

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 31/415

(45) 공고일자 1996년06월 12일  
(11) 공고번호 특1996-0007752

(21) 출원번호	특1988-0007872	(65) 공개번호	특1989-0001540
(22) 출원일자	1988년06월29일	(43) 공개일자	1989년03월27일
(30) 우선권주장	164387/87 1987년07월01일 일본(JP) 다이찌 세이야꾸 가부시끼가이샤 스즈끼 다다시 일본국 도쿄도 주오-꾸 니혼바시 3-쥬메 14-10		
(72) 발명자	이리에 기요시 일본국 도쿄도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쥬메 16-13 구니따다 사또시 일본국 도쿄도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쥬메 16-13 아시다 시니찌로 일본국 도쿄도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쥬메 16-13		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 이병현 (책자공보 제4504호)

(54) 심부전증 치료제

요약

내용 없음.

명세서

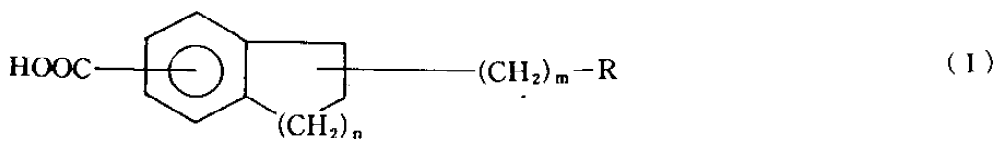
[발명의 명칭]

심부전증 치료제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 활성성분으로서 일반식(1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유함을 특징으로 하는, 심부전증 예방 및 치료제에 관한 것이다.

화학식 1



상기식에서, R은 이미다졸릴 그룹, 티아졸릴 그룹 또는 피리딜 그룹을 나타내고; n은 1또는 2를 나타내며; m은 1내지 4의 정수를 나타낸다.

일반식(1)의 화합물은 허혈성 심장질환에 대해 치료효과를 갖는 것으로 공지되어 있지만 (미합중국 특허 제4,665,188호), 심부전증에 대한 이의 예방 및 치료 효과는 공지되어 있지 않다.

일반적으로, 허혈성 심장질환에 대한 예방 및 치료효과를 갖는 화합물을 찾기 위해 광범위한 연구를 수행하였다. 그 결과로서, 일반식(1)의 화합물이 상술한 효과를 나타낸다는 것을 발견하였으며, 그리하여 본 발명이 완성되었다.

본 발명은 활성성분으로서 일반식(1)의 화합물이 상술한 효과를 나타낸다는 것을 발견하였으며, 그리하여 본 발명이 완성되었다.

본 발명은 활성성분으로서 일반식(1)의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 함유함을 특징으로 하는 심부전증 예방 및 치료제에 관한 것이다.

일반식(1) 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 무기산(예:염산, 황산, 질산 등)또는 유기산(예: 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 석신산, 옥살산 등)과 함께 형성된 산부가염; 및 카복실그룹 및 알

칼리 금속(예:나트륨, 칼륨 등), 또는 알칼리 토금속(예:칼슘, 마그네슘 등)으로부터 형성된 염을 포함한다.

본 발명의 치료제로 효과가 있는 심부전증은 원인에 의해 분류될 수 있으며, 심근경색에 의해 유발된 심부전증, 심판막 역류에 의해 유발된 심부전증, 폐동맥 고혈압에 의해 유발된 심부전증 등을 포함한다.

일반식(1)의 화합물 및 이의 염은 래트에게 경구 투여 또는 정맥 주사했을 경우 급성 독성(LD<sub>50</sub>) 시험에 있어서 고도로 안전함이 입증되었다.

일반식(1)의 화합물 및 이의 염은 공지된 억제제한적 기술에 따라서 정제, 산제, 캡슐제, 및 주사용 액체와 같은 여러 가지 억제제한적 제제로 제형화 시킬수 있으며 보통 경구, 피하, 근육내 또는 정맥 투여한다.

일반식(1)의 화합물 또는 이의 염의 투여 수준은 일반식으로 경구투여인 경우 성인(체중:약50 내지 60kg)에 대해 50내지 1200mg/일의 범위이다.

일반식(1)의 화합물 또는 이의 염은 좌심실에서의 확장기 혈압의 증가를 억제하는 효과, 심근경색에 의해 유발된 심부전증 모델에 있어서, 수축지수(dp/dt max/p)의 감소를 억제하는 효과 또는 심장 비대를 억제하는 효과, 또는 폐동맥 고혈압에 의해 유발된 심부전증의 모델에 있어서 우수한 효과를 실험적으로 나타냈다. 따라서, 일반식(1)의 화합물 또는 이의 염은 심부전증의 예방 및 치료제로서 유용하다.

본 발명은 다음 시험 실시예 및 참고 실시예를 참고로 하여 더욱 상세하게 설명되지만, 본 발명이 이들로 제한되는 것이 아님을 이해해야만 한다.

시험 실시예 1

심근경색에 의해 유발된 심부전증에서의 효능

시험동물:

SD-SLC수컷 래트(체중:272 내지 315g)(구입처:Shizuoka Jikken Dobutsu Kyodo Kumiai)를 시험동물로서 사용한다. 펜토바비탈(pentobarbital)(50mg/kg 복강내)로 마취시킨 래트의 왼쪽 흉부에 늑간 개흉술(thoracotomy)한다. 그 다음 쉐리 등의 방법[Selye et al., Angiology, Vol. 11, 398(1960)]에 따라서 이의 기관으로부터 2내지 3mm 떨어진 위치에서 왼쪽 관상 동맥을 결찰시킨다. 래트의 개방된 흉부의 말초 심상 근육에 허혈이 있다는 것을 확인한 후 즉시. 개방된 것을 다시 닫고, 동물에게 먹이를 주는데 물은 임의대로 마시도록 한다.

모의 조작 그룹으로서, 다른 그룹의 래트를 상술한 방법과 동일하게 개흉술하는데 단 관상동맥의 결찰없이 수행한다.

약제의 투여:

6-(1-이이다졸리메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-카복실산 하이드로클로라이드 반수화물(이후 화합물 A로 나타냄)을 이온교환수에 용해시키고 관상 동맥을 결찰시킨지 5시간 후 1달 동안 연속적으로 주당 6회씩 단일 일일 투여량 10mg/5ml/kg으로 시험 동물에게 경구투여한다. 대조군에는 이온 교환수만을 5ml/kg/일 경구투여한다.

측정:

화합물 A를 최종 투여한 다음 날, 이낙틴(Inactin, 100mg/kg 복강내 투여)으로 마취시킨 래트의 대퇴동맥 및 좌심실에 카테터(catheter)를 삽입하고, 전신 평균 혈압, 내부 심실압의 최대 증가율(LV dp/dt max), 수축지수(LV dp/dt max/p), 좌심실 수축기 혈압, 좌심실 확장기 혈압 및 심박수를 측정한다. 결과는 평균±표준오차로 표시하며 하기 표 1에 나타내었다.

이들 측정을 완결한 후, 심장을 석출하여 좌심실(격막포함)과 우심실로 나눈다. 각 심실의 습식 중량을 측정한다. 결과를 평균±표준오차로 표시하며 하기 표 2에 나타내었다.

시험결과:

[표 1]

심근경색에 의해 유발된 심부전증의 모델에서의 효능

측정종류	모의 조작군(n=7)	대조군(n=5)	시험군(n=7)
평균혈압(mmHg)	148±7	128±5	132±5
좌심실 수축기 혈압(mmHg)	162±6	139±5*	143±6*
심박수(/분)	426±8	383±18 <sup>a</sup>	399±14
좌측내부심실압의 최대 증가율(LV dp/dt, max, mmHg/초)	8188±322	5436±384**	6356±4780***
수축지수(LV dp/dt max/p, /초)	100±3	64±3**	79±5***
좌심실 확장기 혈압(cmH O)	0.2±0.5	21.0±1.6**	12.0±3.2***

각주:n=시험 동물의 수

\*p0.05, \*\*p0.01(모의 조작군과 비교)

#p0.05(대조군과 비교)

표 1로부터 분명한 바와 같이, 관상동맥이 결찰된 동물(대조군)에 있어서, 모의 조작한 동물(모의 조작군)과 비교할 때 좌심실 수축기 혈압, 심박수, 좌측 내부심실 압의 증가율 및 수축지수는 감소하였고, 좌심실 확장기 혈압은 현저하게 증가하였다. 상기 종류에서의 이러한 변화는 대조군의 동물이 심부전증에 걸렸음을 나타낸다. 한편, 관상동맥이 결찰되었으며 1달 동안 화합물 A를 투여한 동물(시험군)에 있어서, 수축지수의 감소 및 좌심실 확장기 혈압의 상승에 대한 억제가 관찰되었다.

[표 2]

심근경색에 의해 유발된 심부전증 모델에서의 심장 비대에 대한 효능

심실의 중량(g)	모의 조작군(n=7)	대조군(n=5)	시험군(n=7)
좌측	0.876±0.051	0.985±0.040	0.861±0.029*
우측	0.238±0.011*	0.439±0.044	0.361±0.028
전체	1.115±0.060**	1.424±0.076	1.222±0.052*

각주:\*p0.05, \*\*p0.01(대조군과 비교)

표2에 나타난 바와 같이, 관상동맥을 결찰시킨 동물(대조군)에 있어서 조작군과 비교할 때 심실 중량의 증가 또는 그러한 경향이 관찰된다. 반면, 상기와 같은 심실 중량의 증가는 화합물 A를 투여한 시험군에서 현저하게 억제될 수 있다.

상기 증명된 바와 같이, 화합물 A의 상기 투여는 심근경색에 의해 유발된 심부전증에 걸린 동물에서 혈압에 좋지 않은 영향을 끼치지 않고 심장 수축성의 감소를 개선시키고 심장에 부하된 혈압을 경감시켜 심장비대를 억제한다. 따라서, 화합물 A는 심부전증의 예방 및 치료에 유용한 것으로 판명되었다.

시험 실시예2

모노크로탈린(Monocrotaline)-유발된 심부전증 모델(폐동맥 고혈압에 의해 유발된 심부전증의 모델)에서의 효능

시험동물:

SD-SLC 수컷 래트(체중:160 내지 190g)을 사용한다. 모노크로탈린을 1N 염산에 용해시키고, 1N 수산화나트륨 수용액으로 용액의 pH를 7.4로 조정한다. 40mg/ml 용액이 되도록 증류수를 가한다. 상기 용액을 40mg/kg의 투여량으로 래트에게 피하투여하여 우심실 부전증 래트를 만든다.

다른 그룹의 래트에게는 생리 식염수만을 1ml/kg 피하투여하여 무상(intact)대조군으로 제공한다.

약제의 투여:

화합물 A를 증류수에 용해시킨다. 모노크로탈린을 투여한지 6시간 후, 상기 용액을 1달 동안 연속적으로(주당 6일) 10mg/kg의 일일 단일 투여량으로 시험 동물에게 경구투여한다. 대조군으로서, 우심실 부전증 래트에게 증류수만을 5ml/kg 경구투여한다.

측정:

화합물 A의 최종 투여 다음날, 펜토바비탈(50mg/kg, 복강내)로 마취시킨 다음 카테터를 우심실에 삽입하고, 우심실의 수축기 혈압을 측정한다. 그후, 심장을 석출하여 좌심실(판막포함)과 우심실로 나누고, 각 심실의 습식 중량을 측정한다.

수득한 결과를 표 3에 나타내는데, 평균±표준오차로 표시한다.

[표 3]

측정 종류	무상 대조군(n=5)	대조군(n=12)	시험군(n=7)
우심실의 수축기 혈압 (mmHg)	33.7±0.6	67.3±5.2*	46.9±4.9***
우심실 중량/좌심실 중량	0.26±0.01	0.50±0.03**	0.41±0.04**

각주:\*p0.05, \*\*p0.01(무상 대조군과 비교)

