(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 31/135

(11) 공개번호 특2002-0005772
(43) 공개일자 2002년01월17일

(21) 출원번호 10-2001-7015440
(22) 출원일자 2001년11월30일
번역문 제출일자 2001년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/05231
(86) 국제출원출원일자 2000년06월07일
(87) 국제공개번호 WO 2000/76544
(87) 국제공개일자 2000년12월21일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 코스타리카, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 알제리, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모로코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 도미니카연방,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 09/328,434 1999년06월09일 미국(US)

(71) 출원인 키에시 파르마슈티시 엣스. 피. 에이.
파올로 키에시
이탈리아공화국 파르마 43100, 26/A 비아 팔레르모

(72) 발명자 스테파노본그라니
이탈리아공화국I-43100파르마,비아팔레르모,26/A
로베르타라젯티
이탈리아공화국I-43100파르마,비아팔레르모,26/A
마우리치오시벨리
이탈리아공화국I-43100파르마,비아팔레르모,26/A
알베르토우밀레
이탈리아공화국I-43100파르마,비아팔레르모,26/A
파올로키에시
이탈리아공화국I-43100파르마,비아팔레르모,26/A

(74) 대리인 김철수

심사청구 : 없음

(54) 심장혈관질환의 치료를 위한 아미노테트랄린추출물

요약

좌심실 이기능은 다음으로 구성되는 방법으로 처리된다. 5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린, 또는 5,6-디이소부티로일록시-2-메틸-아미노테트랄린 또는 안지오텐신-변환효소 억제제와 조합하여 약학적으로 수용가능한 이들의 염을 치료효과가 있는 량으로 좌심실 리모델링으로 투여한다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명분야

본 발명은 심장장애, 특히 그 중에서도 출혈성 심장마비(congestive heart failure)에 치료를 위한 약제성분 제조에 있어 5,6-디이소부티로일록시-2-메틸아미노테트랄린(5,6-diisobutyroyloxy-2-methylaminotetralin)의 이용(use)에 관한 발명이다.

발명의 배경

종래 출혈성 심장마비는 그 치료방법이 있음에도 불구하고 여전히 주 사망원인의 하나로 꼽혀왔다. 그리고 종래의 치료법은 심부전인 심장의 부하를 줄이고 기계적기능을 향상시키는데 주력하여 왔다.

그러나, 최근 심장마비는 생화학과 밀접한 관계가 있고 아울러 여러가지 다른 인자들을 포함하는 신경액상의 변화(neurohumoral changes)와도 깊은 관계가 있음이 증명되었다.

실제로, 심장배출물이 감소하면, 순환계의 동적평형(circulatory homeostasis)을 이루기 위해 체내에서 보상기구(compensatory mechanism)가 작용한다. 심장마비에서는 상기 기구의 작용과 연계된 혈관수축(vasoconstriction)이 말초혈관저항의 증가를 일으킨다. 그 결과, 후 부하증가는 이미 약화된 심장을 더욱 긴장시켜서 이것이 병의 진행을 가져오는 악순환을 유발한다.

상기 일반화된 혈관수축은 주로 혈장카테콜라민(plasma catecholamines)의 증가, 특히 심부전의 조기신호를 뜻하는 아드레날린의 증가에 뒤따르는 교감신경계 (sympathetic nervous system)의 작용에 따라 일어난다.

교감작용의 정도와 질병의 가혹도(severity of the disease) 사이의 밀접한 관계는 존재하는 것으로 알려져 있고, 그리고 노르드아드레날린 혈장레벨 (noradrenaline plasmatic levels)과 사망율 사이에는 직접적인 관계가 수립되는 것으로 알려져 있다.

따라서, 출혈성 심장마비를 치료하는 것은 한편으로는 동태인자(hemodynamic factors)를 향상시키는 것과 직결되어 있고, 다른 한편으로는 신경액계 (neurohumoral system)의 약리학적 변조(pharmacological modulation)와 직결되어 있다.

도파민약물(dopaminergic drugs)은 대부분의 환자에게는 심장마비예방용 약물로 사용되어온 것으로 보인다. 특히, 도파민은 다른 약물과 비교할 때 독특한 특성이 있는데, 이는 도파민성 및 알파 및 베타 아드레날린성 감각기(dopaminergic and alpha and beta-adrenergic receptors)를 자극시키는 점때문이다.

여기에는 두가지 도파민성 감각기가 있는데 : 그 하나는 신장(renal), 장간막(mesenteric), 뇌(cerebral), 및 관상부(coronary districs)에서 혈관확장 (vasodilation)을 조정하는 맥관계(vascular system)(DA$_1$감각기)의 원활한 근육에 들어있고, 또 하나는 전(前) 시냅스성을 가진 위치(pre-synaptic position)(DA$_2$감각기)에 들어있는데, 이는 후신경절 교감신경말단(post-ganglionic sympathetic nerve endings)으로부터 혈액용기 및 심장으로 노르아드레날린 방출(noradrenaline release)을 억제한다.

심장마비에서 도파민이 유용한 것은 사실이지만 그러나, 경구적으로는 그 어려움때문에 제한적으로 작용한다. 도부타민(dobutamine)과 비슷하게, 도파민 아날로그 즉, 도파민의 합성상사체(synthetic analogue)만이 정맥을 통해서만 투여가능하다. 그렇기 때문에, 장기간 아미노테트랄린추출물(aminotetralin derivatives)이 약물용도파민 구조적 아날로그(dopamine structural analogues)로서의 사용가능성이 연구되어 왔다. 그러나, 이들의 그 어느 화합물도 아직까지 치료제로 소개된 바는 없다.

그 들중 하나인 5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린 하이드로브로마이드 (5,6-dihydroxy-2-methylamino tetralin hydrobromide)가 조세프 지. 캐논이란 사람의 명의로 된 미국특허 제 4,134,997 호에 관상 혈관확장제(coronary vasodilator)로서 개시되어 있다.

캐논씨는 위 화합물을 개에게 분당 약 10 μg/kg - 동물중량의 양으로 계속해서 정맥주사를 놓아 관상혈류(coronary blood flow)를 실질적으로 증가시킨다는 사실을 보여주었다.

5,6-디이소부티로일록시-2-메틸아미노테트랄린(5,6-diisobutyroyloxy-2-methylaminotetralin)은 이하에서 CHF 1035 로 약칭한다. 이 화합물은 아드레날린성 감각기 그 활성으로 인해 잠재적인 반 기관지경련(potential antibronchospastic)성을 가진 일련의 아미노테트랄린추출물 중 하나로, 영국특허 제 2123410 호에서 최초로 기재된 바 있는 화합물이다.

5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린(5,6-dihydroxy-2-methylaminotetral in)(이하 " CHF 1024" 로 약칭함)과 CHF 1035 는 β_2아드레날린성 감각기 (adrenergic receptors)상에서의 우수한 선택적인 활동성을 가진 화합물로서 그 특징이 공식적으로 인정되어 있다. 그런데, 놀랍게도 CHF 1024 와 CHF 1035 에서 발견된 것은, 이미 알려진 β_2동근작용(agonist activity)외에도 심장마비환자에게 희소식을 가져오는 교감신경성 톤(sympathetic tone)의 감소를 가져오는 현저한 말초 DA_2및 α_2전시냅성 작용(peripheral DA$_2$and $\alpha_2$presynaptic activities)을 갖는다는 점이었다.

따라서, CHF 1024 와 CHF 1035 가 심장등방성 작용(cardiac isotropic activity)은 물론이고 α_2및 β_2및 DA_1/DA_2감각기상에서 이들의 효과를 조합하므로써 혈관확장작용을 가지는 지를 증명하기 위한 동물실험연구가 실시되었다. 이들은 경구루트(oral route)로도 매우 적은 양으로도 효과적이었다. 본원 발명상의 아미노테트랄린추출물의 말초 α_2아드레날린성 작용과 말초 DA_2도파민성 작용(peripheral DA$_2$dopaminergic activities)은 결코 지금까지 기록된 바 없다.

이와는 반대로, 1981 년도 유럽약학져널 72 권 287-296 페이지에서 힐디치 에이 및 드루. 지. 엠에 의해 사전에 확인된 것은, 5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린화합물이 비장동맥 스트립(splenic artery strips)를 완화시켜(풀어)주는데 있어 도파민 감각기로 작용하지 않았다는 점이 기재된 바 있다.

우리는 CHF 1024 와 CHF 1035 가 도파민성 감각기상에서 동근작용(agonist activity)을 가진 것으로 전 시냅스성 DA_2 의 것(presynaptic DA_2 ones)용으로 이들이 선택적임을 밝힌 바 있다.

상기 화합물의 α_2 아드레날린성 및 DA_2 - 도파민성 작용은 고립화되어 신경자극을 준 쥐의 정관(rat vas deferens)(실시예 2) 와 토끼의 직장근육 (rectococcygeus muscle)(실시예 4) 및 결합테스트(실시예 1 및 실시예 3)에서 평가하였다.

또한, 상기 화합물의 심장혈관 효과는 쥐를 정맥내 투여 및 십이장내 투여(intravenous and intraduodenal administration) 후에 생체내 마취시킨 상태로 평가하였다(실시예 5).

실시예 1

α_2 아드레날린성 감각기용 CHF 1024 와 CHF 1035 의 친화력에 대해서는 인간혈소판(human platelets)과 쥐 대뇌피질(rat cerebral cortex) 에서 실험하였다.

감각기의 표시물로서는 길항근(antagonist)[^{3}H]-로월신(rauwolscine)이 사용되었는데, 이는 그 접착이 가역적이고, 포화가능하며 특정적(specific)이기 때문이다.

CHF 1024 는 도파민보다도 현저히 높은 친화력을 보여주었으며, 혈소판에서 9 배, 대뇌피질에서 15 배였다. CHF 1035 의 친화력(affinty)은 도파민의 그것과 비슷하였고, 참고화합물로 사용하였다.

감각기에 대한 CHF 1035 의 낮은 친화력은 아마도 분자의 에스테르화에 기인한 것으로 사료된다.

	CHF 1024	CHF 1035	도파민
인간혈소판	3.39×10^{-7} (±0.13)	2.70×10^{-5} (±0.45)	3.04×10^{-6} (±0.38)
쥐 대뇌피질	2.62×10^{-7} (±0.58)	2.65×10^{-6} (±0.67)	4.06×10^{-6} (±0.97)

위 수치는 [^{3}H]-로월신 특수결합 ([^{3}H]-rauwolscine specific binding)의 50% 억제에 필요한 약물의 IC_{50} = 분자농도로 값을 표시하였다.

실시예 2

아미노테트랄린추출물 CHF 1024 및 CHF 1035 의 α_2 - 아드레날린성 작용을 따로 분리하여 신경자극을 준 쥐의 정관에서 도파민과 비교하여 평가하였다.

그 결과는 다음 표에서와 같이 전기유도수축의 50% 억제를 유도하는 IC_{50} 값 = 약물의 분자농도로 표시하였다.

	CHF 1024	CHF 1035	도파민
IC_{50}(M)	2.70×10^{-7}	7.14×10^{-8}	4.91×10^{-6}
C.I.	2.15~3.38	5.63~9.05	4.19~5.75

C.I. = 95% 신뢰구간(confidence interval)

CHF 1024 및 CHF 1035 화합물은 도파민보다도 각각 20 70 배 이상의 효능을 가짐을 알게 되었다.

실시예 3- 말초 DA2도파민성 작용(결합테스트)

말초 DA_2 도파민성 감각기에 대한 CHF 1024 의 친화력을 소의 신장피질상에서 이 시스템의 특정 결합사이트(specific binding site) 를 가진 [^{3}H](-)설피라이드 (supiride)의 내부반응상 효과로 평가하였다.

도파민은 참고화합물로 이용하였다.

그 결과는 IC_{50} (50% 특정결합억제에 필요한 분자농도)으로 다음과 같이 나타내었다.

	CHF 1024	도파민
소의 신장피질 (Bovine adrenal cortex) [^{3}H]-설피라이드	2.1×10^{-8}	2.3×10^{-7}

DA_2 감각기에 대한 CHF 1024 의 친화력은 도파민의 그것보다 11 배나 높았다.

실시예 4- 말초 DA2도파민성 작용(시험관테스트)

말초 DA_2 도파민성 감각기 상에서의 CHF 1024 및 CHF 1035 의 작용은 전기자극을 받은 토끼의 직장근육에서 실험하였다. 그 결과 전기자극으로 유도된 수축의 도스량의존억제(dose-dependent inhibition) 결정된 양화합물은 참고화합물로 사용된 도파민의 그것보다 약 3 배 이상의 효능을 가졌음을 알 수 있었다.

아래 표에서 IC_{50} 값(전기유도수축에 의한 50% 억제를 유발하는 약물의 분자농도)이 보고되었다.

	CHF 1024	CHF 1035	도파민
IC_{50}(M)	3.73×10^{-8}	2.96×10^{-8}	9.93×10^{-8}
C.I.	3.16~4.36	2.14~3.88	4.79~18.21

(95% 신뢰구간)

CHF 1024, CHF 1035 및 도파민에 의해 발생된 효과는 선택적인 DA $_2$ - 길항근돔페리돈(DA_2 - antagonist domperidone)에 의해 경쟁적으로 길항화(antagnized)되었다.

실시예 5- 생체내 심장혈관효과

숫놈 아비노 쥐(스프라그 다울리, 350-400 g)를 펜토바르비탈 나트륨(sodium pentobarbital)(60 ㎎/㎏)으로 마비시키고 생체내 주입(6 ㎎/h)으로 이 상태를 유지하였다. 기관(trachea)을 임의 호흡촉진을 위하여 삽입하고 체온을 37℃ 항열 블랑켓 제어시스템(homoiothermic blanket control system : 영국 하바드)로 유지하였다.

다음, 오른쪽 대뇌부동맥에는 동맥혈압측정기기를 삽입하고 왼쪽 경부정맥 또는 십이장에는 약물을 투여하였다. 그런 후 압력변환기와 ECG 신호로 조종되는 중간 게인증폭기(medium gain amplifier)로 평균동맥혈압과 심장맥박수를 계속해서 각각 측정하였다. 약 15 분간 안정시킨 후, CHF 1024 를 정맥주사(0.23, 0.69 및 2.3 ㎍/㎏/min.)로 30 분간

투여하고 중지 후, 추가로 30 분간 투여하여 심장혈관계수(cardiovascular parameters)를 기록하였다. 그리고 CHF 1035 는 십이장에 투여하였다(1 ㎎/㎏).

CHF 3035 에 대한 반응은 선택적인 β_2아드레노셉터 길항근(adrenoceptor antagonist) ICI 118,551(0.2 ㎎/㎏ 생체내) 및 선택적인 DA_2 - 도파민성 길항근 돔페리돈(0.3 ㎎/㎏ 생체내)의 단독 또는 조합으로 하여 그 선택유무(有無)로 결정하였다. 길항근은 약물투여전에 10 분간 투여하였다.

CHF 1024 의 정맥투여는 주입중지후라도 지속되는 평균동맥혈압에 있어 도스량 의존성감소(dose-dependent reduction)를 가져왔다.

마비된 쥐에서의 평균동맥혈압상의 화합물의 정맥주입으로 유도되는 효과는 평균 ±s.e.m. 값(기본수치상의 변화로 나타남)으로 나타내었다.

	Pg/㎏/min. 생체내주입	n	주입 개시후 시간(분)		주입 정지후 시간(분)	
			5	30	5	30
기초제	...	7	1.7±2.0	3.7±2.9	4.0±2.2	2.0±2.4
CHF 1024	0.23	6	-6.3±2.1	-13.7±4.2	-8.3±3.4	-8.0±3.3
	0.69	6	-24.0±3.8	-25.7±5.4	-12.7±5.2	-6.7±3.3
	2.3	6	-47.7±7.4	-48.7±5.7	-34.0±6.3	-25.3±7.1

n = 동물의 수

현저한 혈압강하(hypotension) 또는 저혈압증에도 불구하고, 맥박수의 증가는 관측되지 않았다. 이와 유사하게, CHF 1035 를 1 ㎎/㎏ 십이지장에 투여한 것은 심장맥박수에 관계없이 현저히 감소된 혈압수치를 나타내었다.

저혈압증 반응 또는 혈압강화 반응은 서서히 회복(기초값에서 약 20% 감소가 여전히 투여후에도 2 시간 지속됨)된 뒤에도 빠르고 현저한 하락(투여후 5 분간 기초값에서 약 45% 감소의 효과 피크치)이라는 특성을 나타내었다.

최대효과(peak effect)는 DA_2 - 길항근이 혈압강하, 즉 저혈압증상(이 기초값은 투여 60 분후 완전히 회복됨)을 현저히 단축시키는 동안 β_2 - 길항근으로 예비처리되어 현저히 감소하였다. 이 양쪽 조합된 길항근의 투여는 혈압강하 반응을 완전히 없애버렸다.

또한, 화합물은 캐논이 제기한 그것보다 매우 낮은 도스량에서도 활성적이고, β_2아드레날린성과 DA_2 - 도파민성 감각기 모두 혈압강하작용(hypotensive acitivity)에 관여하고 있는 것으로 나타났다. 특히 DA_2자극은 화합물의 장기간 지속작용의 원인이 되는 것으로 생각된다.

상기 화합물의 효과를 혈액동태계수(hemodynamic parameters)와 신경액패턴 (neurohumoral pattern)의 양면에서 조사하기 위하여 임의선택된 이중 블라인드연구(double blind study)용 위약(placebo)을 적당한 출혈성 심장질환을 앓고 있는 환자 18 명에게 투여하였다.(NYHAⅡ-Ⅲ급)

각 환자들은 3 일간 계속해서 CHF 1035 2 활성도스량(active doses)과 1 위약도스량(placebo dose)을 공급받았다.

다음의 혈액동태계수는 평가시의 것이다.

- 폐모세관 쐐기압(pulmonary capillary wedge pressure)(PCWP)(mmHg) ;

- 심장지수(cardiac index)(CJ)(L/min/m ^{2}) ;

- 박출량지수(stroke volume index)(SVI)(㎖/min/m ^{2}) ;

- 전신혈관저항(systemic vasular resistance)(SVR)(dyneseccm $^{-5}$) ;

- 맥박수(heart rate)(HR)(bpm) ;

- 평균혈압(mean blood pressure)(BPm)(mmHg)

위 평가요소들은 심장우측부의 카테테르삽입(catheterization)(스완간츠 카테테르 Swan-Ganz catheter)으로 수행되었으며, 시험약물의 혈액동태계수로 측정되었다. 그리고 이렇게 하기 전에 투여전 또는 " 도스전(pre-dose)" (PD) 전 그리고 투여후 또는 " 도스후(after-dose)" (AD) 연속 300 분간, 처음 2 시간 동안에는 매 20 분마다, 다음에는 매 60 분마다 측정하였다.

신경홀몬(neurohormones), 노르아드레날린(NE)(pg/㎖) 및 아드레날린(E)(pg/㎖)에 대한 화합물의 효과를 평가하기 위하여 CHF 1035 및 위약의 투여전 및 투여 140 분후 혈장레벨을 추가로 평가하였다.

CHF 1035 투여는 3 도스레벨(3 dose levels)에서, 다음 표에서 나타나 있는 바와 같이 동태학적계수 그리고 신경액계수상의 변화를 유도하였다.

	5㎎		10㎎		15㎎	
	PD	AD	PD	AD	PD	AD
PCWP	22±5	18±4*	20±6	16±9*	21±7	16±6*
CI	3±1	3.4±1*	2.7±1	3.4±1*	3±1	4±1*
SVI	139±12	43±11	38±7	45±10*	40±10	49±11*
SVR	1243±2	1052±265*	1382±45	1009±315*	1359±36	881±257*
HR	74±11	78±11	70±11	76±12	74±12	80±10*
BPm	85±12	82±12	85±10	77±13*	87±11	79±12*
NE	299±135	301±156	285±244	244±88*	340±162	308±133
E	56±29	42±21*	65±42	62±44	53±25	58±24

* $p < 0.05$

이와는 반대로, 위약의 투여는 동일계수에서도 어떠한 변화를 유도하지 못했다.

그 결과 CHF 1035 는 연구에 사용된 도스량에서는, 혈액동태계수상 현저한 향상을 가져오는 것이 증명되었고, 특히 약리학적으로도 바람직한 것으로 특징지워지는 것임이 증명되었다.

한편, 말초관상저항의 도스량관련 감소가 관측되는 동안(3 도스량 레벨에 대해 각각 -15.4% ; -27.0% ; -35.2%) 관련 맥박수증가만이 발생하였는데, 이는 임상적으로 중요한 것은 아니다.

심실의 후부하(ventricular after-load)의 감소는 말초관상혈관저항의 감소를 뜻하는 것으로, 심장지수의 현저한 증가를 유도한다.

더우기 폐 모세관 쐐기압(pulmonary capillary wedge pressure)의 현저한 감소는 강조되어야 할 것으로, 이는 곧 약물이 또한 좌심실 전부하(left ventricle preload)에서의 지속적인 감소와 더불어 정맥혈관확장을 유도하는 것을 뜻한다.

따라서, CHF 1035 의 일반적인 혈액동태효과는 동맥과 정맥 모두 약물의 말초혈관확장작용에 기인한다 할 수 있다. 말초감각기관상의 이와 같은 명백한 작용은 이는 노르드아드레날린성과 아드레날린성 혈장레벨의 지속적인 증가로 신경액 초 반응성(neurohumoral hyper-reactivity)을 유도할 수 있고, 이는 곧 병리학적인 면에서 본다면 불필요한 반응이라 할 수 있다.

반대로, 그 결과는 CHF 1035 가 카테콜라민성 혈장레벨(catecholamines plasmatic levels)에서의 그 어떤 반전된 증가를 가져오지 않고도 전신혈관확장 (systemic vasodilation)을 유도할 수 있다는 사실을 증명하는 것이다.

감각기관의 성상(properties)으로부터 추출된 화합물의 혈관확장작용은 특히, 전 시냅스성 DA_2 및 α_2 감각기관(pre-synaptic DA_2 and α_2 receptors)상의 작용으로부터 카테콜라민 방출을 억제할 수 있는 자극을 잘 알려진 바와 같이 유도한다.

전술한 바와 같이, 출혈성 심장마비는 산업사회에서는 가장 흔한 사망과 불구원인의 하나이고, 신드롬(syndromes)중에서도 가장 흔히 봉착되는 임상실무상의 질환으로서, 미국의 거의 400 만명, 유럽의 거의 1400 만명이 이 병으로 고통받고 있다.

최근의 약리학적 조건의 치료에는 이뇨제(diuretics), 엔지오텐신 변환효소 (Angiotensin Converting Enzyme : ACE) 억제제 및 디기탈리스(digitalis)이용처방이 포함된다.

심장마비환자의 약리학적 치료는 차선책이고, 보다 효과적인 치료가 필요하며 그러므로써 사망율과 발병율을 줄일 수 있다는 생각이 전문가들 사이에 강하게 자리잡고 있다.

CHF 1035 는 이를 이뇨제(diuretics), 또는 이뇨제와 ACE 억제제(inhibitors) 및/또는 이뇨제와 디기탈리스로 기초라인 치료(baseline therapy)시에 부가치료법으로 사용하면 임상조건을 향상시키고 출혈성 심장질환을 앓고 있는 환자의 운동량을 늘여준다는 사실이 밝혀지고 있다.

또한, 약리학적 효과가 약물의 검출가능한 혈청레벨(serum level)보다 오래 지속된다. 이 들 효과의 시간별 과정은 체내의 약물의 운동에너지와는 별개이다.

부가치료법으로서의 CHF 1035 의 효과는 이뇨제 또는 이뇨제와 안지오텐신 변환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor)를 복용한 환자의 가벼운 고혈압증, 또는 관상동맥질환 또는 만성심근증(chronic cardiomyopathy)으로 인한 NYHA 급 II-III 출혈성 심장질환으로부터 고통받는 환자들에게 평가를 받고 있다.

자원으로 응모한 환자들을 위약 또는 3 개의 서로 다른 도스량의 연구용 약물(5 ㎎, 10 ㎎, 15 ㎎)로 이중 블라인드치료를 받을 수 있도록 배치하고, 이 연구치료법을 환자들이 하루에 개시하여, 연구기간 28 일까지 진행시켰다.

다음 계수들은 환자들의 임상조건을 결정하기 위해 고려된 것들이다.

- 폐출혈(pulmonary congestion) ;

- 전신출혈(systemic congestion) ;

- 중앙혈액동태학(central haemodynamics) ;

- 국부적혈류(regional blood flows)

치료에 대한 기능적반응은 운동테스트로 6 분간 걷기시험과 130 m 걷기시험으로 평가하였다.

CHF 1035 는 위약(placebo)에 비해 환자들의 기능과 임상조건을 향상시켰다. 이러한 향상은 NYHA 기능급(functio

nal class), 운동량, 폐 및 전신출혈증상과 증후, 중앙혈액동태변화(central haemodynamic alterations), 그리고 감소된 국부 (regional)/기관(organ)혈류를 볼 때 외견상 나타난 것일 뿐이다. 그래서, 임상조건을 평가하기 위하여 60종 이상의 증상(symptoms) 또는 증후(signs)를 살펴보았다. 통계잡을 목적으로 증후의 증상(적용가능한)으로부터의 점수를 모아 출혈성 심장질환에서의 병 생리학적 중요성의 임상화합물점수(clinical compound scorings : CCSs)를 형성하였다.

3 개의 CCSs 를 어떤 증상과 증후에 대한 점수가산으로 평가하였다. ; 각 증상 및 증후는 하나의 CCS 에만 이용되었다. 그전에 중앙혈액동태학(CH, 0 17), 폐출혈(PC, 0 26), 전신출혈(SC, 0 8) CCS 를 NYHA 기능급($p=0.013$; $p=0.001$; $p=0.001$)과 연계시키고, CHF 1035 부가치료후에 양적으로 관련시켰다.($p=0.001$; $p=0.022$; $p<0.001$)

폐 출혈 CCS 은 또한 130-m 평균걷기속도($p=0.002/p=0.035$)와, 또한 좌측실 말단부심확장(left ventricle end-diastolic)($p=0.026/p=0.019$)과 CHF 1035 부가치료(add-on therapy)의 전/후로 말단부 심장수축 내부칫수(end-systolic internal dimensions)와 관련되어 있다.

폐 출혈은 출혈심장마비에서의 기능적상태의 가장 중요한 결정요소로 나타났다. 그리고 CHF 1035 부가치료에 대해 가장 예민한 CCS 였다.

더우기, 약리학적 그리고 임상약리학적 연구는 나트륨배뇨(natriuresis)와 칼륨배뇨(kaliuresis)에 영향을 줌이 없이도 이뇨(diuresis)를 증가시켰다.

CHF 1035 는 5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린의 디이소부티로일 에스테르(diisobutyroyl ester)로서 CHF 1024 와 관련되어 있다.

투여직후, CHF 1035 는 약리학적으로 활성적인 탈 에스테르형 (pharmacologically active desesterified form)으로 혈장과 세포조직 에스테르분해효소(tissue esterases)에 의하여 변환되고, 이는 또한 본원 발명의 범위에 속한다.

바람직한 이들 특성으로 인해, CHF 1035 는 심장부전의 치료용으로 특히 출혈성 심장질환치료용 약제성분의 제조를 위해 후-약물(pro-drug)로 이용가능하다.

상기 활성성분의 일일도스량은 1 100 ㎎ 그 중에서도 2.5 20 ㎎ 의 범위내에서 조절할 수 있다.

상기 약물의 투여는 어떠한 루트로도 좋도, 가급적 경구루트를 통할 수 있다. 경구투여를 위해서는, 화합물을 정형화하여 고체형 또는 액체형 약제로 제조하고, 그 중에서도 알약(金定劑)으로, 그리고 약제 기술상 통상 사용되는 첨가제와 부형제(excipients)를 부가하여 제조하면 된다.

본 발명상의 화합물의 투여를 위해 특히 양호한 방법으로서는 경피시스템 (transdermal system)을 이용하는 것으로, 이는 활성성분의 적절한 농도를 함유한 것을 피부에 투여하는 것으로 점차 퍼져서 혈액순환계로 들어간다.

CHF 1024 를 ACE 억제제와 조합한 것은 아드레날린성 작용에 영향을 미치고 관상동맥폐색이 일어난 후에 좌심실 기능장애의 실험적 모델에서의 좌심실 리모델링, 즉 개조(left ventricular remodeling)에 영향을 준다.

심근경색후의 좌심실 리모델링에는 심실의 진행성 확장(progressive dilatation), 살아있는 근세포(surviving myocytes)의 비대화(hypertrophy), 세포이외의 마트릭스 및 신경액 활성화(neurohumoral activation)의 재정렬등이 포함된다. 신경액반응에 영향을 미치는 약물, 특히 안지오텐신-변환효소 억제제 (angiotensin-converting enzyme inhibitors)(ACEi)는 심근경색(myocardial infarction)의 치료와 출혈심장질환 치료에 매우 효과적이다. 실제적으로, ACE 억제제는 현재 출혈성 심장질환을 가진 환자에게 추천되고 있는 치료제이다. CHF 1024 가 교감신경계 기능항진(sympathetic hyperactivity)(1)를 줄여왔으므로, 우리는 이 약물이 좌심실 이기능(left ventricular dysfunction)

(LVD)을 가진 쥐의 모델에서 ACE 억제제로 추가적인 잇점을 제공할 수 있음을 증명한다.

이 연구의 목적은 따라서 1) ACEi 를 받는 좌심실 이기능을 가진 쥐에서 형태학적, 혈액동태학적 및 신경액상의 변수에 미치는 CHF 1024 의 4 주간 주입에 대해 연구에 있었다. 그리고 2) 이 들 효과를 ACEi 단독으로 4 주간 처리한 경우와 비교하였다.

ACEi 는 델라프릴(delapril)연구에 이용하였다.

심근경색(MI)은 134 마리 쥐에게 관상동맥 결찰(left coronary artery ligation)로 유도하였고, 6 마리는 수술하지 않고 그대로 내버려 두었다. 2 개월 지난 다음, ECG 로 살아난 놈들은 심근경색(MI)이 4 주간 처리상으로 들어간 것임이 증명되었다. 이들은 다음 치료중 하나에 임의로 할당 배분하였다.

1) 델라프릴(delapril) 6 ㎎ · ㎏ $^{-1}$ · day $^{-1}$, (n=12)

2) 델라프릴 6 ㎎ · ㎏ $^{-1}$ · day $^{-1}$ 및 CHF 1024 0.33 ㎎ · ㎏ $^{-1}$ · day $^{-1}$ (n=13)

3) 부형약(vehicle)(0.05% 아스코르빈산 ; n=12)

델라프릴은 음료수에 녹여서 최종농도 0.043 ㎎/㎖ 로 용해하였다. 이 델라프릴용액은 3 일마다 신선한 것으로 갈아주고, 이 들의 농도는 매 15 일마다 체중에 대해 조절하여 평균 도스량 6 ㎎ · ㎏ $^{-1}$ · day $^{-1}$ 를 얻도록 하였다.

CHF 1024 는 목뒤 피하(皮下)에 침투성 소형 펌프를 심어서 4 주간 계속적으로 투여하였다. CHF 1024 의 농축용액은 증류수에서 10% 아스코르빈산에 용해하여 최종농도 40 mM(평균 이송속도 0.33 ㎎ · ㎏ $^{-1}$ · day $^{-1}$)으로 하였다.

4 주간 처리에서, 쥐들은 개별적으로 수용기에 넣고 24 시간 오줌을 수거하여 카테콜라민 배출(catecholamine excretion)을 측정하였다. 처리상(treatment phase)이 완료된 다음, 이 들 쥐들을 50 ㎎/㎏ i.p.의 펜토바르비탈로 마비시켰다. 다음, 마이크로팁 압력변환기(microtip pressure transducer)를 심장수축과 확장기 혈압(diastolic blood pressure)(SBP, DBP)을 기록하기 위하여 우측 경동맥(right carotid artery)속으로 삽입하고, LV 압을 측정하기 위하여 좌심실속으로 진전시켰다. 심장은 다음 LV 조직형태(histomorphometry)상 심장확장기(diastole)내에서 포위되었다. 평균경색크기(mean infarct size) ≥12% 를 가진 쥐만이 6 10 일련의 단면적에서 LV 역(area)% 로 조직학적으로 결정되어 분석되었다. 각 실험군에서 분석한 동물의 수는 6(부형약), 6(델라프릴만으로 된 것), 8(델라프릴과 CHF 1024) 그리고 아무런 수술이 없던 6 마리였다.

뇨의 노르에피네프린 배출(urine norepinephrine excretion)은 델라프릴만으로는 변화가 없었고, CHF 1024 의 부가(부형약 그룹에 관하여는 40%)로 감소되었다.

LV 의 형태상의 2 차원 및 3 차원 분석을 전술한 방법(Ⅰ)으로 행하고 3 차원 평가(2)로 확장하였다.

상기 좌심실의 기하학적 도형은 직경부레벨(+30%, p=0.005)에서의 LV 실 반경 증가와 총 LV 높이(+8%, p=0.047) 그리고 아무 수술도 없었던 동물과 비교한 부형약-주입 MI 군 그룹(vehicle-infused MI group)에서 LV 실 센터의 이동(" chamber shift" , p < 0.001)으로 반영되었다.

본원 발명의 제반변형과 다양화 또한 본원 발명의 상술한 바에 따라 가능하므로, 본원 발명의 특허청구범위에 속하는 것임을 알 수 있고, 특히 여기에서 기재된 것이 아니더라도 본원 발명상의 실무에 적용할 수 있는 것임은 분명하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

좌심실 이기능(left ventricular dysfunction) 또는 리모델링(remodeling)에 대한 약물제조를 위해 안지오텐신-변환효소 억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitor)와 조합하여서 되는 5,6-디하이드록시-2-메틸아미노테트랄린(5,6-dihydroxy-2-methylaminotetralin) 또는 5,6-디이소부티로일-옥시-2-메틸-아미노테트랄린(5,6-diisobutyroyl-oxy-2-methyl-aminotetralin) 또는 약학적으로 수용가능한 이들의 염(pharmaceutically acceptable salt)의 용도(use)

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 좌심실 리모델링은 심근경색(myocardial-infarction)의 결과로 이루어지는 용도

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 안지오텐신 변환효소 억제제는 델라프릴(delapril)인 용도