



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0089851
(43) 공개일자 2011년08월09일

(51) Int. Cl.

A61K 31/10 (2006.01) *A61K 31/277* (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7011533

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월23일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년05월20일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/065618

(87) 국제공개번호 WO 2010/060874

국제공개일자 2010년06월03일

(30) 우선권주장

08169897.9 2008년11월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

베링거인겔하임베트메디카게엠베하

독일 인겔하임 55218

(72) 발명자

뎀겐 위르겐

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 코르포라테 파텐츠

윈스 올라프

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

베링거 인겔하임 게엠베하 체테 파텐츠

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 비대 심근병증의 치료를 위한 포스포디에스테라제 타입 III (PDE III) 억제제 또는 Ca²⁺-감작제

(57) 요약

본 발명은 비대 심근병증(HCM)을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 포스포디에스테라제 타입 III(PDE III) 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체에 관한 것이다. 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 HCM을 앓고 있는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

확장기 기능장애(diastolic dysfunction)를 앓고 있는 환자 치료용 약제(medicament)를 제조하기 위한, 포스포 디에스테라제 타입 III(PDE III) 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제(sensitizing agent)의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 확장기 기능장애가 비대 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)인, 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PDE III 억제제가 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는, 용도.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제가 피모벤단, 밀리논, 레보 시멘단, 암리논, 에녹시몬 및 피록시몬으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제가 피모벤단인, 용도.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제가 경구 또는 비경구 형태로 사용되는, 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 약제가, 1일 체중 kg당 5 내지 2,500 μ g의 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제인 투여량으로 사용되는 형태로 제조되는, 용도.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제가, 5 내지 2,500 μ g/kg 체중인 1일 투여량으로 투여되는, 용도.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제가 푸로세미드와 함께 투여되는, 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 푸로세미드가, 0.5 내지 5mg/kg 체중인 투여량으로 1일 1회 또는 2회 투여되는, 용도.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 PDE III 억제제 또는 Ca^{2+} -감작제가 β L-타입 칼슘 채널 차단제, β -아드레날린 수용체 길항제 및 if-차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 용도.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 사람, 개, 고양이 및 말을 포함한 영장류로 이루어진 그룹으로부터 선택된 포유류인, 용도.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 고양이인, 용도.

청구항 14

확장기 기능장애를 앓고 있는 환자의 치료를 위한 PDE III 억제제 또는 Ca²⁺-감작제.

청구항 15

비대 심근병증을 앓고 있는 환자의 치료를 위한 PDE III 억제제 또는 Ca²⁺-감작제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의학 분야, 특히 수의학 분야에 관한 것이다. 본 발명은 환자에서 바람직하게는 비대 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy; HCM)과 관련된 확장기 기능장애(diastolic dysfunction)를 치료하기 위한 포스포디에스테라제 타입 III (PDE III) 억제제, Ca²⁺-감작제(sensitizing agent) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 비대 심근병증(HCM)은 고양이에게서 가장 일반적인 심장 질환이며, 이러한 종에서의 심부전증의 가장 일반적인 원인이다(참조: Riesen et al., 2007; Rush et al., 1998). 근절 단백질(sarcomeric protein) 중의 하나 이상의 유전자 돌연변이가 대부분의 고양이에서 HCM의 원인인 것으로 제안되었지만, 특이 돌연변이는 단지 메인 쿤(Maine coon) 및 랙돌 고양이(Ragdoll cat)에서 확인되었다(참조: Meurs et al., 2005 and 2007; Kittleson et al., 1999). HCM을 갖는 것으로 확인된 대부분의 고양이에서, 사망의 최종 원인은 심장 질환이었다. HCM은 제한 심근병증(restrictive cardiomyopathy; RCM)과 함께 이완기 기능장애로서 분류된다.

[0003] 고양이 HCM의 5가지 일반적인 표현형 징후는 1) 좌심실(left ventricle; LV)의 광범위 대칭 동심 비대; 2) 심실 증격(interventricular septum; IVS)이 수축기 동안 좌심실 유출로에 충돌하도록, IVS와 정상 LV 자유벽(free wall)의 비대칭 비대; 3) (정상 두께의 IVS와) 좌심실 자유벽의 비대칭 비대; 4) 심실 중간부 폐쇄(mid-ventricular obstruction)를 야기하는 심장 저부(cardiac base) 및 끝(apex)의 부족(sparing)에 의한 좌심실의 심실 중간부 비대; 및 5) 메인 쿤 고양이에서 가장 빈번하게 나타나는 고립성 유두근 비대를 포함한다(참조: Peterson et al., 1993; Fox 2003; Liu et al., 1993; Kittleson et al., 1999).

[0004] HCM 증상의 치료는 좌심실 유출로 경사, 호흡곤란의 증상, 흉통 및 실신을 감소시키기 위한 것이다. 의료 요법이 대부분의 환자에서 성공적이다. 통상적으로 사용되는 첫번째 약(medication)은 β-차단제(메토폴롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 프로프라놀롤)이다. 증상 및 경사가 지속되면, β-차단제에 디소피라미드(disopyramide)를 첨가할 수 있다. 또는, 베라파밀(verapamil)과 같은 칼슘 채널 차단제가 베타 차단제를 대신할 수 있다.

[0005] 제한 심근병증(RCM)은 벽이 경직되고 심장이 신장되고 혈액으로 적절하게 채워지는 것으로부터 제한되는 심근병증의 한 형태이다. 심장의 율동성 및 수축성은 정상일 수 있지만, 심장 챔버(심방 및 심실)의 경직된 벽은 이것이 적당히 채워지고 전부하 및 확장기말 용적을 감소시키는 것을 막는다. 이에 따라 혈류가 감소하고, 정상적으로 심장으로 유입되는 혈액이 순환계에서 밀려 있게 된다. 결국, 제한 심근병증 환자는 확장기 기능장애 및 마침내 심부전증을 일으킨다.

[0006] 피모벤단(pimobendan) 또는 레보시멘단(levosimendan)과 같은 PDE III 억제제 및 Ca²⁺-감작제가 동물에서 확장 심근병증(dilated cardiomyopathy; DCM) 또는 비대상성 심내막증(decompensated endocardiosis; DCE)으로부터 기원하는 심부전증(HF)의 치료, 특히 심부전증을 앓고 있는 개의 치료용으로 널리 공지된 화합물이다(예를 들면, 국제 공개공보 제WO 2005/092343호 참조). Ca²⁺-감작 효과를 갖는 것을 포함한 PDE-III 억제제 및 Ca²⁺-감작제는 수축촉진성인 것으로 알려져 있으며, 좌심실의 수축성을 증가시킨다. 따라서, Ca²⁺-감작 효과를 갖는

것을 포함한 PDE III 억제제 및 Ca^{2+} -감작제의 사용이 HCM의 치료에 금기를 나타내는 것으로 믿어졌다.

[0007] 좌심실의 동심 비대는 좌심실 내부 직경 감소 및 심실 이완 지연을 초래하며, 그 결과, 확장기 충만을 방해한다. 변화된 확장기 충만 및 타협 심근 혈류(compromised myocardial blood flow)는 심근 허혈 및, 허혈의 결과로서, 심근세포의 진행성 손실을 초래한다. 시간 경과에 따라, 심장은 경직되고 비순응성이 되며, 비대 근육이 섬유 조직으로 대체되어 확장기 충만을 더욱 방해한다. PDE-III 억제제는, 이러한 환자에게 투여되는 경우, 카테콜라민의 2차 전령물질의 분해를 억제하고(PDE-III의 억제로 인해 세포질 cAMP 및 Ca^{2+} 증가) Ca^{2+} 에 대한 수축 단백질의 민감도를 증가시킴으로써 확장기 심실 기능을 더욱 손상시킬 것으로 예상된다. 더욱이, 증진된 수축 기능은 특히 이의 분절에서 좌심실(LV) 벽의 추가의 증가를 초래하며, 여기서, 병리해부학적 변화가 좌심실 유출로 폐쇄를 초래하여 좌심실 펌프 기능을 더욱 악화시킨다. 후자의 가설에 대한 증거는 고양이의 임상 실험에 의해 빈번히 유도되는 특히 스트레스의 영향하에서 이루어질 수 있는 임상 관찰에 의해 제공된다: 고양이가 흥분함에 따라, 증가된 심박수, 증가된 수축기 수축촉진 상태(systolic inotropic state) 및 LV 유출로에서의 혈류의 증가된 속도 및 이에 따른 승모판 역류의 결과로서 잡음(murmur)의 강도가 증가한다. LV 유출로 폐쇄는, 이첨 판막의 수축기 팽릉(systolic bulging) 또는 심실 중격 상부의 비대로 인해, 증가된 수축기 벽 스트레스, 증가된 심근 산소 요구와 수요-공급 불일치, LV 비대의 악화, 확장기 기능장애의 가속, 부정맥 및 최종적으로 시간 경과에 따른 질환 진행을 야기할 수 있다. 이것은 많은 임상들이 심박수를 느리게 유지하고 좌심실 유출로 폐쇄의 이러한 동적인 악화를 무디게 하기 위해 서맥 제제(bradycardic agent)를 처방하는 이유들 중의 하나이다. 또한, 톨리와 동료들(Tilley and co-workers)은 HCM을 가진 19마리의 고양이에서 교감신경 자극으로부터 초래되는 좌심실 확장기말 압력(end diastolic pressure)의 유해한 증가를 입증하였다(참조: Tilley et al., 1977). 이러한 LV 확장기말 압력의 갑작스런 증가는 증가된 좌심방압 및 후속적인 급성 폐부종을 야기한다. 이소프로테레놀 주입을 사용하는 이러한 모델은 미리 잘-보상된 동물(well-compensated animal)에서 폐부종의 갑작스런 발병을 야기할 수 있는, 고양이에서의 스트레스성 일과와 관련된 교감신경 긴장에 있어서의 상승을 모방하는 것으로 생각된다.

[0008] 본 발명의 근본적인 문제는 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM의 치료를 가능케 하는 약을 제공하고, 확장기 기능장애, 특히 HCM과 관련된 심부전증을 갖는 환자에서 사망 위험을 낮추는 것이다. 특히, 본 발명의 근본적인 문제는 심부전증을 앓고 있는 환자에서 HCM의 치료를 가능케 하는 약을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0009] HCM의 치료를 위해 PDE III 억제제 및 Ca^{2+} -감작제와 같은 수축촉진제(inotropic agent)를 사용하지 않는 일반적인 학설과는 달리, 놀랍게도, PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제가 HCM을 앓고 있는 환자의 치료에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 보다 일반적으로, PDE III 억제제 및 Ca^{2+} -감작제와 같은 수축촉진제 및 혈관확장제가 확장기 기능장애, 특히 HCM 및/또는 RCM의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 하나의 측면에 따르면, 본 발명은 HCM을 앓고 있는 환자의 치료를 위해 각각 HCM의 치료용 PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제에 관한 것이다. 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애를 앓고 있는 환자, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM를 앓고 있는 환자의 치료를 위해 각각 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM 형태의 치료를 위한 PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제에 관한 것이다.

[0010] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM을 앓고 있는 환자의 치료를 위해 각각 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM의 치료용 약제(medicament)/약제학적 조성물을 제조하기 위한 PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제의 용도에 관한 것이다.

[0011] 바람직하게는, PDE III 억제제 및 Ca^{2+} -감작제는 각각 실로스타졸, 피모벤단, 밀리논, 레보시멘단, 암리논, 에녹시몬 및 피록시몬 TZC-5665, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 유도체, 이의 대사산물 및 이의 프로드럭으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 발명의 양태에 앞서, 본원 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바와 같이 단수형 "하나(a or an)" 및 "당해(the)"는, 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한, 복수 관계를 포함함을 주지해야 한다. 따라서, 예를 들면, "하나의 제제(a preparation)"에 대한 참조는 이러한 다수의 제제를 포함하며, "담체"에 대한 참조는 하나 이상의 담체 및 당업계의 숙련자에게 공지된 이의 등가물 등에 대한 참조이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원 명세서에서 사용되는 모든 기술용어 및 과학용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 주어진 모든 범위 및 값은, 달리 나타내거나 당업계의 숙련자에 의해 달리 공지되지 않는 한, 1 내지 5%까지 변할 수 있으며, 따라서, 용어 "약"은 명세서 설명으로부터 생략하였다. 본원 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 이하에 기재된다. 본원 명세서에 언급된 모든 공보는 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 공보에 보고된 바와 같은 성분, 부형제, 담체 및 방법을 기술하고 기재하기 위한 목적으로 참고로 본원 명세서에 인용되어 있다. 본원의 어떤 것도, 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 기술내용보다 선행할 자격이 없다는 승인으로서 해석되어서는 안된다.
- [0013] 상기 기술적 문제의 해결은 상세한 설명 및 특허청구범위에 특징지워져 있는 양태에 의해 달성된다.
- [0014] 본 발명은 확장기 기능장애의 치료, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM의 치료, 가장 바람직하게는 HCM의 치료, 특히 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자의 치료를 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 HCM의 치료를 위한 PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제의 특정 용도에 관한 것일 뿐만 아니라, 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자 치료용 약제/약제학적 조성물을 제조하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는, 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제의 용도에 관한 것이다.
- [0015] 확장기 기능장애에 의해 유발되는 심부전증은 일반적으로 심실이 적절하게 이완되는 기능의 상실로서 설명되며, 통상적으로 보다 경직된 심실 벽을 나타낸다. 이것은 심실의 부적절한 충만을 초래하며, 이에 따라, 부적절한 일회 박출량을 야기한다. 심실 이완의 기능상실은 또한 증가된 확장기말 압력을 초래하며, 최종 결과는 수축기 기능장애의 경우와 동일하다(좌 심부전증에서는 폐부종, 우 심부전증에서는 말초부종). 확장기 기능장애는 수축기 기능장애를 유발하는 것, 특히 심장 리모델링에 영향을 미치는 것과 유사한 과정에 의해 야기될 수 있다. 확장기 기능장애는 수축 기능이 보전된다면 생리학적 극단 상태를 제외하고는 자체 발현하지 않을 수 있다. 적어도 몇 가지 형태의 확장기 기능장애가 알려져 있다(HCM 또는 RCM).
- [0016] HCM은 통상적으로 급성 또는 만성 심부전증(심부전증)과 관련되거나 이를 야기한다. 따라서, 본 발명은 또한 심부전증을 앓고 있는 환자에서 HCM을 치료하기 위한 PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다.
- [0017] HCM은 폐쇄성 또는 비-폐쇄성으로서 정의될 수 있다. HCM의 폐쇄성 형태인, 비대성 폐쇄 심근병증(hypertrophic obstructive cardiomyopathy; HOCM)은 또한 역사적으로 특발성 비대성 대동맥관 하부협착증(idiopathic hypertrophic subaortic stenosis; IHSS) 및 비대칭 중격 비대(asymmetric septal hypertrophy; ASH)로서 알려져 왔다. HCM의 비-폐쇄성 변형은 심첨 비대 심근병증(apical hypertrophic cardiomyopathy)이다.
- [0018] 따라서, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 HCM의 치료를 위한, 특히 폐쇄성 또는 비-폐쇄성 HCM을 앓고 있는 환자의 치료를 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 폐쇄성 또는 비-폐쇄성 HCM을 앓고 있는 환자 치료용 약제/약제학적 조성물을 제조하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제의 용도에 관한 것이기도 하다.
- [0019] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 HCM의 치료를 위한, 특히 폐쇄성 HCM, 바람직하게는 비대성 폐쇄 심근병증(HOCM) 또는 및 비대칭 중격 비대(ASH)를 앓고 있는 환자의 치료를 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다.
- [0020] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 HCM의 치료를 위한, 특히 비-폐쇄성 HCM, 바람직하게는 심첨 비대 심근병증을

않고 있는 환자의 치료를 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다.

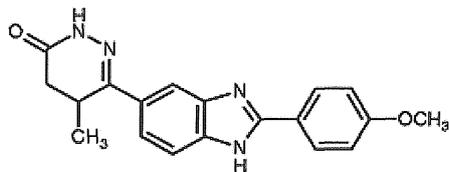
[0021] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "PDE III 억제제"는 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한 포스포디에스테라제(PDE) III 억제제에 관한 것이며, 당해 억제제는 cAMP에서 5'AMP로의 분해를 방지하여 단백질 키나아제에 대한 cAMP의 효과 및 다른 2차 전령물질 활성화를 유지시킨다.

[0022] 용어 "Ca²⁺-감작제"는 심장 수축 단백질의 Ca²⁺ 감작성을 증가시키고, 즉 소정의 Ca²⁺ 농도에서 발현된 수축력을 증가시키는, 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한 임의의 화합물에 관한 것이다.

[0023] PDE III 억제제 및 Ca²⁺-감작제는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들면, 미국 특허 제4,906,628호; 미국 특허 제4,654,342호; 미국 특허 제4,361,563호; 미국 특허 제5,569,657호; 미국 특허 제5,151,420호; 또는 유럽 특허공보 제008 391호에 기재되어 있다.

[0024] 바람직한 PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제는 실로스타졸, 피모벤단, 밀리논, 레보시멘단, 암리논, 에녹시몬 및 피록시몬 TZC-5665 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들, 유도체들, 대사산물들 또는 프로드럭들이다. 가장 바람직한 PDE III 억제제 및 Ca²⁺-감작제는 각각 피모벤단 및 레보시멘단, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들, 유도체들, 대사산물들 또는 프로드럭들이다. 피모벤단, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭이 가장 바람직하다.

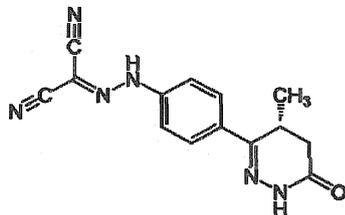
[0025] 피모벤단(4,5-디하이드로-6-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5-메틸-3(2H)-피리다지논)은 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있는 유럽 특허공보 제008 391호에 기재되어 있다. 피모벤단은 다음의 화학식을 갖는다:



[0026]

[0027] 피모벤단은 동물, 특히 개에서 확장 심근병증(DCM) 또는 비대상성 심내막증(DCE)으로부터 기원하는 심부전증(HF) 치료용으로 널리 공지된 화합물이다(국제 공개공보 제WO 2005/092343호). 피모벤단은 또한 사람의 심혈관 치료용 의약품으로서 승인되었다.

[0028] 레보시멘단은 피리다존-디니트릴 유도체이다. 특히, 레보시멘단은 (R)-[[4-(1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-6-옥소-3-피리다지닐)페닐]하이드라조노]프로판디니트릴로 알려져 있으며, 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참고로 인용되어 있는 영국 특허 제2228004호, 미국 특허 제5,151,420호 및 미국 특허 제5,569,657호에 일찍이 기술되어 있다. 레보시멘단은 다음의 화학식을 갖는다:



[0029]

[0030] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "환자"는 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 동물 또는 사람에 관한 것이지만, 이에 제한되지 않는다. 용어 "환자"는 사람을 포함한 영장류와 같은 포유류를 포함한다.

[0031] 영장류 이외에도, 각종 다른 포유류가 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 예를 들면, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니 피그, 랫트 또는 다른 소류, 양류, 말류, 개류, 고양이류, 설치류 또는 쥐류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유류가 치료될 수 있다. 그러나, 당해 방법은 조류와 같은 다른 종에서도 실시될 수 있다.

- [0032] 사람 환자, 개, 고양이 및 말이 바람직하다. 고양이가 가장 바람직하다. 사람 환자는 심부전증을 앓고 있는 남성 및 여성이다. 대체로, 이러한 사람은 6세 내지 80세, 바람직하게는 30세 내지 65세의 어린이, 청소년, 성인 또는 노인이다.
- [0033] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "심부전증"은, 심장의 구조 또는 기능의 문제로 인해 신체의 요구를 충족시키기에 충분한 혈류를 공급하는 능력이 손상되는 상태, 특히 임의의 수축 장애 또는 심장 질환과 관련된다. 임상 소견은 대체로 심장의 세포 및 분자 성분의 변화 및 항상성 제어를 구동하는 매개체의 변화의 결과이다. 심부전증은 심근경색 및 다른 형태의 허혈성 심질환, 고혈압, 판막성 심질환 및 심근병증, 예를 들면, 비대 심근병증을 포함한 몇 가지 임상적으로 명백한 장애(clinical apparent disorder)에 의해 야기된다.
- [0034] 본원 명세서에서 사용되는 용어 "유효량"은 PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제를 본원 명세서에 기재된 바와 같은 투여량으로 투여하는 경우 환자에서 비대 심근병증의 감소를 달성하기에 충분한 양을 의미한다. 치료의 진행(본원 명세서에 기재된 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM의 감소)은 표준 심장학적 진단법, 예를 들면, 심장초음파검사(echocardiography), 심장 카테터 삽입(cardiac catheterization) 또는 심장 MRI 또는 심장 자기 공명 영상에 의해 모니터링할 수 있다.
- [0035] 용어 "약제학적으로 허용되는 이의 유도체"는 약물(drug)의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭을 의미하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원 명세서에서 사용되는 유도체는 선택되는 화합물의 수화물 형태, 용매화물, 이성체, 에난티오머, 라세미체, 라세미 집성체(racemic conglomerate) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염들은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 무기 산 또는 유기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시 말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 형성될 수 있다.
- [0036] 투여량
- [0037] 본 발명의 화합물의 투여 계획은 물론, 특정 제제의 약력학적 특징 및 이의 투여 방식과 투여 경로; 수용자의 종류, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 동시 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과와 같은 공지된 인자에 따라 변할 것이다.
- [0038] 의사 또는 수의사는 장애의 진행을 예방, 대응 또는 정지시키는데 필요한 유효량의 약물을 결정하여 처방할 수 있다. 일반적인 예를 들자면, 각각의 활성 성분, 바람직하게는 피모벤단 또는 레보시멘단이 표시 효능(indicated effect)을 위해 사용되는 경우, 이들의 1일 투여량은 5 내지 2,500 μ g/kg 체중, 바람직하게는 10 내지 1,500 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 15 내지 750 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 15 내지 500 μ g/kg 체중, 가장 바람직하게는 20 내지 250 μ g/kg 체중일 것이다. 이러한 투여량은 1일 1회 투여되거나, 1일 2회 투여로 분할하여 투여되어야 한다. 치료는 급성시 뿐만 아니라 만성시 둘 다에서 임상적으로 명백한 경우에 권장만 하다.
- [0039] 따라서, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 급성 또는 만성 HCM을 앓고 있는 환자 치료용 약제/약제학적 조성물을 제조하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제에 관한 것이다.
- [0040] 바람직하게는, PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제가 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자의 치료에 사용되며, 여기서, 투여하고자 하는 투여량은 1일 5 내지 2,500 μ g/kg 체중, 바람직하게는 1일 10 내지 1,500 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 1일 15 내지 750 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 1일 15 내지 500 μ g/kg 체중, 가장 바람직하게는 1일 20 내지 250 μ g/kg 체중이다.
- [0041] 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM의 치료를 위한, PDE-III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 1일 5 내지 2,500 μ g/kg 체중, 바람직하게는 1일 10 내지 1,500 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하

게는 1일 15 내지 750 μ g/kg 체중, 보다 더 바람직하게는 1일 15 내지 500 μ g/kg 체중, 가장 바람직하게는 1일 20 내지 250 μ g/kg 체중의 투여량 범위로 사용되도록 제조된다.

[0042] 투여

[0043] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제(이들 각각은 서방성 또는 지효성 제형을 포함함), 환제, 산제, 과립제, 엘릭서제, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 에멀전으로서 경구 투여형으로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내(볼루스(bolus) 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있으며, 이들 모두는 약제 분야의 통상의 숙련자들에게 널리 공지된 투여형을 사용한다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 실시예 근거하여 선택된 약제학적 담체와 함께 투여될 것이다.

[0044] 병용 사용(combined use)

[0045] 바람직하게는, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제는 제2 활성 치료제와 병용하여 투여된다. 바람직하게는, 이러한 제2 활성 치료제는 푸로세미드(furosemide)이다. 푸로세미드는 1일 1회 또는 2회 0.5 내지 5mg/kg으로 투여되어야 한다. 일단 환자가 안정화되면 푸로세미드를 완전히 철회할 수 있음을 인지할 것이다.

[0046] 따라서, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제와 푸로세미드의 병용 사용에 관한 것이다. 바람직하게는, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제와 푸로세미드는 본원 명세서에 기재된 투여량으로 투여된다.

[0047] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제를 푸로세미드와 병용하여 투여하는 제1 단계 및 PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제를 푸로세미드를 사용하지 않고서 투여하는 제2 단계를 포함하는, 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 2단계 병용 요법에 관한 것이다. 바람직하게는, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제와 푸로세미드는 본원 명세서에 기술된 투여량으로 투여된다.

[0048] 질환의 병리생리학으로부터, 확장기의 연장 또는 증진된 관상동맥 관류(coronary perfusion)/산소 공급-수요 비에 의한 확장 기능의 추가의 개선이 약물요법의 주요 표적이어야 한다는 것을 예상할 것이다. 두가지 효과 모두는 심박수를 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 심박수의 감소는 L-타입 칼슘 채널의 특정 차단제에 의해, β -아드레날린 수용체 길항제에 의해 또는 동방 박동원 세포(sinoatrial pacemaker cell)의 과분극-의존성 내향 전류의 차단제에 의해 유도될 수 있다. PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제가 직접 또는 간접적으로, 즉 이들 제제 고유의 심장 수축력 뿐만 아니라 동시 혈관수축의 속도 관련 손상을 방해할 수 있기 때문에 PDE-III 억제제 또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단이 이러한 제제, 특히 β -차단제 또는 if-차단제와 유리하게 병용된다고 예상할 수 있다.

[0049] 더욱이, 말초 혈관확장 뿐만 아니라 향상된 관상동맥 관류에 의한 심장의 부담경감(unburdening)은, 직접적인 관상 혈관확장 또는 PDE III 억제제에 의해 유도되는 것과 같은 심장 전부하의 감소에 따른 원외 저항(extramural resistance)의 감소로 인해, 확장기 벽 기능의 개선에 더욱 기여할 것이다.

[0050] 따라서, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca²⁺-감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감작 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제와 L-타입 칼슘 채널 차단제, β -아드레날린 수용체 길항제 및/또는 if-차단제의 병용 사용에 관한 것이다.

- [0051] 널리 공지된 "L-타입 칼슘 채널 차단제"는 딜티아젠펜, 베라파밀 및 펠로디핀 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0052] 널리 공지된 " β -아드레날린 수용체 길항제"는 아테놀롤 및 카베딜롤, 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 소탈롤, 티몰롤, 부프로피롤, 에스몰롤, 네비볼롤, 비소프롤롤을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 β -아드레날린 수용체 길항제는 카베딜롤, 서방형 메토프롤롤 및 네비볼롤이다.
- [0053] 널리 공지된 "if-차단제"는 실로브라딘 또는 이바브라딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0054] 상기 열거된 L-타입 칼슘 채널 차단제, β -아드레날린 수용체 길항제 및/또는 if-차단제는 또한 약제학적으로 허용되는 이의 유도체를 포함한다. 예를 들면, 용어 딜티아젠펜은 또한 딜티아젠펜의 임의의 약제학적으로 허용되는 유도체를 의미하며 이를 포함한다.
- [0055] 추가의 측면에 따르면, PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제는 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자의 치료를 위해 ACE 억제제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0056] 널리 공지된 "ACE 억제제"는 오마파트릴라트, MDL100240, 알라세프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 포시노프릴라트, 이미다프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 라미프릴라트, 사랄라신 아세테이트, 테모카프릴, 트란돌라프릴, 트란돌라프릴라트, 세라나프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴라트 및 스피라프릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0057] 따라서, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 확장기 기능장애, 바람직하게는 HCM 및/또는 RCM, 가장 바람직하게는 HCM을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한, PDE III 억제제 및/또는 Ca^{2+} -감작제, 바람직하게는 피모벤단과 같은 칼슘 감각 효과를 추가로 나타내는 PDE III 억제제와 ACE 억제제의 병용 사용에 관한 것이며, 여기서, 상기 ACE 억제제는 오마파트릴라트, MDL100240, 알라세프릴, 베나제프릴, 캅토프릴, 실라자프릴, 델라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 포시노프릴라트, 이미다프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 라미프릴라트, 사랄라신 아세테이트, 테모카프릴, 트란돌라프릴, 트란돌라프릴라트, 세라나프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴라트 및 스피라프릴 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0058] 실시예
- [0059] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위한 것이지만; 이것이 본원 명세서에 기재된 발명의 범위의 제한으로서 해석되어서는 안된다.
- [0060] 실시예: 1
- [0061] HCM을 앓고 있는 고양이의 치료
- [0062] 15살된 거세한 잡종 수컷 톰캣(tomcat)(모: 페르시아(Persian), 부: 유러피언 쇼트 헤어(European short hair), 체중 6kg)이 2008년 3월 동물 병원으로 왔다. 동물은 혼수상태였으며, 움직일 수 없었다. 심혈관계 검사 결과, 빈맥(>180bpm)을 동반한 급성 순환 부전을 나타내었다. 심장초음파 검사 결과, 비후된 좌심실 벽 및 중격을 나타내었으며, 이것은 HCM을 가리킨다.
- [0063] 푸로세미드 1mg/kg을 즉시 정맥내 투여해서는 상태를 충분히 제어하지 못했다. 절망적인 상태였기 때문에, 이하의 조치가 고양이의 상태를 더욱 악화시킬지도 모른다는 예상/공포를 가지면서 피모벤단 1.25mg을 경구 복용시켰다.
- [0064] 매우 놀랍게도, 임상적 증상이 개선되었고, 수 시간내에 고양이가 회복되었다. 고양이가 급성 위기 전에 보통과는 달리 활발하지 않고 다음날 악화되는 경향을 주인이 관찰하였기 때문에, 수의사는 20 μ g/kg/일 용량의 피모벤단을 경구로 계속 치료하기로 결정하였다. 이러한 치료는 여전히 계속되고 있다. 더욱이, 초음파를 통해 입수한 데이터는 좌심실 충만 및 수축 기능의 상당한 회복을 입증하였다.
- [0065] 참고문헌

- [0066] Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical and pathologic correlates. J Vet Cardiol 2003;5:39-45.
- [0067] Kittleson MD, Meurs KM, Munro MJ, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy in Maine coon cats. Circulation 1999; 99:3172-3180.
- [0068] Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring hypertrophic cardiomyopathy in humans, cats, and dogs. Am J Cardiol 1993;72:944-951.
- [0069] Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the Main coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. Human Molecular Genetics 2005: 14:3587-3593.
- [0070] Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM, et al. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. Genomics 2007;90:261.
- [0071] Peterson EN, Mooise NS, Brown CA, et al. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. JVIM 1993; 7:183-189.
- [0072] Riesen SC, Kovacevic A, Lombard CW, et al. Prevalence of heart disease in symptomatic cats: an overview from 1998 to 2005. Schweizer Archiv fur Tierheilkunde 2007; 149:65-71.
- [0073] Rush JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Nov.1998; 28:1459-1479.
- [0074] Tilley LP, Weitz J. Pharmacologic and other forms of medical therapy in feline cardiac disease. Veterinary Clinics of North America May 1977; 7:415-420.