(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0023948
(43) 공개일자 2010년03월04일

(51) Int. Cl.
A61K 31/336 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7000072
(22) 출원일자 2008년06월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/060434
(87) 국제공개번호 WO 2008/149971
국제공개일자 2008년12월11일
(30) 우선권주장
JP-P-2007-152910 2007년06월08일 일본(JP)

(71) 출원인
닛뽕 케미파 가부시키가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 이와모또쵸 2쵸메 2-3
(72) 발명자
하시모토 노부오
일본 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다 고노에쵸 고쿠리츠다이가쿠호진 교토다이가쿠 다이가쿠인 이가쿠 겡큐카 나이
가타오카 히로하루
일본 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다 고노에쵸 고쿠리츠다이가쿠호진 교토다이가쿠 다이가쿠인 이가쿠 겡큐카 나이
아오키 도모히로
일본 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다 고노에쵸 고쿠리츠다이가쿠호진 교토다이가쿠 다이가쿠인 이가쿠 겡큐카 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 17 항

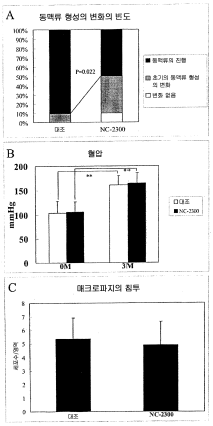
(54) 뇌동맥류의 치료 또는 예방약

(57) 요 약

(과제) 뇌동맥류의 치료 및 예방에 유효한 의약을 제공한다.

(해결 수단) 시스테인프로테아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약을 제공한다. 시스테인프로테아제 저해제로서, 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 염이 바람직하다.

대 표 도 - 도4



특허청구의 범위

청구항 1

시스테인프로테아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

뇌동맥류의 증대 또는 파열을 치료 또는 예방하기 위한 치료약 또는 예방약.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

시스테인프로테아제 저해제가 카텝신 B, 카텝신 K 또는 카텝신 S 에 대한 저해 기능을 갖는 치료약 또는 예방약.

청구항 4

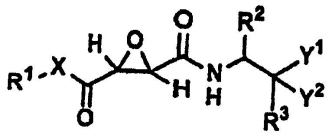
제 1 항에 있어서,

시스테인프로테아제 저해제가 N-[1-[(시아노메틸)카르바모일]시클로헥실]-4-(4-프로필피페라진-1-일)벤즈아미드, N-[(1S)-3-메틸-1-[[(4S,7R)-7-메틸-3-옥소-1-(피리딘-2-일술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]카르바모일]부틸]-1-벤조푸란-2-카르복사미드, (2R)-N-시아노메틸-4-메틸-2-(4'-피페라진-1-일-1,1'-비페닐-3-일)펜탄아미드, N-[3-[(2Z)-2-(3-메틸-1,3-티아졸리딘-2-일리덴)히드라지노]-2,3-디옥소-1-테트라히드로-2H-피란-4-일프로필]시클로헵탄카르복사미드, N-시아노메틸-4-메틸-2-[2,2,2-트리플루오로-1-(4'-메틸술포닐-1,1'-비페닐-4-일)에틸아미노]펜탄아미드 또는 (2S,3S)-3-[[(1S)-1-이소부톡시메틸-3-메틸부틸]카르바모일]옥시란-2-카르복실산모노나트륨인 치료약 또는 예방약.

청구항 5

하기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약 :

[화학식 1]



(1)

[상기 식에 있어서, R^1 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^2 는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^3 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자

수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; X 는 -O- 또는 -NR^4- (R^4 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^1 은 OR^5 (R^5 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), SR^6 (R^6 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), 또는 NR^7R^8 (R^7 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고, 그리고 R^8 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; 그리고 Y^2 는 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기이다 ; 혹은, Y^1 과 Y^2 는 함께, =O, =S, =N-R^9 (R^9 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), 혹은 =N-OR^{10} (R^{10} 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 을 나타내도 된다 ; 또한, 상기 R^5 ~ R^{10} 의 알킬기는 모두, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고, 또 상기 R^1 ~ R^{10} 의 각 아릴기 및 각 복소고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 된다.].

청구항 6

제 5 항에 있어서,

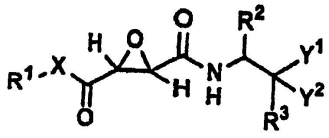
식 (1) 에 있어서, R^1 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^2 는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원

자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^3 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; X 는 -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^1 은 히드록실기, 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알콕시기, 아세톡시기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬옥시기이고 ; 그리고 Y^2 는 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기이다 ; 또한, 상기 R^1 ~ R^4 의 각 아릴기 및 각 복소고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 되는 치료약 또는 예방약.

청구항 7

하기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약 ;

[화학식 2]



(1)

[상기 식에 있어서, R^1 은 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기이고 ; R^2 는 이소부틸기 또는 이소프로필기이고 ; R^3 은 수소 원자 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기이고 ; X 는 -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^1 은 OR^5 (R^5 는 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 아세틸기, 벤조일기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^2 는, 수소 원자이다 ; 단, R^5 의 알킬기는, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; R^1, R^3 및 R^5 의 아릴기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인

알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; R^5 의 헤테로고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; 그리고, R^4 및 R^5 의 헤테로고리기는, 피리딜기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 푸릴기, 티에닐기, 피페라지닐기, 인돌릴기 및 벤조이미다졸릴기로 이루어지는 군에서 선택된다].

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

식 (1) 의 R^1 이 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기인 치료약 또는 예방약.

청구항 9

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

식 (1) 의 R^2 가 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 페닐기, 혹은 벤질기인 치료약 또는 예방약.

청구항 10

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

식 (1) 의 R^3 이 수소 원자 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기인 치료약 또는 예방약.

청구항 11

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

식 (1) 의 X 가 -O- 인 치료약 또는 예방약.

청구항 12

제 5 항에 있어서,

식 (1) 의 Y^1 이 히드록실기, 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알콕시기, 아세톡시기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬옥시기인 치료약 또는 예방약.

청구항 13

제 5 항에 있어서,

식 (1) 의 R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 수소 원자이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 청구항 5 와 동일) 이고, 그리고 Y^2 가 수소 원자인 치료약 또는 예방약.

청구항 14

제 5 항에 있어서,

식 (1) 의 R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 청구항 5 와 동일) 이며, 그리고 Y^2 가 수소 원자인 치료약 또는 예방약.

청구항 15

제 5 항에 있어서,

식 (1) 의 Y^1 과 Y^2 가 함께, =O 를 형성하는 치료약 또는 예방약.

청구항 16

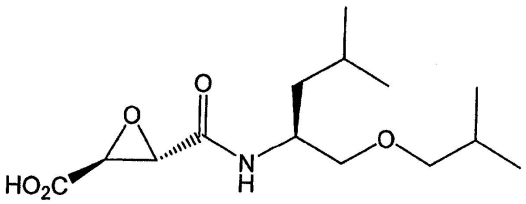
제 5 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

생리학적으로 허용할 수 있는 염이 알칼리 금속염인 치료약 또는 예방약.

청구항 17

하기의 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약.

[화학식 3]



명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 뇌동맥류의 치료약 및 예방약으로 한다. 더욱 상세하게는 뇌동맥류의 증대 또는 파열을 치료 또는 예방하기 위한 의약에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 치명적인 질환인 지주막하 출혈은 뇌동맥류의 파열이 주된 원인이다. 지주막하 출혈의 환자의 상당수는 병원에 도착하기 전에 사망한다. 다행히 생명을 건졌다 하더라도, 중대한 후유증에 괴로워하는 경우도 많다.

[0003] 최근에는 외과 치료가 발달되어 있는데, 지주막하 출혈의 사망률은 여전히 높은 수준이다. 뇌동맥류의 치료로서 개두술 (클리핑 수술) 과 뇌혈관 내 수술이 실시되고 있다. 그러나, 어느 방법에서도 환자의 신체적인 부담이 커, 치료법으로서 만족할 수 있는 것은 아니다.

[0004] 뇌동맥류의 파열을 예방하는 것은, 공중 위생의 관점에서 매우 중요한 과제이다. 뇌동맥류의 주요한 병리학적 변화는, 내탄성판의 단열이나 중간막 평활근 층의 변성과 같은 세포 외 기질의 변성 분해에 기초하고 있다. 현재로는, 뇌동맥류의 증대의 기구나 관여되는 인자에 대해서는 해명되어 있지 않다.

[0005] 본 발명자는, 세포 외 기질의 분해에 관여되는 매트릭스 메탈로프로테아제에 대해, 뇌동맥류의 증대와의 관계를 검토하였다 (비특허 문헌 1 참조). 그러나, 선택적 매트릭스 메탈로프로테아제 2 및 9 의 저해제를 사용해도, 뇌동맥류의 증대를 완전하게 억제할 수는 없었다. 결과적으로, 매트릭스 메탈로프로테아제와는 상이한 인자의 존재가 시사되었다.

[0006] 카텝신은 리소솜 효소의 1 군이다. 카텝신은 세포 내에서 불필요한 단백질을 분해시킨다. 최근의 분자생물학의 연구에 의해, 카텝신의 몇몇 종은 리소솜 외에도, 단백질 분해 효소로서 기능하고 있는 것으로 판명되었다. 카텝신은 골질환, 염증 및 자기 면역 질환 등의 병태에 중요한 역할을 달성하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 뇌동맥류에 있어서, 카텝신의 발현 및 역할이 검토된 적은 없다.

[0007] 특허 문헌 1 은, 카텝신 K 저해 작용을 갖는 니트릴 유도체가, 골조송증, 변형성 관절증, 관절 류머티즘, 종양 전이, 사구체신염 그 밖의 20 종류 전후의 다양한 질환의 처치 또는 예방에 유용한 취지를 서술하고 있다. 그들 질환의 예에 복부 대동맥류 형성이 포함되어 있지만, 뇌동맥류에 대해서는 전혀 언급되어 있지 않다.

[0008] 특허 문헌 1 : 일본 공표특허공보 2003-519125호

[0009] 비특허 문헌 1 : 아오키 토모히로 외, 매크로파지 유래의 매트릭스 메탈로프로테아제 2 및 9 에 의한 래트의 뇌동맥류의 증대 촉진, 미국 뇌졸중 학회지 (Stroke.) 2007년, 38, 162-169

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 발명의 개시

[0011] 발명이 해결하고자 하는 과제

[0012] 본 발명의 목적은, 뇌동맥류의 치료 및 예방에 유효한 의약을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 과제를 해결하기 위한 수단

[0014] 본 발명자의 연구에 의해, 실험적 유발 뇌동맥류에 있어서, 카텝신 B, K 및 S 의 발현이 확인되었다. 카텝신 B, K 및 S 는 모두 시스테인프로테아제이다. 그래서, 본 발명자는, 시스테인프로테아제 저해제를 사용하여, 뇌동맥류을 치료 및 예방하는 것을 검토하였다.

[0015] 본 발명은, [1] 시스테인프로테아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약을 제공한다.

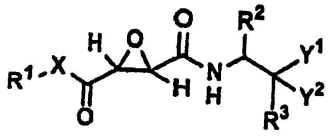
[0016] [2] 상기 치료약 또는 예방약은 뇌동맥류의 증대 또는 파열을 치료 또는 예방하기 위해 특히 유효하다.

[0017] [3] 시스테인프로테아제 저해제로는 카텝신 B, 카텝신 K 또는 카텝신 S 중 하나, 복수 또는 이들 모두를 저해해도 된다.

[0018] [4] 시스테인프로테아제 저해제로서 N-[1-[(시아노메틸)카르바모일]시클로헥실]-4-(4-프로필피페라진-1-일)벤즈아미드, N-[(1S)-3-메틸-1-[[(4S,7R)-7-메틸-3-옥소-1-(피리딘-2-일술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]카르바모일]부틸]-1-벤조푸란-2-카르복사미드, (2R)-N-시아노메틸-4-메틸-2-(4'-피페라진-1-일-1,1'-비페닐-3-일)펜탄아미드, N-[3-[(2Z)-2-(3-메틸-1,3-티아졸리딘-2-일리덴)히드라지노]-2,3-디옥소-1-테트라히드로-2H-피란-4-일프로필]시클로헵탄카르복사미드, N-시아노메틸-4-메틸-2-[2,2,2-트리플루오로-1-(4'-메틸술포닐-1,1'-비페닐-4-일)에틸아미노]펜탄아미드 또는 (2S,3S)-3-[[(1S)-1-이소부톡시메틸-3-메틸부틸]카르바모일]옥시란-2-카르복실산모노나트륨을 사용할 수 있다.

[0019] 또, 본 발명은, [5] 하기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약도 제공한다.

[0020] [화학식 1]



(1)

[0021]

[0022] 상기 식에 있어서, R^1 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다.

[0023] R^2 는, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기

와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다.

[0024] R^3 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다.

[0025] X 는, -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이다.

[0026] Y^1 은, OR^5 (R^5 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), SR^6 (R^6 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), 또는 NR^7R^8 (R^7 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고, 그리고 R^8 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이다.

[0027] Y^2 는, 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기이다. 혹은, Y^1 과 Y^2 는 함께, =O, =S, $=N-R^9$ (R^9 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), 혹은 $=N-OR^{10}$ (R^{10} 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 을 나타내도 된다.

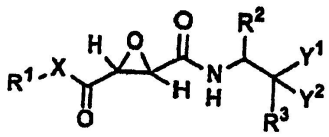
[0028] 또한, 상기 R^5 ~ R^{10} 의 알킬기는 모두, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고, 또 상기 R^1 ~ R^{10} 의 각 아릴기 및 각 복소고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 된다.

[0029] 또한 본 발명은, [6] 식 (1) 에 있어서, R^1 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소

고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^2 는, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; R^3 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고 ; X 는, -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^1 은, 히드록실기, 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알콕시기, 아세톡시기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬옥시기이고 ; 그리고 Y^2 는, 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기이다 ; 또한, 상기 R^1 ~ R^4 의 각 아릴기 및 각 복소고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 되는, 치료약 또는 예방약도 제공한다.

[0030] 또한, 본 발명은, [7] 하기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약도 제공한다.

[0031] [화학식 2]



(1)

[0032]

[0033] [상기 식에 있어서, R^1 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기, 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기이고 ; R^2 는, 이소부틸기 또는 이소프로필기이고 ; R^3 은, 수소 원자 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기이고 ; X 는, -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^1 은, OR^5 (R^5 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 아세틸기, 벤조일기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고 ; Y^2 는, 수소 원자이다 ; 단, R^5 의 알킬기는, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; R^1, R^3 및 R^5 의 아릴기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기,

탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; R^5 의 헤테로고리기는, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기, 총 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기, 할로겐 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 할로알킬기, 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기, $-CONH_2$, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기, 총 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기, 아미디노기 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 가지고 있어도 되고 ; 그리고, R^4 및 R^5 의 헤테로고리기는, 피리딜기, 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 푸릴기, 티에닐기, 피페라지닐기, 인돌릴기 및 벤조이미다졸릴기로 이루어지는 군에서 선택된다].

[0034] [8] 식 (1) 의 R^1 이 수소 원자 또는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기인 [5] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0035] [9] 식 (1) 의 R^2 가 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기, 페닐기, 혹은 벤질기인 [5] 또는 [6] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0036] [10] 식 (1) 의 R^3 이 수소 원자 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기인 [5] 또는 [6] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0037] [11] 식 (1) 의 X 가 -O- 인 [5] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0038] [12] 식 (1) 의 Y^1 이 히드록실기, 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알콕시기, 아세톡시기, 또는 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬옥시기인 [5] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0039] [13] 식 (1) 의 R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 수소 원자이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 청구항 5 와 동일) 이고, 그리고 Y^2 가 수소 원자인 [5] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

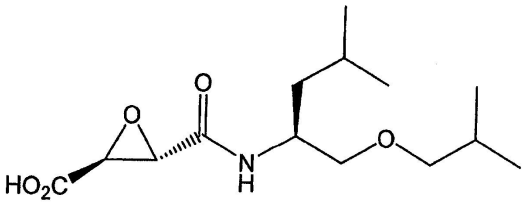
[0040] [14] 식 (1) 의 R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 [5] 와 동일) 이며, 그리고 Y^2 가 수소 원자인 [5] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0041] [15] 식 (1) 의 Y^1 과 Y^2 가 함께, =O 를 형성하는 [5] 에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0042] [16] 생리학적으로 허용할 수 있는 염이 알칼리 금속염인 [5] 내지 [15] 중 어느 하나에 기재된 치료약 또는 예방약.

[0043] 또한 본 발명은, [17] 하기의 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는 뇌동맥류의 치료약 또는 예방약도 제공한다.

[0044] [화학식 3]

[0045] 

[0046] 발명의 효과

[0047] 본 발명의 연구의 결과, 뇌동맥류에 있어서 카텝신 B, K 및 S 의 발현이 항진되어, 카텝신의 내재성의 저해 인자인 시스타틴 C 의 발현이 저하되는 것으로 판명되었다.

[0048] 카텝신 B, K 및 S 의 mRNA 는 뇌동맥류 발생 증대의 후기에 증가되었다. 시스타틴 C 의 발현은 정상적인 뇌동맥에서는 풍부하게 확인되었으나, 뇌동맥류에서는 억제되었다.

[0049] 카텝신 B, K 및 S 는 모두 시스테인프로테아제이다. 그래서, 시스테인프로테아제 저해제를 사용한 바, 뇌동맥류의 증대를 억제하는 것에 성공하였다. 이상의 연구로부터, 뇌혈관에서의 카텝신류와 시스타틴 C 의 균형이 무너짐으로써, 뇌동맥류가 증대되고, 그것이 뇌동맥류 파열의 원인이 되었음이 명확해졌다.

[0050] 본 발명에 따라, 시스테인프로테아제 저해제를 유효 성분으로서 함유하는 의약을 사용함으로써, 종래의 기술에서는 곤란했던 뇌동맥류의 치료 및 예방, 특히 뇌동맥류의 증대 또는 파열을 치료 또는 예방할 수 있게 되었다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1 은 래트에서 유발된 뇌동맥류벽과 정상적인 동맥벽에서의 각종 카텝신과 시스타틴 C 의 발현을 나타내는 사진이다.

도 2 는 래트에서 유발된 뇌동맥류의 내피 세포, 매크로파지 및 평활근 세포에서의 각종 카텝신의 발현을 나타내는 사진이다.

도 3 은 래트에서 유발된 뇌동맥류에서의 mRNA 의 발현을 나타내는 도면이다.

도 4 는 뇌동맥류의 형성과 증대에 대한 시스테인프로테아제 저해제의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 5 는 뇌동맥류에서의 카텝신 B 및 콜라겐 분해 효소의 활성을 나타내는 도면이다.

도 6 은 인간 뇌동맥류벽과 정상적인 동맥벽에서의 각종 카텝신과 시스타틴 C 의 발현을 나타내는 사진이다.

도 7 은 인간 뇌동맥류벽의 평활근 세포, 매크로파지 및 내피 세포에서의 카텝신 S 의 발현을 나타내는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 발명을 실시하기 위한 최선의 형태

[0053] 본원 명세서에 있어서 「시스테인프로테아제」는, 일반적인 정의와 같이, SH 기가 활성 중심으로 존재하는 프로테아제를 의미한다. 뇌동맥류의 형성에 대한 관여가 확인된 카텝신 B, K 및 S 는 모두 시스테인프로테아제이다. 따라서, 넓고 다양한 종류의 시스테인프로테아제 저해제가, 뇌동맥류의 치료 및 예방에 유효한 것으로 볼 수 있다.

[0054] 시스테인프로테아제의 저해제, 특히 시스테인프로테아제인 카텝신 B, K 또는 S 의 저해제는, 국제 공개 제97/21694호, 동98/47887호, 동01/049288호, 동01/058886호, 동01/070232호, 동03/053331호, 동03/075836호, 동03/091202호, 동20 04/108661, 동2005/000800호, 동2005/066180, 동2007/025774호, 동2007/009715호의 각 팜플렛 및 일본 공개특허공보 평11-263783호에 기재되어 있다. 카텝신 B, K 또는 S 의 저해제에 대해서는, 각종 비특허 문헌 (예를 들어, T.Yasuma et al., J.Med.Chem.1998, 41, 4301-4308 ; N.Katumuma et al., FEBS Lett., 1999, 458, 6-10 ; T.Otsuka et al., J.Antibiot., 1999, 52, 536-541 ; R.W.Marquis et al., J.Med.Chem.2001,44, 1380-1395 ; P.D.Greenspan et al., Bioorg., Med.Chem.Lett., 2003, 13, 4121-4124 ; J.Robichaud et al., J.Med.Chem.2003, 46, 3709-3727 ; C.S.Li et al.,Bioorg., Med.Chem.Lett., 2006, 16, 1985-1989) 에도 기재되어 있다.

[0055] 시스테인프로테아제 저해제의 예에는, N-[1-[(시아노메틸)카르바모일]시클로헥실]-4-(4-프로필피페라진-1-일)벤즈아미드, N-[(1S)-3-메틸-1-[[(4S,7R)-7-메틸-3-옥소-1-(피리딘-2-일술포닐)헥사히드로-1H-아제핀-4-일]카르바모일]부틸]-1-벤조푸란-2-카르복사미드, (2R)-N-시아노메틸-4-메틸-2-(4'-피페라진-1-일-1,1'-비페닐-3-일)펜탄아미드, N-[3-[(2Z)-2-(3-메틸-1,3-티아졸리딘-2-일리덴)히드라지노] -2,3-디옥소-1-테트라히드로-2H-피란-4-일프로필]시클로헵탄카르복사미드 및 N-시아노메틸-4-메틸-2-[2,2,2-트리플루오로-1-(4'-메틸술포닐-1,1'-비페닐-4-일)에틸아미노]펜탄아미드가 포함된다.

[0056] 시스테인프로테아제 저해제는, 상기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또는 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염인 것이 바람직하다. 상기 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 및 그 염은, 골질

환의 예방 또는 치료를 목적으로서 발명된 카텝신 B 및 L 등의 시스테인프로테아제의 저해제이다 (국제 공개 제 99/11640호 팜플렛 기재). 또, 그 이후의 연구에 의해, 이들 화합물은 카텝신 K 도 저해되는 것도 명확해졌다.

[0057] 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체에 대해 더욱 상세하게 설명한다.

[0058] 식 (1) 에 있어서, R^1 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기 (바람직하게는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로서, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 되고, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 시클로헥실), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알케닐기이고, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 되고, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 알릴, 2-메틸-1-프로페닐 2-시클로헥세닐), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알키닐기이어도 되고, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 된다. 예를 들어, 2-프로피닐, 3-부티닐), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기 (예를 들어, 페닐, 나프틸), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필), 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기 (예를 들어, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 푸릴, 티에닐), 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기 (예를 들어, 푸르푸릴, 2-테닐, 2-(3-피리딜)에틸) 이다.

[0059] R^2 는, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기 (바람직하게는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로서, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 되고, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 시클로헥실), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알케닐기이고, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 된다. 예를 들어, 비닐, 2-메틸-1-프로페닐, 2-시클로헥세닐), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알키닐기로서, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 된다. 예를 들어, 2-프로피닐, 3-부티닐), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기 (예를 들어, 페닐, 나프틸), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필), 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기 (예를 들어, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 푸릴, 티에닐), 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기 (예를 들어, 3-인돌릴메틸, 2-피리딜메틸) 이다.

[0060] R^3 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기 (바람직하게는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로서, 직사슬형이어도 되고, 분기형, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알케닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알케닐기이고, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 되고, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 비닐, 2-메틸-1-프로페닐, 2-시클로헥세닐), 탄소 원자수가 2 ~ 10 인 알키닐기 (바람직하게는 탄소 원자수가 2 ~ 6 인 알키닐기이고, 직사슬형이어도 되고, 분기형이어도 된다. 예를 들어, 2-프로피닐, 3-부티닐), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기 (예를 들어, 페닐, 나프틸), 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 3-페닐프로필), 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기 (예를 들어, 피리딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 푸릴, 티에닐), 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기 (예를 들어, 3-인돌릴메틸, 2-피리딜메틸) 이다.

[0061] X 는, -O- 또는 $-NR^4-$ (R^4 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 이고, 이들 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 및 복소고리알킬기의 탄소 원자수의 바람직한 범위 및 구체예는 상기 R^1, R^2 및 R^3 의 경우와 동일하다.

[0062] Y^1 은, OR^5 (R^5 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 2 ~ 20 인 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), SR^6 (R^6 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인

알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), NR^7R^8 (R^7 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수 2 ~ 20 의 아실기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이고, 그리고 R^8 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 로서, 이들 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 및 복소고리알킬기의 탄소 원자수의 바람직한 범위 및 구체예는 상기 R^1, R^2 및 R^3 의 경우와 동일하다.

[0063] Y^2 는, 수소 원자, 또는 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기 (바람직하게는 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로서, 직사슬형이어도 되고, 분기형, 또 고리형이어도 된다. 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실) 이다.

[0064] 식 (1) 에 있어서, Y^1 과 Y^2 는 함께, =O, =S, $=N-R^9$ (R^9 는, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다), 혹은 $=N-OR^{10}$ (R^{10} 은, 수소 원자, 탄소 원자수가 1 ~ 10 인 알킬기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기, 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기와 탄소 원자수 1 ~ 6 의 알킬기로 이루어지는 아르알킬기, 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기, 또는 탄소 원자수가 3 ~ 12 인 복소고리기와 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기로 이루어지는 복소고리알킬기이다) 을 나타내도 된다. 이들 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 및 복소고리알킬기의 탄소 원자수의 바람직한 범위 및 구체예는 상기 R^1, R^2 및 R^3 의 경우와 동일하다.

[0065] 식 (1) 로 나타내는 에폭시숙신산아미드 유도체 또 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염 중에서 특히 바람직한 것은 이하의 2 예이다.

[0066] 1) R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 수소 원자이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 상기 기재와 동일) 이고, Y^2 가 수소 원자인 에폭시숙신산아미드 유도체 그리고 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염이다. R^5 가 나타내는 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 및 복소고리알킬기의 탄소 원자수의 바람직한 범위 및 구체예는 상기 R^1, R^2 및 R^3 의 경우와 동일하다.

[0067] 2) R^2 가 이소부틸기 또는 이소프로필기이고, R^3 이 탄소 원자수가 6 ~ 20 인 아릴기이고, Y^1 이 OR^5 (R^5 는 상기 기재와 동일) 이고, Y^2 가 수소 원자인 에폭시숙신산아미드 유도체 또 그 생리학적으로 허용할 수 있는 염이다. R^5 가 나타내는 알킬기, 아릴기, 아르알킬기, 및 복소고리알킬기의 탄소 원자수의 바람직한 범위 및 구체예는 상기 R^1, R^2 및 R^3 의 경우와 동일하다.

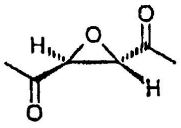
[0068] 상기 식 (1) 의 Y^1 혹은 Y^2 에 있어서, R^5 ~ R^{10} 의 알킬기는 각각, 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소부틸아미노), 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노), 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시), 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐), 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기 (예를 들어, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐), 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기 (디메틸아미노카르보닐, 디에틸아미노카르보닐, 메틸에틸아미노카르보닐, 피페라지노카르보닐), 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 된다.

[0069] 또, R^1 ~ R^{10} 의 아릴기 및 복소고리기는 각각, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, n-프

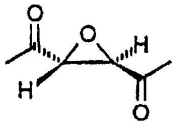
로필, 이소프로필, n-부틸), 히드록실기, 아미노기, 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노), 합계 탄소 원자수가 2 ~ 12 인 디알킬아미노기 (예를 들어, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노), 탄소 원자수가 1 ~ 6 인 알콕시기 (예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시), 할로겐 원자 (예를 들어, 불소, 염소, 브롬), 할로알킬기 (예를 들어, 트리플루오로메틸), 시아노기, 니트로기, 카르복실기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 에톡시카르보닐), 카르바모일기, 탄소 원자수가 2 ~ 7 인 알킬아미노카르보닐기 (예를 들어, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐), 합계 탄소 원자수가 3 ~ 13 인 디알킬아미노카르보닐기 (예를 들어, 디메틸아미노카르보닐, 메틸에틸아미노카르보닐), 아미디노기, 및 구아니디노기로 이루어지는 군에서 선택되는 1 혹은 2 이상의 치환기를 가지고 있어도 된다.

[0070] 상기 식 (1) 에 함유되는 옥시란고리의 2 개의 탄소는, 모두 부제 탄소 원자이다. 그리고, 식 (1) 은, 옥시란고리에 결합된 2 개의 카르보닐기가 트랜스형인 것을 나타낸다. 즉, 에폭시숙신산아미드 유도체는, 하기의 (T1) 또는 (T2) 에 나타내는 광학 이성체의 어느 것, 혹은 이들 혼합물이다.

[0071] [화학식 4]



(T1)



(T2)

[0072]

[0073] 에폭시숙신산아미드 유도체의 구체예를, 하기의 표 1 (표 1-1, 표 1-2, 표 1-3, 그리고 표 1-4) 에 나타낸다.

표 1-1, 표 1-2, 표 1-3, 그리고 표 1-4 에서의 R^1, R^2, R^3, X, Y^1 및 Y^2 는, 각각 상기 식 (1) 에 나타낸 기호에 상당한다. 또, 하기의 각 표에 있어서, 각 기호는 각각 하기의 기를 나타낸다.

[0074] H : 수소, Me : 메틸, Et : 에틸, Ph : 페닐, Bn : 벤질, iPr : 이소프로필, iBu : 이소부틸, sBu : sec-부틸, tBu : tert-부틸, cHex : 시클로헥실, 4-MePh : 4-메틸페닐, 4-ClPh : 4-클로로페닐, 4-tBuPh : 4-tert-부틸페닐, 4'-HOBn : 4'-히드록시벤질

[0075] [표 1]

표 1-1

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
1	Et	iBu	Ph	O	OH	H
2	H	iBu	Ph	O	OH	H
3	iPr	iBu	Ph	O	OH	H
4	Et	iBu	Ph	NH	OH	H
5	Ph	iBu	Ph	NMe	OH	H
6	Et	iBu	4-MePh	O	OH	H
7	Et	iBu	4-ClPh	O	OH	H
8	Et	iBu	iPr	O	OH	H
9	Et	sBu	Ph	O	OH	H
10	Et	Ph	Ph	O	OH	H
11	Et	iBu	Ph	O	OMe	H
12	Et	iBu	Ph	O	OEt	H
13	Et	iBu	H	O	OH	H
14	Et	iBu	Me	O	OH	Me
15	Et	iBu	Ph	O	=O (Y^2와 함께)	
16	Et	iPr	Ph	O	=O (Y^2와 함께)	
17	Et	iPr	Ph	O	=S (Y^2와 함께)	
18	H	sBu	Ph	O	OH	H
19	H	Ph	Ph	O	OH	H
20	H	iBu	Ph	O	OMe	H
21	H	iBu	H	O	OH	H

[0076]

[0077] [표 2]

표 1-2

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
22	Et	iBu	Ph	O	아세톡시	H
23	Et	iBu	Ph	O	벤조일옥시	H
24	iPr	iBu	Ph	O	OMe	H
25	Bn	iBu	Ph	O	OMe	H
26	Et	iBu	Ph	O	벤질옥시	H
27	Et	iBu	H	O	벤질옥시	H
28	Et	iBu	H	O	4'-클로로벤질옥시	H
29	Et	iBu	H	O	2'-메틸벤질옥시	H
30	Et	iBu	H	O	3',4',5'-트리메톡시벤질옥시	H
31	Et	iPr	H	O	2'-클로로벤질옥시	H
32	Et	iPr	H	O	4'-메틸벤질옥시	H
33	Et	iBu	H	O	4'-아미디노벤질옥시	H
34	Et	iBu	H	O	4'-구아디니노벤질옥시	H
35	Et	iBu	H	O	카르복시메톡시	H
36	Et	iBu	H	O	(2-에톡시카르보닐에틸)옥시	H
37	Et	iBu	H	O	(1-피페라디닐카르보닐)메톡시	H
38	Et	iBu	H	O	이소부틸아미노	

[0078]

[0079] [표 3]

표 1-3

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
39	Et	iBu	H	O	디에틸아미노	H
40	Et	iBu	H	O	벤질아미노	H
41	Et	iBu	H	O	벤조일아미노	H
42	Et	iBu	H	O	벤질카르보닐아미노	H
43	Et	iBu	H	O	이소부톡시	H
44	Et	Bn	H	O	벤질옥시	H
45	Et	Bn	H	O	이소부톡시	H
46	Et	4'-HOBn	H	O	벤질옥시	H
47	Et	iBu	H	O	디페닐메톡시	H
48	H	iBu	Ph	O	벤질옥시	H
49	H	Bn	H	O	벤질옥시	H
50	H	iBu	H	O	벤질옥시	H
51	H	iBu	H	O	(4-구아니디노부틸)옥시	H
52	H	iBu	H	O	(2-에틸아미노에틸)옥시	H
53	H	iBu	H	O	(2-디에틸아미노에틸)옥시	H

[0080]

[0081] [표 4]

표 1-4 (그1)

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
54	Et	iBu	cHex	O	OH	H
55	Et	iBu	cHex	O	OMe	H
56	Et	iBu	H	O	2'-메틸벤질옥시	H
57	Et	iBu	H	O	2',6'-디메틸벤질옥시	H
58	Et	iBu	H	O	4'-이소프로필벤질옥시	H
59	Et	iBu	H	O	2'-클로로벤질옥시	H
60	Et	iBu	H	O	4'-트리플루오로메틸벤질옥시	H
61	Et	iBu	H	O	4'-시아노벤질옥시	H
62	Et	iBu	H	O	3'-아미노벤질옥시	H
63	Et	iBu	H	O	(3-피리딜)메톡시	H
64	Et	iBu	H	O	(3-티에닐)메톡시	H
65	Et	iBu	H	O	(2-벤즈이미다졸릴)메톡시	H
66	Et	iBu	H	O	(1-나프틸)메톡시	H
67	Et	iBu	H	O	2-나프틸옥시	H

[0082]

[0083] [표 5]

표 1-4 (그2)

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
68	Et	iBu	H	O	페녹시	H
69	Et	iBu	H	O	2-페닐에톡시	H
70	Et	iBu	H	O	3-페닐프로폭시	H
71	Et	iBu	H	O	에톡시	H
72	Et	iBu	H	O	(3-메틸부틸)옥시	H
73	Et	iBu	H	O	헥실옥시	H
74	Et	iBu	H	O	시클로프로필메톡시	H
75	Et	iBu	H	O	시클로헥실메톡시	H
76	Et	iBu	H	O	(2-메틸-2-프로페닐)옥시	H
77	Et	iBu	H	O	(3-메틸-2-부테닐)옥시	H
78	Et	iBu	H	O	2-메톡시에톡시	H
79	Et	iBu	H	O	(디메틸카르바모일)메톡시	H
80	Et	iBu	H	O	3-(4-벤질-1-피페라지닐)프로폭시)	H
81	Et	iBu	H	O	4-디에틸아미노부틸옥시	H

[0084]

[0085] [표 6]

표 1-4 (그3)

화합물 번호	R^1	R^2	R^3	X	Y^1	Y^2
82	iPr	iBu	H	O	이소부톡시	H
83	tBu	iBu	H	O	이소부톡시	H
84	cHex	iBu	H	O	이소부톡시	H
85	Ph	iBu	H	O	이소부톡시	H
86	4-tBuPh	iBu	H	O	이소부톡시	H
87	H	iBu	H	O	이소부톡시	H
88	Et	iPr	H	O	이소부톡시	H
89	Et	sBu	H	O	이소부톡시	H
90	Et	iPr	H	O	벤질옥시	H
91	Et	Bn	H	O	벤질옥시	H
92	Et	iBu	H	O	2-메틸프로피오닐아미노	H
93	Et	iBu	H	O	헥사노일아미노	H
94	Et	iBu	H	O	N-벤질-N-메틸아미노	H
95	Et	iBu	H	O	N-헥실-N-메틸아미노	H

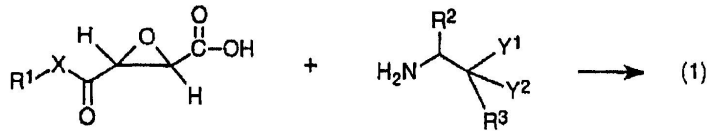
[0086]

[0087] 에폭시숙신산아미드 유도체는, 생리학적으로 허용할 수 있는 염으로서 사용해도 된다. 예를 들어, R^1 이 수소 원자이고, X 가 -O- 인 경우에서의, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨) 과의 염, 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 과의 염, 유기 아민 (예를 들어, 리신, 메글루민) 과의 염을 들 수 있다.

[0088] 다음으로 본 발명의 에폭시숙신산아미드 유도체의 제조 방법에 대해 설명한다. 본 발명의 에폭시숙신산아미드 유도체는 공지된 물질로부터, 아미드 결합의 생성 반응, 에스테르 반응, 혹은 가수 분해 반응을 이용하여 제조할 수 있다. 하기에, 각각의 반응의 반응식을 나타낸다.

[0089] 1) 아미드 결합의 생성

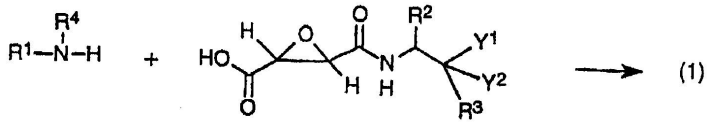
[0090] [화학식 5]



[0091]

[0092] 2) 아미드 결합의 생성 (X=-NR^4- 인 경우)

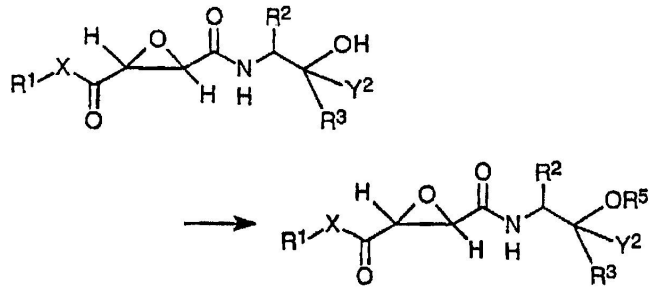
[0093] [화학식 6]



[0094]

[0095] 3) 에스테르 반응 (R^5 가, 알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 아르알킬카르보닐기, 복소고리카르보닐기, 혹은 복소고리알킬카르보닐기인 경우)

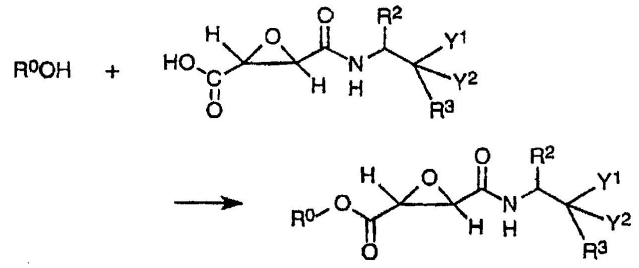
[0096] [화학식 7]



[0097]

[0098] 4) 에스테르 반응 (X=-O- 이고, 또한 R^1 이 수소 원자 이외의 기인 경우)

[0099] [화학식 8]

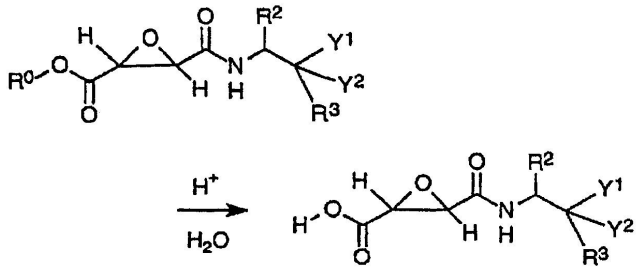


[0100]

[0101] (상기 반응 식에서, R^0 은 R^1 과 동일하고, 단, 수소 원자는 함유하지 않는다.)

[0102] 5) 가수 분해 반응 (X=-O- 이고, 또한 R^1 이 수소 원자인 경우)

[0103] [화학식 9]



[0104]

[0105] (상기 반응 식에서, R^0 은 R^1 과 동일하고, 단 수소 원자는 함유하지 않는다.)

[0106] 또한, 상기 각 반응을 실시할 때에는, 필요에 따라, 예를 들어, R^1 및/또는 Y^1 등의 기를 공지된 보호기로 보호할 수도 있다.

[0107] 에폭시숙신산아미드 유도체를 제조할 때에는, 일본 특허공보 소61-55509호, 일본 공개특허공보 소52-31024호, 일본 공개특허공보 평8-41043호, 일본 공개특허공보 평8-104684호, WO96/30354호에 기재된 에폭시숙신산 유도체의 합성 방법을 참고로 할 수 있다.

[0108] 에폭시숙신산아미드 유도체의 투여 방법은, 경구 투여이어도 되고 비경구 투여이어도 된다. 경구 투여제의 제형으로는, 정제, 캡슐제, 산제, 과립제 및 시럽제를 들 수 있다. 비경구 투여 방법으로는, 점막 투여, 체표 투여, 혈관 투여 및 조직 내 투여가 있다. 점막 투여의 경우에는, 점안제, 흡입제, 분무제 혹은 좌제로 사용한다. 체표 투여의 경우에는 연고제로 사용한다. 혈관 투여 및 조직 내 투여의 경우에는 주사제로 사용한다.

[0109] 상기 경구 투여제의 제조는, 통상적인 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 색소나 희석제를 사용하여 실시할 수 있다. 부형제로는, 포도당이나 유당이 일반적으로 사용된다. 붕괴제의 예에는, 전분 및 카르복시메틸셀룰로오스칼슘이 포함된다. 활택제로는, 스테아르산마그네슘 및 탤크를 들 수 있다. 결합제로는, 히드록시프로필셀룰로오스, 젤라틴 및 폴리비닐알코올이 사용된다. 비경구 투여 제제도 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 주사제의 경우, 통상적인 주사용 증류수, 생리 식염수 혹은 링겔액을 사용하면 된다.

[0110] 에폭시숙신산아미드 유도체의 투여량은 통상 성인에게, 주사제로 1 일 0.01 내지 100 mg, 경구 투여로 1 일 0.1 내지 1 g 이다. 물론, 투여량은 연령, 인종, 증상 등에 따라 증감한다.

[0111] 실시예

[0112] [실험적 유발 뇌동맥 모델]

[0113] 나가타 외 (Nagata I, Handa H, Hashimoto N, Hazama F.Experimentally induced cerebral aneurysms in rats : Part VI.Hypertension.Surg Neurol.1980 ; 14 ;: 477-479) 에 기재된 방법으로, 뇌동맥류을 유발시켰다. 7 주령의 수컷의 SD (Sprangue-Dawley) 래트에게 펜토바르비탈 마취제 (50 mg/kg) 를 복강내 투여 후, 좌총경동맥과 양측 신동맥 후지(後枝)를 동시에 10-0 나일론실로 묶었다. 8 % 염화 나트륨 및 0.12 % β-아미노프로피오니트릴 (콜라겐과 엘라스틴의 가교 효소인 리실옥시다아제의 저해제) 을 첨가한 사료로 사육하였다. 혈압은 테일 커프 (teil-cuff) 법으로 측정하였다. 또한, 동물의 사육과 실험은, 실험 동물의 사육과 사용에 관한 일본의 규정에 따라 실시하였다.

[0114] [면역 염색]

[0115] 뇌동맥류 수술의 3 개월 후, 모든 래트 (개체 수 : 10) 에게 깊게 마취를 하고, 4 % 파라포름알데히드로 심장 경유의 관류 (灌流) 를 실시하였다. 대조로서 동일 연령의 수컷의 SD 래트를 동일하게 안락사시켰다. 전대뇌동맥/취동맥 분기 (ACA/OA 분기) 를 적출하고, 포매하여, 5 ㎛ 의 절편으로 잘랐다. 5 % 의 당나귀의 혈청으로 블로킹한 후, 1 차 항체를 실온에서 1 시간 인큐베이트하고, 형광 표지된 2 차 항체로 실온에서 1 시간 인큐베이트하였다. 2 차 항체는, 염소의 IgG 에 대한 FITC 가 결합된 당나귀의 항체, 토끼의 IgG 에 대한 FITC 가 결합된 당나귀의 항체, 마우스의 IgG 에 대한 Cy3 이 결합된 당나귀의 항체, 및 토끼의 IgG 에 대한 Cy3 이 결합된 당나귀의 항체였다. 시료의 슬라이드 유리는, 형광 주입제 (PermaFluor, Immunotec 사) 로

피복하고, 형광 현미경 시스템 (올림푸스사) 의 발광에 의해 형광을 여기시켰다. 사용된 1 차 항체는, 카텝신 B 에 대한 염소의 폴리클로날 항체, 카텝신 K 에 대한 염소의 폴리클로날 항체, 카텝신 S 에 대한 염소의 폴리클로날 항체, 시스타틴 C 에 대한 토끼의 폴리클로날 항체, CD68 에 대한 마우스의 모노클로날 항체, 평활근 α-액틴에 대한 마우스의 모노클로날 항체, 및 내피 산화 질소 신타아제 (eNOS) 에 대한 토끼의 폴리클로날 항체였다.

[0116] [RT-PCR]

[0117] 동맥류의 유발로부터 1 개월 후 (개체 수 : 6) 또는 3 개월 후 (개체 수 : 6) 에, 래트를 상기한 바와 같이 안락사시켰다. 퀴아젠 (Qiagen) 사의 키트 (RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit) 를 사용하여, 모든 윌리스고리 (Willis ring) 로부터 RNA 의 전체량을 단리시켰다. 추출은 매뉴얼에 따라 실시하였다. RNA 의 전체량은, 퀴아젠 (Qiagen) 사의 키트 전사 효소 (Sensiscript) 를 사용하여 cDNA 로 전환하였다. cDNA 합성의 조건은, 37 ℃ 에서 1 시간, 다음으로 93 ℃ 로 가열하여 5 분간이었다. PCR 은, 퀴아젠 (Qiagen) 사의 폴리머라아제 (HotSar Taq) 와 바이오·래드 (Bio-Rad) 사의 서멀사이클러 (iCycler) 를 사용하여 실시하였다. 최초의 대조로서 β-액틴을 사용하였다. 사용한 프라이머 세트는 이하와 같다.

카텝신 B: (forward) 5'-aaatcaggcgtatacaagcatga-3'

(reverse) 5'-gcccagaatgcggatgg-3'

카텝신 K: (forward) 5'-cccagactccatcgactatcg-3'

(reverse) 5'-ctgtaccctctgcacttagctgcc-3'

카텝신 S: (forward) 5'-acgagcatcgactcagaagc-3'

(reverse) 5'-tagccaaccacgagaacacc-3'

시스타틴 C: (forward) 5'-ggattctcgactcagagtatcc-3'

(reverse) 5'-gactgcacgtcttggacggacg-3'

β — 액틴 : (forward) 5'-aagcaatgctgtcaccttccc-3'

(reverse) 5'-aagtccctcaccctcccaaaag-3'

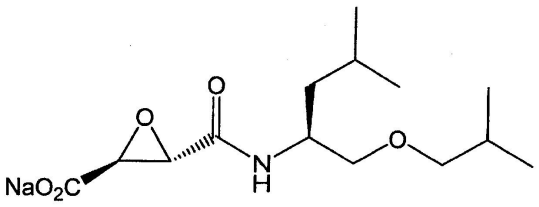
[0118]

[0119] PCR 반응의 조건은, 변성을 위한 95 ℃ 에서 30 초간, 어닐링을 위한 53 ℃ 에서 30 초간, 그리고 추출을 위한 72 ℃ 에서 30 초간의 45 사이클이었다. PCR 의 생성물, 2 % 아가로스겔의 전기 영동으로 분리하였다. 덴시토미터에 의한 분석에 의해, 1 그룹당 6 샘플의 결과가 얻어졌다.

[0120] [시스테인프로테아제 저해제]

[0121] 시스테인프로테아제 저해제로서 하기의 (2S,3S)-3-[[(1S)-1-이소부톡시메틸-3-메틸부틸]카르바모일]옥시란-2-카르복실산모노나트륨을 사용하였다.

[0122] [화학식 10]

[0123] 

[0124] 상기 시스테인프로테아제 저해제는, 카텝신 K 에 대해 강한 저해 작용을 보이고, 카텝신 B 및 S 에 대해서도 저해 작용을 보인다. IC50 은, 카텝신 K 에 대해 34.5 nmol/ℓ, 카텝신 B 에 대해 284 nmol/ℓ, 카텝신 S 에 대해 186 nmol/ℓ 이다. 상기 저해제는 예를 들어, 매트릭스 메탈로프로테아제와 같은 다른 종류의 프로테아제를 저해하지 않는다.

[0125] 상기 저해제는, 전부 18 마리의 래트에 대해, 1 일당 상기 저해제를 50 mg/kg 경구 투여하였다. 뇌동맥류의 유발 직후, 1 일당 상기 저해제를 50 mg/kg 첨가한 사료로 사육하거나 (개체 수 : 18), 첨가하지 않은 사료로

사육하였다 (개체 수 : 21). 3 개월 후에 안락사시켰다. ACA/OA 분기를 적출하고, 염색 (Elastica van Gieson 염색) 후, 광학 현미경으로 관찰하였다. 초기의 동맥류에 의한 변화는, 동맥 내부의 탄성판의 단열에 의한 손상으로서 확인되고, 동맥벽의 외부로의 부풀어오르는 징조는 없었다. 진행된 동맥류에서는, 내부의 탄성판의 단열 (斷裂) 또는 소실과 함께, 동맥벽의 외부로 명확히 부풀어오르는 것이 확인되었다. CD68 을 사용하는 면역 염색 후, CD68 에 양성의 세포의 수를 섹션별로 세었다. 상이한 3 명의 연구원이 조직 병리학적인 변화를 평가하였다.

[0126] [효소 활성의 측정]

[0127] 동맥류벽에서의 카텝신 B 활성을 측정하기 위해, 아조커플링법 (in situ) 을 채용하였다. 뇌동맥류의 유발로부터 3 개월 후, 래트 (각 그룹의 개체 수 : 6) 를 상기와 같이 안락사시켰다. 10 % 의 폴리비닐알코올, 10 mM 의 디티오트레이톨, 2.7 mM 의 L-시스테인 및 1.3 mM 의 EDTA 를 함유하는 100 mM 인산칼륨 완충액 중의 3.2 mM 의 Z-arg-arg-4-메톡시-2-나프틸아민 (코스모 · 바이오사) 을 사용하여, 5 ㎛ 의 동결 절편을 37 ℃ 에서 1 시간 인큐베이트하였다. 그 후, 슬라이드 유리를 125 mg/㎖ 의 N-에틸말레이미드를 함유하는 인산 완충액에 넣고 55 ℃ 에서 5 분간 방치하였다. 그 후, 패스트 · 블루 (Fast Blue) 를 21 mg/100㎖ 함유하는 인산칼륨 용액으로 30 분간, 다음으로 실온에서 0.1 M 의 황산구리 용액으로 15 분간 인큐베이트하였다. 생리 식염수로 세정 후, 슬라이드 유리를 형광 주입제 (PermaFluor, Immunotec 사) 로 피복하였다.

[0128] [콜라겐 분해 활성의 측정]

[0129] 대조 그룹 및 시스테인프로테아제 저해제를 부여한 그룹의 모든 윌리스고리 (Willis ring) 로부터 단백질의 전체량을 단리시켰다. 단백질은, 바이오 · 래드 (Bio-Rad) 사의 키트 (Bio-Plex Cell Lysis Kit) 를 사용하여, 매뉴얼에 따라 정제 하였다. 1 회의 실험 (각 그룹의 개체 수 : 5) 에 사용된 단백질은 150 ㎍ 이었다. 콜라겐 분해 활성은 유한 회사 라이프 연구소의 콜라겐 활성 측정 키트를 사용하여 측정하였다. 형광에 의해 표지된 I 형 또는 IV 형의 콜라겐을, 37 ℃ 에서 모든 윌리스고리 용해 산물로 1 시간 인큐베이트하였다. 미분해의 형광 표지된 콜라겐을 에탄올 용액으로 추출하고, 496 nm 의 여기 파장과 520 nm 의 측정 파장을 갖는 형광 분광계로 측정하였다. 콜라겐 분해 활성 (U/㎖) 은, 키트의 매뉴얼에 기재된 식에 따라, 형광 강도로부터 계산하였다.

[0130] [인간 샘플의 면역 염색]

[0131] 인간의 뇌동맥류의 샘플에 대해서는, 클리핑 수술을 받은 4 명의 환자의 합의를 얻어, 적출된 파열되지 않은 동맥류를 얻었다. 대조로서 STA-MCA 바이패스 수술에 의해 얻어진 중대뇌동맥 (MCA) 2 예를 사용하였다. 4 ㎛ 의 파라핀 절편을 잘라내어, 슬라이드 유리에 얹었다. 파라핀을 제거하고, 0.3 % 과산화 수소로 내인성의 퍼옥시다아제 활성을 블로킹한 후, 각종 카텝신과 시스타틴 C (래트 연구의 경우와 동일) 의 1 차 항체를 4 ℃ 에서 12 시간 인큐베이트하였다. 다음으로, 실온에서, 비오틴에 의해 표지된 2 차 항체로 30 분간 인큐베이트하였다. 그 후, 스트렙토아비딘을 결합한 퍼옥시다아제로 슬라이드 유리를 인큐베이트하였다. 마지막으로, 3,3'-디아미노벤지딘 · 시스템으로, 시그널을 검지하였다. 헤마톡시린 용액을 사용하여 핵산 염색법을 실시하였다. 부 (負) 의 대조로서 1 차 항체없이 면역 염색을 실시하였다. 2 중 염색을 위해, 슬라이드 유리는 실온에서 평활근 ㅿ-액틴, CD68 또는 본 빌리브란드 인자의 1 차 항체로 30 분간 인큐베이트하고, 다음으로, 알칼리성 포스파타아제로 표지된 2 차 항체와 패스트 · 래드 용액으로 인큐베이트하였다.

[0132] [통계 분석]

[0133] 값은 평균값 ±표준 편차로 표시하였다. 통계 분석은, 2 그룹의 비교에 대해서는 t 검정 (Student's t-test) 을 사용하고, 다수의 비교에 대해서는 1 원 배치 분산 분석의 다음으로 피셔 검정을 사용하였다. 동맥류에 의한 변화의 발생률은 피셔 추출 검정에 의해 해석하였다. 차이는, P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

[0134] [래트에서 유발된 뇌동맥류에서의 각종 카텝신과 시스타틴 C 의 발현]

[0135] 동맥류 유발로부터 3 개월에, 19/21 의 래트에서, ACA/OA 분기에 동맥류의 발생과 진행이 확인되었다. 동맥류벽의 내막과 중간층에서는, 카텝신 B, K 및 S 가 고도로 발현되었다 (도 1 의 D, F 및 H 참조). 소량의 카텝신 B 및 S 의 발현은 외막에서 확인되었다 (도 1 의 D 및 H 참조). 카텝신의 발현은 대조 래트의 동맥벽에서는 검출되지 않았다 (도 1 의 C, E 및 G). 대조적으로 시스타틴 C 는 대조 래트의 동맥벽의 주로 내

부에서 다량으로 발현되었다 (도 1 의 I 참조). 시스타틴 C 는 동맥류벽에서는 거의 발현되지 않는다 (도 1 의 J 참조). 내피 세포, 평활근 세포 및 매크로파지의 3 종류 모든 구성 세포가, 동맥류벽의 카텝신 B, K 및 S 를 발현시키고 있다 (도 2 참조). 카텝신 B 는 주로 매크로파지에서 (도 2 의 D 참조), 카텝신 K 및 S 는 주로 평활근 세포에서 (도 2 의 F ~ L 참조) 발현되어 있다.

[0136] [래트에서 유발된 뇌동맥류에서의 mRNA 의 발현 (도 3 참조)]

[0137] 대조의 동맥벽에서는 소량의 카텝신 B, K 및 S 의 mRNA 만이 발현되었다. 이들 발현은 동맥류 유발의 1 개월 후에도 증가하지 않았다. 그리고, 3 개월 후에 현저한 업레귤레이션이 확인되었다. 대조적으로 시스타틴 C 의 mRNA 는 대조의 동맥벽에서 고도로 발현되었다. 그리고, 그 발현은 동맥류의 진행에 따라 억제되었다.

[0138] [뇌동맥류의 형성과 증대에 대한 시스테인프로테아제 저해제의 효과]

[0139] 상기 시스테인프로테아제 저해제가, 뇌의 동맥류의 발생과 진행을 억제하는지를 검토하였다. 혈청 중의 시스테인프로테아제 저해제의 농도는, 시스테인 카텝신의 저해에 충분한 값 (628.5±22.3 nmol/ℓ) 에 도달하였다. 대조 그룹에서는, 21 마리 중 19 마리의 래트에서 동맥류가 진행되고, 2 마리에서는 초기의 동맥류 형성의 변화가 확인되었다. 시스테인프로테아제 저해제 (1 일 : 50 mg/kg) 를 부여한 래트에서는, 10 마리 중 5 마리만 동맥류가 진행되고, 4 마리에서는 초기의 동맥류 형성의 변화가 확인되었다. 동맥류의 형성에 대해서는, 양자에서 유의한 차이는 확인되지 않았다. 그러나, 동맥류의 진행 속도에 대해서는, 저해제 투여 그룹에 있어서, 대조 그룹보다 유의하게 (P=0.022) 억제되었다 (도 4 의 A 참조). 쌍방의 그룹에 있어서, 동맥류 유발로부터 3 개월 후에 전신의 혈압이 상승되었다. 혈압에 대해, 대조 그룹 (160.7±21.1 mmHg, 개체 수 : 20) 과 저해제 투여 그룹 (164.6±20.7 mmHg, 개체 수 : 10) 사이에 유의한 차이는 확인되지 않았다 (도 4 의 B 참조). 동맥류 주위의 영역 (50 ㎛ × 50 ㎛) 으로의 매크로파지의 침투에 대해서도, 대조 그룹 (5.3±1.5 세포/영역, 개체 수 : 14) 과 저해제 투여 그룹 (4.9±1.7 세포/영역, 개체 수 : 10) 사이에 차이는 없었다 (도 4 의 C 참조).

[0140] [저해제 투여 그룹의 래트에서 유발된 뇌동맥류에서의 카텝신 B 의 활성]

[0141] 동맥류의 유발 후 3 개월 시점에서, 동맥류벽에서의 카텝신 B 의 활성이 현저하였다 (도 5 의 B 참조). 그 활성은, 시스테인프로테아제 저해제를 투여한 래트에서는 감소되었다 (도 5 의 C 참조). 대조의 동맥벽에서는 카텝신 B 의 활성은 검출되지 않았다 (도 5 의 A 참조).

[0142] [저해제 투여 그룹의 래트에서 유발된 뇌동맥류에서의 콜라겐 분해 효소의 활성]

[0143] 시스테인프로테아제 저해제를 투여한 래트 (개체 수 : 5) 에서는, 대조 그룹 (개체 수 : 5) 과 비교하여, 콜라겐 분해 효소 I 및 IV 의 활성이 현저하게 (I : P=0.014, IV : P=0.044) 낮았다 (도 5 의 D, E 참조).

[0144] [인간 뇌동맥류에서의 각종 카텝신과 시스타틴 C 의 발현]

[0145] 카텝신 B, K 및 S 는 동맥류벽의 내피 세포 및 중간막에 있어서 고도로 발현 되었다 (도 6 의 B, D 및 F 참조). 대조의 동맥벽에서는, 카텝신류는 내피 세포층에 있어서, 조금 발현되는 정도였다 (도 6 의 A, C 및 E 참조). 시스타틴 C 는 뇌동맥벽의 중간막에서 고도로 발현되었고 (도 6 의 G 참조), 그 발현은 동맥류벽에서는 억제되었다 (도 6 의 H 참조). 1 차 항체에서의 인큐베이션을 실시하지 않은 부의 대조에서는, 대조와 동맥류의 쌍방에 있어서 명백한 징조를 보이지 않았다 (도 6 의 I 와 J 참조). 2 중 염색법에 의해, 카텝신 S 가, 평활근 세포, 매크로파지 및 내피 세포 중 어느 것에서도 발현된 것으로 나타났다 (도 7 참조). 카텝신 B 및 K 도 동일하게, 3 종류의 세포 모두에서 발현되었다.

산업상 이용가능성

[0146] 뇌동맥류벽에 있어서, 세포 외 기질의 주요한 단백질인 콜라겐이나 엘라스틴의 과잉된 변성 분해가 확인된다. 본 발명은, 이 과잉된 세포 외 기질 분해의 상세 내용을 해명함으로써, 뇌동맥류의 새로운 치료 방법을 제공한다.

[0147] 시스테인프로테아제 저해제의 첨가에 의해, 전신 혈압이나 매크로파지의 침투에 영향을 끼치지 않고, 극적으로 진행된 뇌동맥류의 발생이 억제된다. 이것은, 시스테인프로테아제인 카텝신이 뇌동맥류의 증대에 관여되었기 때문인 것으로 볼 수 있다.

[0148] 뇌동맥류의 증대 및 파열에 대한 치료법에서는, 시스테인프로테아제인 카텝신을 표적으로 할 수 있다. 따라

서, 뇌동맥류의 치료 및 예방에 유효한 의약으로서 시스테인프로테아제 저해제를 사용할 수 있다.

부호의 설명

[0149]

도 1 의 A　　정상적인 동맥벽

도 1 의 B　　동맥류벽

도 1 의 C　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 B 의 발현

도 1 의 D　　동맥류벽에서의 카텝신 B 의 발현

도 1 의 E　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 K 의 발현

도 1 의 F　　동맥류벽에서의 카텝신 K 의 발현

도 1 의 G　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 S 의 발현

도 1 의 H　　동맥류벽에서의 카텝신 S 의 발현

도 1 의 I　　정상적인 동맥벽에서의 시스타틴 C 의 발현

도 1 의 J　　동맥류벽에서의 시스타틴 C 의 발현

도 1 의 선의 길이 50 ㎛

도 2 의 A, E, I　　동맥류벽

도 2 의 B　　내피 세포에서의 카텝신 B 의 발현

도 2 의 C　　매크로파지에서의 카텝신 B 의 발현

도 2 의 D　　평활근 세포에서의 카텝신 B 의 발현

도 2 의 F　　내피 세포에서의 카텝신 K 의 발현

도 2 의 G　　매크로파지에서의 카텝신 K 의 발현

도 2 의 H　　평활근 세포에서의 카텝신 K 의 발현

도 2 의 J　　내피 세포에서의 카텝신 S 의 발현

도 2 의 K　　매크로파지에서의 카텝신 S 의 발현

도 2 의 L　　평활근 세포에서의 카텝신 S 의 발현

도 2 의 선의 길이 50 ㎛

도 3 의 A　　PCR 의 생성물을 전기 영동으로 분리한 결과

도 3 의 B　　카텝신 B 의 mRNA 의 발현

도 3 의 C　　카텝신 K 의 mRNA 의 발현

도 3 의 D　　카텝신 S 의 mRNA 의 발현

도 3 의 E　　시스타틴 C 의 mRNA 의 발현

도 4 의 A　　동맥류의 발생 빈도

도 4 의 B　　혈압

도 4 의 C　　매크로파지의 침윤

도 5 의 A　　대조의 카텝신 B 의 활성

도 5 의 B　　동맥류 유발, 시스테인프로테아제 저해제 미투여의 카텝신 B 의 활성

도 5 의 C　　동맥류 유발, 시스테인프로테아제 저해제 투여의 카텝신 B 의 활성

도 5 의 D　　콜라겐 분해 효소 I 의 활성

도 5 의 E　　콜라겐 분해 효소 IV 의 활성

도 6 의 A　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 B 의 발현

도 6 의 B　　동맥류벽에서의 카텝신 B 의 발현

도 6 의 C　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 K 의 발현

도 6 의 D　　동맥류벽에서의 카텝신 K 의 발현

도 6 의 E　　정상적인 동맥벽에서의 카텝신 S 의 발현

도 6 의 F　　동맥류벽에서의 카텝신 S 의 발현

도 6 의 G　　정상적인 동맥벽에서의 시스타틴 C 의 발현

도 6 의 H　　동맥류벽에서의 시스타틴 C 의 발현

도 6 의 I　　정상적인 동맥벽 (부의 대조)

도 6 의 J　　동맥류벽 (부의 대조)

도 6 의 선의 길이 50 ㎛

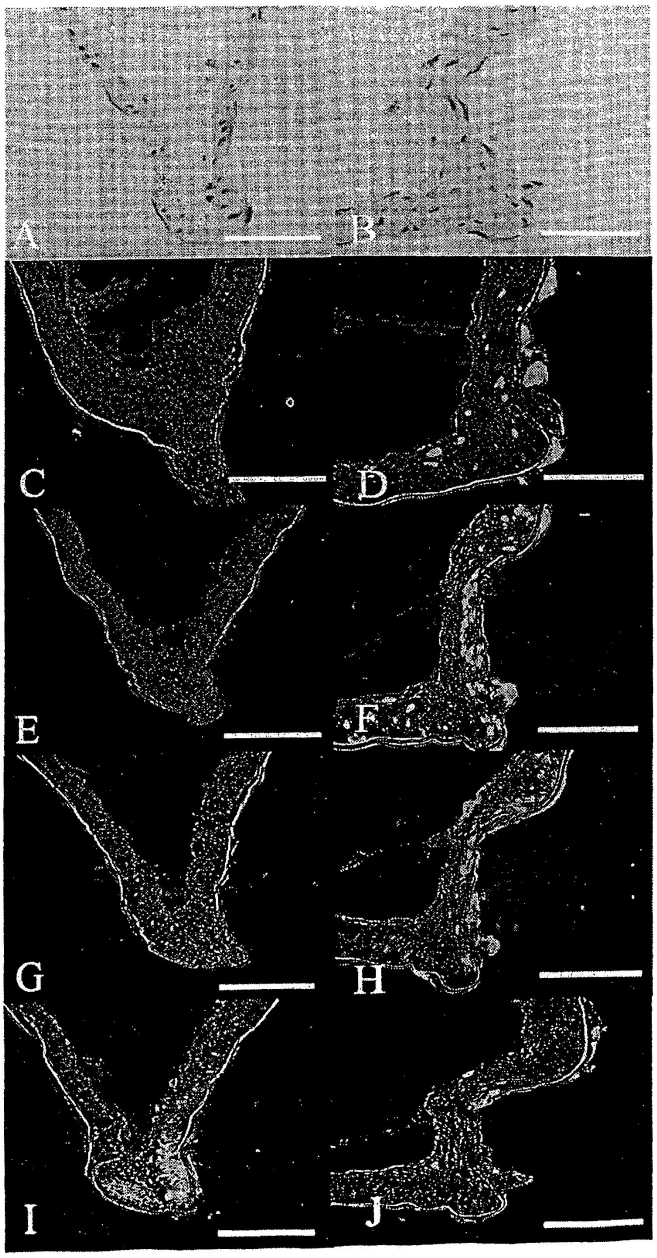
도 7 의 A　　평활근 세포에서의 카텝신 S 의 발현

도 7 의 B　　매크로파지에서의 카텝신 S 의 발현

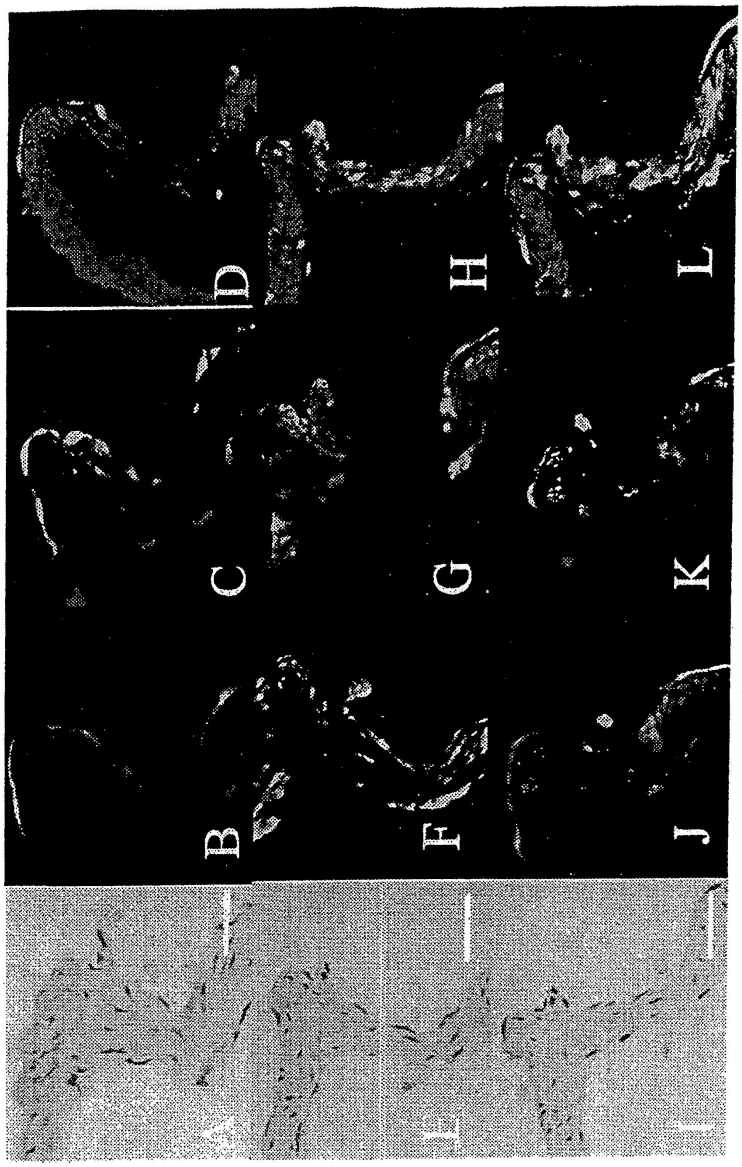
도 7 의 C　　내피 세포에서의 카텝신 S 의 발현

도면

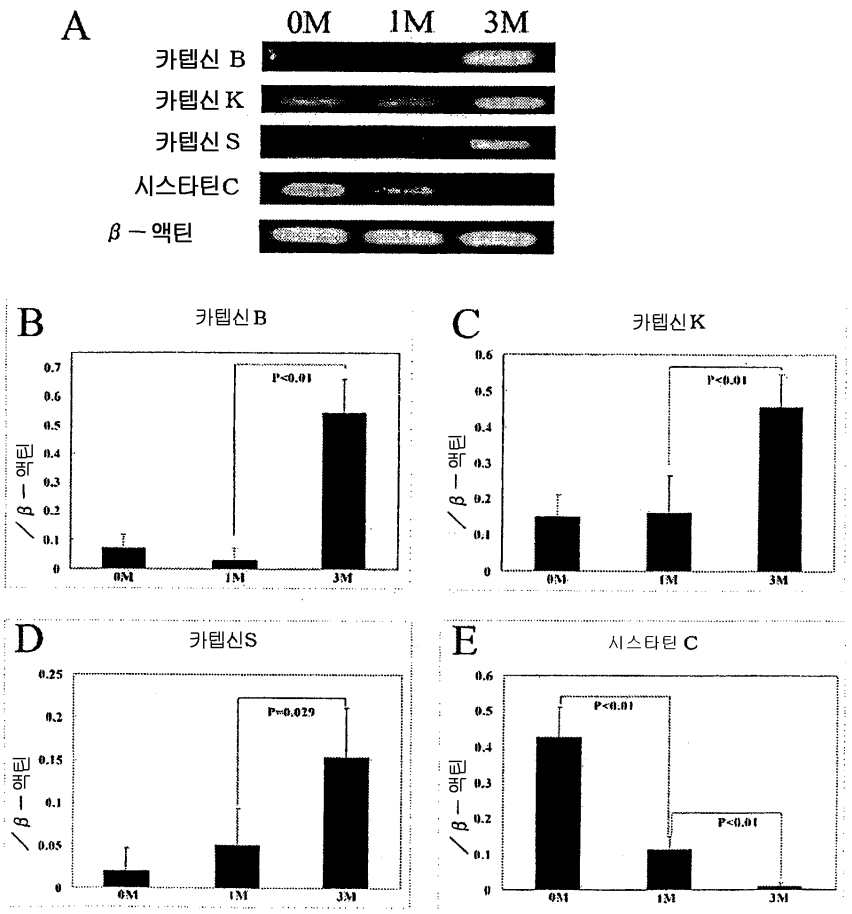
도면1



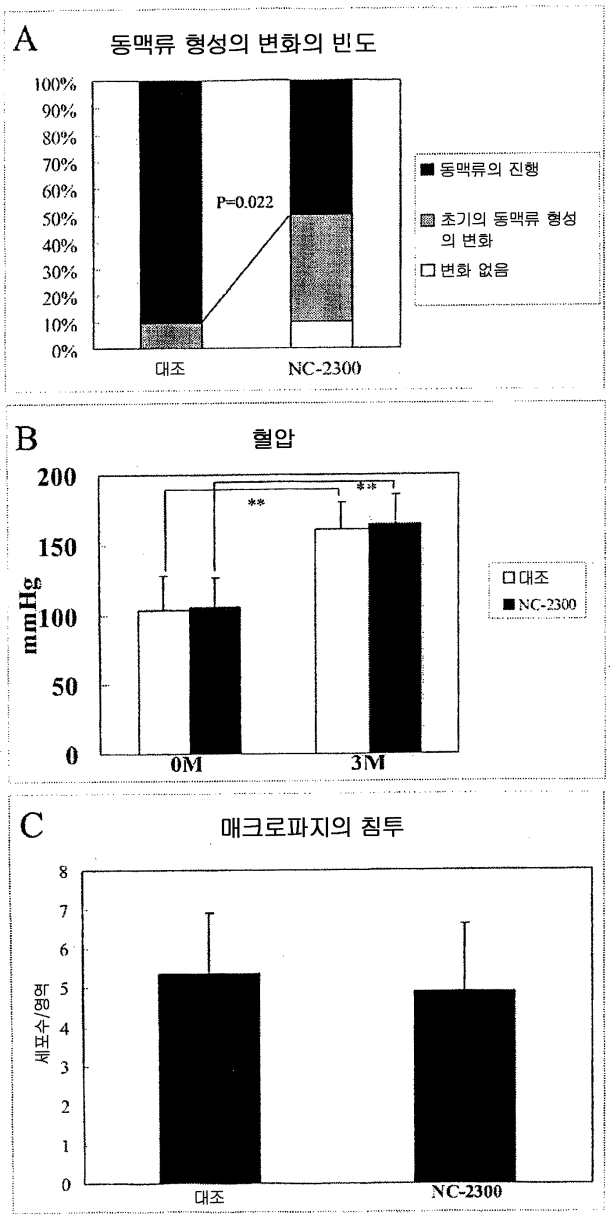
도면2



도면3

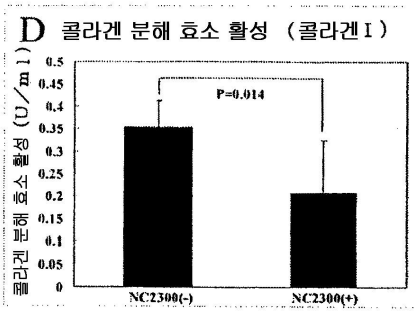

A
0M
1M
3M
카텝신 B
카텝신 K
카텝신 S
시스타틴C
β－액틴
B
카텝신B
C
카텝신K
D
카텝신S
E
시스타틴 C
β－액틴
P<0.01
P=0.029

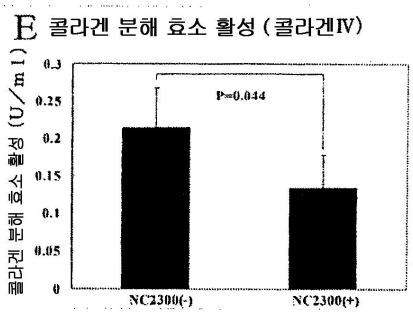
도면4


A
동맥류 형성의 변화의 빈도
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
P=0.022
대조
NC-2300
동맥류의 진행
초기의 동맥류 형성의 변화
변화 없음
B
혈압
200
150
100
50
0
mmHg
**
**
0M
3M
대조
NC-2300
C
매크로파지의 침투
8
7
6
5
4
3
2
1
0
세포수/영역
대조
NC-2300

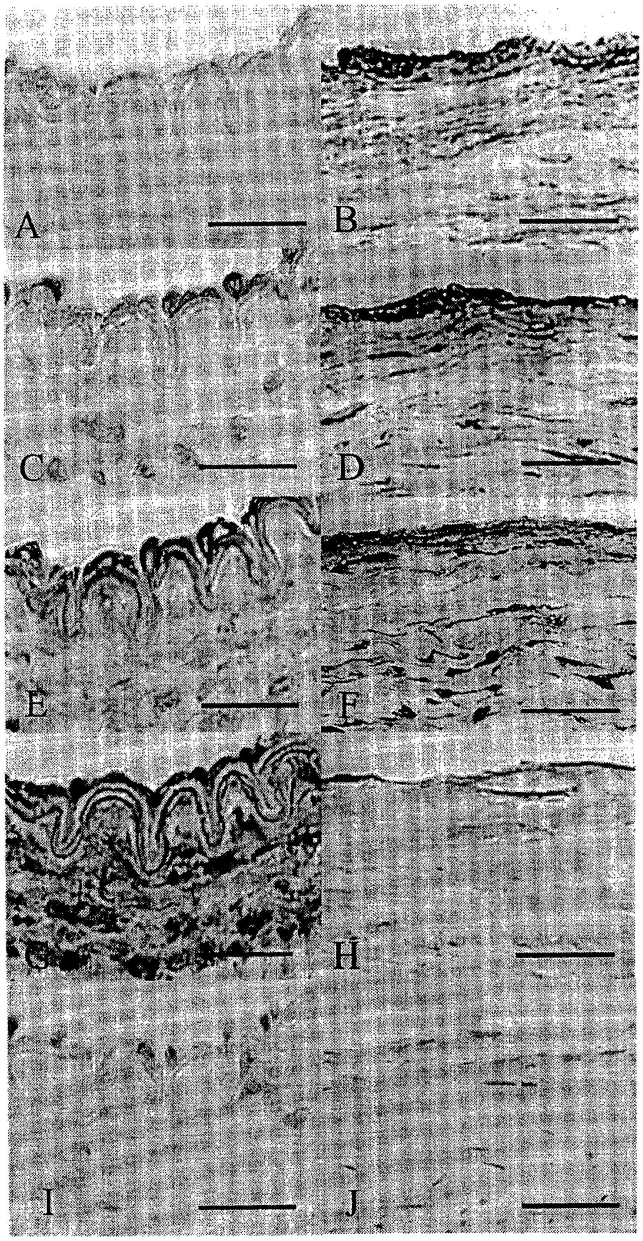
도면5

A
B
C


D 콜라겐 분해 효소 활성 (콜라겐Ⅰ)
콜라겐 분해 효소 활성 (U/ml)
0.5
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
P=0.014
NC2300(-)
NC2300(+)


E 콜라겐 분해 효소 활성 (콜라겐Ⅳ)
콜라겐 분해 효소 활성 (U/ml)
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
P=0.044
NC2300(-)
NC2300(+)

도면6



도면7

서 열 목 록

<110> Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Kyoto University

<120> Agent for treatment and prophylaxis of cerebral aneurysms

<130> YY8664

<160> 10

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward

<400> 1

aaatcaggcg tatacaagca tga 23

<210> 2

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse

<400> 2

gcccagaatg cggatgg 17

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward

<400> 3

cccagactcc atcgactatc g 21

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse

<400> 4

ctgtaccctc tgcacttagc tgcc 24

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward

<400> 5

acgagcatcg actcagaagc 20

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse

<400> 6

tagccaacca cgagaacacc 20

<210> 7

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward

<400> 7

ggattctcga ctcagagtat cc 22

<210> 8

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse

<400> 8

gactgcacgt cttggacgga cg 22

<210> 9

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward

<400> 9

aagcaatgct gtcaccttcc c 21

<210> 10

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse

<400> 10

aagtccctca ccctcccaaa ag 22