



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0065133
(43) 공개일자 2013년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 235/34 (2006.01) C07C 235/74 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0131857
(22) 출원일자 2011년12월09일
심사청구일자 2011년12월09일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가 1
(72) 발명자
서홍석
서울특별시 용산구 한강대로 211, 대우월드마크
101-2804 (한강로1가)
(74) 대리인
특허법인충현

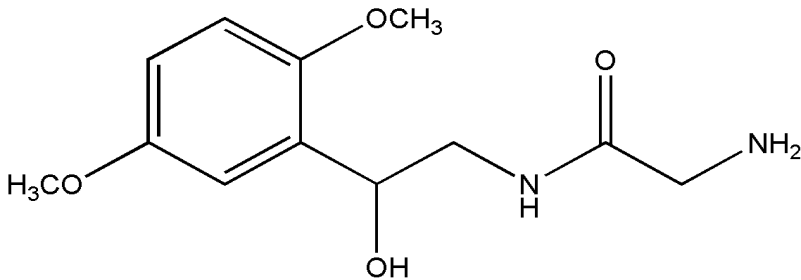
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 고혈압 예방 및 치료용 화합물

(57) 요약

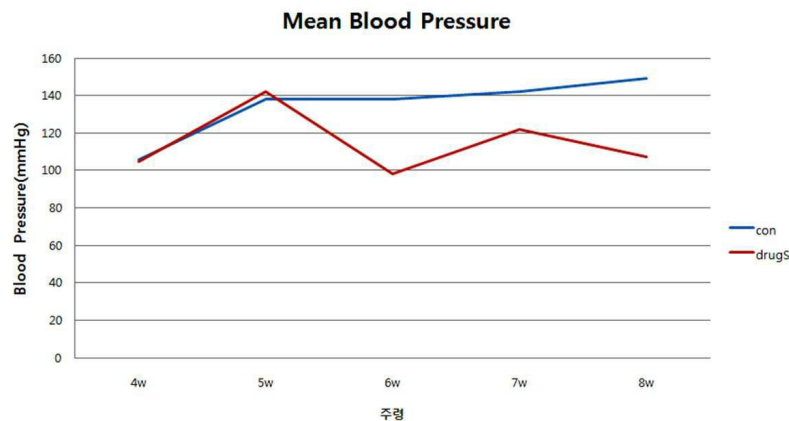
본 발명은 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는, 하기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

<화학식 1>



본 발명에 따르면, 고혈압에 수반되는 열악한 기저 생리적 여건을 개선함으로써, 고혈압 예방 및 치료 효과를 달성할 수 있으며, 혈압 강하 효과와 동시에 심장 질량지수도 감소시킬 수 있다는 효과가 있다.

대표도 - 도1a

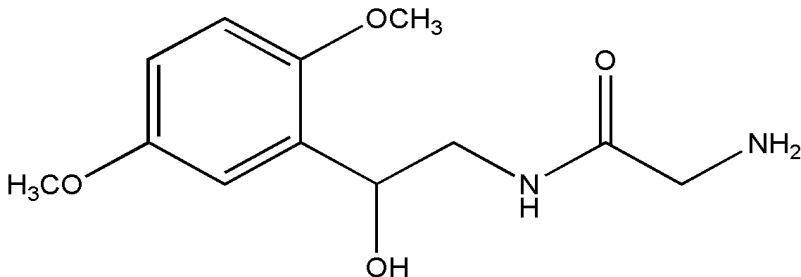


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



청구항 2

제1항에 따른 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 조성물은 윤회제, 교정제, 감미제, 풍미제, 착색제, 안정화제, 항산화제, 유동화제 및 용해보조제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 고혈압은 일반적으로 18세 이상의 성인에서 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 말한다. 고혈압이 심뇌혈관 질환의 직접적인 원인은 아니지만, 심뇌혈관 질환의 발생에 관여하는 가장 흔하고 중요한 위험인자들 중의 하나로 알려져 있다. 고혈압은 크게 두 가지로 분류될 수 있는데, 원인 질환이 밝혀져 있고 이에 의해 고혈압이 발생하는 경우를 속발성 고혈압이라 하고, 원인 질환이 밝혀져 있지 않은 경우를 원발성 고혈압이라 하며, 전체 고혈압 환자의 약 95%는 원발성 고혈압 환자이다.

[0003] 현재까지 원발성 고혈압이 발생하는 근본적인 원인은 명확하게 밝혀지지 않았으며, 그 유발 원인으로 거론되고 있는 소인들은 유전적 소인과 환경적 소인 등이 있다. 그러나, 이들 중 어느 것도 고혈압의 병인론을 정확하게 설명하지 못하고 있으며, 따라서 최근에는 하나의 소인이 단독적으로 고혈압을 야기한다기 보다는, 여러 개의 서로 연관된 다중 인자 (multiple factor)들이 작용하여 혈압을 상승시키는 것으로 추정하고 있다. 특히, 일반적으로 지목되는 고혈압 유발 위험 인자로는 가족력, 음주, 흡연, 고령, 운동 부족, 비만, 짜게 먹는 식습관, 스트레스 등과 같은 다양한 사항들이 거론되고 있다.

[0004] 고혈압을 치료하기 위한 다양한 약물들이 개발되어 있으며, 이들 약물들은 혈관을 확장시키거나, 혈관이 좁아지는 것을 방지하거나, 또는 심장의 무리한 박동을 억제함으로써 고혈압을 치료하고자 한다. 구체적으로는, 신장에서 소변 생산을 촉진시켜 체내의 과다 수액과 미네랄을 제거함으로써 체내 불필요한 수액 감소 및 혈관 확장을 통한 혈압 강하 효과를 유도하는 이뇨제; 심장의 알파수용체 (alpha receptor)를 구속하고, 혈관벽의 연근육을 이완시키는 알파 차단제; 교감 신경계의 활동을 억제하는 베타 차단제; 혈관 수축을 유도하는 칼슘 이온의 유입을 억제하는 칼슘 차단제; 혈관 수축을 야기하는 물질인 안지오텐신 II의 생산을 억제하는 안지오텐신 전환 효소 억제제; 또는 안지오텐신 II 수용체와 안지오텐신 II의 결합을 방해하는 안지오텐신 수용체 차단제 등이 고혈압 치료제로서 널리 사용되어 왔다. 상기 열거된 고혈압 치료제들의 상승된 혈압을 강제로 떨어뜨리는 기

전으로 작용한다는 공통점을 갖는다.

[0005] 원발성 고혈압은 혈압을 잘 조절한다고 하더라도, 심혈관 질환의 사고 및 심부전 발생의 예방 효과가 그다지 크지 않은 편인데, 이는 속발성 고혈압을 제외한 원발성 고혈압의 경우에 그 원인을 정확히 알 수 없어, 상승한 혈압을 혈압 강하제를 사용하여 강제로 낮추어줄 뿐, 혈압을 상승시키는 전반적인 병태생리 상태를 근본적으로 교정해주지는 못하기 때문으로 알려져 있다. 따라서, 효과적인 원발성 고혈압 치료를 위해서는, 강제적인 혈압 강하가 아닌, 기저 생리적 여건을 개선하는 치료제의 개발이 필요하다 할 것이다.

발명의 내용

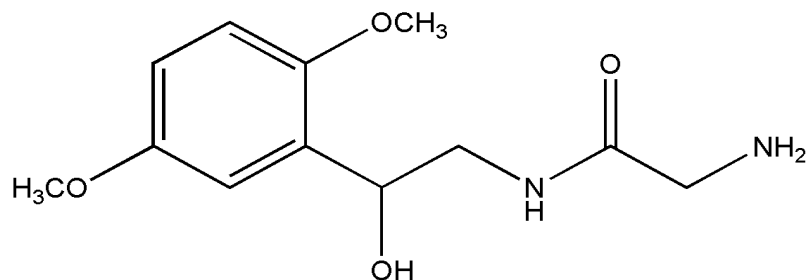
해결하려는 과제

[0006] 따라서, 본 발명은 종래 고혈압 치료제에서와 같이 강제적 혈압 강하에 의해서 고혈압을 치료하는 대신에, 고혈압 환자에서 관찰되는 열악한 기저 생리적 여건을 개선하여 고혈압 예방 및 치료의 목적으로 사용될 수 있는 고혈압 치료용 화합물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위해서, 하기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 1



[0009] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 조성물은 윤회제, 교정제, 감미제, 풍미제, 착색제, 안정화제, 향산화제, 유동화제 및 용해보조제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따르면, 고혈압에 수반되는 열악한 기저 생리적 여건을 개선함으로써, 고혈압 예방 및 치료 효과를 달성할 수 있으며, 혈압 강하 효과와 동시에 심장 질량지수도 감소시킬 수 있다는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1a 내지 1d는 대조 SHR군과 미도드린 투여 SHR군에 있어서, 각 주령에 따른 평균 혈압 (1a), 수축기 혈압 (1b), 이완기 혈압 (1c) 및 심박수 (1d)를 그래프로 도시한 것이다.

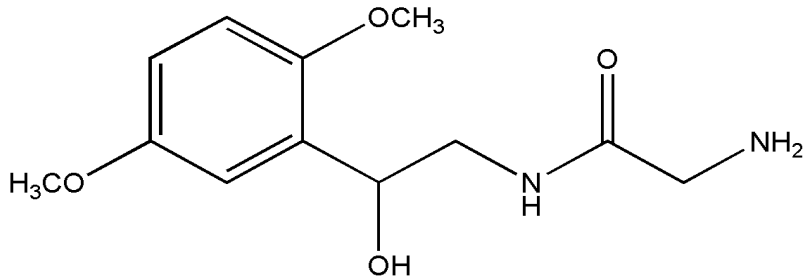
도 2는 미도드린 투여군과 대조군의 심장질량지수를 그래프로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

[0014] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0015] <화학식 1>

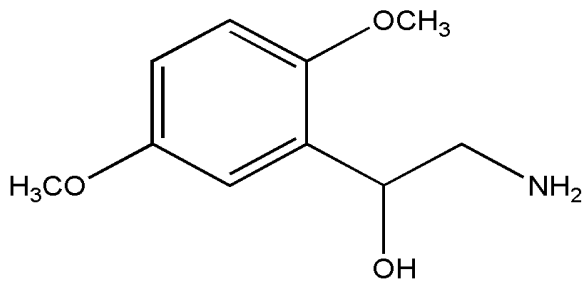


[0016]

[0017] 상기 화학식 1을 갖는 화합물은, 혈관 수축제 또는 저혈압 치료제로서 널리 알려진 미도드린 (midodrine)이며, 이는 아마틴 (amatine), 프로아마틴 (proamatine), 구트론 (gutron) 등의 상표명으로 판매되고, 그 IUPAC 명은 (RS)- N-[2-(2,5-디메톡시페닐)-2-히드록시에틸]글리신아미드 ((RS)- N-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-hydroxyethyl]glycinamide)이다.

[0018] 미도드린은 투여 후 생체 내에서 목적 화합물로 변화되는 약물 전구체 (prodrug)이며, 생체 내 투여 후, 활성 대사 산물인 하기 화학식 2의 데스글리미도드린 (desglymidodrine)으로 변화되고, 이러한 데스글리미도드린은 α_1 -수용체 효능제 (α_1 -receptor agonist)로서, 정맥 또는 동맥 혈관의 알파-아드레날린 수용체의 활성화를 통하여 혈압 상승을 야기한다:

화학식 2



[0019]

[0020] 한편, 자발성 고혈압쥐 (Spontaneously Hypertensive Rat; SHR)는 유전성 고혈압이 발현되는 실험 동물로서, 인간의 원발성 고혈압과 가장 유사한 고혈압을 발현시키는 것으로 알려져 있다. SHR은 대개 4~6주령에 혈압이 상승하기 시작하여, 8~12주령에 본격적인 고혈압이 발현된다. SHR은 심비대, 심부전 및 신장에 등과 같은 고혈압성 표적 장기의 손상을 흔히 동반하기 때문에, 원발성 고혈압, 특히 심장병변을 지닌 고혈압에 대한 동물 모델로서 관련연구에 폭넓게 사용되고 있다.

[0021] 본 발명자들은, 정상 쥐에 투여되는 경우 혈관의 알파-1 교감신경 수용체에 작용하여 혈압을 상승시키는 약제인 미도드린 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 염산미도드린 등을 SHR에 투여하게 되면 오히려 SHR의 혈압을 정상으로 회복시켜 주는 현상을 발견하였으며, 이러한 현상에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다. 따라서, 본 발명은 미도드린 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 고혈압 예방 및 치료용 화합물로 사용하고 자 한다.

[0022] 저혈압 치료제로 널리 알려진 미도드린이 어떠한 기전에 의해서 고혈압 예방 및 치료용 화합물로 사용될 수 있는지에 대해서는 명확히 밝혀진 바가 없으나, 추측컨대, SHR에서 형성되는 열악한 기저의 생리적 여건을 미도드린이 개선함으로써 이러한 효과를 나타내는 것으로 보인다. 구체적으로, SHR에서 기존 약제들이 작용하는 방식, 즉 강제적 혈압강하 방식이 아닌, 기저 혈압상승을 야기할만한 병태생리 조건의 개선을 유도함으로써 혈압강하를 야기하고 더불어 심장질량지수의 감소도 야기하는 것으로 판단된다. 따라서, 본 발명에서는 화학식 1의 화합물, 즉 미도드린을 고혈압 예방 및 치료용 화합물로 사용하고자 한다.

[0023] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 고혈압 예방 및 치료용 화합물 또는 그 약리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 약제학적 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 첨가제, 예를 들어 윤활제, 교정제, 감미제, 풍미제, 착색제, 안정화제, 항산화제, 유동화제 및 용해보조제로 이루어진 군

으로부터 선택된 하나 이상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다.

[0024] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 하되, 본 발명의 범위가 하기 실시예로만 제한되는 것으로 해석되어서는 아니될 것이다.

[0025] 실시예

[0026] 사람의 원발성 고혈압과 유사한 SHR 및 대조군은 위스타-교토 쥐 (Wistar-Kyoto Rat; WKR)을 대상으로 하였으며, 생후 3 주령의 수컷 SHR 12 마리를 일본의 Japan SLC, Inc.(일본 시즈오카)로부터 수입하였다. 사육은 표준화된 조건 (21 ℃, 습도 41 % - 62 %)에서 규칙적인 낮/밤 (10/14 시간) 주기로 물과 사료에 자유롭게 접근할 수 있게 한 상태에서 수행하였다. SHR은 6 마리씩 두 개의 군으로 나누어 4 주령과 5 주령에 혈압을 측정하여 혈압 상승을 확인한 후에, 하나의 군은 생후 5 주령부터 음용수를 이용하여 미도드린을 0.2 mg/Kg/day의 용량으로 3 주간 투여하였으며, 다른 하나의 군은 고혈압 대조군으로 약물이 없는 물을 주면서 사육하였다. 혈압측정을 위하여 SHR을 마취시키지 않고, 27 ℃ ~ 30 ℃로 조절된 챔버 내에 설치된 혈압 측정 장치를 이용하였다. 혈압측정은 약 15 분간 실험 동물이 충분히 환경에 적응하도록 한 후, 꼬리 부위에 부피압 레코딩 (volume pressure recording)을 이용한 비관혈적 혈압 측정기 CODA 6™ 꼬리-동 시스템 (Kent Scientific Corporation, CT, USA)을 사용하여 수행하였으며, 동일한 시간과 조건에서 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균 혈압을 5 회 이상 측정한 후 평균값을 취하여 실험시작 후 1 주 간격으로 매주 혈압을 측정하였다. 3 주간의 약물 투여 후, 마취 상태에서 복부를 절개하고 대동맥에서 혈액을 채취한 뒤 안락사시켰다. 혈액 채취 후에 심장 등의 장기를 깨끗하게 박리 후, 심장의 무게를 쟀 다음에 심장질량지수를 심장무게 (g)/체중 (Kg)으로 계산하여 기록하였다.

[0027] 평가예 1. 혈압 및 심박수

[0028] 평가예 1.1 평균 혈압

[0029] 미도드린 투여 전의 4 주령에서는 두 가지 SHR군 모두에서 평균 혈압은 높지 않았으며 (대조군: 미도드린 투여군 = 105.6 ± 8.7 mmHg: 105.3 ± 10.4 mmHg, $p > 0.05$), 미도드린 투여 전 5 주령에서는 두 가지 SHR군 모두에서 평균 혈압이 거의 비슷한 정도로 상승하였다 (대조군: 미도드린 투여군 = 138.2 ± 8.7 mmHg: 142.1 ± 9.7 mmHg, $p > 0.05$). 혈압 상승 확인 후, 5 주령부터 미도드린을 투여한 경우는 1 주 후에 대조군에 비해서 유의하게 평균 혈압이 감소하였으며 (대조군: 미도드린 투여군 = 138.3 ± 5.8 mmHg: 98.5 ± 14.3 mmHg, $p < 0.01$), 미도드린을 투여하는 4 주간 내내 대조군에 비하여 평균 혈압이 평균적으로 19.7 ± 21.4 mmHg 낮았다.

[0030] 평가예 1.2 수축기 혈압

[0031] 수축기 혈압의 경우도 평균 혈압과 마찬가지로 4 주령에서는 두 가지 SHR군 모두에서 정상 혈압이 관찰되었고 (대조군: 미도드린 투여군 = 128.7 ± 16.0 mmHg: 137.5 ± 11.9 mmHg, $p > 0.05$), 미도드린 투여 전 5 주령에서는 두 가지 SHR군 모두에서 수축기 혈압이 비슷하게 상승하였다 (대조군: 미도드린 투여군 = 166.2 ± 12.9 mmHg: 163.1 ± 14.3 mmHg, $p > 0.05$). 혈압 상승 확인 후, 5 주령부터 미도드린을 투여한 경우는 1 주 후에 대조군에 비해서 유의하게 수축기 혈압이 감소하였으며 (대조군: 미도드린 투여군 = 155.0 ± 4.3 mmHg: 122.0 ± 13.2 mmHg, $p > 0.05$), 미도드린을 투여하는 4 주간 내내 대조군에 비하여 수축기 혈압이 평균적으로 28.2 ± 14.9 mmHg 낮았다.

[0032] 평가예 1.3 이완기 혈압

[0033] 이완기 혈압의 경우도 수축기 혈압과 마찬가지로 4주령에서는 두 가지 SHR군에서 정상 혈압이 관찰되었고 (대조군: 미도드린 투여군 = 96.7 ± 6.9 mmHg: 91.3 ± 12.8 mmHg, $p > 0.05$), 미도드린 투여 전 5 주령에서는 두 가지 SHR군 모두에서 이완기 혈압이 비슷하게 상승하였다 (대조군: 미도드린 투여군 = 142.0 ± 27.2 mmHg: 132.0 ± 10.4 mmHg, $p > 0.05$). 혈압 상승 확인 후, 5 주령부터 미도드린을 투여한 경우는 1 주 후에 대조군에 비해서 유의하게 이완기 혈압이 감소하였으며 (대조군: 미도드린 투여군 = 130.5 ± 7.1 mmHg: 87.1 ± 14.9 mmHg, $p > 0.05$), 미도드린을 투여하는 4 주간 내내 대조군에 비하여 이완기 혈압이 평균적으로 36.9 ± 10.7 mmHg 낮았다. 따라서, SHR에서 혈압이 상승된 시기에 미도드린을 투여하게 되면, 수축기 혈압보다는 이완기 혈압이 더 많이 낮아진다는 사실을 알 수 있었다.

[0034] 평가예 1.4 심박수

[0035] 심박수의 경우는 미도드린 투여 전과 미도드린 투여 후, 두 가지 SHR군에서 별다른 차이점이 관찰되지 않았다.

[0036] 도 1a 내지 1d에는 대조 SHR군과 미도드린 투여 SHR군에 있어서, 각 주령에 따른 평균 혈압 (1a), 수축기 혈압

(1b), 이완기 혈압 (1c) 및 심박수 (1d)를 그래프로 도시한 결과이며, 도면으로부터, 미도드린 투여 SHR군이 미도드린이 투여된 이후 시점부터는 대조군에 비해서 더 낮은 평균 혈압, 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 나타낸다는 사실을 알 수 있으며, 심박수는 두 가지 군에서 별다른 차이점이 없다는 사실 또한 알 수 있다.

[0037] 또한, 하기 표 1에도 대조군과 미도드린 투여군의 평균 혈압, 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 심박수를, 4 주령 이후부터 1 주 간격으로 측정한 결과를 나타내었다.

표 1

		4 th wk (mmHg±SD)	5 th wk (mmHg±SD)	6 th wk (mmHg±SD)	7 th wk (mmHg±SD)	8 th wk (mmHg±SD)
Mean blood pressure	control	105.5± 8.7	138.2±11.6	138.3± 5.8	142.1±17.8	149.2±12.2
	drug S	105.3±10.4	142.1± 9.7	98.5±14.3**	121.9±13.7*	107.2±10.9**
Systolic blood pressure	control	128.7±16.0	166.2±12.9	155.0±4.3	164.7±16.9	179.3±10.8
	drug S	137.5±11.9	163.1±14.3	122.0±13.2**	153.3±14.2	139.1±10.0*
Diastolic blood pressure	control	96.7± 6.9	142.0±27.2	130.5± 7.1	131.2±19.6	134.7±16.4
	drug S	91.3±12.8	132.0±10.4	87.1±14.9**	106.6±13.7**	91.9±11.5**
Mean heart rates	control	471.2±109.3	449.9±83.9	518.1±105.3	445.6±56.9	562.2±137.1
	drug S	502.7± 76.7	526.3±93.4	508.9±175.3	408.5±42.5	587.9± 58.0

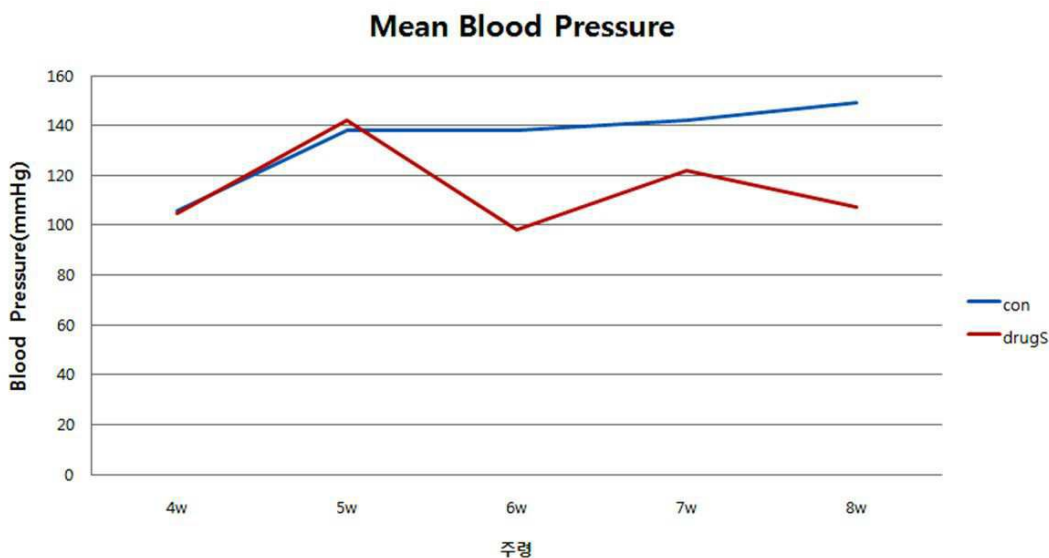
[0039] (*: 동일 주령의 대조군에 비해서 p<0.05인 경우; **: 동일 주령의 대조군에 비해서 p<0.01인 경우; SD: 표준 편차; drug S: 미도드린 0.2 mg/Kg/day)

[0040] 평가예 2. 심장 질량지수 (cardiac mass index)

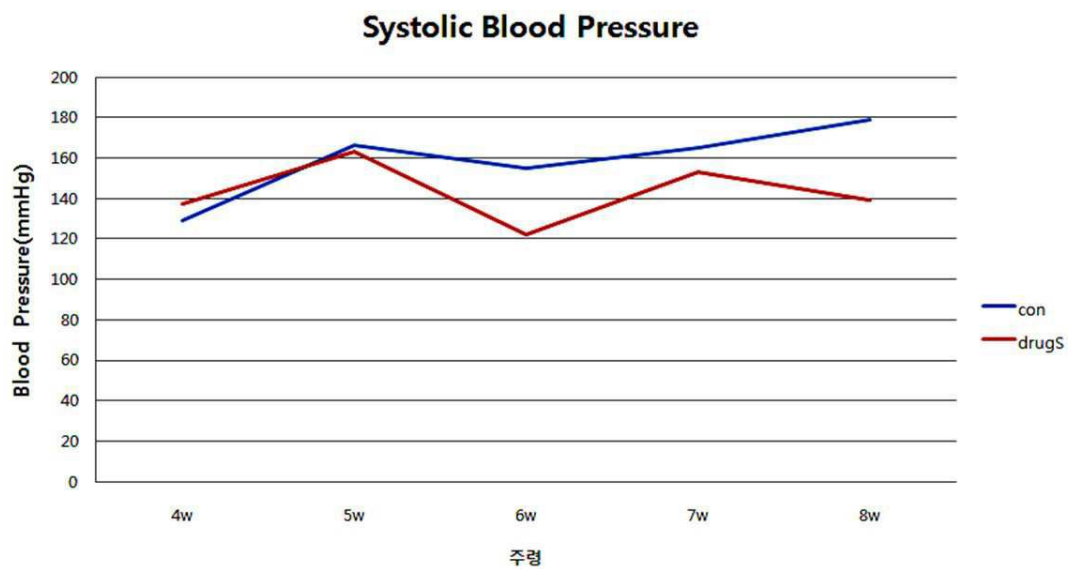
[0041] 미도드린 투여 SHR군에 5 주령부터 미도드린을 0.2 mg/Kg/day의 용량으로 4주간 투여한 상태에서 8 주령에 희생 하여 심장을 추출하였다. 추출한 심장의 무게를 측정한 후에 계산한 심장 질량지수 (심장 무게 (g)/체중 (kg))는 6.079 ± 0.792 g/Kg이었다. 한편, 미도드린을 투여하지 않은 대조군의 심장 질량지수도 동일한 방식에 의해서 계산하였으며, 계산된 값은 7.484 ± 1.307 g/Kg이었다. 따라서, 미도드린 투여군과 대조군의 심장 질량지수를 비교해 보면, 전자가 18.8 % 감소한 수치를 갖는다는 것을 알 수 있다 (p<0.01). 참고로, 도 2에는 미도드린 투여군과 대조군의 심장질량지수를 그래프로 도시하였다.

도면

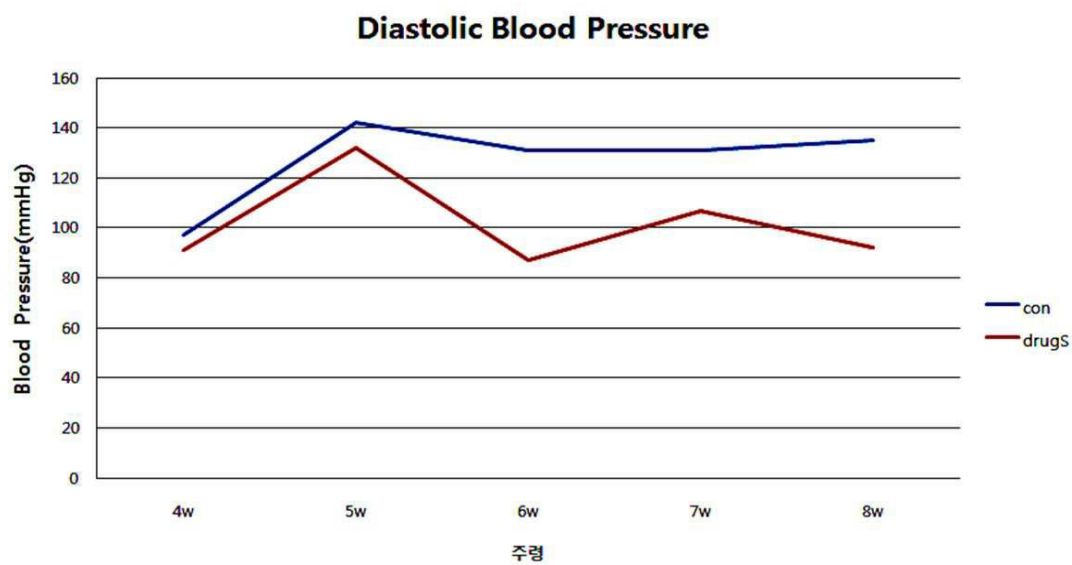
도면1a



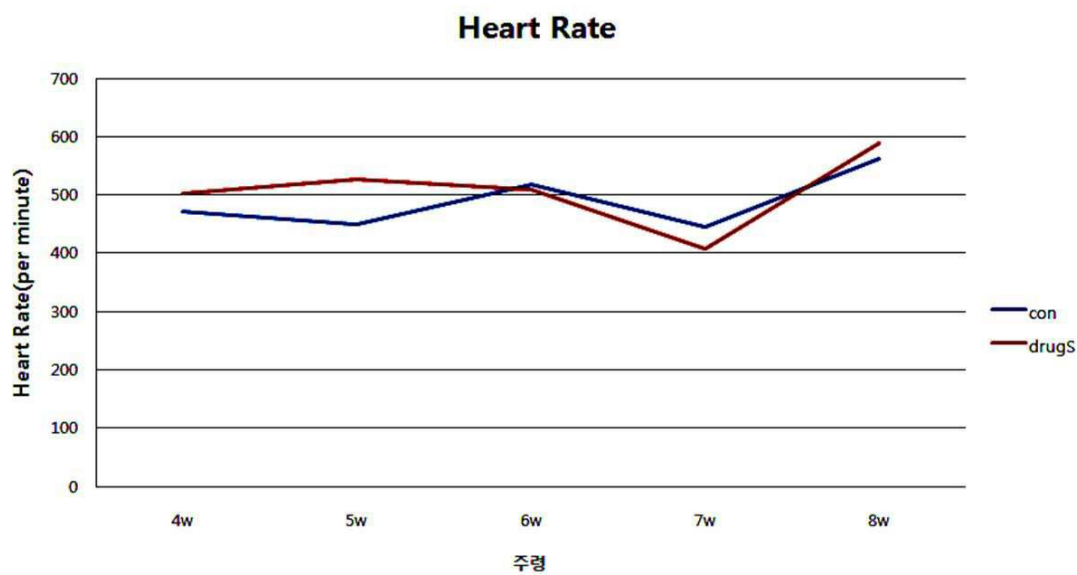
도면1b



도면1c



도면1d



도면2

