

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 327/32
A61K 31/265

(45) 공고일자 1997년07월11일
(11) 공고번호 97-011456

| | | | |
|------------|---|-------------|---------------|
| (21) 출원번호 | 특1991-0001422 | (65) 공개번호 | 특1991-0014337 |
| (22) 출원일자 | 1991년01월29일 | (43) 공개일자 | 1991년08월31일 |
| (30) 우선권주장 | 19184 A/90 | 1990년01월29일 | 이탈리아(IT) |
| (71) 출원인 | 파르마 레사 에스알엘 이탈리아공화국, 22063 칸뚜, 비아 코모 5 | | |

(72) 발명자 발렌티나 레이네르
이탈리아공화국, 22010 카라테 우리오, 비아 로마 3
카테리나 사르다
이탈리아공화국, 22100 코모, 비아 멘타나 23

(74) 대리인 강명구

심사관 : 이재웅 (책자공보 제5115호)

(54) d-2-(6-메톡시-2-나프틸)-프로피온산의 광학활성 유도체와 이것을 함유한 약제학적 조성물

요약

요약없음

명세서

[발명의 명칭]

d-2-(6-메톡시-2-나프틸)-프로피온산의 광학활성 유도체와 이것을 함유한 약제학적 조성물

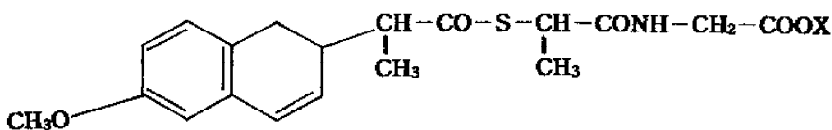
[발명의 상세한 설명]

본 발명의 소위 나프록센(Naproxen)이라는 공지된 활성원소인 d-2-(6-메톡시-2-나프틸)-프로피온산 유도체의 광학적 활성이성체에 대한 것이다 ; 본 발명은 이 유도체가 함유된 약제학적 조성물과도 관계한다.

나프록센은 수년전부터 공지되어 왔으며 또한 항염증성, 진통 및 해열효과가 있는 물질에 포함된다 ; 그 주요한 치료학적 용도는 류마치스 관절염과 그외 염증성 질환의 치료이다.

알파-메르캅토프로피오닐글리신 역시 잘 알려진 화합물이지만 지나치게 항-염증성이 커서 점막용해 현상이 부수적으로 일어난다.

유럽 특허 제124,925의 목적대상인 두가지의 활성소를 결합시켜서 수득한 다음과 같은 일반식으로 된 화합물을 청구범위로 한다 :



여기서 X는 유기 혹은 무기, 비독성 약제학적 수용체의 래디칼, 염기성 아미노산 래디칼 및 염기성 항생제의 래디칼중 선택된 래디칼이나 수소이다.

앞서 기술한 라세미체 즉 (d,1) 형태의 화합물의 특징과 성질은 유럽 특허의 명세서 및 실시예에서 설명한다.

본 발명의 목적은 나프록센과 알파-메틸프로피오닐글리신에서 직접 수득한 화합물의 (d,d) 부분입체 이성질이 출발활성물질 즉 나프록센 측면에서 또한 이에 상응한 (d,1) 라세미 화합물에 있어서도 탁월한 효과를 갖도록 하는 것이다.

나프록센을 능가하는 활성도는 주로 나프록센의 치료학적 용도중 주요결점인 궤양발생이 적다는 사실에서 나타나며 반면에 라세미 화합물과 비교할때 본 발명의 부분입체 이성질은 더욱 큰 진통효과를 보인다.

한편, 본 발명의 부분입체-이성질은 나프록센 및 유럽 특허 제124,925호의 대상인 유도체의 특성인 항-염증성과 함께 라세미 화합물의 그것보다 현저히 큰 진통효과도 나타낸다.

이러한 물질들의 치료적 용도는 진통효과처럼 중요한 징후를 나타내는 것임이 명백하다.

본 발명의 부분입체-이성질 제조에 있어서 유럽 특허 제124,925호를 참조하면 특히 실시예 1a 및 1b를 참조한다.

본 발명의 방법에 따르면, 염기물질의 존재하에 d-2-(6-메톡시-2-나프틸)-프로피온산의 염화물과 (2-메르캅토-프로피오닐)-글리신간의 반응에서 나온 생성물을 물에 붓고 염산으로 산성화하여 침전시키고 고체를 여과한다. 중복 라세미체중 원하는 (d,d)형 물질을 분리하기 위하여, 결정화 용매인 에틸아세테이트를 사용하여 분해 결정화 반응을 실행하고 융점이 (180-1°C)인 생성물이 얻어질 때까지 계속한다.

수득된 화합물의 원소분석 결과는 다음과 같다 :

$C_{19}H_{21}NO_5S$

계산치(%) : C ; 60.78, H ; 5.63, N ; 3.73, S ; 8.54

실측치(%) : C ; 61.02, H ; 5.59, N ; 3.71, S ; 8.63

본 발명의 (d,d) 부분입체-이성질은 **[알파]_D²⁰+201.01**의 결정형 고체이다.(C=1, 메탄올)

에탄올, 메탄올 및 아세톤에 용해하고 고온 에틸아세테이트에 다소 용해하며 물에는 불용성이다.

용리계인 클로로포름 : 빙초산 : 물(85 : 15 : 0.5)을 사용한 TLC 분석결과 : $R_f=0.75$ 인 반면에 (d,1) 부분입체 이성질은 $R_f=0.70$ 이다.

이미 언급한 바와 같이 본 발명의 부분입체 이성질의 특성은 다음과 같은 약제학적 시험에서 확인 가능하다(본 발명의 화합물은 약어로 d-d Nxtio로 기술하며 다른 부분입체 이성질은 d-1 Nxtio로 나타낸다).

항-염증성에 있어서는 카라기난 유발수종과 덱스트란 유발수종에 의한 표준시험을 사용하고 반면에 진통효과에 대하여는 통증검사와 란델-셀리토 시험(Randall-Selitto test)을 실행한다.

1. 쥐의 카라기난 유발수종

8마리의 쥐집단(Wistar-Charles River)에 대해 다음을 구강 투여한다 :

- (i) 부형체만 투여(0.5% 트라가칸드고무) ;
- (ii) 동일부형체에 24ml/kg 함량으로 된 d-d Nxtio ;
- (iii) 동일부형체에 25ml/kg 함량으로 된 d-1 Nxtio.

다음의 표 1은 투여량을 나타낸다.

[표 1]

| 집단 | 치료부형체 | mg/kg p.o. |
|----|-----------|------------|
| 1 | 부형체 | — |
| 2 | | 6.25 |
| 3 | | 12.5 |
| 4 | d-d Nxtio | 25.0 |
| 5 | | 50.0 |
| 6 | | 6.25 |
| 7 | | 12.5 |
| 8 | d-1 Nxtio | 25.0 |
| 9 | | 50.0 |

0.9% 멸균염수에 녹인 0.1ml의 1% w/v 카라기난 현탁액을 45분 후 쥐의 좌측 뒷발바닥 건막 사이에 주사한다.

주사전과 또한 주사한지 1.5, 3 또한 6시간 후에 발의 크기를 측정한다. 그 결과는 표 2에 기록하였으며 구강경로로 투여된 부분 입체 이성질이 카라기난 유발수종을 크게 억제할 뿐 아니라 d-d 이성체가 d-1 이성체 보다 다소 덜 효과적인 사실도 관측된다.

[표 2]

쥐의 카라기난-유발수종에 대한 d-d Nxtio 및 d-1 Nxtio 구강 투여 효과

| 집단 | 처리 | 용량 mg/kg p.o. | 평균 발크기 증가치 | | | 팽창억제율 % | | |
|----|-----------|---------------|------------|-------------|-------------|---------|------|------|
| | | | 1.5 | 3 | 6 | 1.5 | 3 | 6 |
| 1 | 부형제 | | 7.9+/-0.58 | 12.1+/-0.52 | 13.4+/-0.76 | - | - | - |
| 2 | d-d Nxtio | 6.25 | 3.7+/-0.59 | 5.5+/-0.57 | 8.1+/-0.44 | 53.2 | 54.5 | 39.6 |
| 3 | | 12.5 | 4.7+/-0.95 | 8.9+/-0.90 | 8.7+/-1.12 | 40.5 | 26.4 | 35.1 |
| 4 | | 25.0 | 4.3+/-0.59 | 8.3+/-0.95 | 9.8+/-0.86 | 45.6 | 31.4 | 26.9 |
| 5 | | 50.0 | 5.0+/-0.94 | 8.4+/-0.76 | 8.4+/-0.86 | 36.7 | 30.6 | 37.3 |
| 6 | d-1 Nxtio | 6.25 | 4.1+/-0.61 | 6.2+/-0.62 | 8.7+/-0.55 | 48.1 | 48.7 | 35.0 |
| 7 | | 12.5 | 4.9+/-0.92 | 9.3+/-1.10 | 9.4+/-1.12 | 37.9 | 23.1 | 29.8 |
| 8 | | 25.0 | 4.6+/-0.70 | 8.9+/-1.2 | 10.2+/-0.81 | 41.7 | 26.4 | 23.8 |
| 9 | | 50.0 | 5.6+/-0.92 | 8.7+/-0.8 | 9.8+/-0.84 | 29.1 | 28.0 | 26.8 |

2. 쥐의 덱스트란 유발수종

본 시험을 앞서의 예와 동일하게 실행하며 카라기난 대신 동일 멸균 염수에 녹인 0.1ml의 6% w/v 덱스트란 현탁액을 사용한다.

주사전과 주사후 0.5, 1 및 2.5시간 후에 발크기(mm)를 측정한다.

표 3의 결과에서 d-d 이성체가 다소 우수함을 보여주며 두 이성체의 항-염증효과를 확인할 수 있다.

[표 3]

쥐의 덱스트란-유발수종에 대한 d-d Nxtio 및 d-1 Nxtio 구강 투여 효과

| 집단 | 처리 | 용량 mg/kg p.o. | 평균 발크기 증가치 | | | 팽창억제율 % | | |
|----|-----------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------|------|------|
| | | | 0.5 | 1 | 2.5 | 0.5 | 1 | 2.5 |
| 1 | 부형제 | | 1.09+/-0.05 | 1.28+/-0.04 | 1.08+/-0.06 | - | - | - |
| 2 | d-d Nxtio | 6.25 | 1.03+/-0.04 | 1.00+/-0.03 | 0.72+/-0.04 | 5.5 | 21.9 | 33.3 |
| 3 | | 12.5 | 1.12+/-0.06 | 1.16+/-0.04 | 0.83+/-0.06 | 0 | 9.4 | 23.2 |
| 4 | | 25.0 | 1.09+/-0.02 | 1.11+/-0.04 | 0.81+/-0.03 | 0 | 13.3 | 25.0 |
| 5 | | 50.0 | 1.24+/-0.05 | 0.90+/-0.04 | 0.73+/-0.02 | 0 | 29.7 | 32.4 |
| 6 | d-1 Nxtio | 6.25 | 1.04+/-0.08 | 1.03+/-0.07 | 0.85+/-0.07 | 4.6 | 19.5 | 21.3 |
| 7 | | 12.5 | 1.11+/-0.04 | 1.11+/-0.08 | 0.79+/-0.08 | 0 | 13.3 | 26.8 |
| 8 | | 25.0 | 1.12+/-0.06 | 1.14+/-0.06 | 0.80+/-0.06 | 0 | 11.0 | 26.0 |
| 9 | | 50.0 | 1.20+/-0.05 | 1.10+/-0.04 | 0.9+/-0.04 | 0 | 14.0 | 16.6 |

3. 쥐의 통증 시험.

치료에 관한 표 1에 따른 10ml/kg 함량의 시험용 화합물(d-d 및 X d-1 Nxtio)이나 부형제(0.5% 트라가칸드고무)를 10마리의 쥐 집단(Wistar- Charles River)에 투여한다.

45분 후 각 쥐에게 1.0ml의 1% 아세트산 용액을 복강 주사한다. 그후 각각의 쥐에 넣고 25분 경과 후 유발된 통증을 기록한다.

시험결과는 표 4에 나타내었으며 두 부분입체 이성질이 20% 정도의 d-d 이성체의 현저한 우수성과 함께 투여량에 따른 억제 현상을 일으키는 사실도 관측할 수 있다.

[표 4]

통증시험에서 경구 투여 화합물의 진통효과-동물의 개별적 데이터

| 치료 | 구강투여량(mg/kg) | 통증수/작 동물당 25분 | | | | | | | | | | 통증 평균치(+/-s.e) |
|-----------|--------------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| 부형제 | - | 49 | 54 | 40 | 65 | 43 | 48 | 23 | 65 | 19 | 57 | 46.3+/-5.24 |
| d-d Nxtio | 50 | 4 | 10 | 16 | 4 | 24 | 4 | 8 | 6 | 3 | 1 | 8.0+/-2.36 |
| | 25 | 35 | 7 | 16 | 16 | 5 | 36 | 16 | 36 | 23 | 21 | 21.1+/-3.81 |
| | 12.5 | 42 | 61 | 23 | 25 | 39 | 48 | 38 | 43 | 9 | 7 | 33.5+/-5.74 |
| | 6.25 | 47 | 59 | 33 | 46 | 71 | 23 | 26 | 25 | 24 | 47 | 40.1+/-5.52 |
| d-1 Nxtio | 50 | 7 | 12 | 10 | 8 | 24 | 7 | 11 | 5 | 9 | 0 | 9.3+/-1.95 |
| | 25 | 24 | 15 | 32 | 15 | 7 | 28 | 25 | 31 | 20 | 25 | 22.2+/-2.51 |
| | 12.5 | 56 | 65 | 31 | 37 | 44 | 52 | 35 | 41 | 25 | 10 | 39.6+/-5.03 |
| | 6.25 | 48 | 51 | 45 | 39 | 31 | 34 | 46 | 37 | 26 | 72 | 42.9+/-4.09 |

4. 쥐의 Randall-Selitto 시험.

수컷 위스타 쥐(70-90g)를 실험전 18시간 동안 굶기고 대신 물은 계속 공급한다. 각 쥐에게 증류수에 녹인 0.1ml 의 20% Brewer's 이이스트 현탁액을 좌측 뒷발바닥 건막 사이에 주사한다.

1시간 후 U. Basile가 고안한 진동측정계를 사용하여 염증(이이스트 주사한) 발생 및 정상 뒷발의 통증개시를 측정한다 ; 다시 동물에게 부형제(0.5% 트라가칸드고무) 혹은 10ml/kg 분량의 시험용 화합물을 구강 투여한다.

약물-치료 집단에는 10마리 또한 부형제-치료집단에는 20마리의 쥐가 있다.

염증발생 및 정상 뒷발의 통증개시는 투여후 1,2 또한 4시간 후에 측정한다.

그 결과는 표 5에 기록되었으며 투여한지 2시간 후 진통효과점 이외에도 (d-d) 이성체의 우수성을 관찰할 수 있다.

[표 5]

d-d Nxtio 및 d-1 Nxtio를 이용한 구강치료후 쥐의 염증 및 정상발의 통증 개시변화

| 집단 | 치료 | 용량 (mg/kg) p.o. | 투여전 및 투여후의 통증개시 변화의 평균치(G+/-S.E) | | | | | |
|----|-----------|--------------------|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | 1시간 | | 2시간 | | 4시간 | |
| | | | 염증생긴 발 | 정상 발 | 염증생긴 발 | 정상 발 | 염증생긴 발 | 정상 발 |
| 1 | 부형제 | - | -22.4+/-15.2 | -40.5+/-17.8 | -42.0+/-15.1 | -52.6+/-18.0 | -21.3+/-15.3 | -39.2+/-13.9 |
| 2 | | 6.25 | -27.2+/-30.8 | -12.8+/-17.8 | -42.2+/-21.9 | -17.7+/-18.2 | -32.7+/-15.5 | 34.1+/-17.4 |
| 3 | d-d Nxtio | 12.5 | 32.6+/-40.1 | -13.7+/-22.9 | -32.6+/-41.7 | -23.4+/-18.2 | 38.9+/-48.6 | 10.7+/-23.7 |
| 4 | | 25 | 53.2+/-29.9 | -1.0+/-26.0 | 31.3+/-35.8 | -33.5+/-24.4 | 41.9+/-35.3 | 18.7+/-35.9 |
| 5 | | 50 | 48.3+/-27.9 | -1.3+/-22.9 | 98.9+/-18.9 | -38.8+/-18.9 | 79.4+/-42.7 | 25.7+/-24.3 |
| 6 | d-1 Nxtio | 6.25 | -21.6+/-30.9 | -14.3+/-20.0 | -38.4+/-18.9 | -24.5+/-25.3 | -23.1+/-18.4 | -10+/-25.5 |
| 7 | | 12.5 | 25.5+/-37.3 | -15.4+/-29.6 | 20.5+/-38.7 | -20.9+/-25.6 | 21.2+/-43.2 | -12+/-15.8 |
| 8 | | 25 | 40.2+/-31.4 | -10.8+/-27.5 | 23.2+/-34.6 | -31.5+/-21.9 | 29.6+/-38.1 | 19+/-37.7 |
| 9 | | 50 | 42.3+/-31.6 | -1.4+/-10.3 | 60.2+/-45.7 | -38.4+/-22.8 | 52.1+/-19.1 | 18+/-22.7 |

여기에서, 본 발명의 장점은 이미 유럽 특허 제124,925호의 화합물에서 달성된 진보성과 관계한 함수로서 평가되어야 함을 유의하며 관련된 결과와 예측치 못한 또다른 개선점도 얻게된다.

예비적인 임상조사 결과가 다음과 같았다 :

I. 위장 내성

이조사는 Mauro Podda 교수의 지휘 아래 밀라노대학에서 실시하였으며 나프록센 및 나프록센과 티오프로닐 복합물과 비교하여 d-d Nxtio의 위장내성을 평가한 것이다 ; 이 연구대상 환자는 18명이었고 진통 및 항-염증 치료를 위한 것이었다.

이중 차양으로 가린 후 임의로 선발된 환자에게 1일 복용량으로 두알을 10일간 투여 치료한 실험에서 조서를 기록하였고 이때의 투여 약물은 구체적으로 다음과 같다 :

(i) 337mg의 나프록센에 상응한 양의 활성화합물이 들어 있는 550mg Nxtio 알약 ;

(ii) 500mg의 나프록센이 들어 있는 “나프로신(Naprosyn)” 약품명의 나프록센 알약 ;

(iii) 337mg 나프록센에 상응하는 총 중량 550mg의 나프록센 + 티오프로닌 알약.

치료 전후에 광성유로 각 환자에 대해 내시경 검사하여 위장내성을 알아본다.

내시경 검사 결과에서 3환자(2환자는 나프록센 + 티오프로닐 치료를 받고 1환자는 나프록센만 투여)에게서 공동침식(antrol erosion)이 관찰된 반면 나프록센만 투여한 두 환자에게는 공동 위염과 십이지장염이 각각 관측되었다.

Nxtio로 치료한 단 한 환자에게서만 소량의 십이지장염형 총혈이 있었다.

내시경 관찰의 결과와 바람직하지 못한 부작용의 분석에서 나타난 결과로 본 발명의 화합물이 위장의 내성에 도움을 주는 것을 확인한다.

II. 외상 후 통증으로 고통받는 환자에 대한 Nxtio의 효능과 내성.

이 조사는 E. Bottarelli 교수의 감독하에 실행되었다(Physiokinesitherapy Division of the Hospital G. Stuard of Parma(Italy)).

외상후 오한증상이 있는 50명의 환자를 개방형 실험조사에 따라 치료하고 Nxtio를 나프록센과(이탈리아에서 “나프로신”으로 시판중인 약물인) 비교한다.

총 중량 550mg인(나프록센 337mg 함량에 해당하는) Nxtio 두알과 또한 나프로신(500mg의 나프록센 함량) 두알을 정후가 더 이상 나타나지 않을때까지 그러나 7일이 넘지 않도록 하면서 매일 투여한다.

그 결과에 따르면 Nxtio는 통증에 대한 최적의 치료효능을 보여주고 또한 그외의 모든 외상원인의 임상적인 상황에도 효능이 있다 : 이 연구조사에서 매우 중요한 특징은 치료기간이 끝나기 전에 좋은 상태로 회복된 환자에게 Nxtio를 사용할 뿐만 아니라 이 Nxtio의 효능이 비교약물(즉 나프록센)과 비교할때 더욱 빨리 또한 더 효과적인 방식으로 실행된다는 점이다. 물론 증상이 심한 경우 이 사실은 매우 중요하며 기존의 사실은 나프록센 유도체가 이러한 효능(즉 진통효과 같은)을 보여주고 더욱 유리한 방식으로 작용한다는 점에 관한 내용이 없다.

이러한 점에서 본 연구조사에서는 평균 70세의 환자를 대상으로 하였으며 따라서 항-염증약물 치료로 유발된 위장의 부작용을 일으키기 쉬운 점을 고려하였다.

III. 월경전 증후군 환자에 있어서의 Nxtio의 효능과 내성.

본 연구조사는 Filippo Vita 박사의 감독하에서 실행되었다(Endocrinology Division of the I.N.I. Institute of Grottaferrate(Rome-Italy)).

월경전 증후군으로 고통받는 80명의 젊은 여성을 개방형 실험조사에 따라 Nxtio로 치료하고 이것을 나프록센(“나프로신”)의 경우와 비교하였다.

치료작업은 20일간 실행하였으며 1일당 두개의 알약은 투여하였다.

초기실험결과 Nxtio는 비교약물보다 치료적 효능이 더 우수하였다.

IV. 외과수술후 오한 증상이 있는 환자에 대한 Nxtio의 효능과 내성.

이 연구조사는 레그나노 종합병원(이탈리아)에서 아직 진행중이다.

이 실험은 외과수술수 통증을 느끼는 50명의 환자에 대해 실행한 것이며 개방 실험조사에 따라 매일 Nxtio나 나프로신 두알을 투여한다.

투약기간은 환자의 수술후 상태에 따라 다르나 7일을 넘지 않는다.

치료결과 분석에서, Nxtio는 비교약물 보다 더 빠르고 우수한 효능을 보여주며 더불어 위장에 있어서 바람직하지 못한 부작용이 없음에 따라 매우 우수한 내성도 수반함을 알 수 있다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 활성성분인 (d-d) 부분입체 이성질과 또한 표준부형체 및 보형약(excipient)으로 구성되어 있다. 이에 관하여 유럽 특허 제124,925호를 참조한다.

활성소의 양은 나프록센을 기초하여 상응하는 조성의 것이며 그 결과 치료학적 효과는 현저히 증가한다.

실행한 임상 실험결과 다음과 같은 단위 복용량을 사용한다 :

-275 및 550mg 함량의 Nxtio 알약 및 캡슐 :

-동일한 용량의 보조제 :

-10% b.w. 함량의 활성성분이 담긴 정규의 치료용 겔.

(57) 청구의 범위

청구항 1

S-[d-2-(6-메톡시-2-나프틸)-프로피오닐]-d-2-메르캅토프로피온아미드 아세트산.

청구항 2

염증치료에 진통제로 사용할 제1항의 부분입체 이성질의 용도.

청구항 3

구강, 국소경로 및 직장을 통하여 투여하기 적합하고 항-염증성 및 진통약물로 사용하며 활성성분인 제1항의 부분입체 이성질이 들어 있는 것을 특징으로 한 약제학적 조성물.