



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0057009
(43) 공개일자 2009년06월03일

- (51) Int. Cl.
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *A61P 15/10* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7005029
(22) 출원일자 2009년03월11일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2007/053448
국제출원일자 2007년08월28일
- (87) 국제공개번호 WO 2008/026156
국제공개일자 2008년03월06일
- (30) 우선권주장
PCT/IB2006/052999 2006년08월29일
국제사무국(IB)(IB)
PCT/IB2006/053857 2006년10월19일
국제사무국(IB)(IB)
- (71) 출원인
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈월 4123, 게버베스트라세 16
- (72) 발명자
클로젤, 마틴
스위스, 비닝겐 체하-4102, 윈터할데 3비
- (74) 대리인
강명구

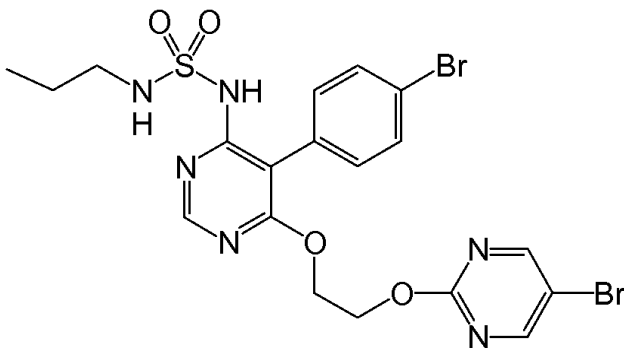
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 특이적인 엔도텔린 수용체 길항제와 PDE5 저해물질을 함유하는 치료 조성물

(57) 요약

본 발명은 PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 동시에, 개별적으로 또는 일정한 기간 동안, 혈관수축(vasoconstriction)에 관련되는 질환의 치료에서 치료적 이용을 위한 화학식 (I) 화합물 또는 상기 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는 산물에 관계한다:

화학식 I



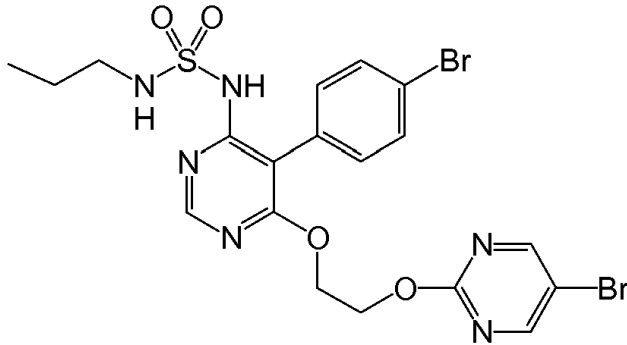
(I)

특허청구의 범위

청구항 1

PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 동시에, 개별적으로 또는 일정한 기간 동안, 혈관수축(vasoconstriction)에 관련되는 질환의 치료에서 치료적 이용을 위한 화학식 (I) 화합물 또는 상기 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는 산물:

화학식 I



(I)

청구항 2

청구항 1에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필(sildenafil), 바르데나필(vardenafil), 타달라필(tadalafil) 또는 우데나필에서 선택되는 것을 특징으로 하는 산물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 타달라필인 것을 특징으로 하는 산물.

청구항 4

청구항 2에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필인 것을 특징으로 하는 산물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 혈관수축에 관련되는 질환은 고혈압(hypertension), 폐 고혈압(pulmonary hypertension), 당뇨병 동맥병증(diabetic arteriopathy), 심부전(heart failure), 발기 장애(erection dysfunction) 또는 협심증(angina pectoris)에서 선택되는 것을 특징으로 하는 산물.

청구항 6

활성 성분으로, PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 청구항 1에 기술된 화학식 (I) 화합물 또는 화학식 (I) 화합물의 제약학적으로 허용되는 염 및 최소한 하나의 부형제를 함유하는 제약학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필(sildenafil), 바르데나필(vardenafil), 타달라필(tadalafil) 또는 우데나필에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 타달라필인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 10

혈관수축에 관련되는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서, PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 청구항 1에 기술된 화학식 (I) 화합물 또는 화학식 (I) 화합물의 제약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 11

청구항 10에 있어서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필, 바르데나필, 타달라필 또는 우데나필에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 12

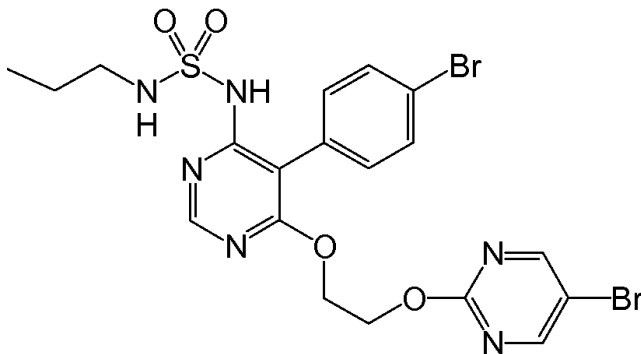
청구항 10에 있어서, 치료되는 질환은 고혈압 또는 폐 고혈압에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 동시에, 개별적으로 또는 일정한 기간 동안, 혈관수축(vasoconstriction)에 관련되는 질환의 치료에서 치료적 이 용을 위한 화학식 (I) 화합물 또는 상기 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는 산물에 관계한다:

화학식 I



<2>
<3> (I)

배경기술

<4> PCT 공개 WO 02/053557에서는 화학식 (I) 화합물을 비롯한 엔도텔린 수용체 길항제(endothelin receptor antagonist) 및 혈관수축에 관련되는 다양한 질환(즉, 심부전(heart failure), 협심증(angina pectoris), 폐와 전신 고혈압(hypertension)과 발기 장애(erecile dysfunction))의 치료에서 상기 엔도텔린 수용체 길항제의 용도를 기술한다.

<5> PDE-5 저해물질은 특히, 아래의 특허 문헌에서 기술되었다:

<6> US 5,250,534(PDE-5 저해물질로서 피라졸로피리미디논(pyrazolopyrimidinone) 유도체, 특히 실데나필(sildenafil) 및 고혈압과 심부전에서 이의 용도를 기술함) 및 EP 1 097 711(특히, 폐 고혈압에서 실데나필의 용도를 기술함);

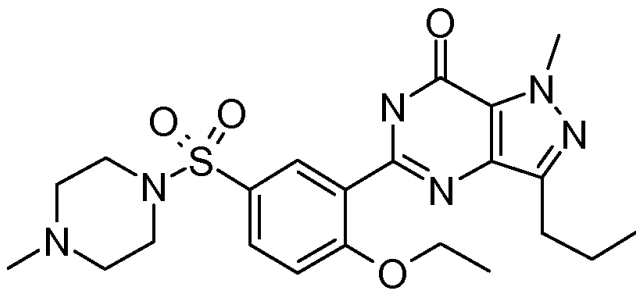
<7> WO 99/24433(특히, 바르데나필(vardenafil) 및 고혈압, 협심증과 발기 장애에서 이의 용도를 기술함);

<8> US 5,859,006(특히, 타달라필(tadalafil) 및 고혈압, 폐 고혈압, 협심증(angina)과 울혈성 심부전(congestive heart failure)에서 이의 용도를 기술함);

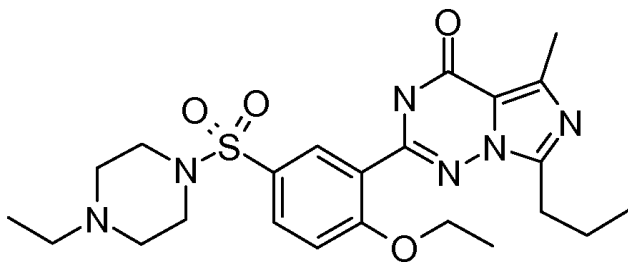
<9> WO 00/27848(특히, 우데나필(udenafil) 및 발기 불능(impotence)에서 이의 용도를 기술함).

발명의 상세한 설명

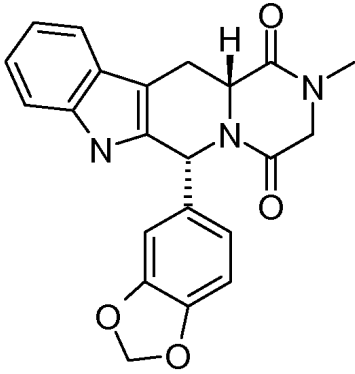
- <10> 놀랍게도, 본 발명자들은 화학식 (I) 화합물과 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물의 조합이 혈관수축에 관련되는 질환의 치료에서 예상치 못한 상승효과(synergistic effect)를 결과한다는 것을 발견하였다.
- <11> 이런 이유로, 본 발명의 목적은 최소한 하나의(바람직하게는, 하나의) PDE5-저해 특성을 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 동시에, 개별적으로 또는 일정한 기간 동안, 혈관수축에 관련되는 질환의 치료에서 치료적 이용을 위한 앞서 기술된 화학식 (I) 화합물 또는 상기 화학식 (I) 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는 산물이다.
- <12> 아래의 단락에서는 본 출원에 이용되는 다양한 용어의 정의를 제공하고, 달리 명시된 정의가 더욱 넓은 또는 더욱 좁은 정의를 제시하지 않으면, 명세서와 특허청구범위 전체에서 균일하게 적용된다.
- <13> 본 출원에서, "PDE-5"는 환형 구아노신 3',5'-모노인산염(cGMP) 인산디에스테르 가수분해효소(phosphodiesterase) 타입 5를 의미한다.
- <14> 본 출원에서, 치료적 이용과 관련하여, "동시에" 또는 "동시"는 관련된 치료적 이용이 동일 경로에 의해 동시에, 2가지 이상의 활성 성분의 투여에 있음을 의미한다.
- <15> 본 출원에서, 치료적 이용과 관련하여, "별개로" 또는 "별개"는 관련된 치료적 이용이 최소한 2가지 상이한 경로에 의해 대략 동시에, 2가지 이상의 활성 성분의 투여에 있음을 의미한다.
- <16> 본 출원에서, "일정한 기간 동안" 치료적 투여는 상이한 시점에 2가지 이상의 성분의 투여, 특히, 다른 활성 성분(들)의 투여가 시작되기 이전에, 활성 성분 중에서 한 가지의 전체 투여가 완결되는 투여 방법을 의미한다. 이러한 방식으로, 다른 활성 성분(들)을 투여하기에 앞서 수개월동안 활성 성분 중에서 한 가지를 투여하는 것이 가능하다. 이러한 경우에, 동시 투여는 발생하지 않는다.
- <17> "혈관수축에 관련되는 질환"은 특히, 고혈압(hypertension), 폐 고혈압(pulmonary hypertension)(폐동맥 고혈압 포함), 당뇨병 동맥병증(diabetic arteriopathy), 심부전(heart failure), 발기 장애(erectile dysfunction) 또는 협심증(angina pectoris)을 의미한다.
- <18> "PDE5-저해 특성을 갖는 화합물"은 본 출원에 기술된 "PDE5 IC₅₀의 결정을 위한 검사"에서, 1 μM 이하의 IC₅₀을 갖는 화합물을 의미한다.
- <19> PDE5-저해 특성을 갖는 화합물의 구체적인 실례에는 아래의 화학식을 보유하는 화합물이 포함된다:



<20>
<21> (실테나필)



<22>
<23> (바르테나필)



<24>

<25> (타달라필)



<26>

<27> (우데나필)

<28> "제약학적으로 허용되는 염"은 비-독성의 무기 또는 유기 산 및/또는 염기 부가염(addition salt)을 지칭한다. "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217을 참고할 수 있다.

<29> 게다가, 화학식 (I) 화합물 또는 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물에 대한 참조는 적절한 경우에, 이의 제약학적으로 허용되는 염 역시 지칭하는 것으로 간주된다.

<30> 적절하게는, 본 발명에 따른 산물에서 화학식 (I) 화합물 및 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 동시에 또는 일정한 기간 동안 치료적 이용에 의도된다.

<31> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 화학식 (I) 화합물 및 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 동시 투여되도록 의도된다.

<32> 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (I) 화합물 및 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 일정한 기간 동안 투여되도록 의도된다.

<33> 본 발명에 따른 산물의 치료적 이용에 의도되는 기간은 최소한 하나의 1주, 바람직하게는, 최소한 1개월 이상(가령, 6개월)이다. 이러한 기간은 본 발명에 따른 산물을 복용하는 환자의 평생(whole life)일수도 있다. 적절하게는, 화학식 (I) 화합물의 투여는 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물의 투여와 교대로 진행되고, 이런 투여 간격(interval)은 2일 또는 3일(더욱 바람직하게는, 1일)을 초과하지 않는다.

<34> 적절하게는, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필, 바르데나필, 타달라필 또는 우데나필에서 선택된다. 더욱 적절하게는, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필 또는 타달라필이다.

<35> 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 실데나필이다.

<36> 본 발명의 다른 특히 바람직한 구체예에서, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 타달라필이다.

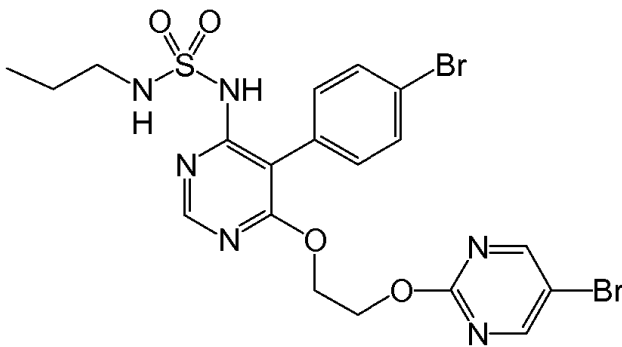
<37> 적절하게는, 화학식 (I) 화합물의 투여 경로와 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물의 투여 경로는 동일하다. 특히, 화학식 (I) 화합물과 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물에 대한 공통 투여 경로는 정맥내 경로 또는 경구 경로(특히, 경구 경로)이다.

<38> 본 발명에 따른 산물의 정확한 투여량(administration dose)은 치료 의사에 의해 결정되긴 하지만, 경구 경로에 의해 투여되도록 의도되는, 환자 체중 kg당 0.01 내지 1 mg(바람직하게는, 0.05 내지 0.5 mg) 용량의 타달라필, 또는 환자 체중 kg당 0.1 내지 2 mg(바람직하게는, 0.2 내지 1 mg) 용량의 실테나필과 결합된, 환자 체중 kg당 0.05 내지 2 mg(바람직하게는, 0.1 내지 1 mg) 용량의 화학식 (I) 화합물이 바람직하다.

<39> 적절하게는, 본 발명에 따른 산물에 의해 치료되는 질환은 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병 동맥병증, 심부전, 발기 장애 또는 협심증에서 선택된다. 더욱 적절하게는, 본 발명에 따른 산물에 의해 치료되는 질환은 고혈압 또는 폐 고혈압에서 선택된다. 특히, 본 발명에 따른 산물에 의해 치료되는 질환은 폐 고혈압(특히, 폐동맥 고혈압)이다.

<40> 본 발명은 또한, 활성 성분으로, PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의(바람직하게는, 하나의) 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 화학식 (I) 화합물 또는 화학식 (I) 화합물의 제약학적으로 허용되는 염 및 최소한 하나의 부형제(excipient)를 함유하는 제약학적 조성물에 관계한다:

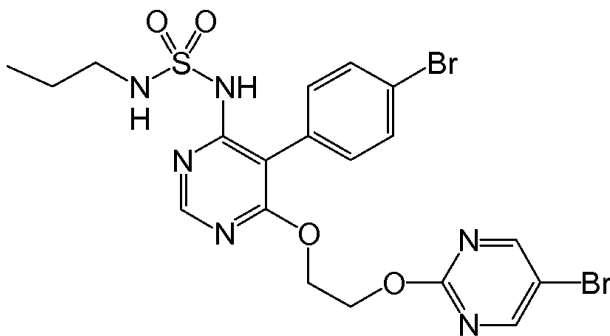
<41> **화학식 I**



<42>
<43> (I)

<44> 본 발명은 또한, 혈관수축에 관련되는 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서, PDE5-저해 특성을 갖는 최소한 하나의(바람직하게는, 하나의) 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염과의 조합으로, 화학식 (I) 화합물 또는 화학식 (I) 화합물의 제약학적으로 허용되는 염의 용도에 관계한다:

<45> **화학식 I**



<46>
<47> (I)

<48> 게다가, 본 발명에 따른 산물에 대하여 지시된 선호(preference)는 본 발명의 제약학적 조성물과 용도에 필요한 변경을 가한다.

<49> 본 발명의 특정 구체예는 아래의 실시예에서 기술되는데, 이들 실시예는 본 발명을 더욱 상세하게 예시하며, 이의 범위를 결코 한정하지 않는다.

실시예

<50> 본 발명의 유용성을 예시하기 위하여, 0.3 mg/kg의 용량으로 경구 투여되는 화학식 (I) 화합물과 10 mg/kg의 용

량으로 경구 투여되는 타달라필의 결합을 2가지 상이한 고혈압 모형, 다시 말하면, Dahl 염분-민감성(salt-sensitive) 쥐 모형과 자발적 고혈압성 쥐 모형에서 조사하였다. 더 나아가, 0.3 mg/kg의 용량으로 경구 투여되는 화학식 (I) 화합물과 30 mg/kg의 용량으로 경구 투여되는 실데나필의 결합을 자발적 고혈압성 쥐 모형에서 조사하였다. 이용된 프로토콜은 하기 "본 발명 화합물의 약리학적 특성" 부분에서 상세하게 기술된다.

<51> 본 발명 화합물의 약리학적 특성

<52> 하기에 기술된 실험 방법은 본 발명 화합물의 약리학적 특성을 증명하는데 이용될 수 있다.

<53> Dahl 염분-민감성 쥐 모형

<54> Dahl 염분-민감성 쥐(Dahl-S)는 Harlan(Netherlands)으로부터 구입하였다. 이들 쥐는 순화(acclimatization) 기간 동안 무리로 사육하고, 원격측정 장치(telemetry device)의 이식후 1마리씩 사육하였다. 모든 동물은 동일한 조건 하에 유지시키고, 통상의 작은 알갱이로 만들어진 쥐 사료와 물에 자유롭게 접근하였다. Dahl 염분-민감성 쥐는 염 섭취(salt intake)에 노출이후에만 고혈압이 발생한다. 이들은 고염(8%) 사료(Purina series 5500)를 공급하였다. 염 공급을 시작한 이후 5주 시점에, 원격측정 시스템(telemetry system)을 2.5% 이소플루란(isoflurane)(70% O₂ + 30% N₂O)의 흡입에 의한 마취(anaesthesia) 하에 이식하였다. 무균 조건 하에, 압력 무선 주파수 송신기(pressure radio-frequency transmitter)를 복강(peritoneal cavity) 내로 이식하고, 감지 카테터(sensing catheter)를 하행 대동맥(descending aorta) 내에 삽입하고 신동맥 분기점(renal artery bifurcation) 약간 아래까지 상류를 향하여 전진시켰다. 상기 송신기는 복부 근계(abdominal musculature)에 봉합하고 피부를 닫는다. 리시버 플랫폼(receiver platform)은 무선 신호(radio signal)를 디지털화된 입력(digitized input)으로 전환시키고, 상기 입력은 지정된 퍼스널 컴퓨터(Compaq, deskpro)로 전송된다. 동맥압(arterial blood pressure) 치수는 대기압 참조(ambient pressure reference)로부터 입력을 이용하여 측정하였다. 원격측정 회로(telemetry unit)는 Data Sciences(St. Paul, MN, USA)로부터 구입하였다.

<55> 이들 화합물은 원격측정 시스템 이식후 최소한 2주 시점에 투여하였다. 화학식 (I) 화합물 및 PDE5-저해 특성을 갖는 화합물은 5% 아라비아 검(arabic gum)에 집어넣어 제조하고, 위관영양(oral gavage)으로 투여하였다. 혈압(blood pressure)에 대한 화학식 (I) 화합물, PDE5-저해 특성을 갖는 화합물과 이들의 조합의 급성 효과(acute effect)는 경구 투여후 72시까지 5-분 간격으로 데이터를 수집함으로써 측정하였다. 각각의 쥐에서 혈압의 시간 평균(hourly means)을 산정하였다. 각각의 쥐는 약제 투여전 마지막 24시간의 혈압 데이터를 이용함으로써 자체 대조로서 기능하였다. 2가지 곡선(대조 기간의 혈압과 치료 기간의 혈압)을 함께 도획하고, 0시에서 72시까지 곡선간 영역(area between curve, ABC)을 산정하였다. ABC가 클수록, 혈압을 강하시키는 조사 물질의 효과가 더욱 강하였다.

<56> 자발적 고혈압성 쥐 모형

<57> 자발적 고혈압성 쥐(SHR)가 Dahl-S 쥐를 대체하고 SHR 쥐가 염분 사료를 섭취하지 않았다는 점을 제외하고, Dahl 염분-민감성 쥐 모형에서와 동일한 프로토콜이 이용되었다. 이들 SHR 쥐는 Harlan(Netherlands)으로부터 구입하였다.

<58> PDE5 IC₅₀의 결정을 위한 검사:

<59> 시험 화합물의 PDE5 활성에 대한 저해 정도를 평가하기 위하여, 아래의 검사를 수행한다. 인산디에스테르 가수분해효소(phosphodiesterase)-5 효소(PDE 5)는 인간 음경해면체(corpus cavernosal) 조직으로부터 분리한다. 대략 3 g의 상기 조직은 4°C에서 12 ml의 HEPES 완충액(20 mM HEPES, 250 mM 수크로오스, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, pH 7.2)으로 균질화시킨다. 용액은 이중-층 거즈(double-layered gauze)로 여과하고 4°C에서 60분 동안 원심분리(100,000 xg)한다. 상층액은 0.2 μm 필터 페이지(filter paper)로 여과하고, 0-500 mM NaCl의 농도 구배(concentration gradient)를 갖는 HPLC(Mono Q 음이온 교환 칼럼(anion exchange column))으로 분리하여 PDE 아이소자임(isozyme)을 용출한다. 효소 활성(enzyme activity)은 PDE5 분획물(fraction)을 분리하는 아래의 과정으로 각 칼럼 분획물(column fraction)에서 측정하고, 시험 화합물의 PDE5 저해는 PDE5 분획물을 이용하여 측정한다. 1.5 ml 튜브에 100 μl의 반응 혼합물(15 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 0.5 mg/ml BSA, pH 7.4) 및 적당한 양의 시험 화합물 분획물과 시험 화합물을 첨가하고, 혼합물은 충분히 혼합한다. 이러한 용액에 ³H-cAMP 또는 ³H-cGMP(500 nM, 2 μCi/ml)를 첨가하고, 혼합물은 30°C의 인큐베이터(incubator) 내에서 대략 1시간 동안 반응시키고, 반응은 대략 45초 내지 2분 동안 튜브를 끓는 물(boiling water) 내로 집어넣음으로써 소멸시킨다. 이

후, 튜브는 얼음 중탕(ice bath) 내에서 대략 5분 동안 냉각시킨다. 상기 튜브에 뱀독(snake venom)(1 mg/ml, 100 μ l) 또는 5-핵분해효소(nucleotidase)(0.1 unit/튜브)를 첨가하고, 혼합물은 인큐베이터 내에서 37°C에서 10분 동안 반응시키고, 얼음 중탕 내에서 냉각시킨다. 수지(resin)에 3배 부피(volume)의 메탄올(methanol)을 음이온 교환 수지(anion exchange resin)(Bio-Rad 수지, AG1-X2, 200-400 메시(mesh))에 첨가하는데, 상기 수지는 0.5N HCl, H₂O, 0.5N NaOH, H₂O, 0.5N HCl과 H₂O의 순서로 미리 세척되고 pH 5로 조정되었다. 이후, 1 ml의 전처리된 상기 수지를 와동(vortexing)시키면서 각 튜브 내로 분배한다. 혼합물은 주기적으로 와동시키면서 4°C에서 15분 동안 방치하고, 대략 5분 동안 원심분리(10,000 rpm)하여 수지를 침전시킨다. 상층액(700 μ l)은 액상 신틸레이션 바이알(liquid scintillation vial)로 이전하고, 10 ml의 신틸레이션 칵테일(scintillation cocktail)과 혼합한다. 상기 용액을 하룻밤동안 방치하여 안정화시킨 이후, 튜브의 방사성(radioactivity)을 β -카운터로 측정한다.

<60> 시험 화합물이 1 μ M 이하의 IC₅₀을 보유하면, 이는 본 출원에서 PDE5-저해 특성을 갖는 것으로 간주된다. 시험 화합물이 1 μ M 초과인 IC₅₀을 보유하면, 이는 본 출원에서 PDE5-저해 특성을 갖지 않는 것으로 간주된다.

<61> **실시예 1**

<62> "Dahl 염분-민감성 쥐 모형" 부분에서 앞서 기술된 검사 프로토콜(test protocol)에 따라, 화학식 (I) 화합물과 타달라필의 경구 투여는 Dahl-S 쥐에서 혈압을 감소시켰다: 화학식 (I) 화합물(0.3 mg/kg)은 256의 ABC로 혈압을 감소시키고, 타달라필(10 mg/kg)은 310의 ABC로 혈압을 감소시켰다. 조합(0.3 mg/kg에서 화학식 (I) 화합물과 10 mg/kg에서 타달라필)의 경구 투여후 ABC는 923이었는데, 이는 상승효과를 증명한다.

<63> **실시예 2**

<64> "자발적 고혈압성 쥐 모형" 부분에서 앞서 기술된 검사 프로토콜에 따라, 화학식 (I) 화합물과 타달라필의 경구 투여는 SHR 쥐에서 혈압을 감소시켰다: 화학식 (I) 화합물(0.3 mg/kg)은 44의 ABC로 혈압을 감소시키고, 타달라필(10 mg/kg)은 286의 ABC로 혈압을 감소시켰다. 조합(0.3 mg/kg에서 화학식 (I) 화합물과 10 mg/kg에서 타달라필)의 위관영양(oral gavage)후 ABC는 444이었는데, 이는 상승효과를 증명한다.

<65> **실시예 3**

<66> "자발적 고혈압성 쥐 모형" 부분에서 앞서 기술된 검사 프로토콜에 따라, 화학식 (I) 화합물과 실테나필의 경구 투여는 SHR 쥐에서 혈압을 감소시켰다: 화학식 (I) 화합물(0.3 mg/kg)은 38의 ABC로 혈압을 감소시키고, 실테나필(30 mg/kg)은 229의 ABC로 혈압을 감소시켰다. 조합(0.3 mg/kg에서 화학식 (I) 화합물과 30 mg/kg에서 실테나필)의 위관 영양후 ABC는 317이었는데, 이는 상승효과를 증명한다.