(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/50

(11) 공개번호 특1998-086748
(43) 공개일자 1998년12월05일

(21) 출원번호 특1998-015947
(22) 출원일자 1998년05월04일

(30) 우선권주장 60/045,822 1997년05월05일 미국(US)
(71) 출원인 화이자 인코포레이티드 스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235
(72) 발명자 존슨 브라이언 프랭크
미국 코넥티컷주 06333 이스트 라임 윌로우 레인 21
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사청구 : 있음

(54) 당뇨성 심근증의 예방 또는 전환에 있어서 알도스 리덕타제의 억제 방법

요약

본 발명은 인간의 당뇨성 심근증의 치료, 예방 또는 전환에서 알도스 리덕타제 억제제의 용도에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

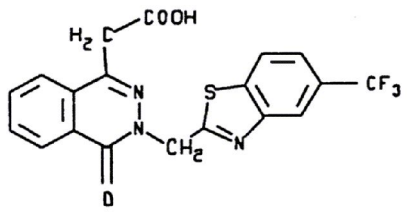
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 인간의 당뇨성 심근증의 치료 또는 전환에 있어서 알도스 리덕타제 억제제의 용도에 관한 것이다.

모든 확인된 당뇨병 후유증중에서 가장 생리학적으로 해로운 것은 아마도 심혈관계와 관련된 합병증일 것이다. 여기에는 예를들어 심장 또는 심장 근육(심근층)에 직접적인 혈액 또는 신경 공급이 있을 수 있다. 심근 이상과 관련된 질병 상태는 당뇨성 심근증으로, 이는 상기 질병에 걸린 대상이 특히 심장 성능의 전반적인 약화, 느려지고 불완전한 심장 충전을 특징으로 하는 약화된 심실 탄력성(이완 장애), 울혈성 심부전 발생 빈도의 증가, 및 심근 경색 에피소드도중의 현저하게 증가된 사망 가능성을 나타내는 질병이다. 더욱이, 간극 및 근세포 조직 이상의 발현과 같은 2 차적인 징후(간극, 혈관주위 및 병소 반흔과 같은 연결 조직 축적 포함)가 미소혈관증(모세관 기층 세포막, 모세관주위 부종 및 모세관 미소동맥류의 두꺼워짐 포함)외에 존재할 수도 있다. 이러한 특징적인 이상은 당뇨성 심근증의 징후를 규정짓는다. 이러한 질환에 대한 상세한 논의가 예를들어 문헌[F.S. Fein, et al., Diabetic Cardiomyopathy, Cardiovascular Drugs and Therapy, Vol. 8, pp. 65-73, 1994] 및 [D.S.H. Bell, Diabetic Cardiomyopathy, Diabetes Care, Vol. 18, pp. 708-714, 1995], 및 이들 문헌중에 인용된 참고문헌들에 개시되어 있다.

알도스 리덕타제 억제제는 몇몇 당뇨병 합병증들, 예를들어 안구 백내장 형성 및 당뇨성 신경증 및 신장병증의 치료에서 그의 유용성이 널리 공지되어 있는 화합물 부류를 구성한다. 이러한 화합물은 당해분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있으며 표준 생물학적 방법에 의해 확인될 수 있다.

조폴레스태트(zopolrestat) 화합물, 즉 예를들어 통상적으로 양도된 미국 특허 제 4,939,140 호(본 발명에 참고로 인용되어 있다)에 다수의 관련 화합물과 함께 알도스 리덕타제 억제제로서 유용성을 갖는 것으로서 공지되어 있다. 조폴레스태트는 하기 화학식을 가지며, 알도스 리덕타제 억제제로서 당뇨병으로 인해 야기된 몇몇 합병증의 치료에 유용성을 갖는다:



다른 알도스 리덕타제 억제제가 인간을 포함한 포유동물의 지질 수준을 강하시키는데 사용되는 것으로

공지되어 있다. 예를들어 미국 특허 제 4,492,706 호 및 유럽 특허 제 0 310 931 A2 호 뿐만아니라, 통상적으로 양도된 미국 특허 제 5,391,551 호(이들 특허는 본 발명에 참고로 인용되어 있다)를 참조하시오.

본 발명에 참고로 인용된, 통상적으로 양도된 미국 특허 제 5,064,830 호에는 혈중 뇨산 농도를 강하시키기 위한, 조폴레스태트를 포함한 몇몇 옥소프탈라지닐 아세트산의 용도가 개시되어 있다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

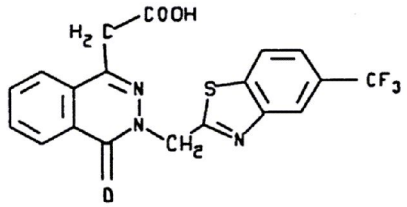
본 발명은 당뇨성 심근증의 치료 또는 전환이 필요한 환자의 상기 질환의 치료, 예방 또는 전환 방법을 제공함을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 인간의 당뇨성 심근증의 치료 또는 전환 방법에 관한 것이다. 본 방법은 당뇨성 심근증의 치료 또는 전환이 필요한 인간 환자에게 치료 유효량의 알도스 리덕타제 억제제를 투여함을 포함한다.

본 발명의 방법의 실시에서 특히 중요한 것은 조폴레스태트를 포함한 하기 화학식 1의 몇몇 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

화학식 1



임의의 알도스 리덕타제 억제제를 본 발명의 방법에 따라 당뇨성 심근증의 치료 또는 전환에 활성제로서 사용할 수 있다.

본원에 사용된 치료라는 용어는 구체적으로 완전한 또는 거의 완전한 예방 이외에, 부분적인 예방, 또는 약물이 없거나 또는 위약을 취한 결과보다 크지만 100% 미만인 예방을 포함한다. 따라서, 활성 화합물을 특히 고위험군으로 추정되는 환자들의 당뇨성 심근증의 개시를 예방, 완화 또는 저지시키기 위해 예방학적으로 사용할 수도 있다. 또한, 전환이란 용어는 완전한 또는 거의 완전한 전환이외에, 부분적인 전환, 또는 약물이 없거나 또는 위약을 취한 결과보다 크지만 100% 미만인 전환을 포함한다.

알도스 리덕타제 억제제란 용어는 글루코스 또는 갈락토스와 같은 알도스가 체내에서 그의 상응하는 폴리올, 예를들어 솔비톨 및 갈락티톨로 대사 환원되는 것을 주로 조절하는 알도스 리덕타제 효소의 활성을 억제함으로써 작용하는 화합물을 지칭한다. 당뇨병 환자의 조직에서 이들 폴리올 대사산물의 점진적이고 비정상적인 축적은 주요 합병증, 예를들어 신경증, 안구 백내장 형성, 신장염, 신장병증 등과 항상 관련된다.

다양한 알도스 리덕타제 억제제가 하기에 개시되고 참고로 인용된다. 그러나, 추가의 알도스 리덕타제 억제제가 또한 당해분야의 숙련가들에게 공지될 것이다. 적용가능한 경우, 통상적인 USAN 명칭 또는 다른 표시들을 화합물을 개시하고 있는 적합한 특허 문헌들과 함께 괄호안에 나타낸다. 하기 열거된 미국 특허들의 개시내용을 본 발명에 참고로 인용한다.

1. 미국 특허 제 4,251,528 호);

2. N-[6-메톡시티오-5-(트리플루오로메틸)-1-나프토일]사르코신(톨레스태트(tolrestat), 미국 특허 제 4,600,724 호);

3. 미국 특허 제 4,464,382; 4,791,126; 및 4,831,045 호);

4. 미국 특허 제 4,734,419 및 4,883,800 호);

5. 2R,4R-6,7-디클로로-4-하이드록시-2-메틸크로만-4-아세트산(미국 특허 제 4,883,410 호);

6. 2R,4R-6,7-디클로로-6-플루오로-4-하이드록시-2-메틸크로만-4-아세트산(미국 특허 제 4,883,410 호);

7. 3,4-디하이드로-2,8-디이소프로필-3-옥소-2H-1,4-벤즈옥사진-4-아세트산(미국 특허 제 4,771,050 호);

8. 미국 특허 제 5,252,571 호);

9. N-[3,5-디메틸-4-[(니트로메틸)설포닐]페닐]-2-메틸-벤젠아세트아미드(ZD 5522, 미국 특허 제 5,270,342 및 5,430,060);

10. (S)-6-플루오로스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2,5'-디온(소르비닐(sorbinil), 미국 특허 제 4,130,714 호);

11. D-2-메틸-6-플루오로-스피로(크로만-4',4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(미국 특허 제 4,540,704 호);

12. 2-플루오로-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(미국 특허 제 4,438,272 호);

13. 2,7-디플루오로-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(미국 특허 제 4,436,745 및 4,438,272 호);

14. 2,7-디플루오로-5-메톡시-스피로(9H-플루오렌-9,4'-이미다졸리딘)-2',5'-디온(미국 특허 제 4,436,745 및 4,438,272 호);

15. 7-플루오로-스피로(5H-인데놀[1,2b]피리딘-5,3'-피롤리딘)-2,5'-디온(미국 특허 제 4,436,745 및 4,438,272 호);

16. 특허 제 4,980,357 호);

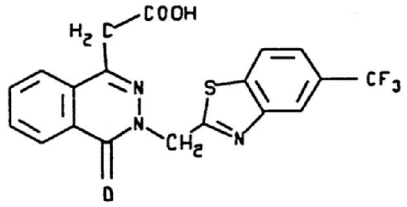
17. 특허 제 5,066,659 호);

18. 특허 제 5,447,964 호); 및

19. 미국 특허 제 5,037,831 호).

본 발명의 방법에 유용한 다른 화합물들로는 R_1이 하이드록시이거나 또는 생체내에서 제거되어 R_1이 하이드록시인 화학식 1의 화합물을 형성할 수 있는 전구약물 그룹이고; R_2 및 R_3가 동일하거나 상이하고, 수소, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 있다:

화학식 1



본 발명에 의해 제공되는 방법에 특히 유용한 화학식 1의 구체적인 화합물(화학식 1의 기 정의는 괄호안에 나타낸다)은 $_1$은 OH이고; R_2는 CF_3이고; R_3는 H이다); 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-플루오로벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산(R_1은 OH이고; R_2는 F이고; R_3는 H이다); 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-클로로벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산(R_1은 OH이고; R_2는 Cl이고; R_3는 H이다); 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-브로모벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산(R_1은 OH이고; R_2는 Br이고; R_3는 H이다); $_1$은 OH이고; R_2 및 R_3는 모두 F이다); 3-(5,7-디클로로벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산(R_1은 OH이고; R_2 및 R_3는 모두 Cl이다); $_1$은 OH이고; R_2 및 R_3는 모두 CF_3이다)이다. $_1$은 OH이고; R_2는 CF_3이고; R_3는 H이다))이 특히 바람직하다.

생체내에서 제거되어 R_1이 OH인 화학식 1의 화합물을 형성시킬 수 있는 전구약물 그룹은 일반적으로 당해분야의 숙련가들에게 공지되어 있으며, 예를들어 에스테르-형성 그룹, 예를들어 벤질옥시, 디(C_1-C_4)알킬아미노에틸옥시, 아세톡시메톡시, 피발로일옥시메톡시, 프탈리도일, 에톡시카보닐옥시에톡시, 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메톡시, 모르폴리노에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_4)알콕시 및 아미드-형성 그룹, 예를들어 디(C_1-C_4)알킬아미노가 포함될 수 있다.

용매와 같은 특정 화합물, 온도, 촉매 및 전구 약물 화합물의 제조 공정 및/또는 공급원을 포함한 화학식 1 화합물의 예비 합성 방법을 상기 언급한 미국 특허 제 4,939,140 호 및 통상적으로 양도된 미국 특허 제 4,868,301 호(이들 특허는 모두 본 발명에 참고로 인용되어 있다)의 교시로 부터 얻을 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 화합물들중 일부는 비대칭 탄소 원자를 가지며, 따라서 에난티오머 또는 디아스테레오머 형태로 존재할 수 있다. 디아스테레오머 혼합물은 필요에 따라 그 자체로서 공지된 방법, 예를들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 상기 혼합물의 물리화학적 차이를 기준으로 개별적인 디아스테레오머로 분리시킬 수도 있다.

당해분야의 숙련가는 많은 알도스 리덕타제 억제제, 특히 R_1이 OH인 화학식 1의 화합물이 염기 부가염을 형성할 수 있으며, 이러한 약학적으로 허용가능한 염기 부가염이 본 발명의 범위내에 있음을 인식할 것이다. 화학식 1 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 통상적인 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 양이온을 사용하여 형성될 수 있다. 예를들어 이러한 염은 화학식 1의 화합물을 목적하는 약학적으로 허용가능한 양이온의 하이드록사이드의 수용액으로 처리하고 이어서 생성된 용액을 바람직하게는 감압하에서 증발 건조시킴으로써 쉽게 제조할 수 있다. 한편으로, 화학식 1 화합물의 저급 알킬 알콜 용액을 목적하는 금속 양이온의 알콕사이드와 혼합하고 상기 용액을 후속적으로 증발 건조시킬 수 있다. 이를 위해 적합한 약학적으로 허용가능한 양이온은 비제한적으로, 알칼리 금속 양이온, 예를들어 칼륨 및 나트륨, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예를들어 N-메틸글루카민(메글루민), 저급 알칸올암모늄 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민과의 다른 염기성 염, 및 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속

양이온이 있다. 일반적으로, 나트륨 및 N-메틸글루카민 염이 바람직하다.

또한 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 본 발명의 몇몇 알도스 리덕타제 억제제와 함께 형성시킬 수도 있으며, 이러한 산 부가염도 또한 본 발명의 범위내에 포함됨을 인식할 것이다. 이들 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 화합물의 유리 염기 용액 또는 현탁액을 약 1 화학 당량의 약학적으로 허용가능한 산으로 처리하여 통상적인 기법에 의해 제조할 수 있다. 이러한 방식으로 제조된 산 부가염의 분리는 가장 편리하게는 통상적인 농축 및 재결정 기법에 의해 수행된다. 이러한 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 전형적인 예로는 아세트산, 락트산, 숙신산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 벤조산, 신남산, 푸마르산, 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 설팜산, 설폰산, 예를들어 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 다른 관련 산들이 있다.

화학식 1 화합물을 포함한 상기 화합물들중 일부는 적합한 조건하에서 용매화물 또는 수화물을 형성할 수 있으며, 이러한 화합물도 또한 본 발명의 범위내에 포함된다.

화학식 1의 알도스 리덕타제 억제제를 포함한, 본 발명의 목적에 따른 공지된 알도스 리덕타제 억제제의 사용방법은 치료 효과량의 상기 화합물을 인간에게 투여함을 포함한다. 이러한 투여는 활성 화합물을 인간에게 치료학적으로 제공하는 임의의 공지된 방법을 포함하며, 예를들어 경구, 경피, 십이지장내 또는 비경구 투여와 같은 통상적인 투여 경로가 포함된다. 본 발명의 방법을 위해서는 경구 투여가 일반적으로 바람직하다. 본 발명의 방법의 목적을 수행함에 있어서, 당뇨성 심근증을 치료 또는 전환하는데 효과적인 양의 알도스 리덕타제 억제제를 사용한다. 전형적으로, 본 발명의 알도스 리덕타제 억제제의 유효 투여량은 단일(예를들어 1일 1 회) 또는 수회 용량으로 하루에 약 0.1 내지 약 1,000 ㎎의 범위이다. 조폴레스태트를 포함한 화학식 1 화합물의 바람직한 투여 범위는 단일 경구 투여량으로 하루에 약 250 내지 약 1,000 ㎎이다. 그러나, 치료하려는 환자의 상태에 따라서 약간의 투여량의 변화가 필요할 것이다. 어쨌든, 투여에 책임이 있는 자가 치료가 필요한 개인에게 적합한 투여량을 결정할 것이다.

본 발명의 방법에서, 하나이상의 활성 화합물을 개별적으로, 또는 다른 알도스 리덕타제 억제제와 함께, 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 사용한다. 적합한 담체로는 고형 희석제 또는 충전제, 멸균 수용액 및 다양한 생리학적으로 상용성인 유기 용매가 있다. 활성 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체와 배합시켜 제조된 약학 조성물을 정제, 분말, 로젠지, 시럽, 주사용 액제 등과 같은 다양한 투여 형태로 쉽게 투여한다. 이들 약학 조성물은 경우에 따라 추가의 성분들, 예를들어 풍미제, 결합제, 부형제 등을 함유할 수도 있다. 바람직한 경구 투여 경로를 위해서, 시트르산 나트륨, 탄산 칼슘 및 인산 칼슘과 같은 각종 부형제를 함유하는 정제를 다양한 붕해제, 예를들어 전분, 알긴산 및 몇몇 복합 실리케이트, 및 결합제, 예를들어 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈, 젤라틴 및 아라비아 고무와 함께 사용할 수도 있다. 또한, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제도 종종 타정용으로 유용하다. 유사한 유형의 고형 조성물을 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용할 수 있다. 이를 위해 바람직한 물질로는 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 수성 현탁제 또는 엘릭서가 경구 투여용으로 바람직한 경우, 함유된 필수 활성 성분을 각종 감미제 또는 풍미제, 착색 물질 또는 염료, 및 경우에 따라, 유화 또는 현탁제와, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 혼합물과 함께 배합시킬 수도 있다.

비경구 투여를 위해서, 참깨 또는 땅콩 기름, 수성 프로필렌 글리콜 또는 수성 용액중의 화학식 1의 화합물을 포함한 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액은 필요에 따라 적절히 완충시켜야 하며, 액체 희석제를 먼저 충분한 염수 또는 글루코스로 등장성으로 만들어야 한다. 이러한 특정 수용액들은 정맥내, 근육내, 피하 또는 복강내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용되는 멸균 수성 매질은 모두 당해분야의 숙련가들에게 공지된 표준 기법으로 쉽게 입수할 수 있다.

본 발명의 방법에 따른 인간의 당뇨성 심근증의 치료에서 알도스 리덕타제 억제제의 생체내 유용성은 활성제로서 조폴레스태트를 사용하는 무작위적인 이중 맹검법에 의한 위약-대조군 임상 시험에 의해 입증될 수 있다.

이 연구에서, 우선 세계 보건 기구 기준(W.H.O. 1980/85 Technical Report Series No. 646/727)에 의해 규정된 바와 같이 입증된 당뇨병을 갖는 18 내지 65 세 연령의 남녀 환자 모두에 대해 당뇨성 심근증의 손상된 심장 성능 지표의 증거에 대해 평가하였다.

따라서, 위약-대조군을 갖는 단순 맹검법 기본선 평가를 발병이 예기되는 환자에 대해서 조절된 호흡하의 심박수 변화의 측정, 및 발살바(Valsalva) 시험, 및 멀티-게이티드 획득(multi-gated acquisition, MUGA) 방법(B.L. Holman, Heart Disease, 3rd Edition, Chapter 11)을 사용하는 방사성핵종 심실조영술을 사용하여 4 주간 수행하였다.

방사성심실조영도(RVG) 측정을 휴식기, 및 심실조영술중에 사용하기에 적합한 자전거 시스템을 사용하여 선택된 운동 단계동안 수행하였다. 가장 중요한 지표는 좌심실내로의 혈액의 충전 속도 및 좌심실로부터의 혈액의 방출 속도, 좌심실의 심장수축 및 심확장 용량, 계산된 심박혈액량, 방출 분율 및 심박출량을 포함하는 것들이다. 좌심실 용량의 평가는 심장수축과 심확장 기능의 측정에 중요한 무료 정보를 더한다. 절대 심실 용량을 문헌[Massardo, et al., J. Nucl. Med., Vol. 31, pp. 450-456, 1990]의 방법에 따라 계산하였다. 이중 맹검 단계에 수용되도록, 각 환자는 3 EDV(최종 심확장 용량)/초 미만의 최고 충전 속도, EDV의 50% 미만의 휴식 심장수축 방출 분율(EF), 또는 휴식과 최대 운동량사이의 좌심실 방출 분율의 이상 증가가 나타나야만 한다.

심장 자율 활동의 손상 정도를 가장 명백하게는 호흡중의 EKG R-R 간격의 정상 변화의 감소에 의해 입증할 수 있다. 조용한 호흡중의 5 분간의 평균 R-R 간격의 표준 편차가 R-R 변화를 측정하기 위해 통상적으로 사용되는 방법이며, 상기 R-R 변화는 주로 부교감 신경계 활동의 척도이다. 예를들어 문헌[T. Roy, et al., Am. J. Med., Vol. 87, pp. 382-388, 1989]을 참조하시오. 발살바 시험(Gorlin, et al., Am. J. Med., Vol. 22, pp. 197-203, 1957)은 흉내압의 표준화된 증가(발살바 조작)동안 및 그 후에 심

장 반응의 평가에 따른 심혈관 시험이다. 비정상적으로 낮은 발살바 비율(발살바 조작중의 최고 심박수를 발살바 조작후의 최저 심박수로 나눈것)은 감소된 심장 부교감신경 긴장 또는 감소된 심장 또는 혈관 교감신경 긴장에 기인할 수 있다. 따라서, 이는 일반적인 자율 시험이다. 손상된 심장 자율 활동의 증거를 갖거나 갖지 않는 시험 대상을 연구하였다.

스트레스 탈륨 시험을 또한 관상 동맥 질환의 명료한 증거를 제공하는 임의의 환자의 관여를 배제시키기 위해서 EKG 변화를 동시에 측정하면서 수행하였다. 이러한 증거를 나타내는 발병이 예기되는 환자는 본 연구에서 제외시켰다.

단순 맹검법의 위약 기본선 평가후에, 52 주간 이중 맹검법을 수행하고, 이 기간동안 환자들을 위약, 하루에 1 회의 조폴레스태트 500 ㎎ 또는 하루에 1 회의 조폴레스태트 1,000 ㎎으로 이루어진 치료 섭생으로 무작위적으로 분할하였다.

방사성핵종 심실조영술에 의해 측정시 최고 방출 분율 종료점의 평가를 이중 맹검 기간의 4 주, 16 주 및 52 주째에 수행하였다.

하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 환자를 조폴레스태트 500 ㎎(조폴레스태트 B) 및 1000 ㎎(조폴레스태트 C)의 투여량으로 치료한 결과 위약 처리군에 비해 운동하는 동안 심실 최고 방출 분율이 상당히 개선되었다. 구체적으로, 기본선인 위약 대조군은 52 주의 연구 기간동안 약화된 반면, 2 개의 조폴레스태트 그룹은 위약 대조군보다 더 높은 심실 최고 방출 분율을 나타냈다. 이는 심장 기능의 약화를 예방하고 일단 설정된 비정상성을 전환시킴에 있어서의 조폴레스태트의 유용성을 나타낸다.

[표 1]

방사성핵종 심실조영술(조폴레스태트)로부터의 평균 반응

종료점	처리	N	관찰 52 주	기본선
방출 분율에 대한 최대 차이(%)	위약	18	6.36(8.04)	10.44(7.11)
	조폴레스태트 B	18	9.27(6.19)	6.14(8.27)
	조폴레스태트 C	20	7.97(6.89)	4.05(9.61)
운동시 최대 방출 분율(%)	위약	18	64.50(10.19)	67.55(8.02)
	조폴레스태트 B	18	71.22(5.59)	65.89(7.60)
	조폴레스태트 C	20	68.65(8.30)	66.10(8.68)

하기 표 2에 나타낸 바와 같이, 운동시 방출 분율의 최대 차이의 이러한 개선은 통계학적으로 유의수준이다.

[표 2]

방사성핵종 심실조영술(조폴레스태트)에서의 처리 비교

종료점	주수	N	위약 대 조폴레스태트	위약 대 조폴레스태트 B	위약 대 조폴레스태트 C	조폴레스태트 B 대 조폴레스태트 C
방출 분율에 대한 최대 차이(%)	52	56	0.0078	0.0153	0.0223	NS
	16	63	NS	NS	NS	NS
	4	75	NS	NS	NS	NS
운동시 최대 방출 분율(%)	52	56	0.0011	0.0007	0.0194	0.2032
	16	63	0.0943	0.0698	NS	NS
	4	75	0.0924	0.0570	NS	NS

통계학적 유의수준의 모든 측정치는 공변수 및 처리 항으로서 기본선 반응에 따른 공변 분석(ANCOVA) 모델로부터 유도된다. 이러한 통계학적 방법은 당해분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있다. 예를들어 문헌[A.A. Afifi, et al., Statistical Analysis - A Computer Oriented Approach, 2nd Ed., pp. 262-274(1979)]을 참조하시오.

발명의 효과

본 발명의 알도스 리덕타제 억제제 화합물을 사용함으로써 당뇨성 심근증의 예방, 전환 또는 치료가 가능하다.

(57) 청구의 범위

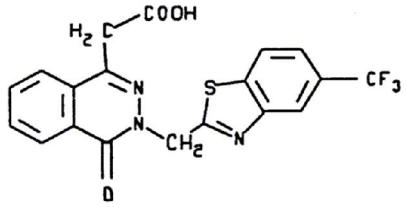
청구항 1

치료 효과량의 알도스 리덕타제 억제제를 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는, 당뇨성 심근증의 치료가 필요한 인간의 상기 질환의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 알도스 리덕타제 억제제가 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 약학 조성물:

화학식 1



상기식에서, R_1은 OH, 또는 생체내에서 제거되어 R_1이 OH인 화학식 1의 화합물을 형성시킬 수 있는 전구약물 그룹이고, R_2 및 R_3는 동일하거나 상이하고, 수소, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-플루오로벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산, 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-클로로벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산, 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-브로모벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일아세트산, 3-(5,7-디클로로벤조티아졸-2-일메틸)-3,4-디하이드로-4-옥소프탈라진-1-일아세트산, 및 이루어진 그룹중에서 선택된 약학 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 3,4-디하이드로-4-옥소-3-(5-트리플루오로메틸벤조티아졸-2-일메틸)프탈라진-1-일 아세트산(조폴레스태트)인 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 인간에게 경구 투여되는 약학 조성물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 인간에게 경구 투여되는 약학 조성물.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 인간에게 경구 투여되는 약학 조성물.

청구항 8

제 4 항에 있어서, 인간에게 경구 투여되는 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 치료가 당뇨성 심근증의 예방 또는 전환을 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제 2 항에 있어서, 치료가 당뇨성 심근증의 예방 또는 전환을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제 3 항에 있어서, 치료가 당뇨성 심근증의 예방 또는 전환을 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

제 4 항에 있어서, 치료가 당뇨성 심근증의 예방 또는 전환을 포함하는 약학 조성물.