



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0005708
(43) 공개일자 2019년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/549 (2006.01) A61K 31/548 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/549 (2013.01)
A61K 31/548 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0001889
(22) 출원일자 2018년01월05일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020170085656 2017년07월05일 대한민국(KR)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
강상원
서울특별시 서초구 잠원로 166-17 (잠원동, 강변아파트) 2동 1003호
권기환
서울특별시 강남구 압구정로 401 55동 702호 (압구정동, 한양아파트)
(74) 대리인
손민

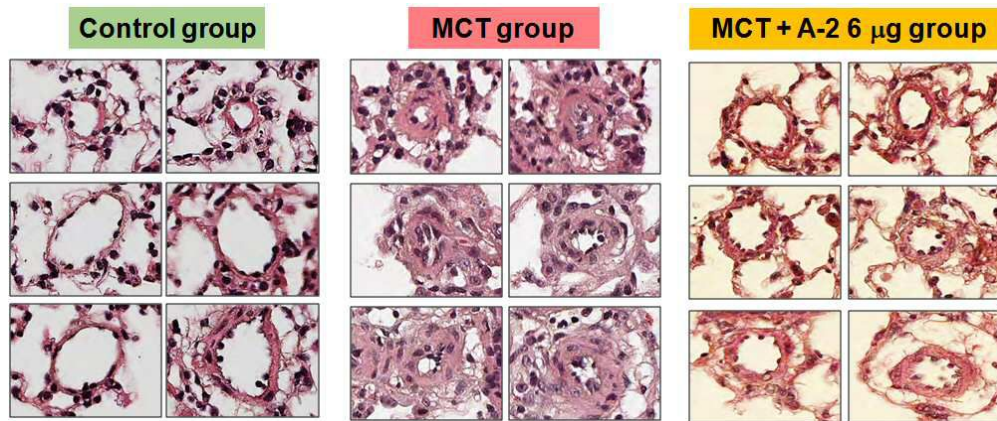
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine; ETP) 화합물 또는 이의 유도체; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012R1A5A1048236
 부처명 미래창조과학부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 선도연구센터육성사업(학술진흥)-이공학분야(SRC)
 연구과제명 세포항상성 연구센터
 기 여 율 30/100
 주관기관 이화여자대학교 산학협력단
 연구기간 2012.09.01 ~ 2019.08.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017M3A9G2077885
 부처명 과학기술정보통신부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 원천기술개발사업-바이오의료기술개발사업-시장연계 미래신약기술개발사업
 연구과제명 신규 기전의 혈관질환치료제 사업화를 위한 Bio-SPC 연구 개발
 기 여 율 70/100
 주관기관 이화여자대학교
 연구기간 2017.05.25 ~ 2017.09.24

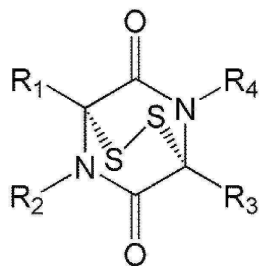
명세서

청구범위

청구항 1

에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine) 고리에 분자 내 이황가교를 갖는, 하기 화학식 1로 표시되는 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식에서,

R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl) 또는 알키닐(alkynyl), 또는 C1 내지 C6의 알콕시로 치환된 벤질임.

청구항 2

제1항에 있어서,

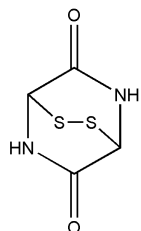
R₁ 내지 R₄는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 부틸, 프로페닐, 알릴, 메톡시벤질, 메톡시프로필 또는 벤즈히드릴인 것인 조성물.

청구항 3

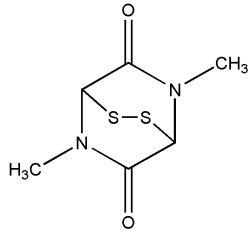
제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2 내지 7 중 어느 하나인 것인 조성물:

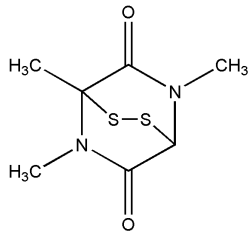
[화학식 2]



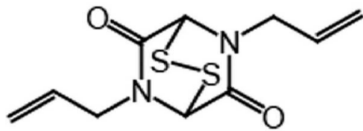
[화학식 3]



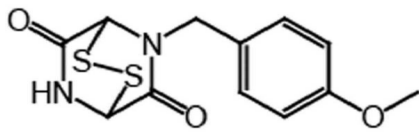
[화학식 4]



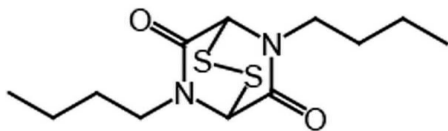
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



청구항 4

제1항에 있어서,

상기 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료는 PrxII의 세포 내 활성을 모방함으로써 달성되는 것인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine; ETP) 화합물 또는 이의 유도체; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0003] 폐동맥은 우리 몸을 돌아온 피를 산소를 공급 받기 위하여 우심실로부터 폐로 들여보내는 동맥으로, 휴식 시 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상, 운동시 평균 폐동맥압이 30 mmHg인 경우를 폐동맥고혈압으로 정의한다. 폐동맥고혈압은 특별한 원인이 밝혀지지 않은 경우인 "원발성 폐동맥고혈압"과 특정 원인질환에 의하여 이차적으로 발생하는 특정질환 "연관 폐동맥고혈압"으로 나누어진다. 후자의 경우는 유전과 관련된 가족성 폐동맥고혈압, 교원성 혈관질환 (전신성경화증, 진신성홍반성 낭창 등), 간문맥고혈압, HIV감염, 선천성심장질환, 그리고 식욕억제제나 코카인 같은 약물이나 독소로 인해 발생하는 경우가 있다. 이들 특정질환 연관 폐동맥고혈압은 원발성 폐동맥고혈압과 자연경과나 조직병리학적 소견 그리고 치료에 대한 반응 등이 크게 다르지 않다. 원발성 폐동맥고혈압은 여성이 남성에 비해 1.7배 빈도가 높으며, 모든 연령에서 발생할 수 있으나, 20~30대에 빈발한다. 약 7%의 환자에서 가족력을 보이며 이들에서는 BMPR2라는 유전자 돌연변이가 관계가 있고 상염색체 우성형질로 유전되는 양상을 나타내고 있다.
- [0004] 폐동맥고혈압 환자는 숨가쁨(호흡곤란), 졸도, 현기증, 말초부종(예컨대, 하지부종), 무력감, 식욕감퇴, 심박수 증가, 두통, 전흉부통, 청색증 등의 증상을 보일 수 있다. 아울러 손, 발가락이 추위에 쉽게 차가워지고 파랗게 변색되는 레이노드현상을 수반할 수 있다. 폐동맥고혈압 환자의 경우 처음에는 천식이라든지 과도한 스트레스에 의한 영향이라든지 하는 오진을 받게 되는 경우가 많아 호흡곤란이 발생하고 평균 2.5년 후에야 올바른 진단을 받게 되기도 한다.
- [0005] 폐동맥고혈압의 치료를 위해서는 중재적 심방 중격절개술, 폐이식술, 심폐이식술 등의 외과적 수술을 수행할 수 있으나, 비용이 높을 뿐 아니라 위험을 감수해야 하는 점에서 약물 치료를 선호하게 된다. 현재 폐동맥고혈압 치료를 위한 약물로는 일반적인 혈관확장제를 사용하는 방법이 있으나, 대부분의 혈관확장제는 칼슘채널차단제이나 칼슘채널차단제는 폐동맥고혈압에서 유의적인 효과를 나타내지 못하는 경우가 많고 투여에 따른 부작용도 많아 적용하기 어려운 경우가 많다. 따라서, 폐동맥고혈압에 효과적인 치료제를 발굴할 필요가 있다.
- [0007] 이에, 본 발명자들은 에피디티오디옥소피페라진 고리에 분자 내 이황가교를 갖는, 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체가 실험동물모델에서 폐동맥고혈압 증상을 완화함을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

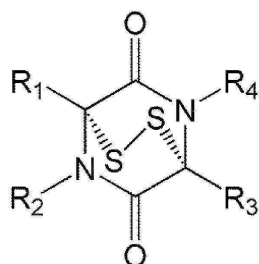
해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine) 고리에 분자 내 이황가교를 갖는, 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

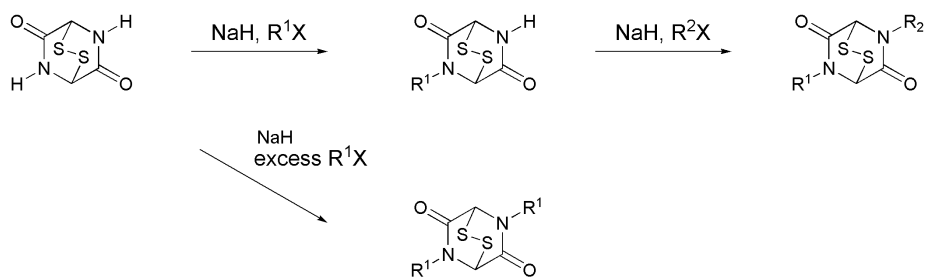
- [0011] 본 발명은 에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine) 고리에 분자 내 이황가교를 갖는, 하기 화학식 1로 표시되는 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다:

- [0012] [화학식 1]



- [0013]

- [0014] 상기 화학식에서,
- [0015] R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 수소, C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl) 또는 알키닐(alkynyl), 또는 C1 내지 C6의 알콕시로 치환된 벤질임.
- [0016] 구체적으로, R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 부틸, 프로페닐, 또는 메톡시벤질일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0018] 본 발명은 에피디티오디옥소피페라진 고리에 분자 내 이황가교를 갖는 일련의 합성 소분자 화합물들이 이에 포함된 분자 내 이황가교를 통해 폐동맥고혈압 치료 효과를 발휘함을 발견한 것에 기초한다. 구체적으로, 본 발명자들은 상기 폐동맥고혈압 치료에 관여하는 핵심 작용기전을 확인하기 위하여, 합성 소분자 에피디티오디옥소피페라진 유도체인 2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온, 5,7-디메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온, 4,5,7-트리메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온 및 7-(4-메톡시벤질)-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온이 폐동맥고혈압에 대해 우수한 치료 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 반면, 이와 유사하게 디옥소피페라진 고리를 포함하되 분자 내 이황가교 대신 2개에 티올기를 갖는 환원형 유도체의 경우 폐동맥고혈압 치료 효과를 나타내지 않음을 확인하였는 바, 분자 내 이황가교를 포함하는 에피디티오디옥소피페라진 유도체라면 치환기의 종류에 무관하게 폐동맥고혈압 치료 효과를 발휘할 수 있음은 자명하다.
- [0020] 상기 폐동맥고혈압은 폐의 동맥과 심장의 우측에 영향을 주는 고혈압의 일종으로, 휴식 시 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상, 운동시 평균 폐동맥압이 30 mmHg인 경우를 폐동맥고혈압으로 정의한다.
- [0021] 폐동맥고혈압의 한 형태에서 폐동맥이라 불리는 폐 내의 작은 동맥과 모세혈관이 좁아지거나, 막히거나 또는 손상될 수 있으며, 이는 폐를 통한 혈액의 흐름을 어렵게 하고 폐동맥 내의 압력을 높인다. 이로 인해 압력이 가해짐에 따라, 우심방의 하단(lower right chamber, 우심실; right ventricle)은 폐를 통한 혈액 펌프가 어려워지고 결국에는 심장 근육을 약화하고 기능을 잃게 할 수 있다.
- [0022] 다른 형태의 폐동맥고혈압은 계속적으로 악화되고 때로는 치명적인 심각한 조건일 수 있다. 비록 어떠한 형태의 폐동맥고혈압은 완치가 불가능하다 하더라도, 이에 대한 치료는 증상을 경감시키고 삶의 질을 개선하는데 도움이 될 수 있다.
- [0023] 상기 폐동맥고혈압을 특이적으로 치료하기 위한 약물은 아직 발굴된 바 없어 이의 약물 치료에는 단기작용 혈관확장제 또는 칼슘통로 차단약물과 같은 일반적인 혈관확장제를 사용하고 있으나, 단기작용 혈관확장제에 유의적으로 반응하는 케이스는 진단 환자의 약 10% 이하로 매우 낮으며, 칼슘통로 차단약물에 역시 반응하지 않는 케이스들이 있고, 반응한다 하더라도 약물 투여에 따른 부작용이 많아 투여가 제한되는 실정이다. 이와 같이, 폐동맥고혈압은 일반적인 혈관질환과는 그 치료 기전이 상이하여 적용할 수 있는 약물의 종류는 매우 제한적이며, 혈관질환에 효과를 보이는 약물이라고 해서 폐동맥고혈압의 치료에도 효과를 나타낼 것이라고 예측할 수는 없다.
- [0025] 상기 에피디티오디옥소피페라진 화합물의 유도체는 활성을 나타내는 모핵으로서 에피디티오디옥소피페라진 고리를 포함하는 화합물을 의미한다. 상기 유도체는 상기 화학식 2로 표시된 화합물 고리 중의 NH기 또는 CH기에 당업계에 공지된 종류의 다양한 치환기로 치환시킨 화합물이거나, 통상의 기술자에게 자명한 여러 화합물들을 결합시킨 구조를 가진 화합물을 포함할 수 있으며 이에 제한되지 않는다. 상기 화학식 2의 화합물 구조의 변형, 치환은 예컨대 다음과 같은 과정으로 당업자가 용이하게 수행할 수 있다.



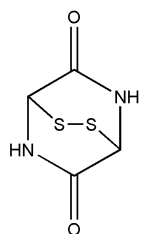
[0026]

[0028]

예컨대, 상기 에피디티오디옥소피페라진 화합물의 유도체는 하기 화학식 2 내지 7로 표시되는 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[0029]

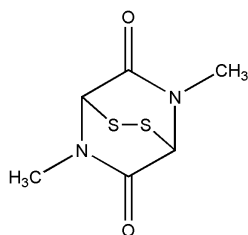
[화학식 2]



[0030]

[0031]

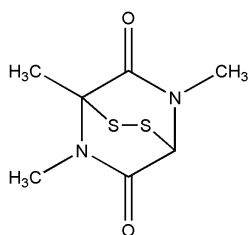
[화학식 3]



[0032]

[0033]

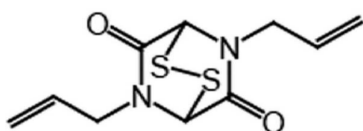
[화학식 4]



[0034]

[0035]

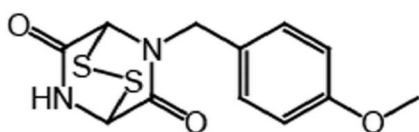
[화학식 5]



[0036]

[0037]

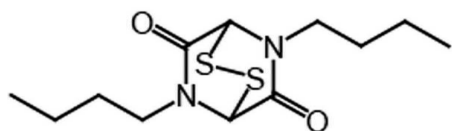
[화학식 6]



[0038]

[0039]

[화학식 7]



[0040]

[0042]

상기 화학식 2 내지 7의 화합물은 공지의 방법을 참고하여 당업자가 합성하여 사용할 수 있다. 구체적인 합성방법은 한국등록공보 제1633975호에 개시된 방법을 참조하였다.

[0044]

본 발명의 일 실시예에서는 상기와 같이 합성된 일련의 분자 내 이황가교를 포함하는 에피디티오디옥소피페라진 유도체 중 2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 2), 5,7-디메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(5,7-dimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 3), 4,5,7-트리메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(4,5,7-trimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 4) 및 7-(4-메톡시벤질)-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(7-(4-methoxybenzyl)-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 6)의 폐동맥고혈압 치료 효과를 확인하였다. 구체적으로, 모노크로탈린을 투여하여 폐동맥고혈압을 유도한 실험 동물에 화학식 2 내지 4 및 6의 화합물을 투여하였을 때, 폐동맥고혈압 모델에서 나타나는 현저한 우심실 비대 및 폐동맥 내막 비후를 정상과 유사한 수준으로 감소시키는 것을 확인하였다. 이는 상기 분자 내 이황가교를 통해 달성되는 효과로서, 분자 내 이황가교를 포함하고 상기 화학식 2 내지 4 및 6의 화합물과 동일한 모핵구조를 공유하며 단지 고리 상의 질소 및/또는 탄소 원자 상에 유사한 성질의 치환기로 치환된 화학식 5 및 7의 화합물 역시 동등한 효과를 나타낼 것임은 당업자에 자명하다.

[0046]

상기 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체들은 천연 공급원으로부터 분리하거나, 천연 공급원으로부터 수득하여 화학적인 개질에 의해 제조하거나, 또는 공지의 제조방법을 참고하여 당업자가 화학적으로 합성하여 제조하거나, 상업적으로 구입하여 사용할 수 있다. 바람직하게, 상기 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체들은 당업계의 공지의 방법에 따라 균, 이의 배양액 또는 대사체 등으로부터 분리하여 사용하거나 본 발명자의 선행특허에서 기재하고 있는 제조방법으로 합성하여 사용할 수 있다(한국등록공보 제1633975호).

[0048]

본 발명의 조성물은 PrxII의 세포 내 활성을 모방함으로써 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료 효과를 달성할 수 있으나, 구체적인 작용기전은 이에 제한되지 않는다.

[0050]

본 발명의 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체들은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물 또는 이의 유도체들은 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합하거나 집합으로 사용될 수 있다.

[0052]

본 발명에서 사용된 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 화합물 또는 유도체들의 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 활성을 보유하고 있고, 원하지 않는 독물학적 효과는 최소한으로 나타내는 모든 염을 의미한다. 본 발명에 있어서는 분자 내 이황 가교를 포함하는 디케토피페라진 고리를 유지하는 한 염 종류에 제한없이 사용 가능하다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알콜(예, 글리콜 모노메틸 에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 히드로브롬산, 인산, 질산, 황산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 아

세트산, 트리프로오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만테르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 히드로아이오딕산 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0053] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0054] 본 발명에 따른 에피디티오디옥소피페라진 화합물 또는 이의 유도체들의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 모두 포함한다. 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며 당업계에서 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[0056] 본 발명에 따른 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되거나 무균성이고, 이러한 용액은 멸균되거나 무균성이고, 물, 완충제, 등장제 또는 동물 또는 사람에게 적용할 경우, 알레르기 또는 기타 유해한 반응을 일으키지 않는, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 기타 성분을 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 피복물, 향균제, 항진균제 및 등장제 등을 포함한다. 약학적 활성 물질용으로 상기 매질 및 제제를 사용하는 것은 당해 기술 분야에 익히 알려져 있다. 활성 성분과 비혼화성인 통상적인 매질 또는 제제 이외에, 치료학적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 또한, 보충성 활성 성분을 당해 조성물에 혼입시킬 수도 있다.

[0058] 상기 조성물은 액제, 유제, 현탁제 또는 크림제 등의 제형으로 제조할 수 있으며, 비경구로 사용될 수 있다. 상기 조성물의 사용량은 혈관계협착 방지에의 통상적인 사용량으로 사용할 수 있고, 환자의 연령, 성별, 상태, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 병용되는 약물 등에 따라 달리 적용되는 것이 바람직하다.

[0060] 또한, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0061] 본 발명에서, 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 폐동맥고혈압을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 폐동맥고혈압에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0062] 본 발명에서, 용어 "개체"란 폐동맥고혈압이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 폐동맥고혈압을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한 본 발명의 약학적 조성물은 공지의 폐동맥고혈압 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.

[0063] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 상기 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적으로 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0065] 본 발명의 용어 "투여"란, 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 투여 방법은 이에

제한되는 것은 아니나, 알약 등의 형태로 제제화하여 경구투여하거나 비경구투여할 수 있다. 비경구투여하는 경우, 정맥 내 주사하거나, 피하투여 또는 비강투여 등의 흡입식 투여에 의해 달성할 수 있다. 또한, 병변에 국소 투여할 수 있으며, 약물 국소투여를 위해 이중 풍선카테터, 디스패치 또는 미세공풍선(microporous balloon) 등이 이용될 수 있으며, 특히 장기간 약물을 전달하기 위해 스텐트 또는 서방성 미세입자를 사용할 수 있다. 가장 바람직하게는 본 발명의 조성물을 스텐트 내 도포하여 폐동맥고혈압의 발생 부위에 직접 투여할 수 있다.

[0067] 구체적 투여의 예로서, 본 발명의 조성물은 주사기 형태 또는 스프레이 분사 장치 형태의 주입 장치에 담아 흡입식 투여에 사용할 수 있다. 예컨대, 튜브 형태의 주입 장치를 포함할 수 있고, 이를 통해 비강 내로 약물을 주입할 수 있으나, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다. 또는 주사기 형태의 주입 장치를 포함하는 경우, 주사기 바늘에 상응하는 배출부를 대상체의 비강 내로 삽입한 후, 주사기의 피스톤에 해당하는 배출압 인가부를 작동시켜 액상 형태로 담지된 본 발명의 조성물을 비강 투여할 수 있다. 이때 주입 장치의 형상은 종래 주사기 형태에 제한되지 않는다. 스프레이 분사 장치 형태의 주입 장치를 포함하는 경우, 주사기 형태를 주입 장치를 이용하는 경우와 마찬가지로 배출부를 비강의 입구인 비공 또는 비강 내에 위치시킨 후, 분사압력을 인가시켜 스프레이 형태로 본 발명의 조성물을 비강 투여할 수 있다. 튜브 형태의 주입장치를 포함하는 경우 역시 상술한 바와 같이 배출부를 대상체의 비강 내로 삽입한 후, 튜브에 압력을 가하는 방식을 통해 비강 내로 본 발명의 조성물을 액상 형태로 주입할 수 있다. 상술한 주입 장치의 형태는 구체적인 예를 든 것에 불과하며, 본 발명의 조성물을 비강 내로 주입할 수 있는 장치라면 특별한 제한없이 모두 이용이 가능하다.

[0068] 또한, 본 발명은 상기 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 포함하는 국소투여용 약물전달 장치를 제공한다. 상기 국소투여용 약물 전달장치는 이중 풍선카테터, 디스패치, 미세공풍선, 스텐트 등을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않고, 바람직하게는 스텐트일 수 있다.

[0069] 본 발명에서 "스텐트"라 함은 상기에서 언급한 바와 같이 관내 적용(endoluminal application), 예를 들면 혈관 내에 적용하기 위한 일반적인 장치를 의미하는 것으로, 혈액의 흐름이 순조로워야 되는 부위에 질환이 발생하여 그 흐름에 장애가 발생하였을 때, 외과적으로 개복 수술을 하지 않고 X-선 투시 하에서 좁아지거나 막힌 혈관 부위에 삽입하여 혈액의 흐름을 정상화시키는 원통형의 의료용 재료를 의미한다. 예를 들어 혈관 내 스텐트(vascular stent)는 Eric J Topol 저 "Textbook of Interventional Cardiology", Saunders Company, 1994에 기술되어 있다. 바람직하게는 서방형 약물방출형 스텐트이다.

[0070] 상기 스텐트에 본 발명의 약학적 조성물을 코팅하는 방법으로는 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 통상의 코팅방법을 적용할 수 있고, 예를 들어 침염코팅(dip-coated)과 고분자와 함께 코팅(polymer coated)하는 방법이 있으며, 침염코팅법은 가장 간단한 코팅 방법이며, 약학 조성물만이 코팅되기 때문에 약물만의 생물학적 효과를 관찰하기에 용이하나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물이 천천히 방출될 수 있도록 상기 조성물을 약물방출형 스텐트에 고분자 물질과 혼합한 후 코팅하여 본 발명의 스텐트를 제조할 수 있다. 약물방출형 스텐트에 사용될 수 있는 고분자 물질은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, PLLA-폴리-글라이콜산 공중합체(PLGA), 폴리카프로락톤, 폴리-(하이드록시부티레이트/하이드록시발레레이트)공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리테트라 플루오로에틸렌, 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(에테루레탄 우레아), 실리콘, 아크릴, 에폭사이드, 폴리에스테르, 우레탄, 파알렌, 폴리포스파진 고분자, 플루오로 고분자, 폴리아마이드, 폴리올레핀 및 이들의 혼합물 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0071] 스텐트는 폴리사카라이드, 헤파린, 젤라틴, 콜라겐, 알지네이트, 히알론산, 알기닌산, 카라게난, 콘드로이틴, 펙틴, 키토산 및 이들의 유도체와 공중합체로부터 선택되는 하나 이상의 물질로 구성되거나 이들을 포함하는 항혈전제 층으로 더 코팅될 수 있다. 적절하게, 이들 물질들은, US 2006/0083772에 기술된 바와 같이, 생체적 합성 탑 코트에 통합될 수 있다. 폴리머와 약물화합물의 혼합물로부터 스텐트를 형성하는 방법은 Blindt *et al.*, 1999, *Int. J. Artif. Organs*, 22: 843-853에 개시되어 있다.

발명의 효과

[0073] 본 발명의 에피디티오디옥소피페라진(epidithiodioxopiperazine; ETP) 화합물 또는 이의 유도체를 포함하는 약학적 조성물은 MCT에 의해 폐동맥고혈압을 유발한 랫트 모델에서 폐동맥 혈관벽의 비후를 효율적으로 차단하여

폐동맥고혈압을 예방 또는 치료할 수 있으므로, 심장 특히, 우심실이 비대해지는 것을 방지할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0075] 도 1은 대조군, 모노크로탈린(Monocrotaline; MCT) 투여군 및 투여 후 5,7-디메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(5,7-dimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, A-2) 투여 실험군으로부터 적출한 심장을 H&E 염색한 결과를 확대하여 나타낸 도이다.
- 도 2는 대조군, MCT 투여군 및 MCT 투여 후 용량별 A-2 투여 실험군으로부터 적출한 심장의 좌심실 및 격막 질량 합에 대한 우심실의 질량비를 비교하여 나타낸 도이다.
- 도 3은 대조군, MCT 투여군 및 MCT 투여 후 용량별 A-2 투여 실험군으로부터 적출한 폐동맥 혈관벽의 평균 두께를 비교하여 나타낸 도이다.
- 도 4는 대조군, MCT 및 MCT 투여 후 각각 2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, A-1), 4,5,7-트리메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(4,5,7-trimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, A-3) 및 7-(4-메톡시벤질)-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(7-(4-methoxybenzyl)-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, A-6) 투여 실험군으로부터 적출한 총 심장 및 우심실의 형태 및 크기를 비교하여 나타낸 도이다.
- 도 5는 대조군, MCT 및 MCT 투여 후 각각 A-1, A-3 및 A-6을 6 μ g 투여한 실험군으로부터 적출한 (좌측) 심장의 총 질량 및 (우측) 심장의 좌심실 및 격막 질량 합에 대한 우심실의 질량비를 비교하여 나타낸 도이다.
- 도 6은 대조군, MCT 및 MCT 투여 후 각각 A-1, A-3 및 A-6을 6 μ g 투여한 실험군으로부터 적출한 심장을 H&E 염색한 결과를 확대하여 나타낸 도이다.
- 도 7은 대조군, MCT 및 MCT 투여 후 각각 A-1, A-3 및 A-6을 6 μ g 투여한 실험군으로부터 적출한 폐동맥 혈관벽의 평균 두께를 비교하여 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0078] **제조예 1: 모노크로탈린-유도 폐동맥고혈압 실험동물의 제조**
- [0080] 약 210 g 체중의 수컷 SD 랫트를 동물모델로 사용하였다. 폐동맥고혈압을 유도하기 위하여, 모노크로탈린(Monocrotaline; MCT)을 60 mg/kg 체중의 용량으로 단회 복강내 주사하였다. 이에 따라 폐동맥고혈압이 유도된 랫트 모델에 시험약물을 비투여 또는 투여하면서 3주 동안 유지한 후 치사시켜 심장을 적출하여 분석하였다.
- [0082] **실시예 1: 에피디티오디옥소피페라진계 화합물의 폐동맥고혈압 치료 효과-1**
- [0084] 상기 제조예 1에 따라 준비한 폐동맥고혈압 동물모델에, 에피디티오디옥소피페라진계 화합물인 5,7-디메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(5,7-dimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 3의 화합물, 이하 A-2로 표기)을 각각 3 및 6 μ g 용량으로 매3 일마다 투여하였다. 제조예 1에서와 마찬가지로, 대조군으로는 모노크로탈린을 투여하지 않은 정상 랫트를, MCT 실험군으로는 MCT만을 투여하여 폐동맥고혈압을 유도한 랫트를 사용하였다. 대조군 및 각 실험군은 3 내지 4마리의 랫트로 구성하였다.
- [0085] 제조예 1과 유사하게 2주 동안 유지한 후 심장을 적출하고, 적출한 심장은 총 질량을 측정 후 우심실을 분리

하여 각각 우심실과 좌심실 및 격막의 질량을 별도로 측정하여 그 비율을 산출하였다.

[0086] 아울러 H&E 염색을 통해 적출한 심장에서 폐동맥 혈관벽을 관찰하고 두께를 측정하여 그 결과를 도 1에 나타내었다. 또한, 폐동맥고혈압 모델에서 및 폐동맥고혈압 유도 후 용량별 A-2 투여에 따른 심장 및 폐동맥에서의 차이를 가시화하기 위하여, 상기 각 동물모델에서 적출한 심장으로부터 산출한 우심실과 좌심실의 비율 및 폐동맥 혈관벽의 두께의 평균값을 각각 도 2 및 3에 종합하여 그래프로 나타내었다.

[0087] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, MCT 투여군에서는 폐동맥 혈관벽의 심한 비후가 관찰되었으나, MCT를 투여한 후 A-2를 투여한 그룹에서는 이와 같은 폐동맥 혈관벽의 비후가 정상 수준과 유사한 정도로 완화된 것을 확인하였다.

[0088] 또한, 도 2에 나타난 바와 같이, MCT 투여군에서는 심장 크기, 특히 좌심실에 대한 우심실 크기가 약 50%가량 증가하였으나, MCT 투여 후 A-2를 투여한 그룹에서는 우심실의 크기도 정상 수준으로 회복되었다.

[0089] 나아가, 도 3에 나타난 바와 같이, MCT 투여군에서는 혈관벽 두께가 90% 수준까지 두꺼워졌으나, MCT 투여 후 A-2를 투여한 그룹에서는 비후해진 혈관벽 두께가 정상 수준으로 다시 감소하는 것을 확인하였다.

[0090] 종합적으로, 실시한 모든 투여 용량에서 A-2의 투여로 MCT 투여에 의해 유도되는 폐동맥 고혈압의 증상인, 폐동맥 혈관벽의 비후 및 심장 특히 우심실의 비대를 효율적으로 차단하는 것을 확인하였다.

[0092] 실시예 2: 에피디티오디옥소피페라진계 화합물의 폐동맥고혈압 치료 효과-2

[0094] 상기 실시예 1을 통해, 에피디티오디옥소피페라진 유도체 화합물 중 하나인 A-2의 폐동맥 고혈압 치료 효능을 확인하였는 바, 추가적인 에피디티오디옥소피페라진 유도체 화합물들에 대해서도 동일한 효능이 있는지 확인하고자 하였다.

[0095] 구체적으로, A-2 대신에 2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 2의 화합물, 이하 A-1), 4,5,7-트리메틸-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(4,5,7-trimethyl-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 4의 화합물, 이하 A-3) 및 7-(4-메톡시벤질)-2,3-디티아-5,7-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-6,8-디온(7-(4-methoxybenzyl)-2,3-dithia-5,7-diazabicyclo[2.2.2]octane-6,8-dione, 화학식 6의 화합물, 이하 A-6) 6 μ g 용량으로 사용하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실험하여 적출한 총 심장의 크기 및 분리한 우심실의 크기를 육안으로 관찰하여 도 4에 나타내고, 또한 심장의 질량 및 우심실과 좌심실의 비율을 측정하여 도 5에 나타내었다. 나아가, 적출한 심장 단편의 H&E 염색을 통해 폐동맥 혈관벽의 두께를 측정하여 도 6에 나타내었으며, 이로부터 폐동맥 혈관벽의 두께를 측정하여 그 평균값을 7에 그래프로 나타내었다.

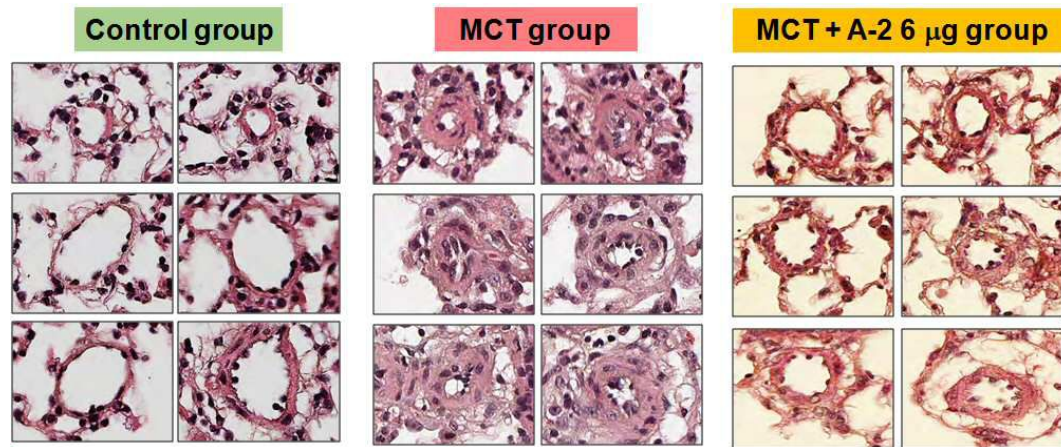
[0096] 그 결과, 도 4 및 5에 나타난 바와 같이, MCT에 의해 비대해진 심장 크기 특히, 우심실의 크기는 에피디티오디옥소피페라진 유도체 화합물인 A-1, A-3 및 A-6의 투여에 의해 모두 정상과 유사한 수준으로 감소되었다.

[0097] 또한, 도 6 및 7에 나타난 바와 같이, MCT 투여에 의해 유도된 폐동맥 혈관벽의 비후도 A-1, A-3 및 A-6의 투여에 의해 모두 정상 수준으로 회복되었다.

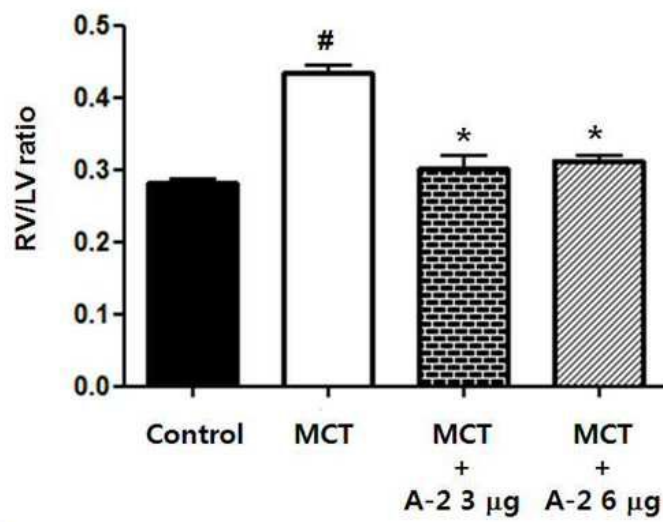
[0098] 종합적으로, 에피디티오디옥소피페라진 유도체 화합물에 속하는 A-1, A-3 및 A-6은 모두 폐동맥 고혈압의 증상을 유효하게 완화시키는 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

도면

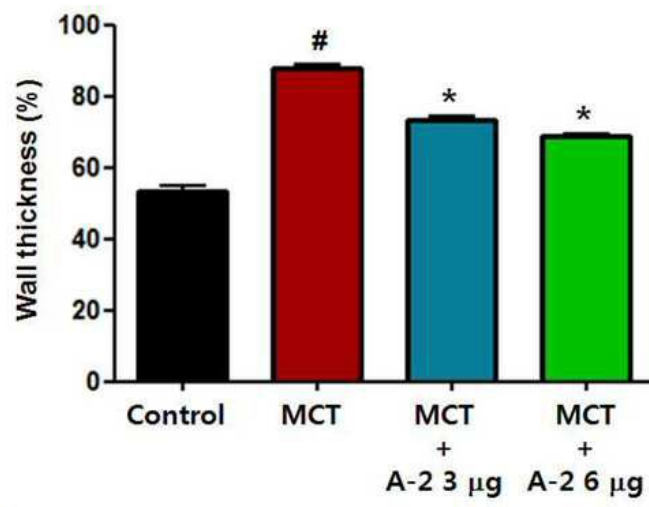
도면1



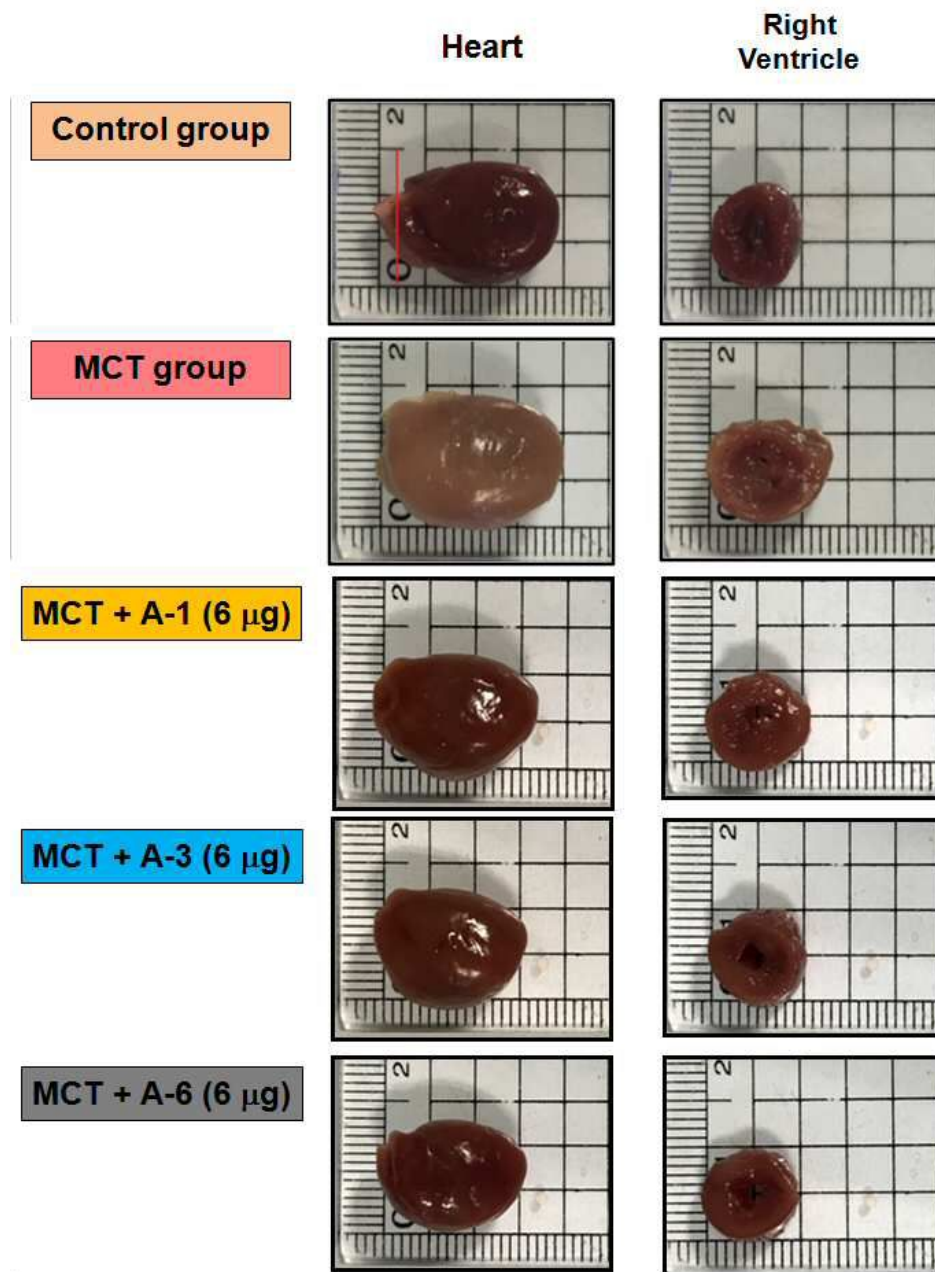
도면2



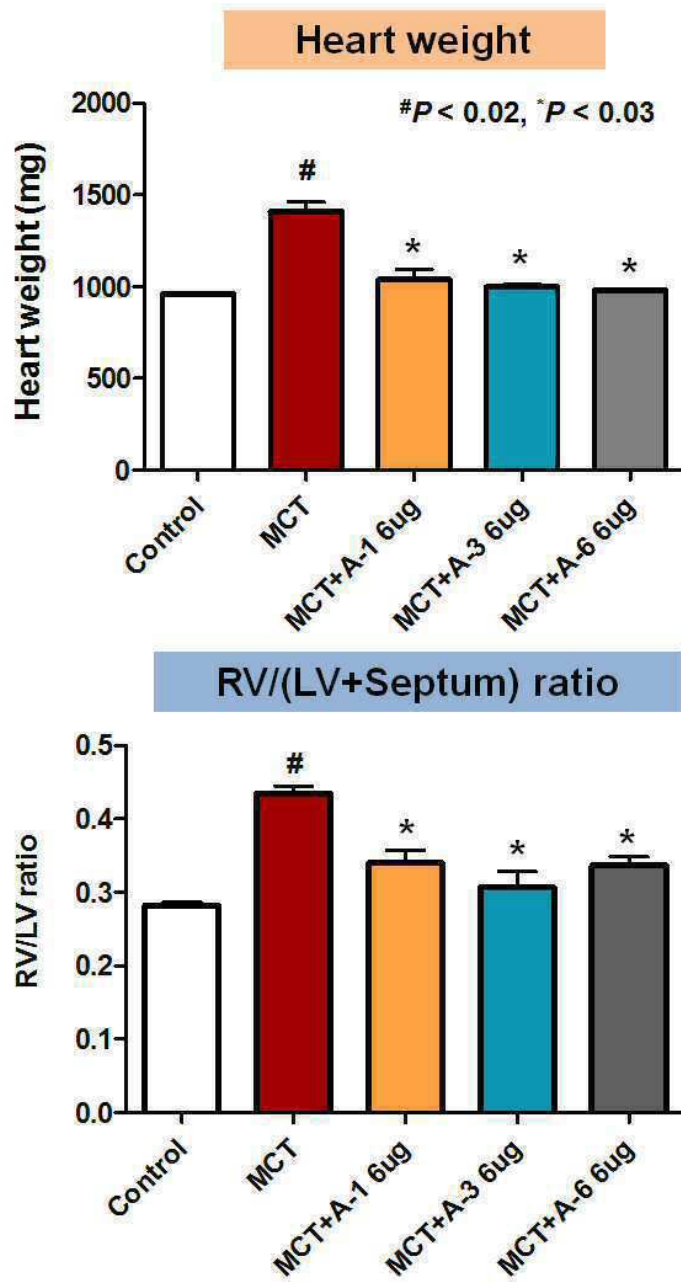
도면3



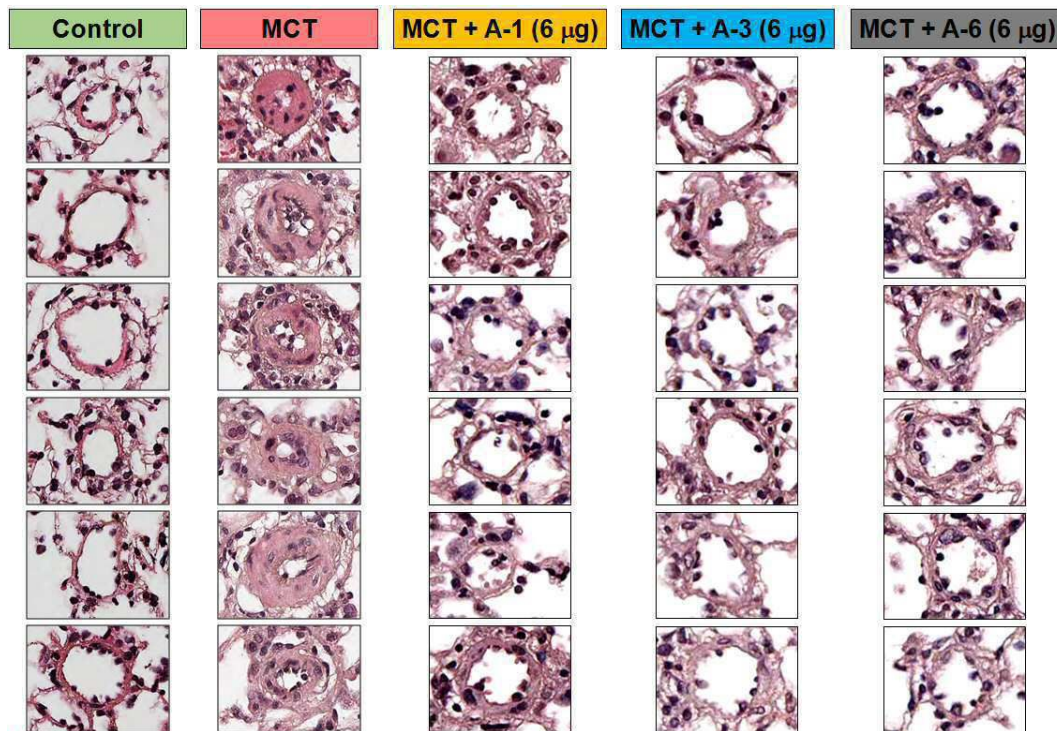
도면4



도면5



도면6



도면7

