



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0009371  
(43) 공개일자 2022년01월24일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/407 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)<br/>A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/407 (2013.01)<br/>A61P 13/12 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7032312</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년03월12일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년10월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/010967</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/184691<br/>국제공개일자 2020년09월17일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>JP-P-2019-044670 2019년03월12일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>각코 호징 쇼와 다이가쿠<br/>일본 142-8555 도쿄 시나가와쿠 하타노다이 1-5-8<br/>티엠에스 씨오. 엘티디.<br/>일본 1830023 도쿄 후쿠시 미야마치 1-23-3-5 에프</p> <p>(72) 발명자<br/>시바타, 케이타<br/>일본 1428555 도쿄 시나가와쿠 하타노다이 1-5-8<br/>각코 호징 쇼와 다이가쿠 스쿨 오브 파마시 디비전<br/>오브 파마콜로지 디파트먼트 오브 파마콜로지<br/>특시콜로지 앤드 테라퓨틱스 내<br/>시노우치, 료스케<br/>일본 1428555 도쿄 시나가와쿠 하타노다이 1-5-8<br/>각코 호징 쇼와 다이가쿠 스쿨 오브 파마시 디비전<br/>오브 파마콜로지 디파트먼트 오브 파마콜로지<br/>특시콜로지 앤드 테라퓨틱스 내<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인 광장리앤코</p> |
|---|--|

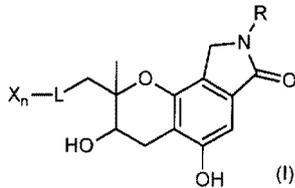
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 약제 및 이 약제를 이용하여 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법

(57) 요약

식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하는, 당뇨병 합병증에 사용되는 약제:

[식 1]



(52) CPC특허분류

**A61P 25/00** (2018.01)

(72) 발명자

**하시모토, 테루마사**

일본 1428555 도쿄 시나가와쿠 하타노다이 1-5-8  
각코 호징 쇼와 다이가쿠 스쿨 오브 파마시 디비전  
오브 파마콜로지 디파트먼트 오브 파마콜로지 특시  
콜로지 앤드 테라퓨틱스 내

**노베, 코지**

일본 1428555 도쿄 시나가와쿠 하타노다이 1-5-8  
각코 호징 쇼와 다이가쿠 스쿨 오브 파마시 디비전  
오브 파마콜로지 디파트먼트 오브 파마콜로지 특시  
콜로지 앤드 테라퓨틱스 내

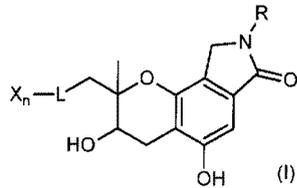
명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하는, 당뇨병 합병증에 사용되는 약제:

[식 1]

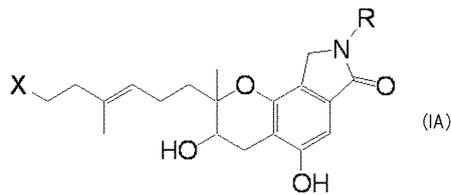


여기서, 식 (I)에서, L은 4 내지 10 탄소 지방족 탄화수소 기를 나타내고, X는 히드록시 기 또는 카르복실 기를 나타내고, n은 0 내지 2의 정수를 나타내고, R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타냄.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 식 (IA)로 표시되는 화합물인 약제:

[식 2]

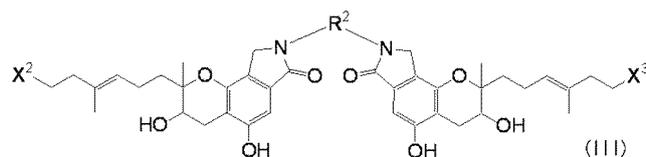
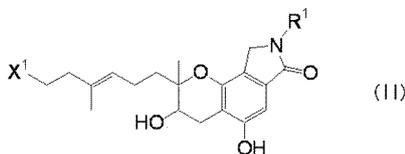


식 (IA) 중, X는  $-CHY-C(CH_3)_2Z$ 이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하고, R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타냄.

청구항 3

제1 항 또는 제2 항에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 식 (II) 또는 식 (III)로 표시되는 약제:

[식 3]



식 (II) 또는 식 (III) 중,  $X^1$ ,  $X^2$ , 및  $X^3$ 는 각각 독립적으로  $-CHY-C(CH_3)_2Z$ 이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하고,  $R^1$ 은 하기 (A)로부터 (D)의 어느 하나를 나타냄:

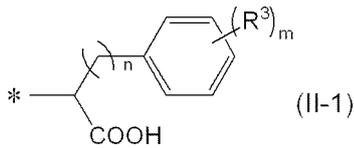
(A) 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 및 천연 아미노산 및 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실 기를 수소 원자, 히드록시 기 또는 히드록시메틸 기로 치환한 화합물로 이루어지는 군

으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 1 개의 아미노 기를 제거한 잔기(단,  $-(CH_2)_2-OH$ 는 제외)

(B) 카르복실 기, 히드록시 기, 술폰산 기 및 제2 아미노 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 치환 기로서 또는 치환 기의 일부로서 갖는 방향족 기, 또는 제2 아미노 기를 포함하면서 질소 원자를 임의로 포함하는 방향족 기

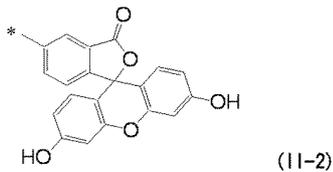
(C) 하기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기(식 중,  $R^3$ 는 각각 독립적으로, 임의로 치환 기이고, 존재하는 경우는 히드록시 기, 카르복실 기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬 기를 나타내고,  $n$ 는 0 또는 1의 정수를 나타내고,  $m$ 는 0 내지 5의 정수를 나타내고, \*는 결합 부위를 나타냄.)

[식 4]



(D)  $-L^1-L^2-R^4$ -로 표시되는 치환 기(식 중,  $L^1$ 는 카르복실 기를 갖는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 기인 연결 기를 나타내고,  $L^2$ 는  $-NH-C(=O)-$  또는  $-NH-C(=S)-NH-$ 로 표시되는 연결 기를 나타내고,  $R^4$ 는 탄소수 1 내지 3의 알킬옥시 기를 갖는 9-플루오레닐알킬옥시 기 또는 하기 식 (II-2)로 표시되는 다복소환기(식 (II-2) 중, \*는 결합 부위를 나타냄.):

[식 5]

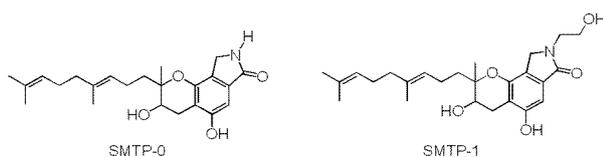


$R^2$ 은 두 개의 아미노 기를 갖는 천연 아미노산, 두 개의 아미노 기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체, 두 개의 아미노 기를 갖는 천연 아미노산 및 두 개의 아미노 기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실 기를 수소 원자, 히드록시 기 또는 히드록시메틸 기로 치환한 화합물,  $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_n-NH_2$  ( $n$ 는 0 내지 9의 정수), 및  $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_m-S_p-(CH_2)_q-CH(COOH)-NH_2$  ( $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 각각 독립적으로 0 내지 9의 정수)로 표시되는 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 두 개의 아미노 기를 제거한 잔기를 나타냄.

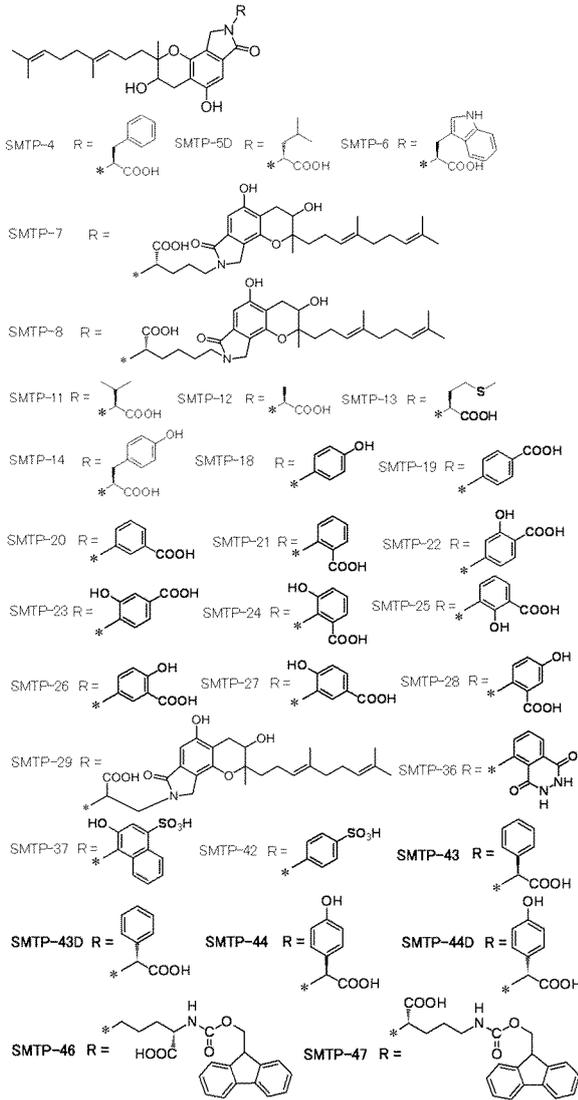
#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 SMTP-0, 하기 SMTP-1, 하기 SMTP-4, 하기 SMTP-5D, 하기 SMTP-6, 하기 SMTP-7, 하기 SMTP-8, 하기 SMTP-11 내지 14, 하기 SMTP-18 내지 29, 하기 SMTP-36, 하기 SMTP-37, 하기 SMTP-42, 하기 SMTP-43, 하기 SMTP-43D, 하기 SMTP-44, 하기 SMTP-44D, 하기 SMTP-46 및 하기 SMTP-47로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 약제:

[식 6]



[식 7]



식 중, \* 는 결합 부위를 나타냄.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 여기서 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 상기 SMTP-44D를 포함하는 약제.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 여기서 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 상기 SMTP-27을 포함하는 약제.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병 합병증이 당뇨병성 신경 장애인 약제.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 다발신경장애인 약제.

**청구항 9**

제7항에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 단일신경장애인 약제.

**청구항 10**

제7항 내지 제9항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 2형 당뇨병에 의한 신경 장애인 약제.

**청구항 11**

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병 합병증이 당뇨병성 신장병인 약제.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신장병이 당뇨병성 신증인 약제.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신증은

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 조건을 만족시키는 병증인 약제:

eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 중 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 미만,

eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 중 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 이상, 및

eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 미만.

**청구항 14**

제11항 내지 제13항 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신장병이 2형 당뇨병에 의한 신증인 약제.

**청구항 15**

당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 유효한 양의 제1항 내지 제14항의 어느 하나에 기재된 약제를, 당뇨병 합병증을 갖는 또는 당뇨병 합병증을 발증하는 리스크를 갖는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에 있어서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 유효한 양이 성인 1회당 0.001 mg/kg 체중 내지 200 mg/kg 체중인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은 약제 및 이 약제를 이용하여 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 췌장 β 세포에서 생산되는 호르몬인 인슐린은 혈액 속의 포도당 농도 ("혈당"이라고도 한다.)가 상승할 때, 근육, 간, 지방 등의 세포에 의한 혈중 포도당의 유입 등을 촉진시킴으로써 혈액의 혈당을 일정 농도로 조정하고 있다. 당뇨병은 체내에서 인슐린 분비량의 부족에 기인하여 또는 인슐린에 대한 세포의 감수성의 저하에 기인하여 혈액의 혈당을 저하시키는 기구에 문제가 발생하는 병태이다.

[0003] 혈액의 혈당이 높은 상태 ("고혈당 상태"라고도 한다.)가 오는 경우, 신장, 망막, 신경 등의 세소 혈관의 장애, 또는 동맥 경화 등이 더욱 촉진되어, 심근 경색, 뇌경색, 다리의 말초 혈관 질환 등의 대혈관 질환을 발병시키는 것 (소위 당뇨병의 합병증)이 알려져 있다.

[0004] 당뇨병의 치료는 일반적으로 혈액 중 혈당치를 낮추는 것을 중심으로 이루어지고, 예를 들어 인슐린 주사 또는 인슐린 분비 촉진제, 인슐린 저항성 개선제, α- 글루코시다제 억제제 등의 혈당 강하제가 치료법으로 널리 적용되고 있다.

[0005] 한편, SMTP (스타키보트리스 마이크로스포라 (*Stachybotrys microspora*) 트리프레닐페놀) 화합물은 사상균이 생산하는 트리프레닐페놀 골격을 갖는 화합물의 일종이며, JP 2004-224737 A, JP 2004-224738 A 및 WO

2007/111203 호에 따르면, 혈전 용해 촉진 작용과 혈관 신생 억제 작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 혈전 용해 촉진 작용에 관해서는, FEBS Letter 1997; 418:58-62에 의하면, SMTP 화합물이 플라스미노겐의 컨포메이션 변화를 이끈다. 그 결과, SMTP 화합물은 플라스미노겐의 T-PA에 대한 감수성과 플라스미노겐의 혈전 등의 결합을 증가시켜 혈전의 용해를 촉진하는 작용 기전이 시사되고 있다. 또한 J Biol Chem 2014; 289: 35826-35838에 따르면 SMTP 화합물은 우수한 항염증 작용을 보여주었다.

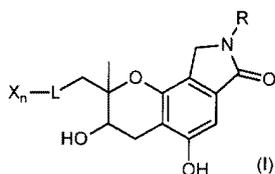
**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0006] **발명의 요약**
- [0007] 고혈당의 지속에 따라 혈관 상해가 발생하고 그것이 원인으로 되어 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 신장병 (DKD), 당뇨병 망막증 등의 고혈당 상태에 기인한 다양한 합병증이 생길 수 있다고 알려져 있다. 당뇨병 신장병의 일례로서 당뇨병 신증 (DN)을 들 수 있다. 당뇨병 합병증 중에서도 예를 들어, 당뇨병성 신경병증은 발병 빈도가 높고, 당뇨병 발병 후 초기부터 발병하고 다양한 임상 현상을 나타낸다. 또한 진행된 당뇨병성 신경 장애는 환자의 삶의 질 (QOL)을 저하시킴과 동시에 자율 신경 장애를 가진 환자에서는 사망률이 높은 등 예후에 영향을 준다. 또한, 예를 들어 당뇨병성 신장병은 증상이 진행되면 투석이나 신장 이식 등의 치료가 필요하다. 이 때문에 당뇨병 합병증에 대한 약물 치료방법 또는 예방하는 방법에 대한 추가 개발이 요구되고 있다.
- [0008] JP 2004-224737 A, JP 2004-224738 A, WO 2007-040082, WO 2007/111203, FEBS Letter 1997; 418:58-62, 및 J Biol Chem 2014; 289:35826-35838은 식 (I)로 표시되는 화합물의 당뇨병 합병증에 미치는 영향에 대한 자세한 내용은 기재도 시사도 없다.
- [0009] 본 발명자들이 검토한 결과, 식 (I)로 표시되는 화합물이 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 등의 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방의 효과를 가지고 있음을 발견했다.
- [0010] 당뇨병성 신경 장애는 당뇨병 합병증 중에서도 고도로 생기는 합병증의 하나이다. 그 발병 기전의 자세한 것은 불명이지만, 고혈당 상태에 의해 체내의 소르비톨의 축적, 영양 물질의 부족, 또한 이와 관련된 혈류 장애 등이 그 원인이 될 수 있다고 제안하고 있다. 상기 효과가 얻어지는 이유는 불분명하지만, 식 (I)로 표시되는 화합물이 혈액 순환 장애를 개선하여 당뇨병성 신경 장애 등 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 뛰어나다고 본 발명자들은 추측하고 있다.
- [0011] 당뇨병 신장병도 당뇨병 합병증 중 고도로 생기는 합병증의 하나이다. 그 발병 기전의 자세한 것은 불명이지만, 고혈당 상태에 따라 세뇨관이 손상을 받거나 신장의 사구체의 섬세한 혈관이 손상 노폐물을 여과할 수 없게 되기 때문이라고 시사되어 있다. 상기 효과를 얻을 수 이유는 불분명하지만, 식 (I)로 표시되는 화합물이 혈관 장애를 개선하여 당뇨병 신장병 등의 당뇨 합병증의 치료 또는 예방에 우수하다고 본 발명자들은 추측하고 있다.
- [0012] 본 발명에 따른 실시형태에 따라 해결되는 문제는 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 등의 당뇨 합병증에 대한 치료 또는 예방 효과가 뛰어난 약제 및 식 (I)로 표시되는 화합물의 의약으로의 신규 용도를 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0013] 상기 과제를 해결하기 위한 수단은 다음의 형태를 포함한다.
- [0014] <1> 하기 식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하는, 당뇨병 합병증에 사용되는 약제:
- [0015] [식 1]

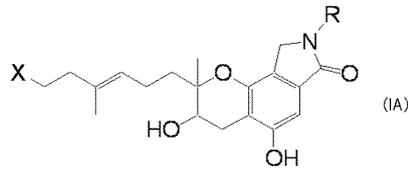


- [0016]
- [0017] 여기서, 식 (I)에서, L은 4 내지 10 탄소 지방족 탄화수소 기를 나타내고, X는 히드록시 기 또는 카르복실 기를

나타내고, n은 0 내지 2의 정수를 나타내고, R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타낸다.

[0018] <2> <1>에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 식 (IA)로 표시되는 화합물인 약제:

[0019] [식 2]

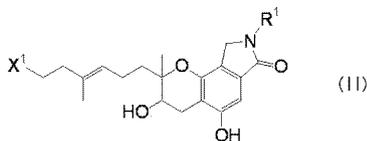


[0020]

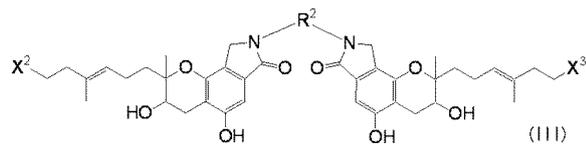
[0021] 식 (IA) 중, X는 -CHY-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Z이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하고, R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타낸다.

[0022] <3> <1> 또는 <2>에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 식 (II) 또는 식 (III)로 표시되는 화합물인 약제:

[0023] [식 3]



[0024]



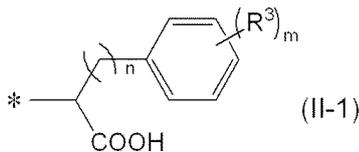
[0025] 식 (II) 또는 식 (III) 중, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, 및 X<sup>3</sup>는 각각 독립적으로 -CHY-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Z이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하고, R<sup>1</sup>은 하기 (A)로부터 (D)의 어느 하나를 나타낸다:

[0026] (A) 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 및 천연 아미노산 및 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실 기를 수소 원자, 히드록시 기 또는 히드록시메틸 기로 치환한 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 1 개의 아미노 기를 제거한 잔기(단, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH는 제외)

[0027] (B) 카르복실 기, 히드록시 기, 술폰산 기 및 제2 아미노 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 치환 기로서 또는 치환 기의 일부로서 갖는 방향족 기, 또는 제2 아미노 기를 포함하면서 질소 원자를 임의로 포함하는 방향족 기

[0028] (C) 하기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기(식 중, R<sup>3</sup>는 각각 독립적으로, 임의로 치환 기이고, 존재하는 경우는 히드록시 기, 카르복실 기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬 기를 나타내고, n은 0 또는 1의 정수를 나타내고, m은 0 내지 5의 정수를 나타내고, \*는 결합 부위를 나타낸다.)

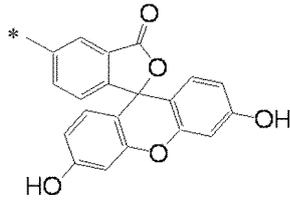
[0029] [식 4]



[0030]

[0031] (D) -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>-로 표시되는 치환 기(식 중, L<sup>1</sup>는 카르복실 기를 갖는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 기인 연결 기를 나타내고, L<sup>2</sup>는 -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=S)-NH-로 표시되는 연결 기를 나타내고, R<sup>4</sup>는 탄소수 1 내지 3의 알킬옥시 기를 갖는 9-플루오레닐알킬옥시 기 또는 하기 식 (II-2)로 표시되는 다복소환기(식 (II-2) 중, \*는 결합 부위를 나타낸다.):

[0032] [식 5]



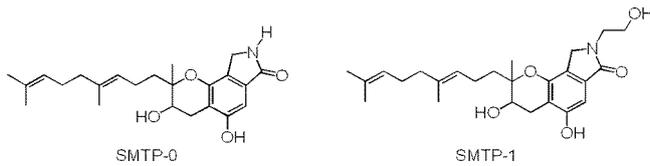
(11-2)

[0033]

[0034] R<sup>2</sup>은 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산, 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체, 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산 및 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실기를 수소 원자, 히드록시기 또는 히드록시메틸기로 치환한 화합물, H<sub>2</sub>N-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> (n는 0 내지 9의 정수), 및 H<sub>2</sub>N-CH(COOH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH(COOH)-NH<sub>2</sub> (m, p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 9의 정수)로 표시되는 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 두 개의 아미노기를 제거한 잔기를 나타낸다.

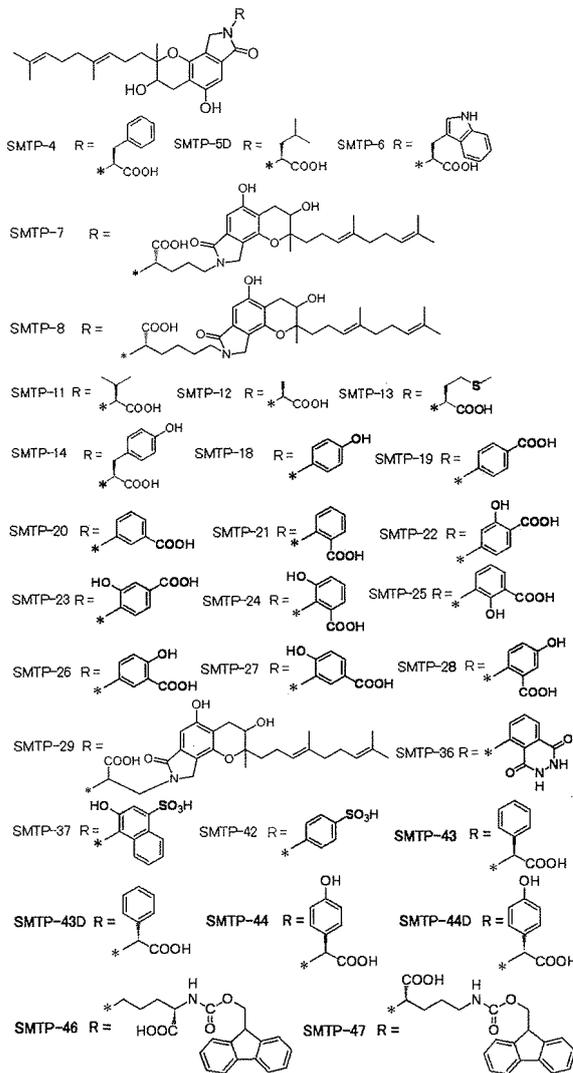
[0035] <4> <1> 내지 <3> 중 어느 하나에 있어서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 하기 SMTP-0, 하기 SMTP-1, 하기 SMTP-4, 하기 SMTP-5D, 하기 SMTP-6, 하기 SMTP-7, 하기 SMTP-8, 하기 SMTP-11 내지 14, 하기 SMTP-18 내지 29, 하기 SMTP-36, 하기 SMTP-37, 하기 SMTP-42, 하기 SMTP-43, 하기 SMTP-43D, 하기 SMTP-44, 하기 SMTP-44D, 하기 SMTP-46 및 하기 SMTP-47로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하는 약제:

[0036] [식 6]



[0037]

[0038] [식 7]



[0039]

[0040] 식 중, \* 는 결합 부위를 나타낸다.

[0041] <5> <4>에 있어서, 여기서 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 상기 SMTP-44D를 포함하는 약제.

[0042] <5> <4>에 있어서, 여기서 상기 식 (I)로 표시되는 화합물이 상기 SMTP-27을 포함하는 약제.

[0043] <7> <1> 내지 <6> 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병 합병증이 당뇨병성 신경 장애인 약제.

[0044] <8> <7>에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 다발신경장애인 약제.

[0045] <9> <7>에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 단일신경장애인 약제.

[0046] <10> <7> 내지 <9> 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신경 장애가 2형 당뇨병에 의한 신경 장애인 약제.

[0047] <11> <1> 내지 <6> 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병 합병증이 당뇨병성 신장병인 약제.

[0048] <12> <11>에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신장병이 당뇨병성 신증인 약제.

[0049] <13> <12>에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신증은

[0050] 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 조건을 만족시키는 병증인 약제:

[0051] eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 중 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 미만,

- [0052] eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 중 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 이상, 및
- [0053] eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 미만.
- [0054] <14> <11> 내지 <13> 중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 당뇨병성 신장병이 2형 당뇨병에 의한 신증인 약제.
- [0055] <15> 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 유효한 양의 1 내지 <14>의 어느 하나에 기재된 약제를, 당뇨병 합병증을 갖는 또는 당뇨병 합병증을 발증하는 리스크를 갖는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에 있어서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0056] <16> <15>에 있어서, 상기 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 유효한 양이 성인 1회당 0.001 mg/kg 체중 내지 200 mg/kg 체중인 방법.
- [0057] <17> 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방의 목적의 상기 식 (I)의 화합물.
- [0058] <18> 당뇨병 합병증의 치료 약 또는 예방약의 제조에 있어서의 상기 식 (I)의 화합물의 용도.

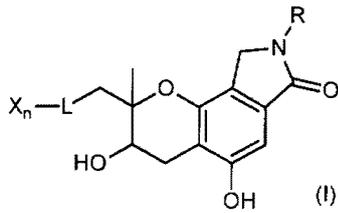
**발명의 효과**

- [0059] 본 개시내용의 실시형태에 의하면, 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 등의 당뇨병 합병증에 대한 치료 또는 예방효과에서 우수한 약제, 및 식 (I)로 표시되는 화합물의 의약으로서의 신규용도를 제공하는 것이 가능하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0060] 다음에서 본 발명의 내용에 대해 상세하게 설명한다. 다음에 설명하는 구성 요건의 설명은 본 발명의 대표적인 실시형태에 따라 이루어질 수 있지만, 본 발명은 이러한 실시형태에 한정되는 것은 아니다.
- [0061] 본 발명에서 단계적으로 기재되어 있는 수치 범위에서 하나의 수치 범위에 기재된 상한값 또는 하한값은 다른 단계적인 기재된 수치 범위의 상한 또는 하한 값으로 대체할 수 있다. 또한, 본 발명에 기재되어 있는 수치 범위에서 그 수치 범위의 상한 또는 하한은 실시예에 표시된 값으로 대체될 수도 있다.
- [0062] 또한, 본 발명에서 약제 등의 조성물의 각 성분의 양은 조성물 중 각 성분에 해당하는 물질이 여러 개 있는 경우 특히 언급되지 않는 한, 조성물 중에 존재하는 해당 여러 물질의 총량을 의미한다.
- [0063] 또한, 본 명세서에서 기 (원자단)의 표기에서 치환 및 무치환을 기재하지 않은 표기는 치환기를 갖지 않는 것과 함께 치환기를 갖는 것도 포함하는 것이다.
- [0064] 또한, 본 명세서의 "공정"의 용어는 별도의 공정 뿐만 아니라 다른 공정과 명확하게 구별할 수 없는 경우에도 그 공정의 소기의 목적이 달성되면 본 용어에 포함된다. 또한, 본 발명에 있어서, "질량 %"과 "중량 %"는 동의어이며, "질량부"와 "중량부"는 동의어이다.
- [0065] 또한, 본 발명에 있어서, 2 이상의 바람직한 실시형태의 조합은 더 바람직한 실시형태이다.
- [0066] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0067] (약제)
- [0068] 본 개시내용의 약제는 상기 식 (I)로 표시되는 화합물을 유효성분으로서 포함하는, 당뇨병 합병증에 사용되는 약제이다.
- [0069] <식 (I)로 표시되는 화합물>
- [0070] 본 개시내용의 약제는 식 (I)로 표시되는 화합물을 함유한다.

[0071] [식 8]



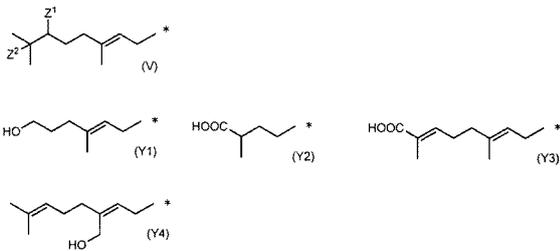
[0072]

[0073] 식 (I)에서, L은 4 내지 10 탄소 지방족 탄화수소 기를 나타내고, X는 히드록시 기 또는 카르복실 기를 나타내고, n 은0 내지 2의 정수를 나타내고, R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타낸다.

[0074] L로 표시되는 탄소수 4 내지 10의 지방족 탄화수소 기는 직쇄상, 분지쇄상 및 환상 중 어느 것일 수도 있다. 또한 불포화 결합을 임의로 포함한다. 이 중에서도 직쇄상 또는 분지쇄상의 불포화 결합을 포함할 수도 있는 지방족 탄화수소 기인 것이 바람직하다.

[0075] 식 (I)에 있어서, -L-X<sub>n</sub>로 표시되는 기는 하기 식 (V), 화학식 (Y1) 내지 (Y4)의 어느 것으로 표시되는 것이 바람직하다.

[0076] [식 9]



[0077]

[0078] 식 (V) 중, Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 히드록시 기, 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성한다. 또한, 화학식 중의 "\*"는 결합 부위를 나타낸다.

[0079] 식 (I)의 R에 있어서의 분자량 1,000 이하의 치환 기로서는 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 등의 당뇨병 합병증에 대한 치료 또는 예방효과의 관점에서부터 분자량 1 이상 800 이하의 치환 기가 바람직하고, 분자량 15 이상 700 이하의 치환 기가 보다 바람직하고, 분자량 15 이상 600 이하의 치환 기가 더욱 바람직하다.

[0080] 식 (I)의 R로서 α-아미노산을 들 수 있다(이 경우, R에 결합하는 질소 원자가 α-아미노산의 α-아미노 기에 해당). α-아미노산은 특히 제한없이, 천연 아미노산일 수도, 비천연 아미노산일 수도 있다. 또한 천연 아미노산에 치환 기가 도입된 아미노산 유도체일 수도 있다. 또한 α-아미노산이 2 이상의 아미노 기를 갖는 경우, 임의의 아미노 기가 제거될 수 있다.

[0081] 이 중에서도 α-아미노산은 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 또는, 히드록시 기, 카르복실 기 및 탄소수 1 내지 5의 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 치환 기를 가질 수 있는 페닐알라닌 또는 페닐글리신인 것이 바람직하고, 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 또는, 히드록시 기, 카르복실 기 및 탄소수 1 내지 5의 알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종의 치환 기를 가질 수 있는 페닐글리신인 것이 보다 바람직하다.

[0082] 또한 본 개시내용에 있어서 "아미노산"은 특히 언급되지 않은 경우는 L이성질체의 아미노산일 수도 있고, D 이성질체의 아미노산일 수도 있다.

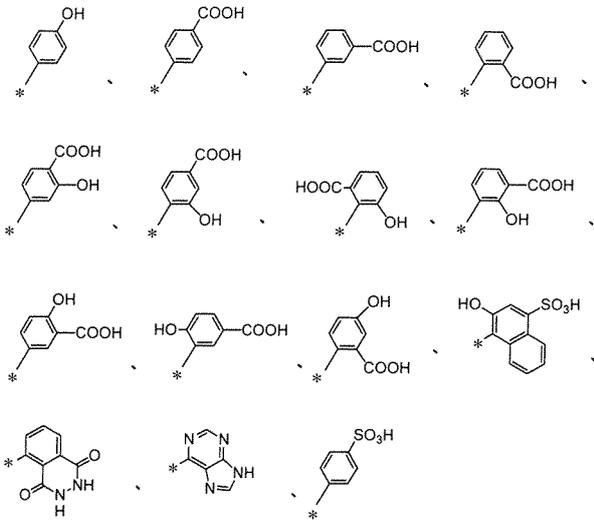
[0083] 천연 아미노산은 천연에 존재할 수 있는 아미노산이면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 글리신, 알라닌, 트레오닌, 발린, 류신, 티로신, 시스테인, 시스틴, 메티오닌, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민, 아르기닌, 리신, 히드록시 리신, 오르니틴, 시트룰린, 호모시스테인, 3,4- 디히드록시 페닐알라닌, 호모시스틴, 디아미노피렐린산, 디아미노프로피온산, 세린, 류신, 페닐알라닌 및 트립토판 등을 들 수 있다.

[0084] 천연 아미노산에 치환기가 도입된 아미노산 유도체의 치환기로는, 예를 들면, 니트로 기, 히드록시기, 탄소수 7 ~ 16의 알킬알킬기, 우레이도 기, 티오우레이도 기, 카르복실기, 플루오레사민에서 수소 원자를 하나 제거하여 구성되는 기 등을 들 수 있다. 상기 아미노산 유도체의 치환기는 가능한 경우에는 추가로 치환기를 가질 수 있다. 치환기를 갖는 치환기는 아미노산 유도체의 치환기와 동일하다.

[0085] 식 (I)의 R로서 아미노 당을 들 수 있다(이 경우, R에 결합하는 질소 원자가 아미노 당의 아미노 기에 해당). 아미노 당은 아미노 기를 적어도 하나 갖는 당유도체라면 특히 제한되지 않는다. 구체적으로는 예를 들어, 글루코사민, 갈락토사민, 만노사민 및 노이라민 산 등을 들 수 있다.

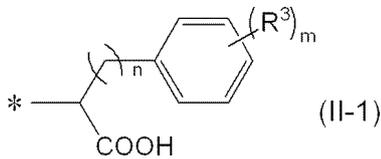
[0086] 식 (I)의 R로서, 카르복실 기, 히드록시기, 술폰산 기 및 제2 아미노 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 치환 기로서 또는 치환 기의 일부로서 갖는 방향족 기, 또는 제2 아미노 기를 포함하면서 질소 원자를 임의로 포함하는 방향족 기를 들 수 있다. 상기 방향족 기로서는 예를 들어, 하기 구조식으로 표시되는 기를 들 수 있다. 각 구조식 중, \*는 결합 부위를 나타낸다.

[0087] [식 10]



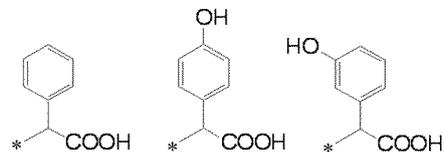
[0088] 식 (I)의 R는 하기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기(식 중 R<sup>3</sup>는 임의로 치환 기이고, 존재하는 경우는 히드록시기, 카르복실 기 및 탄소수 1 내지 5의 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환 기를 나타낸다. n는 0 또는 1의 정수를 나타내고, m는 0 내지 5의 정수를 나타내고, \*는 결합 부위를 나타낸다. 상기 알킬 기는 더욱 치환 기를 가질 수 있고, 치환 기로서는 히드록시기, 알케닐 기, 아미노 기, 카르복실 기, 술폰히드릴 기 등을 들 수 있다.)을 들 수 있다(이 경우, R에 결합하는 질소 원자가 방향족 아미노산의 아미노 기에 해당).

[0090] [식 11]



[0091] 상기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기로서는 예를 들어, 하기 구조식으로 표시되는 기를 들 수 있다. \*는 결합 부위를 나타낸다.

[0093] [식 12]



[0094]

- [0095] 식 (I)의 R로서 복소환 기를 들 수 있다. 복소환 기로서는 헤테로원자를 포함하는 환상 기라면 특히 제한없이, 지방족 복소환 기 및 방향족 복소환 기 중 어느 것일 수도 있다. 또한 헤테로원자로서는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자 등을 들 수 있다.
- [0096] 이 중에서도 식 (I)의 R은 헤테로원자로서 질소 원자를 포함하는 질소-포함 복소환 기인 것이 바람직하다. 푸린, 피리딘, 피리다진, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 및 피라졸론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환 화합물로부터 수소 원자를 하나 제거하여 구성되는 복소환 기인 것이 보다 바람직하다. 푸린, 피리딘 및 피라졸론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 복소환 화합물로부터 수소 원자를 하나 제거하여 구성되는 복소환 기인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 복소환 화합물로부터 수소 원자를 제거하는 부위는 특히 제한되지 않는다. 이 중에서도 복소환 화합물의 탄소 원자에 결합하는 수소 원자가 제거되어 있는 것이 바람직하다.
- [0097] R에 있어서의 복소환 기는 치환 기를 가질 수 있다. 복소환 기에 있어서의 치환 기로서는 예를 들어, 탄소수 1 내지 5의 알킬 기, 탄소수 6 이상 14 이하의 아릴 기, 카르복실 기, 카바모일 기 및 술폰산 기 등을 들 수 있다. 이 중에서도 복소환 기에 있어서의 치환 기는 페닐기 및 카바모일 기로부터 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하다.
- [0098] 복소환 기에 있어서의 치환 기의 수는 특히 제한되지 않지만 0 이상 3 이하인 것이 바람직하다.
- [0099] 식 (I)의 R로서는 탄소수 2 내지 8의 알킬 기를 들 수 있다. 탄소수 2 내지 8의 알킬 기로서는 직쇄상, 분지쇄상 및 환상 중 어느 것일 수도 있다. 이 중에서도 탄소수 2 내지 8의 알킬 기는 직쇄상 또는 분지쇄상인 것이 바람직하고, 직쇄상인 것이 보다 바람직하다. 또한 탄소원자수는 2 내지 6인 것이 바람직하다. 또한, 알킬 기의 탄소원자수에는 알킬 기 상의 치환 기의 탄소원자수는 포함되지 않는다.
- [0100] R에 있어서의 알킬 기는 치환 기를 가질 수 있다. 알킬 기에 있어서의 치환 기로서는 탄소수 1 내지 5의 알킬 기, 탄소수 6 이상 14 이하의 아릴 기, 탄소수 7 이상 16 이하의 아릴알킬 기, 히드록시 기, 카르복실 기, 카바모일 기, 술폰산 기, 아미노 기, 카바모일옥시 기, 우레이도 기, 티오우레이도 기, 알킬 설펜아이드 기, 알킬 디설펜아이드 기, 식 (I)로 표시되는 화합물로부터 R를 제거하여 구성되는 기, 및 플루오레사민으로부터 수소 원자를 하나 제거하여 구성되는 기 등을 들 수 있다. 이 중에서도, 히드록시 기, 카르복실 기, 아미노 기, 카바모일 옥시 기, 탄소수 7 내지 14의 아릴알킬 기, 티오우레이도 기, 식 (I)로 표시되는 화합물로부터 R를 제거하여 구성되는 기, 및 플루오레사민으로부터 수소 원자를 하나 제거하여 구성되는 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하다.
- [0101] 알킬 기에 있어서의 치환 기의 수는 특히 제한되지 않지만 0 이상 3 이하인 것이 바람직하다.
- [0102] 또한 알킬 기에 있어서의 치환 기는 가능한 경우에는 더욱 치환 기를 가질 수 있다. 치환 기가 갖는 치환 기는 알킬 기에 있어서의 치환 기와 동일하다.
- [0103] 식 (I)의 R로서는 아릴 기를 들 수 있다. 아릴 기는 탄소수 6 내지 14의 아릴 기인 것이 바람직하고, 탄소수 6 내지 10의 아릴 기인 것이 보다 바람직하고, 페닐기인 것이 더욱 바람직하다.
- [0104] R에 있어서의 아릴 기는 치환 기를 가질 수 있다. 아릴 기에 있어서의 치환 기로서는 탄소수 1 내지 5의 알킬 기, 탄소수 6 이상 14 이하의 아릴 기, 히드록시 기, 카르복실 기, 술폰산 기, 카바모일 기 및 아릴 카르보닐 기 등을 들 수 있다. 이 중에서도, 히드록시 기, 카르복실 기, 술폰산 기, 카바모일 기 및 아릴카르보닐 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하다.
- [0105] 아릴 기에 있어서의 치환 기의 수는 특히 제한되지 않지만 0 이상 3 이하인 것이 바람직하다.
- [0106] 또한 아릴 기에 있어서의 치환 기는 가능한 경우에는 더욱 치환 기를 가질 수 있다. 치환 기가 갖는 치환 기는 아릴 기에 있어서의 치환 기와 동일하다. 또한 아릴 기에 있어서의 치환 기는 가능한 경우에는 치환 기끼리 결합하여 환상구조를 형성할 수 있다.
- [0107] [식 (I)로 표시되는 화합물의 제조방법]
- [0108] 본 발명에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물은 화학 합성에 의해 얻어질 수도 있고, 사상균, 예를 들어 스타키보트리스 마이크로스포라 (*Stachybotrys microspora*)의 배양물로부터 정제하여 얻어질 수도 있다. 식 (I)로 표시되는 화합물을 사상균의 배양물로부터 정제하여 얻는 방법으로, 예를 들어 스타키보트리스 마이크로스포라 (*Stachybotrys microspora*)의 배양액에 소정의 첨가 유기 아미노 화합물을 첨가했을 때 얻어진 배양물로부터 목적 화합물을 정제하는 것을 포함하는 방법을 들 수 있다. 이러한 방법은 예를 들면, JP 2004-224737 A, JP

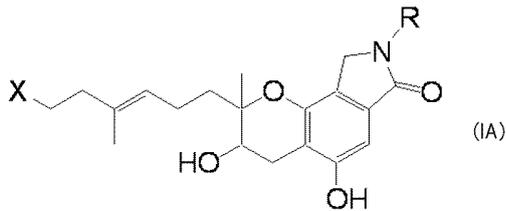
2004-224738 A, WO 2007/111203 등에 기재되어 있다.

[0109] 본 발명에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물은 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 거울상 이성질체끼리 또는 부분입체 이성질체끼리의 혼합물일 수 있다. 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체끼리 또는 부분입체 이성질체끼리의 혼합물은 화학 합성에 의해 얻은 것일 수 있고, 사상균의 배양물로부터 정제하여 얻은 것일 수도 있다. 사상균의 배양물로부터 정제하여 얻는 경우에는 사상균의 배지에 첨가하는 첨가 유기 아미노 화합물 D 이성질체 또는 L 이성질체를 이용하여 각각에 대응하는 이성질체를 얻을 수 있다.

[0110] <식 (IA)로 표시되는 화합물>

[0111] 상기 식 (I)로 표시되는 화합물은 하기 식 (IA)로 표시되는 화합물인 것이 바람직하다.

[0112] [식 13]



[0113]

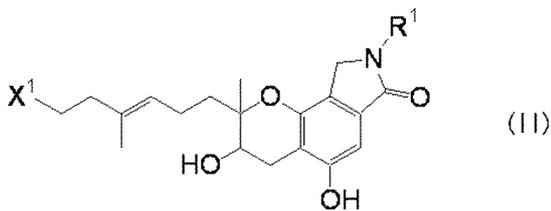
[0114] 식 (IA) 중, X는  $-CHY-C(CH_3)_2Z$ 이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH, 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성한다. R은 수소 원자 또는 분자량 1,000 이하의 치환기를 나타낸다.

[0115] 식 (IA) 중의 R는 식 (I) 중의 R와 동일하고, 바람직한 태양도 동일하다.

[0116] [식 (II)로 표시되는 화합물]

[0117] 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 구체예의 하나는 하기 식 (II)로 표시되는 화합물이다.

[0118] [식 14]



[0119]

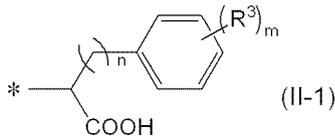
[0120] 식 (II) 중,  $X^1$ 는  $-CHY-C(CH_3)_2Z$ 이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -H 또는 -OH, 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성하고,  $R^1$ 은 하기 (A)로부터 (D)의 어느 하나를 나타낸다:

[0121] (A) 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 및 천연 아미노산 및 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실 기를 수소 원자, 히드록시 기 또는 히드록시메틸 기로 치환한 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 1 개의 아미노 기를 제거한 잔기(단,  $-(CH_2)_2-OH$ 는 제외)

[0122] (B) 카르복실 기, 히드록시 기, 술폰산 기 및 제2 아미노 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 치환 기로서 또는 치환 기의 일부로서 갖는 방향족 기, 또는 제2 아미노 기를 포함하면서 질소 원자를 임의로 포함하는 방향족 기

[0123] (C) 하기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기(식 중,  $R^3$ 는 각각 독립적으로, 임의로 치환 기이고, 존재하는 경우는 히드록시 기, 카르복실 기 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬 기를 나타내고, n는 0 또는 1의 정수를 나타내고, m는 0 내지 5의 정수를 나타내고, \*는 결합 부위를 나타낸다.)

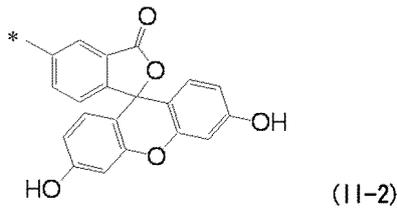
[0124] [식 15]



[0125]

[0126] (D)  $-L^1-L^2-R^4-$ 로 표시되는 치환 기(식 중,  $L^1$ 는 카르복실 기를 갖는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 기인 연결 기를 나타내고,  $L^2$ 는  $-NH-C(=O)-$  또는  $-NH-C(=S)-NH-$ 로 표시되는 연결 기를 나타내고,  $R^4$ 는 탄소수 1 내지 3의 알킬옥시 기를 갖는 9-플루오레닐알킬옥시 기 또는 하기 식 (II-2)로 표시되는 다복소환기(식 (II-2) 중, \*는 결합 부위를 나타낸다.):

[0127] [식 16]



[0128]

[0129] 식 (II)에 있어서,  $R^1$ 가 상기 (A)의 경우의 화합물에 대해 설명한다.

[0130] (A)는 천연 아미노산, 천연 아미노산의 D 이성질체, 및 천연 아미노산 및 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실 기를 수소 원자, 히드록시 기 또는 히드록시메틸 기로 치환한 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 1 개의 아미노 기를 제거한 잔기(단,  $-(CH_2)_2-OH$ 는 제외)이다.

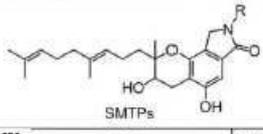
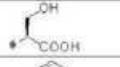
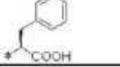
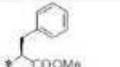
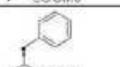
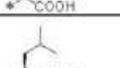
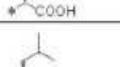
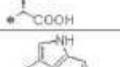
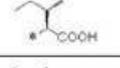
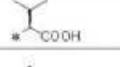
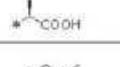
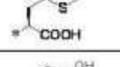
[0131] 아미노산은 천연에 존재할 수 있는 아미노산이면 특별히 제한되지 않고, 예를 들어,  $\alpha$ -아미노산,  $\beta$ -아미노산,  $\gamma$ -아미노산 및  $\delta$ -아미노산 등이 있다. 이러한 아미노산은 천연에서 얻어질 수도 있고, 또는 인위적으로 유기 합성 등의 방법에 의해 얻어질 수도 있다.

[0132] 예를 들어,  $\alpha$ -아미노산으로서, 글리신, 알라닌, 트레오닌, 발린, 류신, 티로신, 시스테인, 시스틴, 메티오닌, 히스티딘, 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민, 아르기닌, 리신, 히드록시 리신, 오르니틴, 시트룰린, 호모시스테인, 3,4- 디히드록시 페닐알라닌, 호모시스틴, 디아미노피멜린산, 디아미노프로피온산, 세린, 류신, 페닐알라닌 및 트립토판 등을 들 수 있다.  $\beta$ - 아미노산으로  $\beta$ - 알라닌 등을 들 수 있다.  $\gamma$ - 아미노산으로,  $\gamma$ - 아미노부티르산 및 카르니틴 등을 들 수 있다.  $\delta$ - 아미노산으로, 5- 아미노레블린산 및 5- 아미노발레르산 등을 들 수 있다.

[0133] 상기 천연 아미노산 또는 천연 아미노산의 D 이성질체에 적어도 하나의 카르복시기를 수소 원자, 히드록시기 또는 히드록시메틸기로 치환한 화합물로서, 예를 들면 아미노 알코올 및 아민을 들 수 있다. 이러한 아미노 알코올로, 예를 들면 2- 아미노 에탄올 등을 들 수 있다.

[0134] 식 (II)에서  $R^1$ 이 상기 (A)의 경우 화합물의 구체적인 예로는 하기 표 1에 나타내는 화합물을 들 수 있다. 또한, 표 중 "첨가 유기 아미노 화합물"은 화합물을 스타키보트리스 마이크로스포라 (*Stachybotrys microspora*)의 배양물에 소정의 첨가 유기 아미노 화합물을 첨가했을 때 얻어진 배양물로부터 정제하여 얻는 경우에 이용하는 그 첨가 유기 아미노 화합물을 나타낸다 (이하 동일). 표 중 \*는 결합 부위를 나타낸다 (이하 동일).

[0135] [표 1]

화합물 번호	Mol. Wt.	R =	첨가 유기 아미노 화합물
			
SMTP-3	473.6		L-세린
SMTP-4	533.7		L-페닐알라닌
SMTP-4Me	547.7		L-페닐알라닌 메틸 에스테르
SMTP-4D	533.7		D-페닐알라닌
SMTP-5	499.6		L-류신
SMTP-5D	499.6		D-류신
SMTP-6	572.7		L-트립토판
SMTP-6D	572.7		D-트립토판
SMTP-10	499.6		L-이소류신
SMTP-11	485.6		L-발린
SMTP-12	457.6		L-알라신
SMTP-13	517.7		L-메티오닌
SMTP-14	549.7		L-티로신
SMTP-15	542.7		L-아르기닌

[0136]

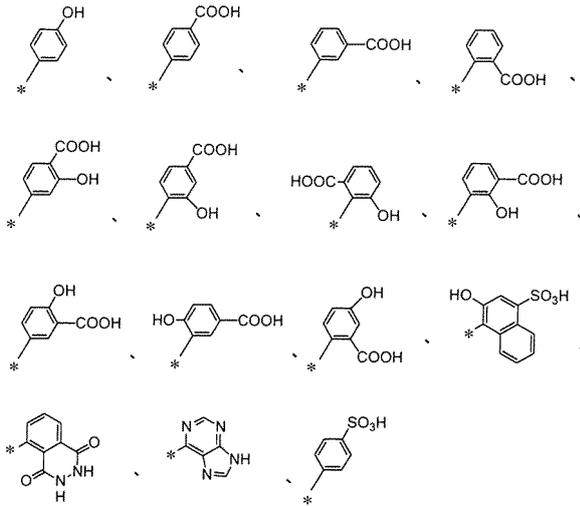
[0137] 상기의 표 1에 나타난 화합물은 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서, 적합하게 사용가능하다.

[0138] 식 (II)에 있어서, R<sup>1</sup>가 상기 (B)의 경우의 화합물에 대해 설명한다.

[0139] 상기 (B)은 카르복실 기, 히드록시 기, 술폰산 기 및 제2 아미노 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 치환 기로서 또는 치환 기의 일부로서 갖는 방향족 기, 또는 제2 아미노 기를 포함하면서 질소 원자를 임의로 포함하는 방향족 기이다.

[0140] 상기 방향족 기로서는 예를 들어, 하기 구조식으로 표시되는 기를 들 수 있다. 각 구조식 중, \*는 결합 부위를 나타낸다.

[0141] [식 17]



[0142]

[0143] 식 (II)에 있어서 R<sup>1</sup>가 상기 (B)의 경우의 화합물의 구체예로서는 하기의 표 2에 나타난 화합물을 들 수 있다.

[0144] [표 2]

화합물 번호	Mol. Wt	R =	첨가 유기 아미노 화합물
 SMTPs			
SMTP-18	477.6		p-아미노페놀
SMTP-19	505.6		p-아미노벤조산
SMTP-20	505.6		m-아미노벤조산
SMTP-21	505.6		o-아미노벤조산
SMTP-22	521.6		4-아미노살리실산
SMTP-23	521.6		4-아미노-3-히드록시벤조산
SMTP-24	521.6		3-히드록시아트라닐산
SMTP-25	521.6		3-아미노살리실산
SMTP-26	521.6		5-아미노살리실산
SMTP-27	521.6		3-아미노-4-히드록시벤조산
SMTP-28	521.6		5-히드록시아트라닐산
SMTP-32	503.6		아데닌 또는 아데노신
SMTP-36	545.3		5-아미노-2,3-디하이드로-1,4-프탈라진디온
SMTP-37	607.7		1-아미노-2-나프톨-4-술폰산
SMTP-42	541.7		p-술폰산

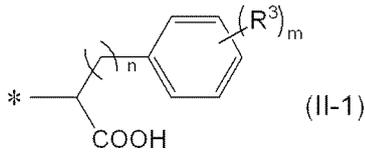
[0145]

[0146] 상기의 표 2에 나타난 화합물은 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서, 적합하게 사용가능하다.

[0147] 식 (II)에 있어서, R<sup>1</sup>가 상기 (C)의 경우의 화합물에 대해 설명한다.

[0148] 상기 (C)은 하기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기(식 중 R<sup>3</sup>는 임의로 치환 기이고, 존재하는 경우는 히드록시 기, 카르복실 기 및 탄소수 1 내지 5의 알킬 기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환 기를 나타낸다; n은 0 또는 1의 정수를 나타내고, m은 0 내지 5의 정수를 나타내고, \*는 결합 부위를 나타낸다; 상기 알킬 기는 추가로 치환 기를 가질 수 있고, 치환 기로서는 히드록시 기, 알케닐 기, 아미노 기, 카르복실 기, 술폰히드릴 기 등을 들 수 있다.) (이 경우, R<sup>1</sup>에 결합하는 질소 원자가 방향족 아미노산의 아미노 기에 해당).

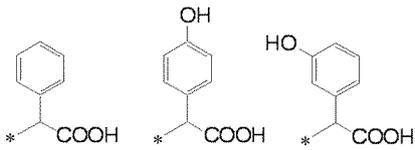
[0149] [식 18]



[0150]

[0151] 상기 식 (II-1)로 표시되는 방향족 아미노산 잔기로서는 예를 들어, 하기 구조식으로 표시되는 기를 들 수 있다. \*는 결합 부위를 나타낸다.

[0152] [식 19]



[0153]

[0154] 식 (II)에 있어서 R<sup>1</sup>가 상기 (C)의 경우의 화합물의 구체예로서는 하기의 표 3에 나타난 화합물을 들 수 있다.

[0155] [표 3]

화합물 번호	Mol. Wt.	R =	첨가 유기 아미노 화합물
SMTp-43	519.6		L-페닐글리신
SMTp-43D	519.6		D-페닐글리신
SMTp-44	535.6		L-4-히드록시 페닐글리신
SMTp-44D	535.6		D-4-히드록시 페닐글리신
SMTp-45-I	535.6		DL-3-히드록시 페닐글리신
SMTp-45-II	535.6		DL-3-히드록시 페닐글리신

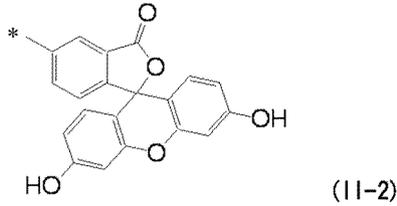
[0156]

[0157] 상기의 표 3에 나타난 화합물은 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서, 적합하게 사용가능하다.

[0158] 식 (II)에 있어서, R<sup>1</sup>가 상기 (D)의 경우의 화합물에 대해 설명한다.

[0159] (D)는 -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>-로 표시되는 치환 기(식 중, L<sup>1</sup>는 카르복실 기를 갖는 탄소수 1 내지 4의 알킬렌 기인 연결 기를 나타내고, L<sup>2</sup>는 -NH-C(=O)- 또는 -NH-C(=S)-NH-로 표시되는 연결 기를 나타내고, R<sup>4</sup>는 탄소수 1 내지 3의 알킬옥시 기를 갖는 9-플루오레닐알킬옥시 기 또는 하기 식 (II-2)로 표시되는 다복소환기(식 (II-2) 중, \*는 결합 부위를 나타낸다.)이다.

[0160] [식 20]



[0161]

[0162] 식 (II)에 있어서 R<sup>1</sup>가 상기 (D)의 경우의 화합물의 구체예로서는 하기의 표 4에 나타난 화합물을 들 수 있다.

[0163] [표 4]

화합물 번호	Mol. Wt.	R =	천가 유기 아미노 화합물
<p>SMTPs</p>			
SMTP-46	722.9		Na-Fmoc-L-오르니틴
SMTP-47	722.9		Nε-Fmoc-L-오르니틴
SMTP-48	890.0		Nε-FITC-L-오르니틴
SMTP-49	890.0		Na-FITC-L-오르니틴

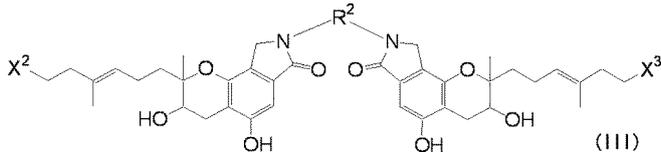
[0164]

[0165] 상기의 표 4에 나타난 화합물은 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서, 적합하게 사용가능하다.

[0166] [식 (III)로 표시되는 화합물]

[0167] 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 구체예의 하나는 하기 식 (III)로 표시되는 화합물이다.

[0168] [식 21]



[0169]

[0170] 식 (III) 중,  $X^2$  및  $X^3$ 는 각각 독립적으로  $-CHY-C(CH_3)_2Z$ 이고, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-H$  또는  $-OH$ , 또는 함께 결합하여 단일 결합을 형성한다.  $R^2$ 은 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산, 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체, 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산 및 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실기를 수소 원자, 히드록시기 또는 히드록시메틸기로 치환한 화합물,  $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_n-NH_2$  ( $n$ 는 0 내지 9의 정수), 및  $H_2N-CH(COOH)-(CH_2)_m-S_p-(CH_2)_q-CH(COOH)-NH_2$  ( $m$ ,  $p$  및  $q$ 는 각각 독립적으로 0 내지 9의 정수)로 표시되는 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아미노 화합물로부터, 두 개의 아미노기를 제거한 잔기를 나타낸다.

[0171] 상기  $n$ 은 0 내지 9의 정수를 나타내고, 바람직하게는 0 내지 6의 정수, 보다 바람직하게는 1 내지 5의 정수, 더욱 바람직하게는 1 내지 4의 정수이다.

[0172] 상기  $m$ 은 0 내지 9의 정수를 나타내고, 바람직하게는 0 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0173] 상기  $p$ 은 0 내지 9의 정수를 나타내고, 바람직하게는 0 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0174] 상기  $q$ 은 0 내지 9의 정수를 나타내고, 바람직하게는 0 내지 4의 정수, 보다 바람직하게는 1 내지 3의 정수, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다.

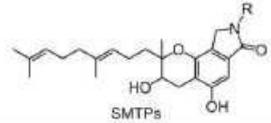
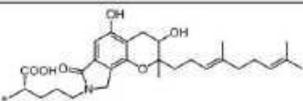
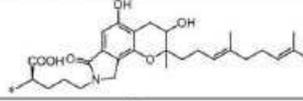
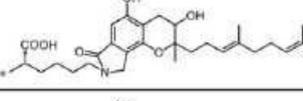
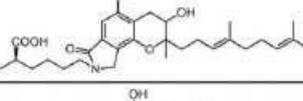
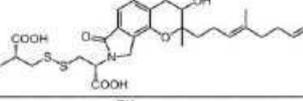
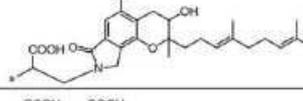
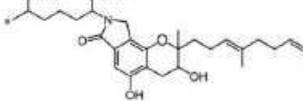
[0175] 상기  $p$ 가 0의 경우,  $m+q$ 으로서는 0 내지 9의 정수가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0 내지 6의 정수, 더욱 바람직하게는 1 내지 5의 정수, 특히 바람직하게는 1 내지 4의 정수이다.

[0176] 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 예는  $\alpha$ -아미노산으로서, 히드록시리신, 시트룰린, 시스틴, 호모시스틴, 디아미노피멜린산, 디아미노프로피온산, 리신 및 오르니틴 등을 포함한다.

[0177] 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산 및 두 개의 아미노기를 갖는 천연 아미노산의 D 이성질체에 있어서 적어도 하나의 카르복실기를 수소 원자, 히드록시기 또는 히드록시메틸기로 치환된 화합물의 예는  $H_2N-(CH_2)_k-NH_2$ 을 포함한다 ( $k$ 는 1 내지 10의 정수, 바람직하게는 1 내지 6의 정수, 보다 바람직하게는 1 내지 4의 정수이다).

[0178] 식 (III)로 표시되는 화합물의 구체예로서는 하기의 표 5에 나타난 화합물을 들 수 있다.

[0179] [표 5]

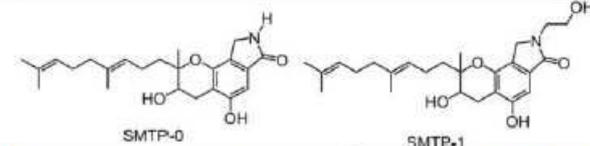
 SMTPs			
화합물 번호	Mol. Wt.	R =	첨가 유기 아미노 화합물
SMTP-7	869.1		L-오르니틴
SMTP-7D	869.1		D-오르니틴
SMTP-8	883.1		L-리신
SMTP-8D	883.1		D-리신
SMTP-9	977.2		D-시스테인
SMTP-29	839.1		DL-2,3-디아미노프로피온산
SMTP-31	925.2		DL-2,6-디아미노프로피온산

[0180]

[0181] 상기의 표 5에 나타난 화합물은 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서 적합하게 사용가능하다.

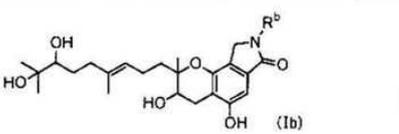
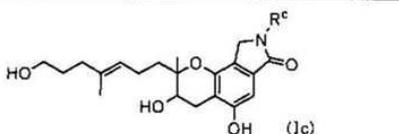
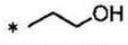
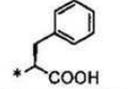
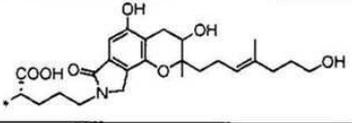
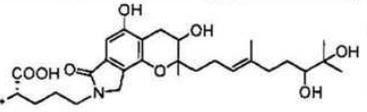
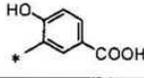
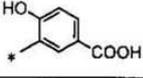
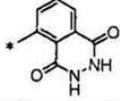
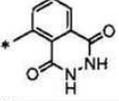
[0182] 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서 (I)로 표시되는 화합물이 하기 식 (II) 또는 식 (III)로 표시되는 화합물인 것이 바람직하다. 상기 식 (II) 또는 (III)로 표시되는 화합물 외에, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물의 구체예로서, 하기의 표 6 내지 표 8에 나타난 화합물을 들 수 있다.

[0183] [표 6]

 SMTP-0                      SMTP-1		
화합물 번호	Mol. Wt.	첨가 유기 아미노 화합물
SMTP-0	385.5	암모늄 클로라이드
SMTP-1	429.6	2-아미노에탄올

[0184]

[0185] [표 7]

 (1b)		 (1c)	
화합물 번호	R <sup>b</sup>	화합물 번호	R <sup>c</sup>
SMTP-0e	*-H	SMTP-0a	*-H
SMTP-2	* 	SMTP-4a	* 
SMTP-4e	* 	SMTP-7a	* 
SMTP-7e	* 	SMTP-21a	* 
SMTP-21e	* 	SMTP-27a	* 
SMTP-27e	* 	SMTP-36a	* 
SMTP-36e	* 	SMTP-43a	* 
SMTP-43e	* 		

[0186]

[0187] [표 8]

<p>(Id)</p>		<p>(Ie)</p>	
화합물번호	R <sup>d</sup>	화합물번호	R <sup>e</sup>
SMTP-0b	*-H	SMTP-0c	*-H
SMTP-4b		SMTP-4c	
SMTP-7b		SMTP-7c	
SMTP-21b		SMTP-21c	
SMTP-27b		SMTP-27c	
SMTP-36b		SMTP-36c	
SMTP-43b		SMTP-43c	

[0188]

[0189] 상기의 표 6 내지 표 8에 나타난 화합물은 약제에 포함되는 식 (I)로 표시되는 화합물로서 적합하게 사용가능하다.

[0190] 상술의 화합물의 중에서도, 식 (I)로 표시되는 화합물은 SMTP-0, SMTP-1, SMTP-4, SMTP-5D, SMTP-6, SMTP-7, SMTP-8, SMTP-11 내지 14, SMTP-18 내지 29, SMTP-36, SMTP-37, SMTP-42, SMTP-43, SMTP-43D, SMTP-44, SMTP-44D, SMTP-46 및 SMTP-47로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나를 포함한다. 전술의 화합물의 중에서도, 식 (I)로 표시되는 화합물로서 SMTP-27 또는 SMTP-44D를 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 식 (I)로 표시되는 화합물로서 SMTP-27 또는 SMTP-44D 중 어느 것을 포함할 수 있고, SMTP-27 및 SMTP-44D 둘 다를 포함할 수도 있다.

[0191] 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물은 유리 형태, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 형태, 또는 용매화물의 형태로 약제에 포함된다. 무기산 또는 유기산이 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 형성에 적합하다. 상기 무기산으로서 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산 등을 들 수 있다. 상기 유기산으로서 구연산, 개미산, 푸마르산, 사과산, 초산, 호박산, 주석산, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산 등을 들 수 있다.

[0192] 또한, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 금속 또는 알칼리토금속을 포함하는 화합물, 염기성 아민 또는 염기성 아미노산도 본 발명에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 형성에 적합하다.

[0193] 또한, 탄소수 1 내지 10 개의 알콜 또는, 카르보산 등, 바람직하게는 메틸 알콜, 에틸알콜, 초산, 또는 프로피온산 등이 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 에스테르의 형성에 적합하다.

[0194] 또한, 물 등이 본 개시내용에 사용되는 식 (I)로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 용매화물의 형성에 적합하다.

[0195] 상술한 SMTP-27 또는 SMTP-44D 등의 식 (I)로 표시되는 화합물의 구체예의 기재는 이들의 염 등의 형태도 포함

하는 것이다.

[0196] <담체 및 첨가제>

[0197] 본 개시내용의 약제의 조제에 사용되는 담체 및 제제용 첨가제의 종류는 특히 제한되지 않는다. 본 개시내용의 약제는 본 개시내용의 식 (I)로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 고체 담체 (예를 들어, 젤라틴 또는 유당), 또는, 액체 담체 (예를 들어, 물, 생리식염수 또는 포도당 물 용액)를 이용하여, 제제화할 수도 있다.

[0198] 본 개시내용의 약제는 의약품 조성물로서 이용할 수도 있다. 본 개시내용의 약제를 포함하는 의약품 조성물에 사용되는 제제용 첨가제의 종류는 특히 제한되지 않는다. 본 개시내용의 약제를 포함하는 의약품 조성물에는 본 개시내용의 식 (I)로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용가능한 고체 담체 (예를 들어, 젤라틴 또는 유당), 또는, 액체 담체 (예를 들어, 물, 생리식염수 또는 포도당 물 용액)를 포함하는 의약품 조성물일 수도 있다.

[0199] <투여량>

[0200] 본 개시내용의 약제는 유효성분으로서 사용하는 화합물의 종류, 및 당뇨병 합병증의 증상도 등에 따라 다르지만, 성인 1회당, 체중 1kg당의 유효량으로서 0.001 mg/kg 내지 200 mg/kg의 투여가 바람직하고, 0.01 mg/kg 내지 60 mg/kg의 투여가 보다 바람직하고, 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg의 투여가 더욱 바람직하다. 투여회수에 특히 제한은 없고, 1회 투여로 이용할 수도 있고, 반복투여로 이용할 수도 있고, 지속 투여로 이용할 수도 있다. 투여간격 및 투여기간은 임상 소견, 영상 소견, 혈액 소견, 병존 질환 또는 병력 등에 따라 당업자가 선택할 수 있다. 또한 본 개시내용에 있어서, 예를 들어 체중 1kg당의 유효량 또는 투여량이 0.001 mg인 때, 그의 유효량 또는 투여량이 "0.001 mg/kg" 또는 "0.001 mg/kg 체중"이라고 나타낼 수 있다.

[0201] 본 발명에 따른 약제를 반복 투여에 사용하는 경우, 환부가 지속적으로 본 발명에 따른 약제에 접촉하는 관점에서 하루 최대 24 시간까지 지속 투여를 행할 수 있다.

[0202] 투여 방법은 특별히 제한되지 않고, 정맥 주사, 피하 주사, 근육 내 투여 또는 경구 투여 등 다양한 투여 경로의 선택이 가능하다. 예를 들어, 각 질병의 급성기의 경우 환자에게 원하는 투여량을 빠르고 안정적으로 투여하는 관점에서 정맥 내 투여, 특히 정맥 주사 또는 정맥 주사를 사용할 수도 있다. 그 때, 예를 들어, 1 회 투여량의 10 %를 급속 주사하고, 1 회 투여량의 90 %를 30 분에서 1 시간에 걸쳐 점적 투여하는 방법을 채용할 수 있다.

[0203] <용도>

[0204] 본 개시내용의 약제는 당뇨병 합병증에 사용되는 약제이다. 본 개시내용의 약제는 후술하는 2 종 이상의 당뇨병 합병증에 사용될 수 있다.

[0205] 당뇨병 합병증으로는 예를 들면, 당뇨병성 신경 장애, 당뇨병성 신장병, 당뇨병 신증, 당뇨병성 망막증, 동맥 경화증, 당뇨병발 병변, 뇌경색 및 심근 경색 등을 들 수 있다.

[0206] 당뇨병 합병증 중에서도, 본 발명에 따른 약물은 당뇨병성 신경 장애 및 당뇨병성 신장병에 적합하게 이용할 수 있다.

[0207] 또한, 상기 당뇨병성 신경 장애로는 다발성 신경 장애 및 단일 신경 장애를 들 수 있다. 다발성 신경 장애로는 감각 신경 장애, 운동 신경 장애 및 자율 신경 장애를 들 수 있지만, 본 발명에 따른 약제는 모든 당뇨병성 신경 장애에 대해서도 바람직하게 사용할 수 있다.

[0208] 또한, 상기 당뇨병 신장병으로는 당뇨병성 신증을 예로 들 수 있다. 본 발명에서 당뇨병성 신증은 혈청 크레아티닌치, 연령, 성별에서 계산되는 환산 사구체 여과율인 eGFR 수치 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 미만, eGFR 수치 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 이상 90 미만이고 소변 알부민 수치 (mg/gCr)가 30 이상과 eGFR 수치 (mL/분/1.73 m<sup>2</sup>)가 30 미만으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 조건을 충족하는 병증일 수 있다. 본 발명에 따른 약제는 모두 당뇨병 신장병에 대해서도 바람직하게 사용할 수 있다. 또한 소변 알부민 수치는 소변 알부민 (g/dL)/크레아티닌 (mg/dL)에 의해 계산할 수 있고, 소변 알부민 양은 면역 비탁법 또는 라텍스 응집법 등을 이용하여 측정할 수 있다. 남성 eGFR 수치는  $194 \times (\text{혈청 크레아티닌치}^{-1.094}) \times (\text{나이}^{-0.287})$ 에서 계산할 수 있다. 여성 eGFR 수치는  $194 \times (\text{혈청 크레아티닌치}^{-1.094}) \times (\text{나이}^{-0.287}) \times 0.739$ 에서 계산할 수 있다. 혈청 크레아티닌치는 LabAssay (상표) Creatinine 등의 시판 키트, 효소법 또는

자페(Jaffe) 법 등을 이용하여 측정할 수 있다.

- [0209] 본 개시내용의 약제는 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용되는 약제일 수도 있지만 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병의 치료 또는 예방에 사용되는 약제인 것이 보다 바람직하다.
- [0210] 본 개시내용에 있어서, "치료"는 증상의 개선 또는 억제일 수 있고, 중증화의 억제 또는 증상의 경감 또는 완화도 이 용어에 포함된다.
- [0211] 본 개시내용에 있어서, "예방"은 발병 억제 발병 위험 감소 또는 발병 지연 등을 의미한다.
- [0212] 본 개시내용에 있어서, 당뇨병 합병증에 사용되는 것은 당뇨병 합병증으로 인한 증상이 발견되는 경우 및 당뇨병 합병증에 의한 증상이 발현하는 것이 예견되는 경우에 사용되는 것을 말한다.
- [0213] 본 발명에 따른 약물은 당뇨병 합병증으로 인한 증상을 치료하기 위 증상의 진행을 억제하거나 위 증상을 완화하기 위해 사용된다. 그러나 본 발명에 따른 약제는 사용 기간 또는 사용시의 증상에 따라 복합적으로 사용되며, 한정적으로 해석되는 것은 아니다.
- [0214] 당뇨병 합병증에 의한 증상이 발견된 경우, 또는 당뇨병 합병증에 의한 증상이 발현하는 것이 예견되는 경우로는 당뇨병 치료 중 또는 치료 후를 들 수 있다. 또한, 요당이 확인되지 않아도 (소위, 요당 음성) 고혈당이 확인되는 경우도 이에 포함된다.
- [0215] 또한 당뇨병 합병증의 가능성이 있으면, 상술한 시기에 제한되지 않고 사용될 수 있다.
- [0216] 본 명세서에서 "고혈당증"은 A 군 중 하나를 충족, B 군을 충족 혹은 A 군 중 하나를 충족하고 B 군을 충족하는 것을 말한다. 또는, C 군을 충족하고 D 군 중 하나를 충족하는 것을 말한다. 또는, E 군 중 2 개를 함께 충족하는 것을 말한다.
- [0217] A 군
- [0218] - 공복시 혈당치가 126 mg/dL 이상
- [0219] - 75 g 경구 당부하 시험 (OGTT)에서 당부하 후 2 시간 혈당이 200 mg/dL 이상
- [0220] - 수시 혈당치가 200 mg/dL 이상
- [0221] B 군
- [0222] - 헤모글로빈 A1c (HbA1c)가 총 헤모글로빈에 대해 6.5 % 이상
- [0223] C 군
- [0224] - 헤모글로빈 A1c (HbA1c)가 총 헤모글로빈에 대해 6.5 % 미만
- [0225] D 군
- [0226] - 공복 혈당이 110 mg/dL ~ 125 mg/dL
- [0227] · 75 g OGTT에서 당부하 후 2 시간 혈당이 140 mg/dL ~ 199 mg/dL
- [0228] E 군
- [0229] - 공복시 혈당이 100 mg/dL ~ 109 mg/dL
- [0230] - HbA1c가 총 헤모글로빈에 대해 5.6 % ~ 5.9 %
- [0231] 또한, 상기 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병에는 1형 당뇨병에 의한 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 및 2형 당뇨병에 의한 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병이 포함된다. 본 개시내용의 약제는 그 중 어느 것에 대해서도 사용가능하지만 2형 당뇨병에 의한 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병에 적합하게 사용가능하다.
- [0232] 본 개시내용의 약제는 당뇨병성 신경 장애 또는 당뇨병성 신장병 이외의 당뇨병 합병증을 발증하고 있는 경우에도, 예방적으로 사용하는 것도 가능하다.
- [0233] 본 발명에 따른 약제는 인간의 사용에 한정되지 않고 사용될 수 있다. 다른 적용 대상으로는 소, 말, 양 등의 가축이나 개, 고양이, 원숭이 등의 동물 등 사람 이외의 동물에 사용될 수 있다.

- [0234] <다른 약물과의 병용>
- [0235] 본 발명에 따른 약제는 단독으로 사용할 수도 있고, 적어도 1 종 이상의 당뇨병 합병증에 사용되는 다른 약물과 함께 사용할 수 있다.
- [0236] 당뇨병 합병증에 사용되는 다른 약제로 혈당을 제어하는 약제, 폴리올 대사 활성의 향진을 억제하는 약제, 비스테로이드성 소염제 (NSAID), 삼환계 항우울제, 항경련제, 항부정맥 약물 또는 신경성 통증 치료제 등의 종래 공지된 당뇨병 합병증에 사용되는 약제를 들 수 있다.
- [0237] 본 발명에 따른 약제와 다른 약제를 병용함으로써 치료 효과를 증강하는 것을 기대할 수 있다. 이 경우, 본 발명에 따른 약물은 다른 약물과 동시에 또는 다른 시간에 이용할 수 있다.
- [0238] 본 개시내용의 약제는 유리 형태, 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르의 형태, 또는 용매화물의 형태로 약제에 포함되는 의약품 조성물일 수 있다.
- [0239] (치료 또는 예방하는 방법)
- [0240] 본 개시내용의 치료 또는 예방하는 방법은 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용되는 약제를 이용한 치료 또는 예방하는 방법인 것이 바람직하다.
- [0241] 본 개시내용의 치료 또는 예방하는 방법은 치료 또는 예방에 유효한 양의 본 개시내용의 약제를, 당뇨병 합병증을 갖는 또는 당뇨병 합병증을 발증하는 리스크를 갖는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상에 있어서의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0242] 본 개시내용의 치료방법 또는 예방방법에 의해, 예를 들어, 당뇨병 합병증의 증증화의 억제, 증상의 경감 또는 완화, 또는, 당뇨병 합병증의 발증의 억제, 발증 리스크의 저감 또는 발증의 지연이라고 하는 효과가 얻어진다.
- [0243] 본 개시내용의 치료방법 또는 예방방법에 있어서의 본 개시내용의 약제의 투여량, 투여간격, 투여기간, 투여방법 등의 태양은 상술의 본 개시내용의 약제에 있어서의 이들의 태양과 동일하다.
- [0244] 본 개시내용의 치료방법 또는 예방방법은 상기 당뇨병 합병증 중 어느 것에도 적용가능하다.
- [0245] (화합물)
- [0246] 본 개시내용의 다른 하나의 태양은 당뇨병 합병증의 치료 또는 예방에 사용되는 약제인 것이 바람직하고, 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 목적의 상기 식 (I)에 의해 표시되는 상술의 화합물이다. 또한 본 개시내용의 다른 하나의 태양은 당뇨병 합병증의 치료 약 또는 예방약의 제조에 있어서의 상기 식 (I)의 화합물의 용도이다.
- [0247] 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하기 위한 용도 등 자세한 내용은 위의 당뇨병 합병증을 치료 또는 예방하는 방법과 동일하며, 바람직한 태양도 동일하다.
- [0248] **실시예**
- [0249] 다음에 본 발명의 실시예에 대하여 설명하지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 별도로 명시하지 않는 한, "%"는 질량 기준이다.
- [0250] <SMTP-27, SMTP-44D, 에다라본, 프레가발린 및 메트포르민 제조>
- [0251] SMTP-27 또는 SMTP-44D의 제조는 일본 특허 공개 2004-224738 호 공보에 기재된 방법을 사용했다. 스타키보트리스 마이크로스포라 (*stachybotrys microspora*) IF030018 균주의 배지에 대한 첨가 유기 아미노 화합물로서 3-아미노-4-히드록시벤조산 또는 D-4-히드록시페닐글리신을 첨가한 경우에 얻어지는 배양물을 정제하여 SMTP-27 또는 SMTP-44D를 얻었다. 정제하여 얻은 SMTP-27 또는 SMTP-44D의 건조 고체에 0.3N (0.3mol/L) NaOH 수용액 및 식염수 (물에 0.9 %의 NaCl)을 첨가하여 50 mg/mL 용액을 제조했다. 그 후 0.3N (0.3mol/L) HCl 수용액과 식염수를 사용하여 SMTP-27 또는 SMTP-44D의 농도가 10 mg/mL, pH가 약 알칼리성이 되도록 조정하고 여과 멸균을 실시하고, 이를 소분하여 -30 °C에서 동결 보존했다. SMTP-27 또는 SMTP-44D는 필요한 경우 생리 식염수로 희석하여 사용했다.
- [0252] 동결 보존한 SMTP-27 또는 SMTP-44D를 시험 직전에 생리 식염수에 1 mg/mL에 용해시켰다.
- [0253] 에다라본 (상품명: Radicut, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)는 1.5 mg/mL의 원액을 사용했다. 프레가발린 (상품명: Lyrica OD 정 25 mg, Pfizer Japan Inc.)은 25 mg 정제를 사용했다. 메트포르민 (Wako Pure

Chemical Industries, Ltd.)는 원료 분말을 이용했다. 상기 약제는 필요에 따라 생리 식염수로 조제 및 희석했다.

- [0254] (실시에 1: 당뇨병성 신경 장애 모델 동물을 이용한 시험)
- [0255] <당뇨병성 신경 장애 동물 모델의 제작>
- [0256] 9 주령의 C57BL/6J 수컷 마우스를 구입하고 동물 시설에 1 주일 순화시켰다. 10 주령의 마우스에 스트렙토조신 (streptozotocin; STZ)을 복강 내에 200 mg/kg 피하 주사하여 스트렙토조신 유발 당뇨병 마우스를 제작했다 (이하, "STZ 투여 0 주"라고도 한다.). 스트렙토조신 투여 1 주 후, 마우스의 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 자기 혈당 측정 장치 (제품명: Medisafe (등록 상표) Mini GR-102, Terumo (Co) 제조)를 이용하여 혈당 (BS)을 측정했다. 혈당이 400 mg/dL 이상인 마우스를 당뇨병 마우스로 했다.
- [0257] 또한 스트렙토조신 (STZ) 투여 날짜를 0 주째로 설정했다.
- [0258] <<비-당뇨병 마우스의 제작>>
- [0259] 1 주일 순화시킨 10 주령의 C57BL/6J 수컷 마우스에 식염수를 복강 내에 200 mg/kg 피하 주사하여 투여했다. 그 외에는 당뇨병 마우스와 동일하게 하여, 비-당뇨병 마우스를 제작했다.
- [0260] <<약제 투여>>
- [0261] 상기에서 제작한 당뇨병 마우스를 STZ 군, SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군, SMTP-44D (3 mg/kg) 군, SMTP-44D (30 mg/kg) 군, 에다라본 (에다라본) 군 및 프레가발린 (프레가발린) 군으로서 1 군당 12 마리씩 무작위로 할당했다. 또한, 비-당뇨병 쥐 12 마리를 대조군으로 했다. 또한, 이하에서 "SMTP-44D 군"은 SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군, SMTP-44D (3 mg/kg) 군 및 SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 3 군을 포괄한 것을 의미한다.
- [0262] SMTP-44D 군, 에다라본 군 및 프레가발린 군은 STZ 투여 후 1 주째의 다음날부터 4 주까지 SMTP-44D (각각 0.3 mg/kg, 3 mg/kg 또는 30 mg/kg 투여 양), 에다라본 (10 mg/kg 투여량), 또는 프레가발린 (10 mg/kg 투여 양)을 1 일 1 회, 3 주 연속 복강 투여했다.
- [0263] STZ 군은 생리 식염수를 1 일 1 회, STZ 투여 후 1 주째의 다음날부터 4 주까지 3 주 연속 복강 투여했다. 대조군은 생리 식염수를 1 일 1 회, STZ 군의 생리 식염수 투여와 같은 시기에 3 주 연속 복강 투여했다.
- [0264] 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스는 스트렙토조신 (STZ) 투여 날짜를 0 주째로, 0 주부터 4 주까지 1 주일마다 (즉, 총 5 회)에 다음의 측정을 실시했다. 통각 검사로서, 아래의 본 프레이 시험(von Frey test) 및, 핫 플레이트 시험(hot plate test)를 실시해, 뒷발바닥 혈류량, 체중 (BW) 및 상기 자기 혈당 측정 장치를 이용한 혈당 (BS)의 측정을 실시했다. 또한 예를 들어 0 주째는 0 일째를 나타낸다. 즉, 0 일째, 7 일째, 14 일째, 21 일째, 28 일째에 측정했다.
- [0265] 체중 (BW)과 혈당 (BS)의 측정 결과는 표 9에 기재했다.
- [0266] 또한 4 주째의 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스는 좌골 신경 혈류량, 좌골 신경 전도 속도, 좌골 신경중의 미엘린의 두께와 G-비율, 산화 스트레스 (말론디알데히드; MDA), 및 염증성 사이토카인 (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  및 IL-6)를 측정했다.
- [0267] <평가>
- [0268] [본 프레이 시험: 기계적 자극의 평가]
- [0269] 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스를 각 격자 모양의 상자에 넣어 1 시간 순화시켰다. 순화 후 Dynamic Planter Aesthesiometer (촉각계) (UGO BASILE Inc. 제조)를 이용하여 마우스의 뒷다리에 1 g/s (즉, 가력의 증가가 초당 1 g)의 자극을 주어 자극을 시작하고 마우스가 다리를 집어넣기까지의 기계적 역치 (g)를 측정했다. 양발에 각각 3 분 이상의 간격을 두고 3 회 실시했다. 1 마리의 마우스에 대해 3 회 기계적 역치 (g)의 평균을 계산한 후 각 군에서 12 마리의 쥐의 평균 값을 구했다.
- [0270] 측정 결과는 표 10에 기재했다.
- [0271] [핫 플레이트 시험: 열 자극의 평가]
- [0272] 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스를 각 격자 모양의 상자에 넣어 30 분간 정치시켰다. 정치한 후 49 °C에서 50 °C로 유지한 EC 핫 플레이트 (모델 번호; EC1200)에 아크릴 접시 (직

경; 20cm, 높이 (즉, 아크릴 원반의 두께); 25cm)을 설치하고, 아크릴 접시에 마우스를 넣었다. EC 핫 플레이트 위에 마우스를 착지한 후 측정을 시작했다. 마우스 착지 후 마우스가 점프 또는 뒷다리를 뛸 동작을 할 때까지의 시간을 열 임계 값 (초; s)로 평가했다.

- [0273] 또한, 마우스의 발 바닥의 화상을 방지하기 위해, 측정 시작 후 30 초에서 측정을 종료했다. 측정은 30 분 간격으로 3 회 실시했다. 1 마리의 마우스에 대해 3 회 열 임계 값 (초; s)의 평균을 계산한 후 각 군에서 12 마리의 쥐의 평균 값을 구했다.
- [0274] 측정 결과는 표 10에 기재했다.
- [0275] [뒷발바닥 혈류량 측정]
- [0276] 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조 군의 마우스를 이소플루레인 마취에서 Full-Field Laser Perfusion Imager를 이용하여 뒷발바닥 혈류량 (Perfusion Unit; PU)을 측정했다.
- [0277] 측정 결과는 표 10에 기재했다.
- [0278] [좌골 신경 혈류량 및 좌골 신경 전도 속도 측정]
- [0279] 4 주째 상기 STZ 군, SMTP-44D 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스를 이소플루레인 마취하에, 좌골 신경을 노출한 다음 Full-Field Laser Perfusion Imager를 이용하여 좌골 신경 혈류 (Perfusion Unit; PU)을 측정했다.
- [0280] 좌골 신경 혈류를 측정된 후 PowerLab에서 전압을 출력하고, ER-1 Extracellular Amplifier을 통해 바늘 전극을 사용하여 좌골 신경에 전기 자극을 주었다. 전기 자극은 비복근에 장착한 기록 전극을 통해 Analog Stimulus Isolator를 경유하여 PowerLab에 입력하고 신경 근육 기능 반응 곡선을 측정했다.
- [0281] 좌골 신경에 전기 자극은 8-mm 간격의 두 점 사이에서 자극했다. 좌골 신경 전도 속도 (m/s)은 각각 도출한 신경 근육 기능 반응 곡선의 잠재 시차를 두 점 사이의 거리로 나누어 계산했다.
- [0282] 좌골 신경 혈류량 및 좌골 신경 전도 속도의 측정은 Hot-1 소형 가온 컨트롤러, 소형 체온 유지 장치 (모델 번호; HEATINGPAD-1)을 이용하여 직장 온도를 37 °C로 유지한 상태에서 행했다.
- [0283] 측정 결과는 표 11에 기재했다.
- [0284] [좌골 신경중의 미엘린의 두께 및 G-비율 측정]
- [0285] 4 주째 상기 STZ 군, SMTP-44D (30 mg/kg) 군, 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스를 해부하고 좌골 신경을 꺼냈다. 좌골 신경을 중성 완충 포르말린에 고정하고 에폰(Epon) 수지에 매립한 후 세미-신(semi-thin) 절편을 제작하고, 툴루이딘 블루로 염색했다. 좌골 신경의 횡단면을 디지털 카메라가 장착된 현미경을 사용하여 각 표본을 400 배로 현미경검사했다. 미엘린의 두께 ((미엘린을 포함하는 축삭의 직경 - 축삭의 직경)/2) 및 G-비율 (축삭의 직경/미엘린을 포함하는 축삭의 직경)를 측정했다.
- [0286] 결과는 표 11에 기재했다.
- [0287] [산화 스트레스의 측정]
- [0288] 4 주째 상기 STZ 군, SMTP-44D 군 (30 mg/kg), 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스 좌골 신경을 프로테아제 억제제 각테일 함유 RIPA 버퍼에서 균질화했다. 또한, 4 °C에서 15 분간 1600 g에서 원심 분리하고 상층액을 회수하여 각각 MDA ( $\mu\text{M}$ ) 및 총 단백질 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ )의 측정에 사용했다. MDA는 TBARS Assay Kit를 이용하여 측정했다. 총 단백질 농도는 Pierce (상표) BCA 단백질 Assay Kit를 이용하여 측정했다. 산화 스트레스의 수준 (nmol/mg 단백질)은 MDA ( $\mu\text{M}$ ) 및 총 단백질 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ )에서 계산되었다.
- [0289] 결과는 표 11에 기재했다.
- [0290] [염증성 사이토카인의 측정]
- [0291] 4 주째 상기 STZ 군, SMTP-44D 군 (30 mg/kg), 에다라본 군, 프레가발린 군 및 대조군의 마우스 좌골 신경을 프로테아제 억제제 각테일 함유 RIPA 버퍼에서 균질화했다. 또한, 4 °C에서 15 분간 10000 g에서 원심 분리하고 상층액을 회수하여 각각 TNF- $\alpha$  농도 (pg/mL), IL-1 $\beta$  농도 (pg/mL), IL-6 농도 (pg/mL) 및 총 단백질 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ )의 측정에 사용했다. TNF- $\alpha$  농도, IL-1 $\beta$  농도 및 IL-6 농도는 ELISA Assay Kit를 사용했다. 총 단백질 농도는 Pierce (상표) BCA 단백질 Assay Kit를 이용하여 측정했다. 총 단백질 중의 염증성 사이토카인의 수

준 (pg/mg 단백질)은 TNF- $\alpha$  농도 (pg/mL), IL-1 $\beta$  농도 (pg/mL), IL-6 농도 (pg/mL) 및 총 단백질 농도 ( $\mu$ g/mL)에서 계산되었다.

- [0292] 결과는 표 11에 기재했다.
- [0293] (실시예 2: 당뇨병성 신증 모델 동물을 이용한 시험)
- [0294] <당뇨병 신증 모델 동물 제작>
- [0295] 제 2 형 당뇨병 모델 마우스로 수컷 db/db 마우스 (16 주령)를 사용했다. 당뇨병 신증을 조기에 발병하기 위하여 6 주령에서 이소플루레인 마취하에 우측 복부 2cm 정도 절개하고 신장 동정맥 및 수뇨관 스텐트를 결찰 후 오른쪽 신장을 적출하여 당뇨병 신증 모델 마우스로 했다. 대조군으로 수컷 C57BL/6J 마우스 (16 주령)를 사용했다.
- [0296] <<약제의 투여>>
- [0297] 상기에서 제작한 당뇨병 신증 모델 마우스를 DN 군, SMTP-27 (30 mg/kg) 군, SMTP-44D (30 mg/kg) 군 및 메트포르민 (metformin) 군으로서 1 군당 6 마리씩 무작위로 할당했다. 또한, 상기 수컷 C57BL/6J 마우스 6 마리를 대조군으로 했다.
- [0298] SMTP-27 (30 mg/kg) 군 및 SMTP-44D (30 mg/kg) 군은 6 주령째부터 16 주령까지 SMTP-27 (30 mg/kg 투여량) 또는 SMTP-44D (30 mg/kg 투여량)을 2 일에 1 회, 10 주 연속 복강 투여 (i.p.)을 실시했다.
- [0299] DN 군과 대조군은 6 주령째부터 16 주령까지 생리 식염수를 2 일에 1 회, 10 주 연속 복강 투여했다.
- [0300] 메트포르민 군은 6 주령째부터 16 주령까지 메트포르민 (300 mg/kg)을 1 일 1 회, 10 주 연속 경구 투여 (i.p.)을 실시했다.
- [0301] 상기 DN 군, SMTP-27 군, SMTP-44D 군, 메트포르민 군 및 대조군의 마우스는 16 주령에서 체중 (BW), 혈당 (BS) 소변 양 (UF), 소변 알부민 (Ualb), 혈청 크레아티닌 (Scr), 크레아티닌 클리어런스 (Ccr) 및, 세뇨관 재생 점수의 측정을 실시했다.
- [0302] <평가>
- [0303] [체중 및 혈당 측정]
- [0304] 체중 및 혈당 측정은 상기 실시예 1과 동일하게 수행했다.
- [0305] 측정 결과는 표 12에 기재했다.
- [0306] [소변 양의 측정]
- [0307] 16 주령의 상기 DN 군, SMTP-27 군, SMTP-44D 군, 메트포르민 군 및 대조군의 마우스는 대사 케이지를 이용하여 24 시간 소변을 채취하여 소변 양 (UF;  $\mu$ L)을 측정했다. 채뇨 중 자유 음수만 가능했다.
- [0308] 측정 결과는 표 12에 기재했다.
- [0309] [소변 중 알부민, 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 클리어런스 측정]
- [0310] 16 주령의 상기 DN 군, SMTP-27 군, SMTP-44D 군, 메트포르민 군 및 대조군의 마우스에 대해 상기 채뇨 후 이소플루레인 마취 하에서 복부 대동맥에서 채혈을 실시했다. 채취한 혈액을 25  $^{\circ}$ C에서 15 분 800 g에서 원심 분리하여 혈청을 채취했다. 또한, 상기 소변 양의 측정에서 채취한 소변을 이용하여 다음의 신장 기능의 평가를 실시했다. 신장 기능의 평가로 LabAssay (상표) Creatinine을 이용하여 혈청 크레아티닌 농도 (Scr; mg/dL) 및 소변 크레아티닌 농도 (Ucr; mg/dL)를 측정하는 것으로, 크레아티닌 클리어런스 (Ccr; mL/min)을 계산했다. Albuwell M을 이용하여 소변 알부민 농도 (Ualb; mg/hr/kg)를 측정했다.
- [0311] 측정 결과는 표 12에 기재했다.
- [0312] [세뇨관 재생 점수의 측정]
- [0313] 16 주령의 상기 DN 군, SMTP-27 군, SMTP-44D 군, 메트포르민 군 및 대조군의 마우스에 대해 상기 채혈 후 왼쪽 신장을 적출하여 생리 식염수 중에서 지방을 박리했다. 헤마톡실린 에오신 (Hematoxylin Eosin, HE) 염색을 위해 10 % 중성 완충 포르말린 액 내에서 신장의 고정을 실시했다. 자동 매립 장치를 이용하여 포르말린 고정된 신장을 파라핀 칩투시커 파라핀 블록을 제작했다. 파라핀 블록을 3- $\mu$ m의 절편으로 얇게 잘라서 유리 슬라이드

에 올렸다. 52 ℃의 파라핀 신전기에서 절편을 늘려 37 ℃의 파라핀 용융기에서 하룻밤 충분히 건조시켰다. 절편을 탈파라핀 및 물로 세정 후 메이어(Mayer)의 헤마톡실린 염색액에 1 분간 염색하고, 15 분간 흐르는 물로 세정했다. 이후, 그 절편을 에오신 염색액으로 45 초간 염색하고 80 % ~ 100 % 에탄올로 탈수한 후 크실렌으로 세정하고 마리놀(Malinol)에 봉입했다. 광학 현미경을 이용하여 각 군의 표본을 100 배로 현미경검사했다. 재생 세뇨관 대해 병변 없음은 0 점, 사소한 변화는 1 점, 가벼운 변화는 2 점, 중등도의 변화는 3 점, 고도의 변화는 4 점으로 평가하여 세뇨관 재생 점수 (점)을 측정했다.

측정 결과는 표 12에 기재했다.

[표 9]

BW(g)	0 주제	1 주제	2 주제	3 주제	4 주제
군					
대조	22.8 ± 0.2	22.8 ± 0.1	23.3 ± 0.1	23.75 ± 0.2	24.3 ± 0.2
STZ	23.7 ± 0.3	21.8 ± 0.3 *	21.25 ± 0.4 *	20.8 ± 0.6 **	20.1 ± 0.5 **
SMP-44D (30 mg/kg)	23.0 ± 0.4	21.7 ± 0.5 *	21.6 ± 0.5 *	21.3 ± 0.6 **	21.5 ± 0.5 **
에다라본 (10 mg/kg)	23.4 ± 0.3	21.9 ± 0.4	21.6 ± 0.4 *	21.3 ± 0.5 **	21.0 ± 0.5 **
프레가발린 (10 mg/kg)	21.8 ± 0.3	21.4 ± 0.3 **	21.3 ± 0.4 *	21.0 ± 0.2 **	20.4 ± 0.2 **

BS (mg/dL)	0 주제	1 주제	2 주제	3 주제	4 주제
군					
대조	186.3 ± 8.3	200.0 ± 6.7	173.8 ± 6.1	177.7 ± 9.9	165.0 ± 8.0
STZ	179.5 ± 11.7	507.0 ± 27J **	568.2 ± 24.7 **	668.8 ± 31.6 **	596.4 ± 24.6 **
SMP-4D (30 mg/kg)	203.5 ± 5.5	535.5 ± 28.7 **	597.3 ± 44.8 **	638.7 ± 34.2 **	580.3 ± 42.9 **
에다라본 (10 mg/kg)	221.0 ± 7.3	566.0 ± 32.6 **	567.5 ± 28.0 **	617.7 ± 373.3 ***	565.3 ± 35.1 **
프레가발린 (10 mg/kg)	192.2 ± 5.3	562.7 ± 25.6 **	639.1 ± 44.7 **	657.2 ± 38.7 **	582.3 ± 38.2 **

[0314]

[0315]

[0316]

[0317]

[표 10]

본 프레이 시험 (sec)					
군	0주제	1주제	2주제	3주제	4주제
대조	4.8±0.2	4.7±0.3	4.7±0.2	4.9±0.2	4.6±0.2
STZ	4.8±0.2	4.1±0.2**	3.3±0.2**	3.4±0.2**	3.4±0.2**
SMTP-44D (0.3 mg/kg)	5.2±0.1	4.1±0.1**	3.5±0.2	3.7±0.1	3.6±0.2
SMTP-44D (3 mg/kg)	4.9±0.2	4.2±0.1**	4.0±0.1##	3.9±0.2#	4.0±0.1##
SMTP-44D (30 mg/kg)	4.9±0.1	3.9±0.2*	5.4±0.1##	5.3±0.1##	5.2±0.1##
에다라본 (10 mg/kg)	5.1±0.1	4.1±0.1**	4.6±0.2##	4.8±0.1##	5.1±0.2##
프레가말린 (10 mg/kg)	5.0±0.2	4.0±0.1**	4.6±0.2##	4.6±0.2##	4.7±0.2##

[0318]

핫 플래이트 시험 (sec)					
군	0주제	1주제	2주제	3주제	4주제
대조	20.8±0.8	21.2±0.8	19.6±1.0	20.0±0.9	20.4±0.9
STZ	20.6±1.0	16.4±0.9**	14.1±1.3**	12.6±0.8**	13.0±1.2**
SMTP-44D (0.3 mg/kg)	22.8±1.2	14.3±1.0**	14.0±1.4	13.3±1.3	13.1±0.6
SMTP-44D (3 mg/kg)	21.0±1.3	14.6±1.4**	15.4±0.8	15.1±1.1	15.1±1.3
SMTP-44D (30 mg/kg)	21.3±0.4	15.0±0.7**	18.0±1.2##	18.4±1.3##	18.2±1.1##
에다라본 (10 mg/kg)	20.8±0.5	15.7±0.8**	15.5±1.2	15.4±0.9	16.0±0.8#
프레가말린 (10 mg/kg)	22.2±0.8	15.7±0.7**	17.3±1.1#	17.7±0.9##	17.9±1.1##

뒷발바닥 혈류량 (PU)					
군	0주제	1주제	2주제	3주제	4주제
대조	186.8±18.8	213.1±16.1	200.2±9.7	197.5±17.6	188.5±8.6
STZ	230.9±13.6	128.9±10.6**	141.7±7.2**	130.7±10.2**	122.5±7.3**
SMTP-44D (0.3 mg/kg)	199.8±9.8	150.7±9.4**	152.9±8.7	141.0±8.7	132.3±6.6
SMTP-44D (3 mg/kg)	210.7±14.1	154.8±12.8**	169.3±7.9##	161.3±11.8#	162.1±9.8##
SMTP-44D (30 mg/kg)	201.4±6.8	142.7±7.1**	185.0±8.4##	234.7±11.2##	214.9±12.2##
에다라본 (10 mg/kg)	227.2±12.5	149.7±11.5**	161.4±9.1#	166.6±7.5##	178.2±9.9##
프레가말린 (10 mg/kg)	214.2±7.6	159.8±6.3**	144.7±8.3	152.7±9.5	151.2±8.0##

[0319]

[표 11]

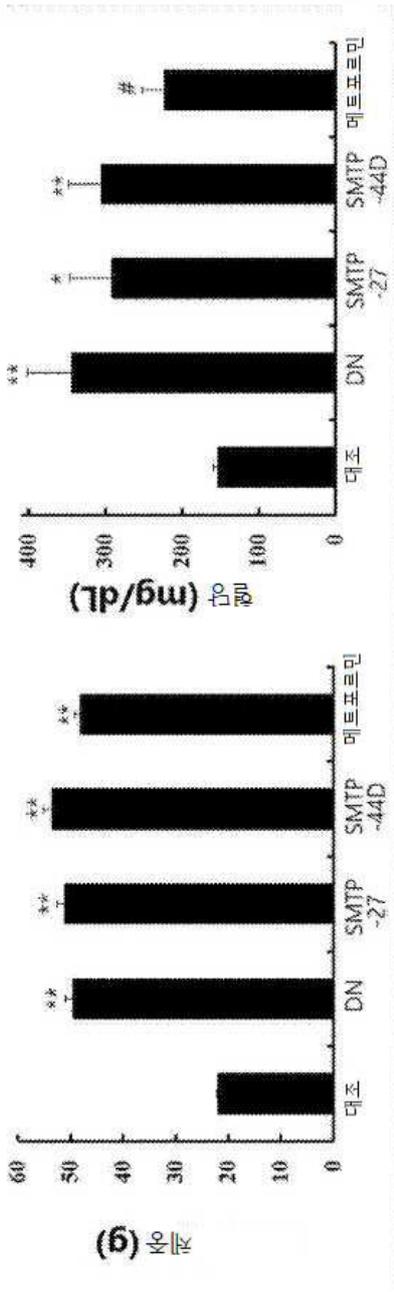
군/4주째	좌골신경 혈류량 (PL)	좌골신경 건도 속도 (m/s)
대조	1481.9 ± 55.0	74.6 ± 2.2
STZ	1133.2 ± 66.8 **	54.9 ± 2.4 **
SMTP-44D (0.3 mg/kg)	1116.9 ± 30.4	54.9 ± 1.2
SMTP-44D (3 mg/kg)	1187.1 ± 31.4	56.9 ± 2.8
SMTP-44D (30 mg/kg)	1461.0 ± 55.0 ##	63.8 ± 2.0 ##
에다라본 (10 mg/kg)	1336.1 ± 46.7 ##	63.6 ± 1.8 ##
프레가말린 (10 mg/kg)	1114.1 ± 27.5	55.9 ± 1.4

군/4주째	미엘린 두께 (µm)	G:비율
대조	1.47 ± 0.04	0.556 ± 0.008
STZ	1.24 ± 0.02 **	0.657 ± 0.004 **
SMTP-44D (30 mg/kg)	1.58 ± 0.02 ##	0.585 ± 0.004 ##
에다라본 (10 mg/kg)	1.42 ± 0.02 ##	0.619 ± 0.005 ##
프레가말린 (10 mg/kg)	1.29 ± 0.03	0.665 ± 0.006

군/4주째	MDA (nmol/mg 단백질)	INF-α (pg/mg 단백질)	INF-γ (pg/mg 단백질)	IL-6 (pg/mg 단백질)
대조	1.65 ± 0.41	9.68 ± 0.85	11.89 ± 2.01	121.43 ± 5.04
STZ	4.86 ± 1.37 *	26.35 ± 3.03 **	48.42 ± 8.12 **	228.39 ± 16.83 **
SMTP-44D (30 mg/kg)	1.98 ± 0.51 ##	15.22 ± 2.51 ##	24.90 ± 4.05 ##	143.41 ± 8.08 ##
에다라본 (10 mg/kg)	2.98 ± 0.39	12.45 ± 2.06 ##	24.54 ± 4.52 ##	165.83 ± 10.21 ##
프레가말린 (10 mg/kg)	4.02 ± 0.59	14.53 ± 1.41 ##	58.04 ± 4.47	166.60 ± 13.57 ##

[0320]

[0321] [표 12]



군/16주형	UF (μL)	UaB (mg/hr/kg)	Ser (mg/dL)	Cr (μL/min)	세뇨관 재생 점수 (점)
대조	1248.3 ± 127.9	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	59.9 ± 7.4	0.2 ± 0.2
DN	1653.3 ± 134.9	0.9 ± 0.3 **	0.8 ± 0.0 **	24.9 ± 3.8 **	0.7 ± 0.2 *
SMTP-27 (30 mg/kg, i.p.)	1659.2 ± 270.2	0.3 ± 0.1 ##	0.4 ± 0.1 ##	37.4 ± 4.9 **	0.0 ± 0.0 #
SMTP-44D (30 mg/kg, i.p.)	1268.3 ± 137.4	0.3 ± 0.1 ##	0.4 ± 0.1 ##	34.7 ± 7.5 **	0.0 ± 0.0 #
메트포르민 (300 mg/kg, p.o.)	1678.3 ± 250.4	0.1 ± 0.0 ##	0.6 ± 0.0 **	23.5 ± 3.0 **	0.5 ± 0.2

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

[0327]

[0328]

[0329]

표 9 내지 표 12 중, 실험 결과는 평균 ± 표준 오차로 표시했다.

다군간 비교로서, 먼저 일원 분산 분석 (ANOVA)을 실시하여 유의한 차가 인정된 것에 대해서는 본페로니 (Bonferroni) 검정을 실시했다. 또한 재생 세뇨관의 평가에 대해서는 스틸 드위스 (Steel-Dwass) 시험을 실시했다. 위험률 5 % 미만 (P < 0.05)을 유의한 차이가 있다고 판정했다.

표 9 내지 표 12 중, "\*"은 대조군에 대해 P < 0.05임을 나타내고, "\*\*\*"는 대조군에 대해 P < 0.01임을 나타낸다.

표 9 내지 표 12 중, "#"은 STZ 군 또는 DN 군에 대해 P < 0.05임을 나타내고, "##"은 STZ 군 또는 DN 군에 대해 P < 0.01 임을 나타낸다.

도 12 중 사선 부분 (SMTP-44D 군의 세뇨관 재생 점수)는 데이터를 취득하지 않는 것을 나타낸다.

<실시에 1의 결과>

[SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 체중 (BW)의 변화]

- [0330] 대조군의 체중 (0 주째;  $22.8 \pm 0.2$  g, 1 주째;  $22.8 \pm 0.1$  g, 2 주째;  $23.3 \pm 0.1$  g, 3 주째;  $23.75 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $24.3 \pm 0.2$  g)은 0 주부터 4 주 동안 1.5 g 증가했다. 한편, STZ 군의 체중 (0 주째;  $23.7 \pm 0.3$  g, 1 주째;  $21.8 \pm 0.3$  g, 2 주째;  $21.25 \pm 0.4$  g, 3 주째;  $20.8 \pm 0.6$  g, 4 주째;  $20.1 \pm 0.5$  g)은 0 주부터 4 주 동안 3.6 g 감소했다.
- [0331] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 체중 (0 주째;  $23.0 \pm 0.4$  g, 1 주째;  $21.7 \pm 0.5$  g, 2 주째;  $21.6 \pm 0.5$  g, 3 주째;  $21.3 \pm 0.6$  g, 4 주째;  $21.5 \pm 0.5$  g)은 0 주부터 4 주 동안 1.5 g 감소했다.
- [0332] 또한 에다라본 (10 mg/kg) 군의 체중 (0 주째;  $23.4 \pm 0.3$  g, 1 주째;  $21.9 \pm 0.4$  g, 2 주째;  $21.6 \pm 0.4$  g, 3 주째;  $21.3 \pm 0.5$  g, 4 주째;  $21.0 \pm 0.5$  g)은 0 주부터 4 주 동안 2.4 g 감소했다. 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 체중 (0 주째;  $21.8 \pm 0.3$  g, 1 주째;  $21.4 \pm 0.3$  g, 2 주째;  $21.3 \pm 0.4$  g, 3 주째;  $21.0 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $20.4 \pm 0.2$  g)은 0 주부터 4 주 동안 1.4 g 감소했다.
- [0333] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때 혈당 (BS)의 변화]
- [0334] STZ 군의 혈당 (0 주째;  $179.5 \pm 11.7$  mg/dL, 1 주째;  $507.0 \pm 27.1$  mg/dL, 2 주째;  $568.2 \pm 24.7$  mg/dL, 3 주째;  $668.8 \pm 31.6$  mg/dL, 4 주째;  $596.4 \pm 24.6$  mg/dL)은 대조군의 혈당치 (0 주째;  $186.3 \pm 8.3$  mg/dL, 1 주째;  $200.0 \pm 6.7$  mg/dL, 2 주째;  $173.8 \pm 6.1$  mg/dL, 3 주째;  $177.7 \pm 9.9$  mg/dL, 4 주째;  $165.0 \pm 8.0$  mg/dL)에 비해 1 주째부터 유의하게 증가하는 것이 관찰되었다.
- [0335] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 혈당 (0 주째;  $203.5 \pm 5.5$  mg/dL, 1 주째;  $535.5 \pm 28.7$  mg/dL, 2 주째;  $597.3 \pm 44.8$  mg/dL, 3 주째;  $638.7 \pm 34.2$  mg/dL, 4 주째;  $580.3 \pm 42.9$  mg/dL), 에다라본 (10 mg/kg) 군의 혈당 (0 주째;  $221.2 \pm 7.3$  mg/dL, 1 주째;  $566.0 \pm 32.6$  mg/dL, 2 주째;  $567.5 \pm 28.0$  mg/dL, 3 주째;  $617.7 \pm 37.3$  mg/dL, 4 주째;  $565.3 \pm 35.1$  mg/dL) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 혈당 (0 주째;  $192.2 \pm 5.3$  mg/dL, 1 주째;  $562.7 \pm 25.6$  mg/dL, 2 주째;  $639.1 \pm 44.7$  mg/dL, 3 주째;  $657.2 \pm 38.7$  mg/dL, 4 주째;  $582.3 \pm 38.2$  mg/dL)은 STZ 군과 비교하여 유의한 변화가 관찰되지 않았다.
- [0336] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 von Frey test에 의한 기계적 역치의 변화]
- [0337] STZ 군의 기계적 한계치 (0 주째;  $4.8 \pm 0.2$  g, 1 주째;  $4.1 \pm 0.2$  g, 2 주째;  $3.3 \pm 0.2$  g, 3 주째;  $3.4 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $3.4 \pm 0.2$  g)은 대조군의 기계적 한계치 (0 주째;  $4.8 \pm 0.2$  g, 1 주째;  $4.7 \pm 0.3$  g, 2 주째;  $4.7 \pm 0.2$  g, 3 주째;  $4.9 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $4.6 \pm 0.2$  g)에 비해 1 주째부터 유의하게 감소했다.
- [0338] SMTP-44D (3 mg/kg) 군의 기계적 한계치 (0 주째;  $4.9 \pm 0.2$  g, 1 주째;  $4.2 \pm 0.1$  g, 2 주째;  $4.0 \pm 0.1$  g, 3 주째;  $3.9 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $4.0 \pm 0.1$  g), SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 기계적 한계치 (0 주째;  $4.9 \pm 0.1$  g, 1 주째;  $3.9 \pm 0.2$  g, 2 주째;  $5.4 \pm 0.1$  g, 3 주째;  $5.3 \pm 0.1$  g, 4 주째;  $5.2 \pm 0.1$  g) 에다라본 (10 mg/kg) 군의 기계적 한계치 (0 주째;  $5.1 \pm 0.1$  g, 1 주째;  $4.1 \pm 0.1$  g, 2 주째;  $4.6 \pm 0.2$  g, 3 주째;  $4.8 \pm 0.1$  g, 4 주째;  $5.1 \pm 0.2$  g) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 기계적 한계치 (0 주째;  $5.0 \pm 0.2$  g, 1 주째;  $4.0 \pm 0.1$  g, 2 주째;  $4.6 \pm 0.2$  g, 3 주째;  $4.6 \pm 0.2$  g, 4 주째;  $4.7 \pm 0.2$  g)은 STZ 군과 비교하여 2 주째부터 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0339] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 핫 플레이트 시험에 의한 열역치의 변화]
- [0340] STZ 군의 열적 한계치 (0 주째;  $20.6 \pm 1.0$  s, 1 주째;  $16.4 \pm 0.9$  s, 2 주째;  $14.1 \pm 1.3$  s, 3 주째;  $12.6 \pm 0.8$  s, 4 주째;  $13.0 \pm 1.2$  s)은 대조군의 열적 한계치 (0 주째;  $20.8 \pm 0.8$  s, 1 주째;  $21.2 \pm 0.8$  s, 2 주째;  $19.6 \pm 1.0$  s, 3 주째;  $20.0 \pm 0.9$  s, 4 주째;  $20.4 \pm 0.9$  s)에 비해 1 주째부터 유의하게 감소했다.
- [0341] SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군의 열적 한계치 (0 주째;  $22.8 \pm 1.2$  s, 1 주째;  $14.3 \pm 1.0$  s, 2 주째;  $14.0 \pm 1.4$  s, 3 주째;  $13.3 \pm 1.3$  s, 4 주째;  $13.1 \pm 0.6$  s) 및 SMTP-44D (3 mg/kg) 군의 열적 한계치 (0 주째;  $21.0 \pm 1.3$  s, 1 주째;  $14.6 \pm 1.4$  s, 2 주째;  $15.4 \pm 0.8$  s, 3 주째;  $15.1 \pm 1.1$  s, 4 주째;  $15.1 \pm 1.3$  s)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0342] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 열적 한계치 (0 주째;  $21.3 \pm 0.4$  s, 1 주째;  $15.0 \pm 0.7$  s, 2 주째;  $18.0 \pm 1.2$  s, 3 주째;  $18.4 \pm 1.3$  s, 4 주째;  $18.2 \pm 1.1$  s) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 열적 한계치 (0 주째;  $22.2 \pm 0.8$  s, 1 주째;  $15.7 \pm 0.7$  s, 2 주째;  $17.3 \pm 1.1$  s, 3 주째;  $17.7 \pm 0.9$  s, 4 주째;  $17.9 \pm 1.1$  s)은 STZ 군과 비교하여 2 주째부터 유의한 개선이 관찰되었다.

- [0343] 에다라본 (10 mg/kg) 군의 열적 한계치 (0 주째;  $20.8 \pm 0.5$  s, 1 주째;  $15.7 \pm 0.8$  s, 2 주째;  $15.5 \pm 1.2$  s, 3 주째;  $15.4 \pm 0.9$  s, 4 주째;  $16.0 \pm 0.8$  s)은 STZ 군과 비교하여 4 주째부터 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0344] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때 뒷발바닥 혈류량의 변화]
- [0345] STZ 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $230.9 \pm 13.6$  PU, 1 주째;  $128.9 \pm 10.6$  PU, 2 주째;  $141.7 \pm 7.2$  PU, 3 주째;  $130.7 \pm 10.2$  PU, 4 주째;  $122.5 \pm 7.3$  PU)은 대조군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $186.8 \pm 18.8$  PU, 1 주째;  $213.1 \pm 16.1$  PU, 2 주째;  $200.2 \pm 9.7$  PU, 3 주째;  $197.5 \pm 17.6$  PU, 4 주째;  $188.5 \pm 8.6$  PU)에 비해 1 주째부터 유의하게 떨어졌다.
- [0346] SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $199.8 \pm 9.8$  PU, 1 주째;  $150.7 \pm 9.4$  PU, 2 주째;  $152.9 \pm 8.7$  PU, 3 주째;  $141.0 \pm 8.7$  PU, 4 주째;  $132.3 \pm 6.6$  PU)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0347] SMTP-44D (3 mg/kg) 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $210.7 \pm 14.1$  PU, 1 주째;  $154.8 \pm 12.8$  PU, 2 주째;  $169.3 \pm 7.9$  PU, 3 주째;  $161.3 \pm 11.8$  PU, 4 주째;  $162.1 \pm 9.8$  PU), SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $201.4 \pm 6.8$  PU, 1 주째;  $142.7 \pm 7.1$  PU, 2 주째;  $185.0 \pm 8.4$  PU, 3 주째;  $234.7 \pm 11.2$  PU, 4 주째;  $214.9 \pm 12.2$  PU) 및 에다라본 (10 mg/kg) 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $227.2 \pm 12.5$  PU, 1 주째;  $149.7 \pm 11.5$  PU, 2 주째;  $161.4 \pm 9.1$  PU, 3 주째;  $166.6 \pm 7.5$  PU, 4 주째;  $178.2 \pm 9.9$  PU)은 STZ 군과 비교하여 2 주째부터 유의한 개선이 관찰되었다. 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 뒷발바닥 혈류량 (0 주째;  $214.2 \pm 7.6$  PU, 1 주째;  $159.8 \pm 6.3$  PU, 2 주째;  $144.7 \pm 8.3$  PU, 3 주째;  $152.7 \pm 9.5$  PU, 4 주째;  $151.2 \pm 8.0$  PU)은 STZ 군과 비교하여 4 주째부터 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0348] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 좌골 신경 혈류량의 변화]
- [0349] STZ 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1133.2 \pm 66.8$  PU)은 대조군의 좌골 신경 혈류량 ( $1481.9 \pm 53.0$  PU)과 비교하여 유의하게 감소하는 것이 관찰되었다.
- [0350] SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1116.9 \pm 30.4$  PU), SMTP-44D (3 mg/kg) 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1187.1 \pm 31.4$  PU) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1114.1 \pm 27.5$  PU)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0351] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1461.0 \pm 55.0$  PU) 및 에다라본 (10 mg/kg) 군의 좌골 신경 혈류량 ( $1336.1 \pm 46.7$  PU)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0352] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 좌골 신경 전도 속도의 변화]
- [0353] STZ 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $54.9 \pm 2.4$  m/s)은 대조군의 좌골 신경 전도 속도 ( $74.6 \pm 2.2$  m/s)와 비교하여 유의하게 감소하는 것이 관찰되었다.
- [0354] SMTP-44D (0.3 mg/kg) 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $54.9 \pm 1.2$  m/s), SMTP-44D (3 mg/kg) 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $56.9 \pm 2.8$  m/s) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $55.9 \pm 1.4$  m/s)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0355] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $63.8 \pm 2.0$  m/s) 및, 에다라본 (10 mg/kg) 군의 좌골 신경 전도 속도 ( $63.6 \pm 1.8$  m/s)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0356] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 미엘린의 두께 및 G-비율의 변화]
- [0357] STZ 군의 미엘린의 두께 ( $1.24 \pm 0.02$   $\mu$ m)은 대조군의 미엘린의 두께 ( $1.47 \pm 0.04$   $\mu$ m)와 비교하여 유의하게 감소하는 것이 관찰되었다.
- [0358] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 미엘린의 두께 ( $1.58 \pm 0.02$   $\mu$ m) 및 에다라본 (10 mg/kg) 군의 미엘린의 두께 ( $1.42 \pm 0.02$   $\mu$ m)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0359] 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 미엘린의 두께 ( $1.29 \pm 0.03$   $\mu$ m)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0360] STZ 군 G-비율 ( $0.657 \pm 0.004$ )은 대조군 G-비율 ( $0.556 \pm 0.008$ )과 비교하여 유의하게 증가하는 것이 관찰

되었다.

- [0361] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 G-비율 ( $0.585 \pm 0.004$ ) 및 에다라본 (10 mg/kg) 군의 G-비율 ( $0.619 \pm 0.005$ )은 STZ 군과 비교하여 상당한 개선이 관찰되었다.
- [0362] 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 G-비율 ( $0.665 \pm 0.006$ )은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0363] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 산화 스트레스의 변화]
- [0364] STZ 군의 산화 스트레스 ( $4.86 \pm 1.37$  nmol/mg 단백질)은 대조군의 산화 스트레스 ( $1.65 \pm 0.41$  nmol/mg 단백질)과 비교하여 유의하게 상승하고 있는 것이 관찰되었다.
- [0365] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 산화 스트레스 ( $1.98 \pm 0.51$  nmol/mg 단백질)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0366] 에다라본 (10 mg/kg) 군의 산화 스트레스 ( $2.98 \pm 0.39$  nmol/mg 단백질) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 산화 스트레스 ( $4.02 \pm 0.59$  nmol/mg 단백질)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0367] [SMTP-44D, 에다라본 또는 프레가발린을 투여했을 때의 염증성 사이토카인의 변화]
- [0368] STZ 군의 TNF- $\alpha$  ( $26.35 \pm 3.01$  pg/mg 단백질) 및 IL-6 ( $228.39 \pm 16.83$  pg/mg 단백질)은 대조군의 TNF- $\alpha$  ( $9.68 \pm 0.85$  pg/mg 단백질) 및 IL-6 ( $121.43 \pm 5.04$  pg/mg 단백질)과 비교하여 유의하게 증가하는 것이 관찰되었다.
- [0369] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 TNF- $\alpha$  ( $15.22 \pm 2.51$  pg/mg 단백질) 및 IL-6 ( $143.41 \pm 8.08$  pg/mg 단백질) 에다라본 (10 mg/kg) 군의 TNF- $\alpha$  ( $12.45 \pm 2.06$  pg/mg 단백질) 및 IL-6 ( $165.83 \pm 10.21$  pg/mg 단백질) 및 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 TNF- $\alpha$  ( $14.53 \pm 1.41$  pg/mg 단백질) 및 IL-6 ( $166.60 \pm 13.57$  pg/mg 단백질)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0370] STZ 군의 IL-1 $\beta$  ( $48.42 \pm 8.12$  pg/mg 단백질)은 대조군의 IL-1 $\beta$  ( $11.89 \pm 2.01$  pg/mg 단백질)과 비교하여 유의하게 상승하고 있는 것이 관찰되었다.
- [0371] SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 IL-1 $\beta$  ( $24.90 \pm 4.05$  pg/mg 단백질) 및 에다라본 (10 mg/kg) 군의 IL-1 $\beta$  ( $24.54 \pm 4.52$  pg/mg 단백질)은, STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0372] 프레가발린 (10 mg/kg) 군의 IL-1 $\beta$  ( $58.04 \pm 4.47$  pg/mg 단백질)은 STZ 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0373] <실시에 2의 결과>
- [0374] [SMTP-27, SMTP-44D 또는 메트포르민을 투여했을 때의 체중 변화]
- [0375] SMTP-27 (30 mg/kg) 군 및 SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 체중은 DN 군과 비교하여 유의한 변화가 관찰되지 않았다.
- [0376] [SMTP-27, SMTP-44D 또는 메트포르민을 투여했을 때 혈당의 변화]
- [0377] SMTP-27 (30 mg/kg) 군 및 SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 혈당은 DN 군과 비교하여 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- [0378] [SMTP-27, SMTP-44D 또는 메트포르민을 투여했을 때의 소변 양의 변화]
- [0379] DN 군의 소변 양 ( $1653.3 \pm 114.9$   $\mu$ L)은 대조군의 소변 양 ( $1248.3 \pm 127.9$   $\mu$ L)과 비교하여 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- [0380] SMTP-27 (30 mg/kg) 군의 소변 양 ( $1659.2 \pm 270.2$   $\mu$ L), SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 소변 양 ( $1268.3 \pm 137.4$   $\mu$ L) 메트포르민 (300 mg/kg) 군의 소변 양 ( $1678.3 \pm 250.4$   $\mu$ L)는 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0381] [SMTP-27, SMTP-44D 또는 메트포르민을 투여했을 때의 소변 알부민, 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 클리어런스의 변화]
- [0382] DN 군의 소변 알부민 ( $0.9 \pm 0.3$  mg/hr/kg)은 대조군의 소변 알부민 ( $0.4 \pm 0.1$  mg/hr/kg)과 비교하여 유의

하게 상승하고 있는 것이 관찰되었다.

- [0383] SMTP-27 (30 mg/kg) 군의 소변 알부민 ( $0.3 \pm 0.1$  mg/hr/kg), SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 소변 알부민 ( $0.3 \pm 0.1$  mg/hr/kg) 메트포르민 (300 mg/kg) 군의 소변 알부민 ( $0.1 \pm 0.0$  mg/hr/kg)은 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0384] DN 군의 혈청 크레아티닌 ( $0.8 \pm 0.0$  mg/dL)은 대조군의 혈청 크레아티닌 ( $0.3 \pm 0.0$  mg/dL)에 비해 유의하게 증가하는 것이 관찰되었다.
- [0385] SMTP-27 (30 mg/kg) 군의 혈청 크레아티닌 ( $0.4 \pm 0.1$  mg/dL) 및 SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 혈청 크레아티닌 ( $0.4 \pm 0.1$  mg/dL)은 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0386] 메트포르민 (300 mg/kg) 군의 혈청 크레아티닌 ( $0.6 \pm 0.0$  mg/dL)은 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0387] DN 군의 크레아티닌 클리어런스 ( $24.9 \pm 1.8$   $\mu$ L/min)은 대조군의 크레아티닌 클리어런스 ( $59.9 \pm 7.4$   $\mu$ L/min)과 비교하여 유의하게 감소하는 것이 관찰되었다.
- [0388] SMTP-27 (30 mg/kg) 군의 크레아티닌 클리어런스 ( $37.4 \pm 4.9$   $\mu$ L/min), SMTP-44D (30 mg/kg) 군의 크레아티닌 클리어런스 ( $34.7 \pm 7.5$   $\mu$ L/min) 및 메트포르민 (300 mg/kg) 군의 크레아티닌 클리어런스 ( $23.5 \pm 3.0$   $\mu$ L/min)는 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0389] DN 군의 세뇨관 재생 점수 ( $0.7 \pm 0.2$  점)은 대조군의 세뇨관 재생 점수 ( $0.2 \pm 0.2$  점)에 비해 유의하게 상승하고 있는 것이 관찰되었다.
- [0390] SMTP-27 (30 mg/kg) 군의 세뇨관 재생 점수 ( $0.0 \pm 0.0$  점)는 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되었다.
- [0391] 메트포르민 (300 mg/kg) 군의 세뇨관 재생 점수 ( $0.5 \pm 0.2$  점)는 DN 군과 비교하여 유의한 개선이 관찰되지 않았다.
- [0392] 표 9 내지 표 12에 표시된 대로, SMTP-44D 군은 용량의존적으로 에다라본 군 및 프레가발린 군과 비교하여 동등 또는 동등 이상의 당뇨병성 신경 장애에 대한 개선 효과가 나타났다. 또한, SMTP-27 군 및 SMTP-44D 군은 메트포르민 군과 비교하여 동등 또는 동등 이상의 당뇨병 신장병에 대한 개선 효과가 나타났다. 이상의 결과로부터, 본 발명에 따른 화학식 I로 표시되는 화합물을 포함하는 약제는 당뇨병성 신경 장애 및 당뇨병성 신장병 등의 당뇨 합병증에 대한 치료 효과와 예방 효과를 가지고 있는 것이 알 수 있다.
- [0393] 2019 년 3 월 12 일에 출원된 일본 특허 출원 2019-044670 호 공개는 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0394] 본 명세서에 기재된 모든 문헌, 특허 출원 및 기술 규격은 개별 문헌, 특허 출원 및 기술 규격을 참조하여 포함 되는 것이 구체적이고 개별적으로 기록된 경우와 같은 정도로, 본 명세서에 참조로 포함된다.