

【발명의 설명】**【발명의 명칭】**

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물

【기술분야】

본 발명은 GPR119(G protein coupled receptor 119) 작용제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

지방간은 간세포에 중성지방이 과다하게 축적되는 병적 상태로서 의학적으로는 중성지방이 간 무게의 5% 이상을 차지하는 상태로 정의된다. 지방간은 과도한 알콜 섭취에 기인한 것인지 여부에 따라 알코올성과 비알코올성 지방간으로 분류된다. 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)은 비알코올성 지방간에서 지방간염, 간경변까지 전체 질환의 양상을 포괄하는 질환군이다. 단순 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver)은 간 내 지방 침착만 있고 간세포 손상 및 섬유화 소견이 없이 인슐린 저항성 등의 원인으로 간 조직에 지방 침착만 높아져 있는 질환이다. 비알코올성 지방간은 산화적 스트레스 등에 따른 염증반응으로 인한 간세포 손상에 의해 섬유화를 동반하는 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)으로 진행될 수 있다.

특히, 비알코올성 지방간 질환에서 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)은 비가역적 간손상을 일으키는 간경변 및 간암으로 진행될 수 있으며, 간질환과 연관된 사망률 및 전체적인 사망률을 높인다(Hepatology, 2012(55):2005-2023). 이로 인해 미국의 통계자료에 따르면 2013년 현재 간 이식

의 원인 질환으로서 C형 간염에 이어 비알코올성 지방간염이 두 번째로 많은 상황이며, 2020년 이후는 C형 간염을 제치고 간 이식의 첫 번째 원인질환이 될 것으로 예상되고 있어 이를 예방하고 치료할 약물의 개발이 절실한 상황이다 (Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2019(17):748-755).

【발명의 내용】

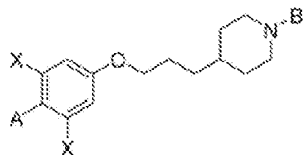
【기술적 과제】

본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것을 일 목적으로 한다.

【기술적 해결방법】

본 발명의 일 실시예에 따른 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제(Glucagon like peptide-1 receptor agonist: GLP-1RA)를 포함한다.

[화학식 1]

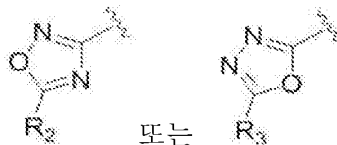


상기 화학식 1에서,

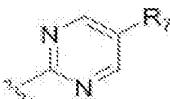
A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.



일 실시예에서, 상기 화학식 1의 A는 R_2 또는 R_3 일 수 있고, 이때, R_2 및 R_3 가 각각 독립적으로 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.



일 실시예에서, 상기 화학식 1의 B는 R_7 일 수 있고, 이때, R_7 은 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 화학식 1의 X는 각각 F일 수 있다.

일 실시예에서, 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 상기 C1-C6 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.

일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸일 수 있다.

일 실시예에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드(semaglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 엑센타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 렉시세나타이드(lixisenatide), 오르포글리프론(orforglipron), 다누글리프론(danuglipron) 또

는 GGBR-1290, 이들의 유사체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 함께 이용될 수 있다.

본 발명에서의 “유사체”는 펩타이드의 단편 유사체 또는 이의 유도체; 또는 단분자 화합물의 유사체 또는 이의 유도체를 모두 포함하는 의미로 사용된다.

일 실시예에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 렉시세나타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

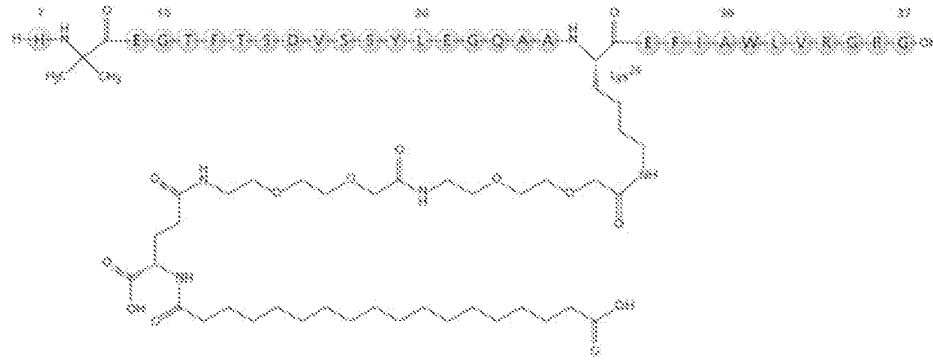
일 실시예에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 GLP-1 유사체, 이의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 리라글루타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

일 실시예에서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 이의 유사체 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

세마글루타이드는 하기 화학식 2로 나타낼 수 있고, $N-\epsilon^{26}-[2-(2-\{2-(2-(2-(S)-4\text{-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일-아미노)부티릴아미노\}에톡시\}에톡시)아세틸아미노\}에톡시\}에톡시)아세틸][Aib^8, Arg^{34}]GLP-1-(7-37)$ 라고 불리우며, WO2006/097537의 실시예 4에 기술된 것과 같이 제조될 수 있다.

[화학식 2]



세마글루타이드의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 산 부가염 또는 염기 부가염일 수 있다. 세마글루타이드의 약제학적으로 허용 가능한 염 중 산 부가염은 예컨대 세마글루타이드의 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젯산염, 살리실산염, 시트르산염, 주석산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티시네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 부티르산염, 캄포레이트, 캄포르설폰네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설폰네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마르산염, 염산염, 2-하이드록시에탄설폰네이트 (이세티오네이트), 니코티네이트, 2-나프탈렌설폰네이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙신산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 인산염, 글루탐산염 또는 중탄산염일 수 있다.

상기 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 간 섬유화 또는 간경화를 포함할 수 있다.

상기 비알코올성 지방간 질환은 비알코올성 지방간염일 수 있다.

상기 비알코올성 지방간염은 산화적 스트레스 등에 따른 염증반응 및 이로 인한 간세포 손상에 의해 섬유화를 동반하는 질환일 수 있다.

상기 비알코올성 지방간염은 섬유화를 동반하는 질환일 수 있다.

상기 약학적 조성물은 간 조직 내 중성지방 침착을 억제하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물일 수 있다.

상기 약학적 조성물은 간 조직 내 염증 발생을 억제하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물일 수 있다.

상기 약학적 조성물은 간 조직의 섬유화를 억제하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물일 수 있다.

본 명세서에서 약학적 조성물이 A와 B를 포함한다고 기재된 경우, 상기 약학적 조성물은 A와 B를 포함하는 조성물; A와 B를 각각 분리된 제제로써 포함하는 조합물; 또는 상기 조합물을 포함하는 조성물;을 의미하는 것으로 해석된다. 따라서, 본 발명에 있어서 상기 조성물은 조합물과 혼용되어 사용될 수 있다.

상기 약학적 조성물은, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 분리된 제제로 각각 포함하거나 또는 복합 제제 형태로 모두 포함하는 것일 수 있다.

상기 약학적 조성물은 분리된 제제의 조합물, 또는 복합제제일 수 있다.

상기 약학적 조성물은 제1 활성성분을 포함하는 제1 구획, 제2 활성성분을 포함하는 제2 구획을 포함할 수 있다. 상기 제1 활성성분은 화학식 1로 표시

되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 제2 활성성분은 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 것일 수 있다.

본 발명의 실시예들에 따르면, 상기 약학적 조성물에서 상기 제1 활성성분을 포함하는 제1 구획 및 상기 제2 활성성분을 포함하는 제2 구획은 병용 투여되는 것으로 상기 약학적 조성물은 병용 투여를 위한 조성물일 수 있다. 구체적으로 상기 약학적 조성물은 두 성분이 별개의 단위 제형으로 제제화된 조합물일 수 있다. 이 경우, 상기 제1 활성성분과 제2 활성성분은 별개의 제형으로 병용 투여될 수 있다.

일 실시예에 따른 약학적 조성물을 투여하는 경우, GPR119 작용제로서 화학식 1로 표시되는 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 또는 GLP-1 수용체 작용제 각각을 투여한 경우에 비하여, NAFLD activity score(NAS)가 현저히 감소된 것이 확인된다.

일 실시예에 따른 약학적 조성물을 투여하는 경우, GPR119 작용제로서 화학식 1로 표시되는 화합물 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 또는 GLP-1 수용체 작용제 각각을 투여한 경우에 비하여, 간 조직 콜레스테롤 함량, 간 조직 지방의 상대면적, 지방구를 포함한 간 세포의 비율 (steatosis score와 연관성이 높은 영상분석 지표)에서 상승적(synergetic)으로 지방 대사가 현저히 개선된 것이 확인된다.

본 발명에 있어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 약제학적으로 허용

가능한 염의 비제한적인 예로는, 염산, 브롬산, 인산 또는 황산과 같은 무기산과의 염; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조산, 주석산, 푸마르산, 만델산, 아스코르브산 또는 말산과 같은 유기 카르복실산이나, 메탄설폰산 또는 파라-톨루엔설폰산과 같은 설폰산과의 염; 나트륨, 칼륨 또는 리튬과 같은 알칼리 금속과의 염; 혹은 기타 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있는 것으로 알려진 다양한 산과의 염 등을 포함할 수 있다.

일 실시예의 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 의약품 제제는 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제형은 사용방법에 따라 다양하게 결정될 수 있다.

일 실시예의 약학적 조성물을 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 제제화할 경우에는 일반적으로 사용하는 충전제, 희석제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 부형제를 사용하여 제조할 수 있다.

경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 상기 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등의 활택제들도 사용된다.

또한, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제,

동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약 1 내지 약 1,000 mg 투여 범위에서 유효량을 나타낼 수 있다. 투여량 또는 복용량은 대상체의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 배설을 및 질환의 중증도에 따라 하루 일회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있는 등 다양한 투여 용량 및 방법으로 투여 가능하다.

본 발명에서 비알코올성 지방간 질환은 원발성과 속발성에 따른 비알코올성 지방간 질환을 모두 포함한다. 구체적으로, 본 발명에서 비알코올성 지방간 질환은 단순 지방간, 비알코올성 지방간염 및 이러한 질환의 진전에 의해 발생하는 간섬유화(liver fibrosis)와 간경화(liver cirrhosis)를 포함한다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니다.

일 실시예에서, 본 발명에서 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 미국, 유럽 등에서 지칭되는 대사 이상 관련 지방간 질환(metabolic dysfunction associated steatotic liver disease, MASLD)과 실질적으로 동일할 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에서 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 대사이상 관련 지방간질환(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)과 실질적으로 동일할 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명에서 비알코올성 지방간염(NASH)은 미국, 유럽 등

에서 지칭되는 대사 이상 관련 지방간염(metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH)와 실질적으로 동일할 수 있다.

본 발명은 또한, 치료학적으로 유효한 양의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

본 명세서에서 용어 "치료가 필요한 대상체"는, 인간을 위시한 포유동물을 의미하고, 용어 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 대상체에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미한다. 용어 "치료학적으로 유효한 양"은 연구자, 의사, 의사 또는 기타 임상의학에 의해 생각되는 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 활성 성분 또는 약학적 조성물의 양을 의미하는 것으로, 이는 치료되는 질환 또는 장애의 증상 완화를 유도하는 양을 포함한다. 본 발명의 유효 성분에 대한 치료상 유효 투여량 및 투여 횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다.

일 실시예에서 용어, 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다.

경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

일 실시예의 약학적 조성물은 1일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 1일 2회 이상 투여될 수 있다.

일 실시예의 약학적 조성물은 비알코올성 지방간 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

일 실시예는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 유효성분으로 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 개선용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 식품 조성물 또는 사료 조성물일 수 있다.

일 실시예에서, 용어 "개선"은 상기 조성물의 투여로 질환이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

일 실시예에서, 용어 "식품"은 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 견류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품, 건강 식품 및 건강 보조 식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다. 상기 "건강기능(성)식품(functional food)"은 특정 보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능(성)"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 상기 "건강식품(health food)"은 일반식품에 비해 적극적인 건강 유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, "건강보조식품(health supplement food)"은 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의

용어는 혼용될 수 있다. 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제, 및 향미제를 포함할 수 있으며, 상기 탄수화물의 예는 포도당, 과당, 말토스, 수크로스, 올리고당, 텍스트린, 사이클로텍스트린, 자일리톨, 소르비톨, 에리트룰, 사카린, 또는 합성 향미제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 식품 조성물은 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있다.

본 발명의 용어, "사료"는 가축이 섭취하고, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 상기 사료는 사료 첨가제 또는 보조 사료를 포함할 수 있다. 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

본 발명은 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 유효성분으로 포함하는 식품 또는 사료 조성물을 개선이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 개선하는 방법을 제공한다.

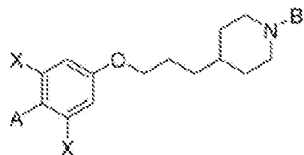
본 발명은 또한, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 유효성분으로 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 제제를 제조하기 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

본 발명의 실시예에 따른 약학적 조성물, 치료 방법, 식품 조성물, 개선 방법, 사료 조성물 및 용도 각각에서 언급된 사항은, 모순되지 않는 한 각각의 실시예들에 서로 동일하게 적용된다.

(1) 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[화학식 1]



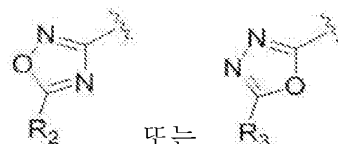
상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(2) 상기 (1)에 있어서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드(semaglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 릭시세나타이드(lixisenatide), 오르포글리프론(orforglipron), 다누글리프론(danuglipron), GSKR-1290, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.



(3) 상기 (1) 또는 (2)에 있어서, 상기 A는  또는  이고, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.



(4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 상기 B는  이고, R₇은 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

(5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸일 수 있다.

(6) 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

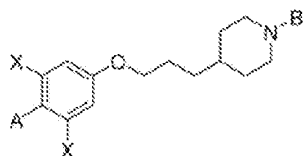
(7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 이의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

(8) 상기 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 있어서, 비알코올성 지방간 질환은 단순 지방간, 비알코올성 지방간염, 간섬유화 및 간경화로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

(9) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적 조성물은 간 조직의 섬유화를 억제할 수 있다.

(10) 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(11) 상기 (10)에 따른 조성물은, 상기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 따른 조성물일 수 있다.

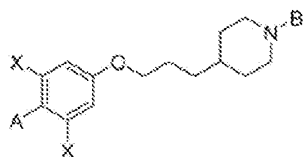
(12) 상기 (10) 또는 (11)에 있어서, 상기 방법은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계; 및 GLP-1 수용체 작용제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

(13) 상기 (12)에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계 후에, GLP-1 수용체 작용제를 투여할 수 있다.

(14) 상기 (12)에 있어서, GLP-1 수용체 작용제를 투여한 후에, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 투여할 수 있다.

(15) 본 발명은 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료를 위한, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

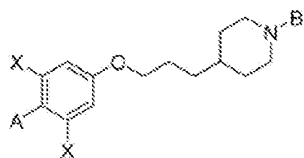
B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(16) 상기 (15)에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 따른 조성물일 수 있다.

(17) 본 발명은 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

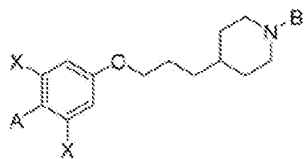
B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(18) 상기 (17)에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나에 따른 조성물일 수 있다.

(19) 본 발명은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는, 약학적 조합(pharmaceutical combination)을 제공한다.

[화학식 1]



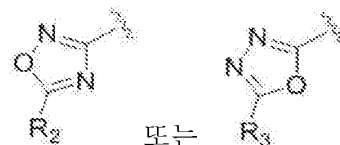
상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

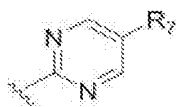
(20) 상기 (19)에 있어서, GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드 (semaglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 렉시세나타이드 (lixisenatide), 오르포글리프론(orforglipron), 다누글리프론(danuglipron), GSBR-1290, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.



(21) 상기 (19) 또는 (20)에 있어서, 상기 A는

이고, R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

(22) 상기 (19) 내지 (21) 중 어느 하나에 있어서, 상기 B는



이고, R_7 은 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다.

(23) 상기 (19) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-

디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸일 수 있다.

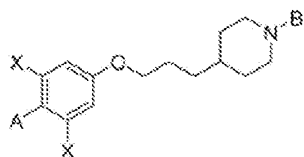
(24) 상기 (19) 내지 (23) 중 어느 하나에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

(25) 상기 (19) 내지 (24) 중 어느 하나에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 작용제는 세마글루타이드, 이의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

(26) 상기 (19) 내지 (25) 중 어느 하나에 있어서, 상기 조합은 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방을 위한 것일 수 있다.

(27) 본 발명은, GLP-1 수용체 작용제를 조합하여 이용하는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

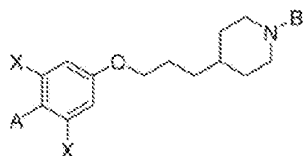
A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(28) 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 조합하여 이용하는, GLP-1 수용체 작용제를 포함하는, 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

(29) 상기 (27) 또는 (28)에 있어서, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제는 상기 (2) 내지 (9) 중 어느 하나에 따를 수 있다.

【발명의 효과】

본 발명에 따른 약학적 조성물은 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료에 있어 매우 우수한 효과를 나타낸다.

【도면의 간단한 설명】

도 1 및 도 2는 DIO-NASH 마우스에서 NAS 결과를 나타낸 도면들이다.

도 3 내지 도 5는 DIO-NASH 마우스에서 간에서의 지질대사 결과를 나타낸

도면들이다.

도 6 내지 도 8은 간 섬유화 마우스 모델에서 섬유화 결과를 나타낸 도면들이다.

도 9 및 도 10은 간 섬유화 마우스 모델에서 섬유화 유전자 발현 결과를 나타낸 도면들이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

본 발명에 따른 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매 화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 유효성분으로 포함한다. 상술한 유효 성분들의 상호 보완적 효과에 의해 우수한 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방 효과를 나타낼 수 있다.

일 실시예의 약학적 조성물은 전술한 유효 성분들 각각을 개별 투여 하는 경우에 비하여 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방에 대한 상승 효과 (synergistic effect)를 나타낼 수 있다.

본 명세서에서, "적어도 하나"는 복수 개의 구성에서 도출되는 모든 조합을 나타내는 것으로 해석된다. 예를 들어, "A, B 및 C 중 적어도 하나"는 "A, B 또는 C", "A, B 및 C 중 선택되는 두 개" 및 "A, B 및 C"로 도출되는 모든 조합을 포함하는 것으로 해석된다.

GPR119는 Gs가 커플링되어 cAMP를 통한 신호전달을 활성화 시키는 G protein-coupled receptor (GPCR) 중 하나이다. GPR119는 췌장 베타세포 및 소장 L세포에서 발현양이 높으며, 간에도 존재하며 간에서 일어나는 지방산 생합성의 조절 인자이다. 또한 GPR119가 활성화되면 염증세포의 분화 및 활성화를 억제

하고 간 정상세포의 활성화를 억제하여 비알코올성 지방간 질환에서 지방간, 염증, 섬유화를 모두 제어할 수 있다.

이하부터는, 실시예 및 비교예를 참조하여 본 발명의 일 실시예에 따른 약학적 조성물에 대하여 상세히 설명한다.

이하, 화합물 1은 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸을 의미한다.

이하, 실험 결과에 기재된 “GLP-1RA”는 GLP-1 Receptor Agonist로서 세마글루타이드(semaglutide)를 의미하는 것이다.

DIO-NASH 마우스에서 NAS (NAFLD Activity Score, NAFLD 활성도 점수) 개선 약효

5주령 웅성의 C57BL/6J 마우스에 고지방, 고과당, 고콜레스테롤의 특수사료(Research Diet, D09100301)를 36주간 공급하여 비알코올성 지방간염을 유발시켰다. 이 후 DIO-NASH 마우스에 화합물 1(경구)과 세마글루타이드(피하주사) 각각을 100 mg/kg 및 30 nmol/kg으로 8주간, 1일 1회 단독 또는 병용투여 후, 간 조직 생검을 통한 투약 전/후의 NAS(NAFLD 활성도 점수)를 비교하였다. NAS는 다음과 같이 분석하였다.

생검 및 부검을 통해 분리한 간 조직을 10% 중성 완충 포르말린에 고정하고 파라핀 블록을 제조하여 3 μ m 두께의 조직절편을 얻었다. 이후, Hematoxylin and Eosin (HE) Stain을 실시하여, 염색된 간 조직 중 침착된 지방구의 비율, 염증세포 침윤 정도 및 세포괴사의 정도를 조직학적 특징으로서 지방축적

(steatosis), 염증(inflammation) 및 간세포 팽창(hepatocyte ballooning), 이상 3가지로 구분하여 NAS로 표시하였다.

NAS의 스코어 기준은 다음의 표 1과 같다.

[표 1]

조직학적 특징 (Histological features)	점수 (Grade)	정의 (Definition)
지방축적 (Steatosis)	0	지방 없음 (no fat)
	1	간 조직의 33% 미만 ($<33\%$ of the hepatic parenchyma)
	2	간 조직의 34 내지 66% (34-66% of the hepatic parenchyma)
	3	간 조직의 66% 초과 ($> 66\%$ of the hepatic parenchyma)
염증 (Inflammation)	0	없음 (none)
	1	200 x 필드 당 1 내지 2 foci (1-2 foci per 200 x field)
	2	200 x 필드 당 3 내지 4 foci (3-4 foci per 200 x field)
	3	200 x 필드 당 4 foci 초과 (more than 4 foci per 200 x field)
간세포 팽창 (Hepatocyte ballooning)	0	없음 (none)
	1	약간의 팽창 세포 (few balloon cells)
	2	많은 팽창 세포/현저한 팽창 (many cells/prominent ballooning)

투여 전/후의 NAS를 비교하여, 투약 전 NAS 대비 투약 후의 NAS가 2점 이상 개선(감소)된 개체(≥ 2 점 개선)와, 1점 이상 개선(감소)된 개체(≥ 1 점 개선), NAS 변화가 없는 개체(변화 없음) 및, 투약 후의 NAS 점수가 증가(악화)된 개체(악화)를 전체 개체 수에 대한 백분율로 도 1에 나타낸다. 투약 전/후의 NAS는 도 2에 나타낸다. 보페로니 보정과 함께 일방 피서 정확 검정(One-sided

Fisher's exact test with Bonferroni correction)에 따라 분석되었으며, ***는 1점 이상 개선 개체들에 대한 비히클(대조군) 대비 $P < 0.001$ 를 의미하고, ###은 2점 이상 개선 개체들에 대한 비히클(대조군) 대비 $P < 0.001$ 을 의미한다(***: $P < 0.001$ compared to Vehicle for ≥ 1 point improvement. ###: $P < 0.001$ compared to Vehicle for ≥ 2 point improvement). 1점 이상 개선된 개체는 개선된 NAS가 1점인 개체와 2점 이상 개선된 개체의 합이다(각 군에서의 개체 수 $n=14\sim 15$).

도 1 및 도 2를 참조하면, 화합물 1과 세마글루타이드를 함께 투여한 병용군 전 개체(100%)에서 NAS가 투약 전에 비해 1점 이상 감소하여 전 개체가 증상이 호전된 것을 확인할 수 있다. 심지어 전 개체 중 80%가 NAS가 2점 이상 개선된 것을 확인할 수 있다. 병용 투여 개체군에서는 지방축적, 간세포 팽창 및 염증 중 적어도 1개 이상의 항목에서 2점 이상; 또는 이들 중 적어도 2개 이상의 항목에서 1점 이상 개선된 것을 확인할 수 있다.

이에 반해, 2점 이상 개선된 개체가, 대조군에서는 불과 6.67%, 화합물 1 단독 투여군에서는 21.43%, 세마글루타이드 단독 투여군에서 역시도 21.43%에 불과한 것을 확인할 수 있고, 병용투여 시에 대략 4배 정도 우수한 결과를 나타내는 것을 확인하였다.

DIO-NASH 마우스에서 간에서의 지질대사 개선 약효

DIO-NASH 마우스에서 화합물 1과 세마글루타이드 최고 약효용량을 8주간 1일 1회 단독 또는 병용투여 후, 간 조직 생검을 통해 간 조직 콜레스테롤 함량, 간 조직 지방의 상대면적, 및 지방구를 포함한 간 세포의 비율 (steatosis score와 연관성이 높은 영상분석 지표)을 분석하였다. 간 조직 콜레스테롤은 콜레스테

물을 추출 후 자동분석기의 상용화 된 키트를 사용하여 함량을 측정하였고, 간 조직 지방의 상대면적은 HE 염색 슬라이드를 이미지 분석을 통해 정량화하였다. 그 결과를 도 3, 도 4 및 도 5에 각각 나타낸다. 도 3 내지 도 5에서, 각 군에서의 개체 수 $n=14\sim15 + \text{SEM}$ 의 평균으로 나타낸 값(Values expressed as mean of $n = 14\sim15 + \text{SEM}$)이고, 던넛의 검정 일-요소 선형 모델(Dunnett's test one-factor linear model)에 따라 분석되었으며, ***는 비히클(대조군) 대비 $P < 0.001$ 를 의미한다.

도 3 내지 도 5를 참조하면, 화합물 1과 세마글루타이드를 함께 투여되는 경우, 각각의 단독 투여에 비해 상승적(시너지)으로 지방대사가 개선된 것을 확인할 수 있다.

간 섬유화 마우스 모델에서 섬유화 개선 약효

GAN사료와 CCl_4 로 간 섬유화를 유도 후 4주간 화합물 1은 1일 1회 경구투여하고, 세마글루타이드는 주 2회 피하주사 하였다. 각각 100 mg/kg 및 250 nmol/kg 로 투여하였다. Masson's trichrome (MT) staining으로 염색 후 염색된 섬유화 면적을 정량하였다. 또한, 간 중량의 변화도 측정하였다. 그 결과를 도 6, 도 7 및 도 8에 나타낸다. 도 6 내지 도 8에서, 정상 개체군 $n=4$ 및 각 군에서의 개체 수 $n=11\sim18 + \text{SEM}$ 의 평균으로 나타낸 값(Values expressed as mean of $n = 11\sim18(\text{NASH-fibrosis}) + \text{SEM}$)이고 T-검정(T-test) 또는 던넛의 검정에 따라 분석되었으며, **는 비히클(대조군) 대비 $P < 0.01$ 를 나타낸다($P < 0.01$ compared to Vehicle). 도 6 내지 도 8에서, “정상”은 정상 마우스군, “섬유화”는 섬유화 대조군이고, “세마글루타이드” 또는 “GLP1RA”는 세마글루타이드를 단독

으로 투여한 군, “화합물 1”은 화합물 1을 단독으로 투여한 군이며, “병용”은 세마글루타이드와 화합물 1을 병용투여한 군이다.

도 6에서 섬유화 면적을 다른 영역들과 구분하여 확인할 수 있도록 섬유화 면적을 포함하는 영역들을 점선 타원으로 표시하였다. 도 7의 정량 결과는 섬유화 면적만을 정량한 결과이다.

도 6 및 도 7을 참조하면, 정상 마우스군에 비해 섬유화 대조군에서 섬유화가 현저히 증가한 것을 확인할 수 있고, 섬유화 대조군에 비해서는 세마글루타이드나 화합물 1을 단독 투여한 군에서는 상대적으로 섬유화가 적게 나타난 것을 확인할 수 있다. 이들과 비교하여, 병용투여군에서 섬유화가 감소하는 상승적 약효를 확인하였다.

도 8을 참조하면, 간 상대중량의 변화도 화합물 1이나 세마글루타이드 단독 투여군에 비해 병용투여 시 상승적 감소를 나타낸 것을 확인할 수 있다.

간 섬유화 마우스 모델에서 섬유화 유전자 발현 억제효과

간 성상세포의 활성화를 억제하는 고슴도치 상호작용 단백질(Hedgehog interacting protein (Hhip))에서의 mRNA 발현을 평가하였다. 그 결과를 도 9에 나타낸다. 도 9에서, 정상 개체군 $n=4$ 및 각 군에서의 개체 수 $n=11-18 + \text{SEM}$ 의 평균으로 나타낸 값(Values expressed as mean of $n = 11-18(\text{NASH-fibrosis}) + \text{SEM}$)이고 T-검정(T-test) 또는 던넛의 검정에 따라 분석되었으며, **는 2개 군들 사이의 $P < 0.05$ 를 나타낸다($P < 0.05$ between two groups). ##는 비히클(대조군) 대비 $P < 0.01$ ($P < 0.01$ compared to Vehicle)을 나타낸다.

도 9를 참조하면, 정상 마우스 대비 섬유화 마우스(비히클(대조군))에서

mRNA 발현이 감소하였고, 화합물 1이나 세마글루타이드 단독 투여에 의해 비히클 (대조군) 대비 mRNA 발현이 증가하였다. 반면, 이들의 병용 투여에 의해서는 정상수준 이상으로 현저히 mRNA 발현이 증가하는 것을 확인하였다. 이는 화합물 1 및 세마글루타이드의 병용 투여가 간 정상세포 활성화 억제의 상승적 효과를 나타내는 것을 의미한다.

간 조직 중 콜라겐 유전자 발현은 역전사 중합효소 연쇄 반응을 통해 평가하였다. 간 조직에서 트리졸(TRIZol) 시약으로 리보핵산(Ribonucleic Acid; RNA)을 추출하여 분리하였고, 역전사 효소(Reverse transcriptase)를 이용하여 상보적 DNA (complementary DNA, cDNA)를 합성한 후, 섬유화 관련 유전자 (*Col1a1*, *Col3a1*, *Col5a1*, *Col6a1*)들의 발현을 실시간 중합효소 연쇄 반응으로 분석하였다. 그 결과를 도 10 및 하기 표 2에 나타낸다.

[표 2]

감소율 (단위, %) 섬유화 대조군 대비	화합물 1	GLP1RA	병용
<i>Col1a1</i>	-5%	-27%	-70%
<i>Col3a1</i>	0%	-21%	-64%
<i>Col5a1</i>	-20%	-48%	-75%
<i>Col6a1</i>	-21%	-48%	-84%

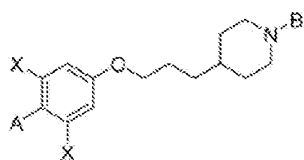
도 10 및 표 2를 참조하면, 4가지 type의 콜라겐 모두, 정상군 대비 섬유화 대조군에서 발현이 증가하고, 단독에 비해 병용 투여 시 감소율이 상승적으로 증가함을 확인할 수 있다. 이는 간 정상세포 활성화 억제로 인한 섬유화 유전자 발현 감소 효과를 입증하는 것이다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

상기 GLP-1 수용체 작용제는

세마글루타이드(semaglutide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 리시세나타이드(lixisenatide), 오르포글리프론(orforglipron), 다누글리프론(danuglipron), GSKR-1290, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인,

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

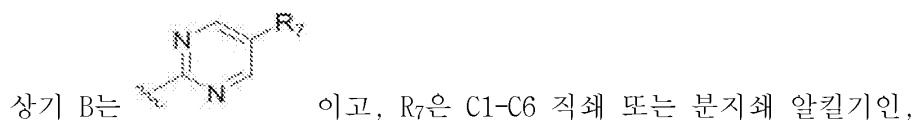


R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기인,

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 4】

제1항에 있어서,



비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 5】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 3-(4-(3-(1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)프로폭시)-2,6-디플루오로페닐)-5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸인
비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 6】

제1항에 있어서,

상기 GLP-1 수용체 작용제는

세마글루타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 엑세나타이드, 리라글

루타이드, 릭시세나타이드, 이들의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인,

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물,

【청구항 7】

제1항에 있어서,

상기 GLP-1 수용체 작용제는

세마글루타이드, 이의 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인,

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물,

【청구항 8】

제1항에 있어서,

비알코올성 지방간 질환은

단순 지방간, 비알코올성 지방간염, 간섬유화 및 간경화로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 9】

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 간 조직의 섬유화를 억제하는 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 10】

제1항에 따른 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료 방법.

【청구항 11】

제10항에 있어서,

화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계; 및

GLP-1 수용체 작용제를 투여하는 단계를 포함하는,

비알코올성 지방간 질환의 예방 또는 치료 방법.

【청구항 12】

비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방을 위한, 제1항에 따른 약학적 조성물의 용도

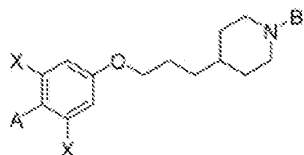
【청구항 13】

비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 제1항에 따른 약학적 조성물의 용도.

【청구항 14】

상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 이들의 수화물 또는 용매화물 또는 이들의 혼합물; 및 GLP-1 수용체 작용제를 포함하는, 약학적 조합(pharmaceutical combination):

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 옥사디아졸기이고,

B는 C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 치환된 피리미딘기이며,

X는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이다.

【청구항 15】

제14항에 있어서,

상기 조합은 비알코올성 지방간 질환의 치료 또는 예방을 위한 것인, 약학적 조합.