

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A61K 31/55

(45) 공고일자 1993년 10월 30일  
(11) 공고번호 93-010583

(21) 출원번호	특1988-0001172	(65) 공개번호	특1988-0009657
(22) 출원일자	1988년 02월 09일	(43) 공개일자	1988년 10월 04일
(30) 우선권 주장	62-29396 1987년 02월 10일	일본(JP)	
(71) 출원인	다나베 세이야꾸 가부시끼가이샤 아다찌 게이찌로 일본국 오오사까후 오사까시 쥬오꾸 도쇼미찌 3쥬메 2방 10고		
(72) 발명자	야마구찌 이사오 일본국 도오쿄도 스키나미꾸 오기꾸보 3-16-8 아끼모도 요시아끼 일본국 사이따마켄 가와구찌시 아사히 3-19-3-204 나가오 다무 일본국 도오쿄도 가미메구로 4-36-21		
(74) 대리인	장수길		

**심사관 : 이병현 (특자공보 제3456호)**

**(54) 신기능 증진 효과 및 이노 효과를 갖는 약제**

**요약**

내용 없음.

**명세서**

[발명의 명칭]

신기능 증진 효과 및 이노 효과를 갖는 약제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신기능(腎機能) 증진 효과 및 이노 효과가 있는 신규의 약제에 관한 것이다.

2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염은 우수한 저혈압 작용 및 뇌 또는 관상 혈관 확장 작용을 갖는 것으로 알려져 있다[일본국 특허 공개 (소)59-225174호 참조].

본 발명은 유효 성분으로서 2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온 (이하, "8-클로로-벤조티아제핀 화합물"이라 약칭함) 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염을 함유하는 신기능 증진 효과 및 이노 효과가 있는 약제를 제공한다.

또한, 본 발명은 신기능 증진 효과 및 이노 효과가 있는 약제를 제조함에 있어서, 2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염을 사용하는 것에 관한 것이다.

본 발명의 유효 성분인 상기 8-클로로-벤조티아제핀 화합물은 우수한 신기능 증진 효과 및 이노 작용이 있다.

예를 들면, 대측(對側) 신절제술 후, 래트의 신동맥을 30분간 클램핑(clamping)시키는 경우, 래트들은 허혈에 의해 유발되는 급성 신부전에 걸리게 된다. 또한, 글리세롤을 래트에게 근육내 주사로 투여할 경우에도, 래트들은 급성 신부전에 걸리게 된다. 이 경우, 래트의 혈액 중의 요소 질소 값 및 크레아티닌 값은 사람의 급성 신부전의 경우에서와 같이 비정상적으로 증가한다. 본 발명의 유효 성분인 8-클로로-벤조티아제핀 화합물은 이들 값을 우수하게 개선시키는 우수한 효과를 나타낸다. 또한, 자연 발증 고혈압래트(自然發病, SHRSP)에게 염화나트륨을 함유하는 음식을 급식시킬 경우에는, 만성 신부전과 유사한 신장 질환(질소혈증)을 일으키며, 신장 병변(예, 세뇨관의 위축, 사구체의 허탈 또는 경화증)을 관찰할 수 있다. 그러나, 발명의 유효 성분인 8-클로로-벤조티아제핀 화합물을 투여할 경우, 이 화합물은 신장에서의 이러한 병변을 예방시킬 수 있는 우수한 효과를 나타낸다. 따라서, 이와 같은 효과를 갖는 본 발명의 약제는 신 부전의 예방제 및 치료제로서 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 유효 성분인 상기 8-클로로-벤조티아제핀 화합물을 SHR에 경구 투여(투여량 :

10mg/kg)할 경우, 이 화합물은 요량(尿量) 및 요중에 배설되는 나트륨 이온 및 염소 이온의 양을 각각 70% 이상 증가시키나, 칼륨의 배설률에는 영향을 미치지 않는 우수한 효과를 나타낸다. 그러므로, 본 발명의 약제는 저칼륨혈증을 일으킬 우려가 없는 이뇨제로 사용할 수 있다.

신기능 증진 효과 및 이뇨 효과를 갖는 본 발명의 약제는 사람을 비롯한 온혈 동물에 대해 경구 및 비경구 투여로 사용할 수 있다. 경구 투여로 사용할 경우, 8-클로로-벤조티아제핀 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염은 그 자체로 사용하거나 또는 부형제, 결합제, 붕해제 및 운할제 등의 제약상 허용되는 담체와 혼합시킨 경구 투여에 적합란 제형의 형태로 사용할 수 있다. 제약상 허용되는 담체로서는, 예를 들면 전분, 락토오스, 글루코오스, 젤라틴, 소르비트, 트라가칸트, 폴리비닐 피롤리돈, 당, 옥수수, 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 활석, 인산칼륨, 스테아르산마그네슘 및 기타 통상적인 부형제, 결합제, 붕해제 및 운할제를 들 수 있다. 투여하기에 적절한 제형은 정제, 캡슐제, 과립제, 마이크로캡슐제 및 좌약 등의 고상 형태이거나 또는 용액제, 현탁액제 및 에멀전제 등의 액상 형태일 수 있다. 비경구 투여를 위해, 본 발명의 약제는 주사제의 형태로 사용하는 것이 적합할 수도 있다. 주사제를 위한 용매로는 주사용 증류수, 식물성 오일 및 프로필렌 글리콜을 사용할 수 있다. 또한, 주사제는 가용화제, 완충제 및 안정화제를 함유할 수 있다.

본 발명의 유효 성분인 8-클로로-벤조티아제핀 화합물은 유리 염기 형태로 사용하거나 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염 형태로 사용할 수 있다. 제약상 허용되는 산부가염은, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 과염소산염, 황산염 및 인산염 등의 무기산염이거나, 또는 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염 및 메탄술폰산염 등의 유기산염일 수 있다.

본 발명의 약제의 투여량은 질병 상태, 환자의 연령, 체중 및 증상의 심도, 투여 경로 등에 의존하여 변할 수 있지만, 8-클로로-벤조티아제핀 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염의 적합한 투여량은 0.05 내지 100mg/일/kg, 바람직하기로는 0.1 내지 30mg/일/kg일 수 있다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 약제는 만성 신부전의 신장 병변을 예방함은 물론, 신부전 상태 하에서 발생하는 혈중 요소 질소 농도 및 크레아티닌 농도의 이상을 개선하는 효과를 갖기 때문에, 사구체신염, 신중후군, 신경화증, 세뇨관 질환 및 허혈성 신부전 등의 다양한 신장 질병으로 인한 급성 및 만성 신부전의 치료 및 예방에 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 약제는 칼륨의 배설에는 영향을 미치지 않고, 요량 및 요 중의 나트륨 이온량과 염소 이온량을 증가시키는 작용을 하기 때문에, 저칼륨혈증을 일으킬 우려가 없는 이뇨제로서 부종, 신부전 등의 증상 치료에 사용할 수 있다.

본 발명의 유효 성분인 8-클로로-벤조티아제핀 화합물은 분자내에 2개의 비대칭 탄소 원자를 갖기 때문에, 2종류의 입체 이성질체(즉, 시스-및 트랜스-이성질체) 또는 4종류의 광학 이성질체(즉, (+)-시스-, (-)-시스-, (+)-트랜스-및 (-)-트랜스-이성질체)가 존재한다. 본 발명의 목적을 위해서는 이들 이성질체 및 이들의 혼합물 중 어떠한 거성라도 사용할 수 있으나, 일반적으로 시스-이성질체를 사용하는 것이 바람직하다.

#### [실례 1]

(허혈에 의해 유발되는 급성 신부전에 대한 효과)

피검 화합물로서 (+)-시스-2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온의 말레산염을 사용하였다.

체중이 270 내지 360g인 스프래귀 디올레이(Sprague-Dawley)종 수컷 래트(1군은 래트 11마리로 이루어짐)에게 허혈성 급성 신부전(ARE)을 유발시켰다. 래트들을 하룻밤 동안 절식시키고, 펜토바르비탈 나트륨(50mg/kg, 복강내 투여)으로 마취시켰다. 우측 신절제술 후, 좌신동맥에 대해 30분 동안 클램핑을 가하였다. 클램핑 개시 15분 전에 모든 동물에 대해 식염액 또는 피검 화합물 용액을 정맥내로 주입하기 시작하여, 30분간 클램핑을 가하는 동안에도 계속해서 주입하였다. 복병을 밀봉하고, 래트들을 개별적인 케이지에 넣었다. 먹이와 물에 자유롭게 접근시키면서 24시간 동안 채뇨하였다. 24시간 후, 채혈하여 분석을 행하였다.

시험한 3개 군의 래트들은 다음과 같다.

- 1) 허위 처리된 래트(sham)
- 2) 허혈성 ARF이 있는 미처리 대조 동물(ARF 대조군)
- 3) 20 $\mu$ g/kg/분의 속도로 피검 화합물을 정맥내로 주입시키는 처리를 한 허혈성 ARF이 있는 래트.

혈장 요소와 크레아티닌, 그리고 요(尿) 크레아티닌, 나트륨, 삼투 물 농도 및 NAG(N-아세틸- $\beta$ -D-글루코사미니다제)를 표준 방법에 의하여 측정하였다. 크레아티닌 제거량, 나트륨의 분석 배설률 및 NAG 지수를 표준식으로 계산하였다.

(결과)

결과를 표 1에 나타낸다.

[표 1]

투여량 μg/kg/분	PUN (mg/dl)	Pcr (mg/dl)	FENa (%)	Ccr (ml/24시간)	Uosm (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	NAG지수(크레아티닌의 당위)
Sham 2	23.2 ±1.7	0.7 ±0.04	0.54 ±0.10	1589 ±105	1286 ±123	33.8 ±5.6
ARF 대조군	101.0## ±8.6	3.3## ±0.4	9.67## ±2.34	236## ±78	598## ±43	83.5## ±7.5
20	63.7## ±10.0*	1.7 ±0.3*	2.90 ±1.25	816## ±170**	818## ±74	66.6## ±12.0

#P < 0.05, ##P < 0.01대 Sham군

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01대 ARF 대조군

PUN : 혈장 요소 질소 농도

Pcr : 혈장 크레아티닌 농도

FENa : 나트륨의 분별 배설률

Ccr : 크레아티닌 제거량

Uosm : 요의 삼투 물 농도

NAG지수 : N-아세틸-β-D-글루코사미니다제 지수

표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 허혈 발작이 있는지 24시간 후, 미처리 대조군 래트들은 혈정 요소 (PUN) 농도 및 혈장 크레아티닌(Pcr) 농도에서는 현저한 증가를 일으키고, 크레아티닌 제거량(Ccr)의 값에서는 상당한 감소를 일으켰다. 또한, 이들 래트는 보다 높은 나트륨의 분별 배설률(FENa)과 NAG 지수 및 더 낮은 요의 삼투 물 농도(Uosm)를 나타내었다. 이와 같이, 미처리 대조군 래트들은 급성 신부전(ARF)을 나타내었다.

피검 화합물(20μg/kg/분)로 처리한 ARF 래트들은 미처리 대조군 래트보다 상당히 낮은 PUN, Pcr, FENa 및 NAG 지수와 이들보다 더 높은 Ccr을 나타내었다.

이것은 피검 화합물이 허혈성 급성 신부전의 심도를 감소시키는데 효과적임을 의미한다.

#### [실험예 2]

(글리세롤에 의해 유발되는 래트의 급성 신부전에 대한 효과)

24시간 동안 탈수시킨 SD종 수컷 래트(생후 7주된 것, 1군은 래트 4-5마리로 이루어짐)의 대퇴부에 10ml/kg의 투여량으로 50% 글리세롤-생리 식염수를 근육내로 투여하였다.

이와 같은 실험 조건 하에서 유발된 급성 신부전에 대한 본 발명의 약제의 효과를 검사하기 위해서, 피검 화합물 투여군에는 글리세롤을 투여하기 전 3일 동안 매일 규정된 시간에 (+)-시스-2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온의 말레산염 수용액을 각각 10mg/kg 및 30mg/kg의 투여량으로 경구 투여하였다. 글리세롤을 투여한 후, 피검 화합물을 유사한 방법으로 경구 투여하였다.

한편, 대조군에는 피검 화합물 용액 대신 물을 경구 투여하였다. 글리세롤을 투여한지 3일 후, 에테르로 마취시킨 상태 하에 2개군의 래트 각각에 대해 개복술을 행하고, 복부 대동맥으로부터 채혈하였다. 이어서, 그 채혈액으로부터 분리한 혈청을 생화학적으로 분석하였다.

#### (결과)

결과를 하기 표 2에 나타낸다.

[표 2]

	시험 화합물 투여군 (투여량 : mg/kg/일)		대조군 -
	10	30	
혈정 요소 질소 (mg/dl)	81.3±39.4	66.4±13.1	119.1±89.3
혈정 크레아티닌 (mg/dl)	1.68±0.68	1.28±0.14	3.37±1.41

상기 표로부터, 혈정 요소 질소 농도와 혈정 크레아티닌 농도는 급성 신부전을 갖는 대조군에서는 현저하게 증가함을 알 수 있다. 그러나, 피검 화합물 투여군에서는 이 농도들은 모두 투여량에 의존하여 감소하므로, 급성 신부전의 개시를 억제함이 명백하다.

#### [실험예 3]

(래트의 만성 신부전에 대한 효과)

자연 발증 고혈압 래트(SHRSP, 생후 13주된 것, 1군은 래트 8마리로 이루어짐)에게 염화나트륨 8%를 함유하는 분말 음식을 3주동안 급식시켰다. 이와 같은 조건 하에서 유발되는 만성 신부전에 대한 본 발명의 약제의 효과를 검사하기 위하여, 피검 화합물 투여군에는 염화나트륨 8%를 함유하는 분말 음식물과 (+)-시스-2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디

히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온의 말레산염 1000ppm을 3주 동안 급식시켰다. 한편, 대조군에는 염화나트륨 8%를 함유하는 분말 먹이를 3주 동안 급여시켰다.

급식시킨 후, 에테르로 마취시킨 상태 하에서 각각의 래트에 대해 개복술을 행하고, 복부 대동맥으로부터 채혈하고, 이어서 래트들을 죽였다. 채혈액을 생화학적으로 분석하고, 신장에 대한 조직 병리 검사를 행하였다.

(결과)

결과를 하기 표 3에 나타낸다.

[표 3]

	피검 화합물 투여군	대조군
세뇨관 위축	△ 0/8	△ 2/8
	▲ 0/8	▲ 5/8
사구체의 허탈 또는 경화증	△ 0/8	△ 3/8
	▲ 0/8	▲ 1/8
단백질 캐스트	△ 0/8	△ 7/8
	▲ 0/8	▲ 0/8
혈청 크레아티닌 (mg/dl)	0.58±0.02*	0.68±0.02

상기 표에서, \*, △ 및 ▲는 각각 다음과 같은 의미이다.

\* : P<0.01

[세뇨관 위축]

△는 감소된 염색 특성, 구경 협착 및 나선형 기초막을 갖는 상피 세포를 수반하는 세뇨관이 신장 절단 표면 상에서 30% 이상 및 60% 미만의 면적에서 관찰될 수 있는 경우를 의미한다.

▲는 상기 변화가 신장 절단 표면 상에서 60% 이상의 면적에서 관찰된 경우를 의미한다.

[사구체의 허탈 또는 경화증]

△는 사구체의 허탈 또는 경화증이 절단 표면 상에서 전체 사구체의 30% 이상 및 60% 미만에서 관찰됨을 의미한다.

▲는 상기 변화가 절단 표면 상에서 전체 사구체의 60% 이상에서 관찰됨을 의미한다.

[단백질 캐스트]

△는 단백질 캐스트가 피질부에서 산란됨을 의미한다. ▲는 단백질 캐스트가 피질부에서 광범위하게 관찰됨을 의미한다.

표 3으로부터, 대조군에서는 단백뇨의 존재를 의미하는 세뇨관의 위축, 사구체의 허탈 또는 경화증 및 단백질 캐스트 등의 조직 병리학적 변화가 현저하지만, 이와 대조적으로, 피검 화합물 투여군에서는 이와 같은 신장 병변이 관찰되지 않음을 알 수 있다.

또한, 대조군에서는 혈청 크레아티닌이 증가되는 사실로 인해, 대조군의 래트들이 임상적으로 신부전에 걸린 것을 알 수 있다. 그러나, 피검 화합물 투여군에서는 이와 같은 현상이 전혀 관찰되지 않았다.

[실험예 4]

(전해질 균형 및 요량에 대한 효과)

체중이 335 내지 415g인 수컷 SHR 10마리로 이루어진 군을 하룻밤 동안 절식시키고, 이어서 생리 식염수 2.5ml/100g을 경구로 투여하였다. 1시간 후, 생리 식염수 중에 규정 농도로 용해시킨 (+)-시스-2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-글로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온의 말레산염을 래트들에게 투여하였다. 대조군의 래트들에게는 피검 화합물 용액 대신 생리 식염수 2.5ml/100g을 경구 투여하였다. 그 후 즉시 이들 동물을 개별적으로 대사 케이지 (metabolic cage)에 5시간 동안 넣었다. 이 기간 동안 배설된 요를 채취하고, 그 양을 측정하였다. 요 중의 전해질(나트륨, 칼륨 및 염소 이온)의 농도를 측정하고, 그 배설률을 계산하였다.

(결과)

결과를 표 4에 나타낸다.

[표 4]

투여량 mg/kg	요 량 ml/100g/5시간	염소의 배설량 μg당량/100g/5시간	나트륨의 배설량 μg당량/100g/5시간	칼륨의 배설량 μg당량/100g/5시간	요중의 나트륨/ 칼륨의 비
(대조)	1.75±0.69	298±25	258±22	65±7	4.11±0.37
3	2.14±0.95	359±47	327±40	63±9	5.36±0.34
10	3.02±0.15*	527±24*	505±24*	68±7	7.74±0.56*

\* : P&lt;0.01

표 4에서 명백하게 나타난 바와 같이, 본 발명의 유효 성분인 8-클로로-벤조티아제핀 화합물은 10mg/kg의 투여량에서 대조군에 비해서 요량을 73% 증가시키고, 나트륨 이온 및 염소 이온의 배설량을 각각 96% 및 77% 증가시켰다. 그러나, 이 화합물은 칼륨 이온의 배설률에는 영향을 미치지 않으므로, 요 중의 나트륨/칼륨의 비가 크게 증가되었다.

[실시에 1]

(정제)

(+)-시스-8-클로로-벤조티아제핀 화합물(말레산염)	45.9g
옥수수 전분	20.1g
락토오스	82.4g
폴리비닐 피롤리돈	3.0g
결정형 셀룰로오스	38.0g
스테아르산마그네슘	1.5g
<b>총 량</b>	<b>190.0g</b>

(+)-시스-8-클로로벤조티아제핀 화합물(말레산염), 락토오스 및 옥수수 전분을 폴리비닐 피롤리돈의 알코올 용액과 혼합시키고, 이 혼합물을 습식 과립화법에 따라 혼련시켜서 과립화시킨 후, 건조시켜서 과립제로 형성시켰다. 이어서, 스테아르산마그네슘과 결정형 셀룰로오스를 상기 과립제에 첨가하고, 이 혼합물을 타정기로 압착시켜서 직경 8mm, 중량 190mg의 정제를 얻었다.

[실시에 2]

(주사제)

(+)-시스-8-클로로벤조티아제핀 화합물(말레산염) 10g을 주사용 증류수 2000ml중에 용해시켰다. 이 용액을 공극 크기가 0.22μm인 막 필터를 통해 여과시키고, 무균 상태 하에서 앰플에 각각 2ml씩 주입하고 밀봉하여 주사용 앰플제를 얻었다.

[실시에 3]

(산 제)

(+)-시스-8-클로로벤조티아제핀 화합물(말레산염)	10g
락토오스	90g
<b>총 량</b>	<b>100g</b>

상기 성분들을 이중 원추형 혼합기에서 균질하게 혼합시켜서 10배분의 분말제를 얻었다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

유효 성분으로서 2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염과 제약상 허용되는 담체로 이루어짐을 특징으로 하는, 신기능 증진 효과 및 이뇨 효과가 있는 약제.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 약제가 신기능 증진제인 것인 약제.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 약제가 신부전의 예방제 및(또는) 치료제인 것인 약제.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 약제가 이뇨제인 것인 약제.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 유효 성분이

(+)-시스-2-(4-메톡시페닐)-3-아세톡시-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-8-클로로-2, 3-디히드로-1, 5-벤조티아제핀-4(5H)-온 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염인 것인 약제.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 제약상 허용되는 산부가염이 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 과염소산염, 황산염, 인산염, 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염 및 메탄술폰산염으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것인 약제.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 제약상 허용되는 산부가염이 말레산염인 것이 약제.