

【명세서】

발명의 명칭

콜레스테롤 합성 저해제로서 아토르바스타틴의 프로드럭{Prodrug of atorvastatin by cholesterol's synthesis inhibitors}

발명의 상세한 설명

기술 분야

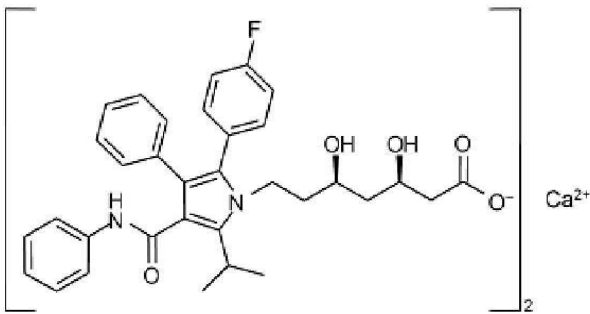
본 발명은 콜레스테롤 합성 저해제인 아토르바스타틴([R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)- β , δ -디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-(페닐아미노)카보닐]-1H-피롤-1-헵탄산)의 프로드럭 및 상기 화합물을 사용하여 고지혈증을 치료하는 방법을 개시한다.

배경 기술

아토르바스타틴은 콜레스테롤 생산을 감소시키는 물질로서, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A (HMG-CoA; 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)에서 메발로네이트로의 전환을 저해함으로써 콜레스테롤 생합성 과정을 초기적이고 속도 제한적으로 저해하는 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다 (문헌 [goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics 841 (MacMillan Publ. Co.: New York 7th ed. 1985] 참고).

이러한 콜레스테롤 생산의 감소는 LDL 수용체의 활성을 자극하고, 그 결과 혈류 중의 LDL 입자의 농도가 감소된다. 혈류 중의 LDL 농도의 감소는 관상동맥 질환의 위험을 감소시킬 수 있다 (J.A.M.A. 1984. 251, 351-74).

현재 아토르바스타틴은 칼슘염 형태로 리피톨(Lipitor; 등록상표)라는 상품명으로 시판되고 있으며, 상기 물질은 미국 등록특허 제5,273,996호에 효능 및 합성방법을 개시하고 있고, 일반식은 하기와 같다.



그러나, 아토르바스타틴은 주된 부작용, 즉 안전성 문제가 끊임없이 제기되고 있는데, 부작용으로는 근육장애는 근육통, 근력의 저하, 탈력감, 보행장애, 저림 등 근육이 굳어지는 증상으로서 단순한 CPK 상승이나 근육통에 그치지 않고 횡문근융해증에 이르는 예도 나타나고 있다.

이러한 부작용의 원인으로는 유비퀴논(CoQ)의 저하로서 유비퀴논은 ATP를 생산하는 산화적 인산화 경로의 일부를 형성하고 그 공급부족은 근세포의 기능을 억제하고 혈청 CPK의 상승을 초래하며, 진행하면 미오글로빈의 방출을 동반하는 세포붕괴를 일으키고, 직접 작용에 의해 CI 세포막투과성 장애를 만들기 때문인 것으로 밝혀졌다.

이 근육성은 용량 의존적으로 투여량이 많은 경우에 나타나 주의가 요구되며, 신기능 장애나 피브레이트계 제

제 및 니코틴산 제제등의 다른 고지혈증 치료제와 병용시 또는 사이클로스포린(면역억제제)과 병용 시 횡문근융해증의 발현 위험성이 높아진다.

아토르바스타틴의 부작용 기전을 살펴보면, 콜레스테롤의 생합성 과정 중 HMG-CoA 환원 효소를 억제함으로써 mevalonate의 합성을 억제하여 콜레스테롤의 혈중농도를 감소시키는 역할을 한다. 그러나, mevalonate는 콜레스테롤 뿐만 아니라 생체 내 필수 성분들을 생합성 하기 위한 기초 물질로 사용되고, 콜레스테롤 또한 생체 내 필수 성분이며, 호르몬 등을 생합성하기 위한 기초 물질이기 때문에 과다한 Mevalonate의 생성 억제는 여러 가지 부작용을 유발한다.

비록, 아토르바스타틴이 혈액의 콜레스테롤 수준을 조절하는 탁월한 치료제인 것은 분명하나, 콜레스테롤은 스테로이드 호르몬과 쓸개즙산 등의 전구물질로서 세포막에 없어서는 안 되는 성분이기 때문에 콜레스테롤 수준이 적정 수준 이하로 낮아지면 생체 필수 성분의 부족에 의한 부작용을 초래하게 된다.

따라서, 이러한 문제점을 근본적으로 해결하면서도 체내 불필요한 양의 콜레스테롤의 합성을 저해함으로써 콜레스테롤의 과다로 인해 유발되는 다양한 질병을 치료할 수 있다.

발명의 내용

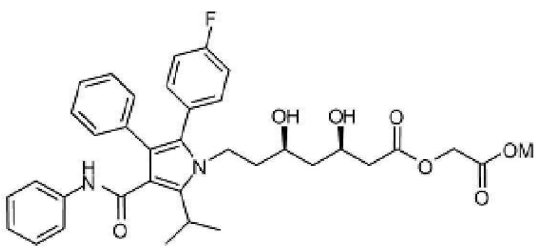
해결 하고자하는 과제

본 발명은 화학식 1로 표시되는 아토르바스타틴의 프로드럭을 통해 체내 분해효소에 의해 아토르바스타틴을 서서히 방출시킴으로서 초기의 집중적인 약물 농도를 완화시키고 혈중 농도 범위를 일정수준으로 유지할 수 있게 함으로서 아토르바스타틴의 생체 이용율을 향상시킬 뿐만 아니라 보다 효과적으로 콜레스테롤 수준을 조절할 수 있는 방법을 제공한다.

과제 해결수단

본 발명은 아토르바스타틴의 프로드럭 및 이의 약제학적 허용 가능한 염인 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 아토르바스타틴 전구체 및 이의 약제학적 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, M은 H 또는 금속 이온일 수 있으며, 바람직하게는 Na, K, Ca 일 수 있고, 특히 바람직하게는, 더욱 바람직하게는 Na 또는 K일 수 있으며, 특히 바람직하게는 K이다.

상기 화학식 1의 화합물은 체내 분해효소에 의해 아토르바스타틴으로 전환된다. 더욱 구체적으로, 화학식 1의 화합물은 체내에서 가수분해되어 아토르바스타틴과 아토르바스타틴 락톤의 2 종의 형태로 혈 중에 존재하게 되고, 아토르바스타틴 락톤은 다시 혈중에서 가수분해되어 아토르바스타틴으로 전환되어 최종적으로 모두 아토르바스타틴으로 전환된다. 이에 따라, 투여 초기에 존재하는 아토르바스타틴의 함량은 상대적으로 낮고, 투여 후 상당한 시간이 경과한 후에도 유효량의 아토르바스타틴 락톤의 가수분해로 인해 아토르바스타틴이 생성될 수 있으므로 소망하는 농도를 유지하면서도 약물의 지속성이 우수하다.

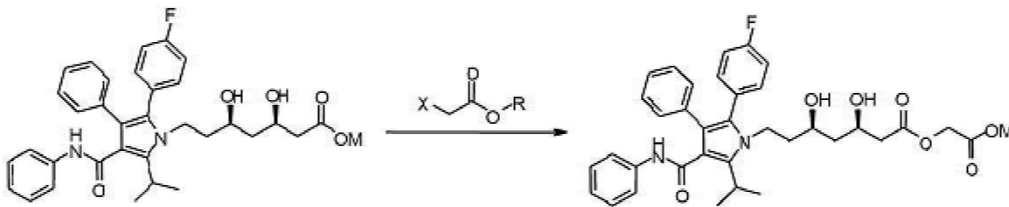
따라서, 아토르바스타틴을 직접 투여하는 경우에 비해 초기의 집중적인 약물 농도를 완화시키고 혈중 농도 범위

를 일정수준으로 유지할 수 있게 함으로서 아토르바스타틴의 생체 이용율을 크게 향상시킬 뿐만 아니라 보다 효과적으로 콜레스테롤 수준을 조절할 수 있다. 더욱이, 아토르바스타틴의 초기 고농도에 의해 유발될 수 있는 부작용을 현저하게 줄여줄 수 있으므로, 안전성 문제를 획기적으로 개선 할 수 있다. 그 결과, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 고지혈증 등과 같이, 콜레스테롤의 과다로 인해 유발될 수 있는 다양한 질병들의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은 특별히 제한되지 않으며, 공지된 방법에 따라 적절히 제조될 수 있다. 예를 들어, 하기 반응식 1과 같이 아토르바스타틴 금속염을 반응 불활성 용매에서 보호기와 이탈기를 가진 아세테이트와 반응시킴으로써 제조될 수 방법으로 제조될 수 있다.

여기서, “반응 불활성 용매” 또는 “불활성 용매”는 소망하는 생성물을 수득하는데 역으로 영향을 미치는 방식으로 출발물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 상호작용하지 않는 용매 또는 용매의 혼합물을 지칭한다. 특히 바람직한 용매로는 N,N-디메틸포름아마이드를 들 수 있다.

[반응식 1]



상기 반응식 1에서 M은 상기에서 정의된 바와 동일하고, X는 I, Br, Cl, 파라톨루엔설포닐, 메탄설포닐기 등의 이탈기이며, R은 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 등의 보호기이다.

이러한 반응을 위한 적합한 온도는 0 내지 80℃이며, 바람직하게는 실온이다. 이탈기와 보호기를 가진 아세테이트란 반응식 1에서 X, 즉 I, Br, Cl 등의 이탈기와 R, 즉 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 등의 보호기를 가진 아세테이트를 말하며, 바람직하게는 X는 I 또는 Br이며, 특히 바람직한 것은 Br이고, R은 테트라하이드로피라닐이다.

상기 방법들은 일부 예시이므로 기타 다양한 방법들이 가능할 수 있음은 물론이고, 이들은 모두 본 발명의 범주에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

본 발명은 또한, (a) 약리학적 유효량의 상기 화학식 1의 화합물 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합을 포함하는 것으로 구성된 약학적 조성물 및 약학적 제제를 제공한다.

본 발명의 약학적 조성물은 앞서 설명한 바와 같이 체내 분해효소에 의해 아토르바스타틴을 서서히 방출시킴으로써 초기의 집중적인 약물 농도를 완화시키고 혈중 농도 범위를 일정수준으로 유지할 수 있게 함으로서 아토르바스타틴의 생체 이용율을 향상시킬 뿐만 아니라 보다 효과적으로 콜레스테롤 수준을 조절할 수 있으므로, 바람직하게는 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 양성 전립선 비대증, 골다공증 및 알츠하이머로 이루어진 군에서 선택된 질병의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

또한, 본 발명은 약리학적 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포유동물에 투여함으로써, 고지혈증을 앓고 있는 포유동물에서 고지혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 사용된 용어 "약학적 제제 (pharmaceutical composition)"는 본 발명의 조성물과 희석제 또는 담체와 같은 다른 화학 성분들의 혼합물을 의미한다. 약학적 제제는 생물체내로 화합물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다양한 기술들이 존재하며, 여기에는 경구, 주사, 에어로졸, 비경구, 국소 투여 등이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 약제 조성물은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 메탄술포산, p-

톨루엔술폰산, 살리실산 등과 같은 산 화합물들을 반응시켜서 얻어질 수도 있다.

용어 "약리학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 투여되는 조성물의 양이 치료하는 장애의 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감하는 것을 의미한다. 따라서, 약리학적 유효량은, (1) 질환의 진행 속도를 역전시키거나 (2) 질환의 그 이상의 진행을 어느 정도 금지시키는 효과 및/또는 (3) 질환과 관련된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 경감(바람직하게는, 제거)하는 효과를 가지는 양을 의미한다.

용어 "담체(carrier)"는 세포 또는 조직내로의 부가를 용이하게 하는 화합물로 정의된다. 예를 들어, 디메틸 술폭사이드(DMSO)는 생물체의 세포 또는 조직내로의 많은 유기 화합물들의 투입을 용이하게 하는 통상 사용되는 담체이다.

용어 "희석제(diluent)"는 대상 조성물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 이를 용해시키게 되는 물에서 희석되는 화합물로 정의된다. 버퍼 용액에 용해되어 있는 염은 당해 분야에서 희석제로 사용된다. 통상 사용되는 버퍼 용액은 포스페이트 버퍼 식염수이며, 이는 인간 용액의 염 상태를 모방하고 있기 때문이다. 버퍼 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 버퍼 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형하는 일은 드물다.

용어 "약제학적으로 허용되는(physiologically acceptable)"은 조성물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 담체 또는 희석제로 정의된다.

여기에 사용된 화합물들은 인간 환자에게 그 자체로서, 또는 결합 요법에서와 같이 다른 활성 성분들과 함께 또는 적당한 담체나 부형제와 함께 혼합된 약제 조성물로서, 투여될 수 있다. 본 응용에서의 화합물의 제형 및 투여에 관한 기술은 "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition, 1990에서 확인할 수 있다.

(1) 투여 경로

적절한 투여 경로는, 예를 들어, 경구, 비강, 투과점막, 또는 장 투여 격막내, 직접 심실내, 복강내, 또는 안내 주사뿐만 아니라, 근육내, 피하, 정맥, 골수 주사를 포함한 비경구 전달을 포함한다.

또한, 예를 들어, 종종 침적 또는 서방성 제형으로, 충실성 종양에 직접적으로 주사하는 것에 의해, 전신 방식 보다는 국소 방식으로 화합물을 투여할 수도 있다. 또한, 약제를, 예를 들어, 항체로 코팅된 리포솜으로, 표적화 약제 전달계로서 투여할 수도 있다.

(2) 제형

본 발명의 약제 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당제-제조, 분말화, 에멀션화, 캡슐화, 트래핑과 또는 동결건조 과정들의 수단에 의해, 공지 방식으로 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제 조성물은, 약제학적으로 사용될 수 있는 제형으로의 활성 화합물의 처리를 용이하게 하는 부형제들 또는 보조제들을 포함하는 것으로 구성되어 있는 하나 또는 그 이상의 약리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제조될 수도 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 루트에 따라 좌우된다. 공지 기술들, 담체 및 부형제들 중의 어느 것이라도 적합하게, 그리고 당해 분야, 예를 들어, 앞서 설명한 Remington's Pharmaceutical Sciences에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.

주사를 위해서, 본 발명의 성분들은 액상 용액으로, 바람직하게는 Hank 용액, Ringer 용액, 또는 생리 식염수 버퍼와 같은 약리학적으로 맞는 버퍼로 제형될 수 있다. 점막 투과 투여를 위해서, 통과할 배리어에 적합한 비침투성제가 제형에 사용된다. 그러한 비침투성제들은 당업계에 일반적으로 공지되어 있다.

경구 투여를 위해서, 화합물들은 당업계에 공지된 약리학적으로 허용되는 담체들을 활성 화합물들과 조합함으로써 용이하게 제형될 수 있다. 이러한 담체들은 본 발명의 화합물들이 정제, 알약, 당제, 캡슐, 액체, 젤, 시

럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있도록 하여 준다. 경구 사용을 위한 약제 준비는 본 발명의 하나 또는 둘 이상의 화합물들과 하나 또는 둘 이상의 부형제를 혼합하고, 경우에 따라서는 이러한 혼합물을 분쇄하고, 필요하다면 적절한 보조제를 투과한 이후 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당체 코어를 얻을 수 있다. 적절한 부형제들은 락토스, 수크로즈, 만니톨, 또는 소르비톨과 같은 필러 옥수수 녹말, 밀 녹말, 쌀 녹말, 감자 녹말, 젤라틴, 검 트래거켄스, 메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸-셀룰로오즈, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오즈, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)와 같은 셀룰루오스계 물질 등이다. 필요하다면, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 우뭇가사리, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그것의 염 등의 디스인터그레이팅 에이전트가 첨가될 수도 있다.

당체 코어는 적절히 코팅하여 공급한다. 이러한 목적을 위해, 경우에 따라서는 아라비드 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 락커 용액, 및 적합한 유기용매 또는 용매 혼합물을 포함하기도 하는 농축 설탕 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 확인 또는 이들의 다른 조합을 특징지우기 위해 염료나 안료가 정제 또는 당체에 포함되기도 한다.

경구 투여에 사용될 수 있는 제약 준비물은, 젤라틴 및 글리콜 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 부드러운 밀봉 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴으로 만들어진 밀어 고정하는 캡슐을 포함할 수도 있다. 밀어 고정하는 캡슐은 락토오스와 같은 필러, 녹말과 같은 바인더, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 활제와의 혼합물로서, 활성 성분들을 포함할 수도 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물들은 지방산, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 용체에 용해 또는 분산될 수도 있다. 또한, 안정화제가 포함될 수도 있다. 경구 투여를 위한 모든 조제들은 그러한 투여에 적합한 함량으로 되어 있어야 한다.

협측 투여를 위해, 조성물들은 통상적인 방법에 따라 제형화된 정제 또는 마름모꼴 정제의 형태를 취할 수도 있다.

흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따른 사용 화합물들은 통상적으로, 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 사용하여, 가압 팩 또는 네블라이저(nebulisher)로부터 에어졸 분사 제공의 형태로 전달될 수도 있다. 흡입제 또는 취분기에서의 사용을 위해, 화합물과 락토오스 또는 녹말과 같은 적절한 분말의 분말상 혼합물을 포함하는, 예를 들어, 젤라틴과 같은 캡슐 및 카트리지가 제형화될 수도 있다.

화합물들은, 주사에 의해, 예를 들어, 큰 환약 주사나 연속적인 주입에 의해, 비경구 투입용으로 제형화될 수도 있다. 주사용 제형은, 예를 들어, 방부제를 부가한 앰플 또는 멀티-도스 용기로서 단위 용량 형태로 제공될 수도 있다. 조성물은 유성 또는 액상 비히클상의 현탁액, 용액, 에멀션과 같은 형태를 취할 수도 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형용 성분들을 포함할 수도 있다.

비경구 투여용 액체 제형들은 수용성 형태로 활성 화합물들의 액상 용액을 포함한다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 준비될 수도 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클에는, 참기름과 같은 지방산, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜 등이 있다. 액상 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 높이는 물질들, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오즈, 소르비톨, 또는 덱스트란 등을 포함할 수도 있다. 경우에 따라서는, 현탁액에 고농축 용액의 제조를 가능케 하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 성분들이나 안정화제가 포함될 수도 있다.

또한, 활성 성분은, 사용전에 멸균 무 발열물질의 물과 같은 적절한 비히클과 구성을 위해 분말의 형태일 수도 있다.

소수성 조성물용 제형 담체로는 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 수-혼화성 유기 고분자, 및 액상으로 이루어진 공용매계를 들 수 있다. 공용매계는 VPD 공용매계일 수도 있다. VPD는, 무수 에탄올에서 체적으로까지 만들어진, 벤질 알코올 3% w/v, 비극성 계면활성제 Polysorbate 80TM 85 w/v, 및 폴리에틸렌 글리콜 300 65% w/v의 용액이다. VPD 공용매계(VPD:D5W)는 수용액에서 5% 테스트로오즈로 1:1 희석된 VPD로 이루어져 있다. 이러한 공용매계는 소수성 화합물을 잘 용해시키고, 전신 투여시 저독성을 그 자체가 제공한다. 자연적으로, 공용매계의 비율은 그것의 용해도 및 독성 특성들을 저해하지 않으면서 상당히 변화될 수도 있다.

더욱이, 공용매 성분들의 확인은 변화될 수 있다: 예를 들어, 다른 저독성의 비극성 계면활성제가 Polysorbate 80TM 대신에 사용될 수 있다 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 변화될 수 있다 다른 생체적합성 고분자들이 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈과 같은 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있다 그리고 다른 당들과 다당체들이 텍스트로스를 대신할 수 있다.

또한, 소수성 약제 화합물용의 다른 전달계가 채용될 수도 있다. 리포솜과 에멀션은 소수성 약제용 전달 비히클의 공지 예들이다. 통상 더 높은 독성을 회생시킬지라도, 디메틸술폭사이드와 같은 임의의 유기 용매들이 채용될 수도 있다. 추가적으로, 치료 성분을 포함하고 있는 고상의 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스와 같은 서방계를 사용하여 화합물이 전달될 수도 있다. 다양한 서방 물질들이 개발되어있고 당업자에게 공지되어 있다. 서방 캡슐은 그것의 화합물 특성에 따라 2 또는 3 주에서 100 일까지 화합물을 방출할 수 있다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정을 위한 추가적인 전략이 채용될 수도 있다.

(3) 유효량

본 발명에서 사용에 적합한 약제 조성물에는, 활성 성분들이 그것의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되어 있는 조성물이 포함된다. 더욱 구체적으로, 치료적 유효량은 질환의 증상을 방지, 경감 또는 완화시키는 데 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료적 유효량의 결정은, 특히, 여기에 제공된 상세한 개시 내용 측면에서, 당업자의 능력 범위 내에 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

본 발명을 이하 실시예 및 실험예를 참조하여 상세히 설명하지만, 본 발명의 범주가 그것에 의해 한정되는 것은 아니다.

제조예 1: [R-(R*,R*)]-[2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노]카르보닐]-1H-피롤-헵탄산 칼륨

아토르바스타틴 락톤 100 g을 아세톤 1 L에 녹이고, 10.38 g의 수산화 칼륨을 물 100 mL에 녹여 1시간에 걸쳐 투입하였다. 반응액을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압증류하여 완전히 제거하고, 진공중류한 다음, 아세톤 500 mL로 현탁하고 고체를 여과하였다. 여과한 고체를 60°C에서 24시간 건조하여 95 g의 아토르바스타틴 칼륨을 얻었다.

실시예 1: [R-(R*,R*)]-[2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노]카르보닐]-1H-피롤-헵타노일옥시-아세트산 나트륨

제조예 1에서 얻은 [R-(R*,R*)]-[2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노]카르보닐]-1H-피롤-헵탄산 칼륨 50 g을 150 mL의 N,N-디메틸포름아마이드에 녹이고, 테트라하이드로피라닐 브로모아세테이트 36 g을 투입하여 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 여기에 물 500 mL와 에틸아세테이트 500 mL를 가하여 추출하고, 에틸아세테이트 층에 아세톤 700 mL와 물 700 mL를 넣고 완전히 용해시킨 후 pH를 7 ~ 7.1로 맞추고 아세톤을 감압증류하여 제거한 다음, 물층을 다시 에틸아세테이트와 헥산 = 1 : 1 혼합용매 500 mL로 2회 추출하였다. 물층을 감압증류하여 모두 날리고, 잔류물에 물 20 mL와 아세톤 50 mL를 투입하여 완전히 용해시킨 후 5°C에서 24 시간 교반하여 결정을 생성시켰고, 얻어진 고체를 여과한 다음 60°C에서 건조하여 표제 화합물 23 g을 얻었다.

실시예 2: [R-(R*,R*)]-[2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노]카르보닐]-1H-피롤-헵타노일옥시-아세트산 칼슘

실시예 1에서 얻은 [R-(R*,R*)]-[2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[페닐아미노]카르보닐]-1H-피롤-헵타노일옥시-아세트산 나트륨 15 g을 물 150 mL에 완전히 용해시키고, 칼슘아세테이트 6 g을 물 60 mL에 용해시켜 투입하였다. 반응액을 실온에서 2 시간 동안 교반시킨 다음, 0°C에서 2시간 더 교반하고 생성된 고체를 여과하였다. 얻어진 고체는 에틸아세테이트와 헥산 1 : 1 혼합용매로 재결

정하여 여과하고, 50°C에서 12 시간 감압건조하여 12 g의 표제 화합물을 얻었다. 그 결과는 13C NMR 분석 결과(도 5 참조) 및 Mass 스펙트럼(도 6 참조)에서 확인할 수 있다.

실험예 1: 실시예 2의 화합물의 가수분해 시험

SD 랫트(7-8주령, 250 g정도)의 혈액 5 mL를 순환식 증탕기에서 37°C로 유지하면서 실시예 3의 화합물의 시험액(4 mg의 실시예 3의 화합물을 아세트니트릴 1 mL에 녹인 용액)을 100 μ l 투입하고, 각 시간에 따라 400 μ l의 반응액을 취하여 600 μ l의 아세트니트릴로 희석하고 3000 RPM에서 원심분리기로 3 분간 분리시킨 다음, 아세트니트릴층을 취하여 HPLC로 분석하였다. 그 결과를 도 1에 나타내었다.

도 1을 참조하면, 본 발명에 따른 실시예 2의 화합물은 가수분해되어 아토르바스타틴과 아토르바스타틴 락톤의 2 종의 형태로 혈 중에 존재하게 되고, 아토르바스타틴 락톤은 다시 혈중에서 가수분해되어 아토르바스타틴으로 전환되어 최종적으로 모두 아토르바스타틴으로 전환되는 사이클을 보임을 알 수 있다. 도 2는 상기 과정에 따라 최종 아토르바스타틴으로 전환되는 데 걸리는 반감기를 나타낸다. 도 2를 참조하면, 본 발명에 따른 실시예 2 화합물의 반감기는 120 분이였다.

실험예 2: 약물 동역학 실험

본 발명의 실시예 2의 화합물과 시판 아토르바스타틴 칼슘(LipitorTM)의 약물동역학 시험을 각각 실시하였다.

SD rat(7-8주령, 250 g 정도)을 케타민/자일라진(ketamine/xylazine) 마취하에 꼬리정맥에 PE 튜브를 삽입하고, 조제한 약물을 10 mg/2 ml/kg 용량으로 경구투여 하였다. 약물 투여 직전 및 투여 후 15, 30, 45분, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 시간에 꼬리정맥으로부터 약 0.3 ml의 혈액을 채혈하고, 헤파린에 용해된 등장식염수를 보충하였다. 채혈한 혈액은 3000 rpm에서 30분간 원심분리한 후 혈장을 취하고 분석 전까지 -20°C에서 보관하였다.

혈장시료 100 μ l에 10 mM 인산칼륨 버퍼(pH 7.4), 내부 표준액 10 μ l를 첨가하고, 에틸아세테이트 800 μ l를 가하여 1분간 혼합한 후, 13,000 rpm에서 5분간 원심분리 하였다. 유기 용매층을 취하여 스피드 진공 시스템(speed vacuum system)으로 건조시킨 후 80 % 아세트니트릴 50 μ l에 재용해하여 LC-MS/MS에 주입하여 분석하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

PK parameter	P. O	
	아토르바스타틴 칼슘	실시예 2의 화합물
C _{max} (μ g/mL)	0.10 \pm 0.017	0.01 \pm 0.007
T _{max} (hr)	0.7 \pm 0.14	14 \pm 8.72
T _{1/2} (hr)	1.7 \pm 0.36	20.9
AUC	0.16 \pm 0.025	0.20

상기 표 1을 참조하면, 본 발명에 따른 실시예 2의 화합물은 아토르바스타틴 칼슘에 비해 혈중농도하곡선(AUC)가 25% 가량 높게 나타나 생체이용율이 매우 높다는 것을 확인하였다. 또한, 혈중 최고농도(C_{max})는 아토르바스타틴 칼슘에 비해 10 배 가량 낮게 나타나는 바, 초기 혈중 농도가 높지 않으므로 이로 인한 부작용을 최소화할 수 있음을 알 수 있다.

도 3 및 4에는 아토르바스타틴 칼슘과 실시예 2의 화합물 각각의 약물동역학 실험 결과가 각각 도시되어 있

다. 이들 도면을 참조하면, 아토르바스타틴 칼슘은 투여와 동시에 대부분이 흡수되어 10 시간 가까이 혈중에서 고농도를 보여주고, 특히 초기 4시간 동안에는 0.1 ~ 0.01의 극히 고농도를 보여주고 있으며, 12 시간 이후에는 약물의 지속성이 현저히 감소하고 있음을 알 수 있다 (도 3 참조).

반면, 본 발명에 따른 실시예 2의 화합물은 투여하여 전환된 아토르바스타틴의 24 시간까지 혈중 농도가 시간에 따라 크게 변화하지 않고 대략 0.001 ~ 0.01의 농도로 유지되는 바(도 4 참조), 이러한 유효 농도량은 콜레스테롤의 생성을 저해하기에 가장 적절한 범위에 해당한다.

따라서, 본 발명에 따른 화합물을 투여하면 혈중 아토르바스타틴의 농도 차이가 거의 없이 소망하는 농도를 일정하게 장시간 유지될 수 있음을 알 수 있고, 이로 인해 초기 고농도에 의한 부작용을 현저하게 줄일 수 있을 것으로 예상된다.

산업이용 가능성

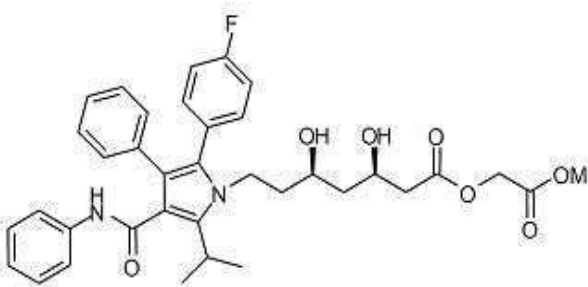
본 발명에 따른 화학식 1의 화합물들은 아토르바스타틴 칼슘을 직접 투여했을 때 초기 고농도에 의해 유발될 수 있는 부작용을 현저하게 줄여줄 수 있으므로, 아토르바스타틴의 안전성 문제를 획기적으로 개선할 수 있다. 따라서, 화학식 1의 화합물을 유효 물질로서 포함하는 약제 조성물은 고지혈증 등과 같이 콜레스테롤의 과다로 인해 유발될 수 있는 다양한 질병들의 예방 또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서, M은 Na, K, 및 Ca 으로 이루어진 군에서 선택되는 것이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

(a) 약리학적 유효량의 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제, 또는 이들의 조합을 포함하는 것으로 구성된 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 양성 전립선 비대증, 골다공증 및 알츠하이머로 이루어진 군에서 선택된 질병의 치료 및/또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

약리학적 유효량의 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 인간을 제외한 포유동물에 투여함으로써, 고지혈증을 앓고 있는 인간을 제외한 포유동물에서 고지혈증을 치료하는 방법.

도면의 간단한 설명

도 1은 실험예 1에 따라 실시예 2의 화합물을 랫트 혈액 중에서 효소에 의한 가수분해 시험 결과이다;

도 2는 도 1에 따른 가수분해 시험 결과를 로그함수로 전환하여 가수분해 반감기를 계산한 그래프이다;

도 3은 시판 아토르바스타틴 칼슘(Lipitor™)의 약물 동역학 시험 결과를 나타낸다;

도 4는 실험예 2에서 실시예 2의 화합물의 약물 동역학 시험 결과를 나타낸다;

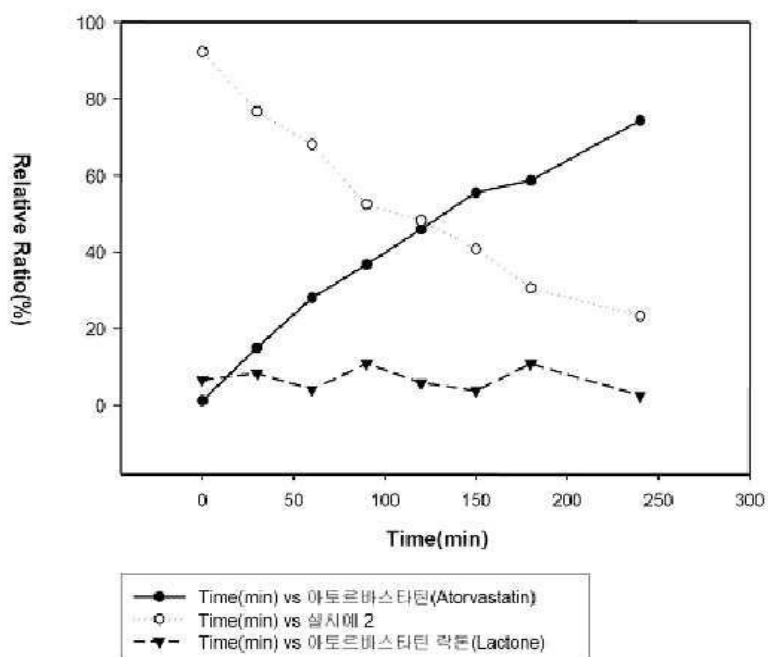
도 5는 실시예 2의 화합물의 ¹³C NMR 분석 결과이다;

도 6은 실시예 2의 화합물의 Mass 스펙트럼이다.

도면

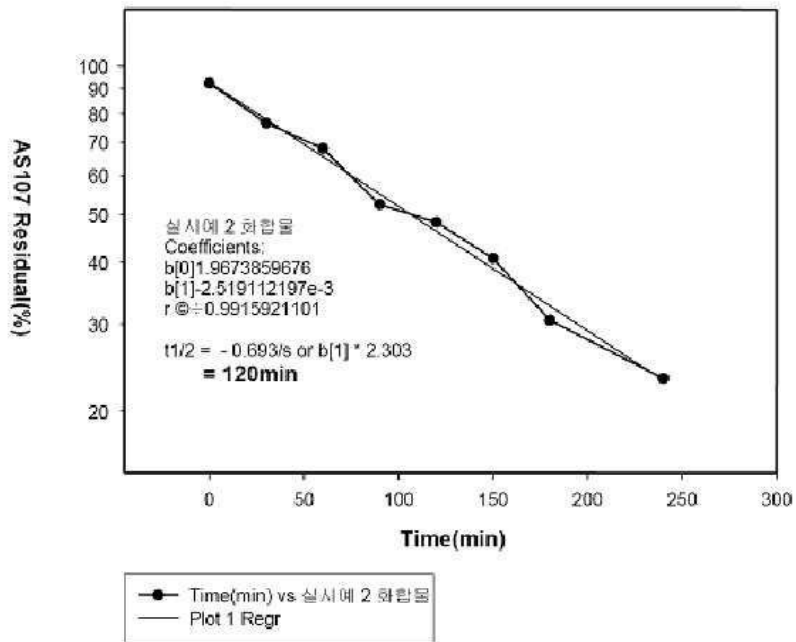
도면1

실시예 2 화합물의 Enzyme Hydrolysis Test Result

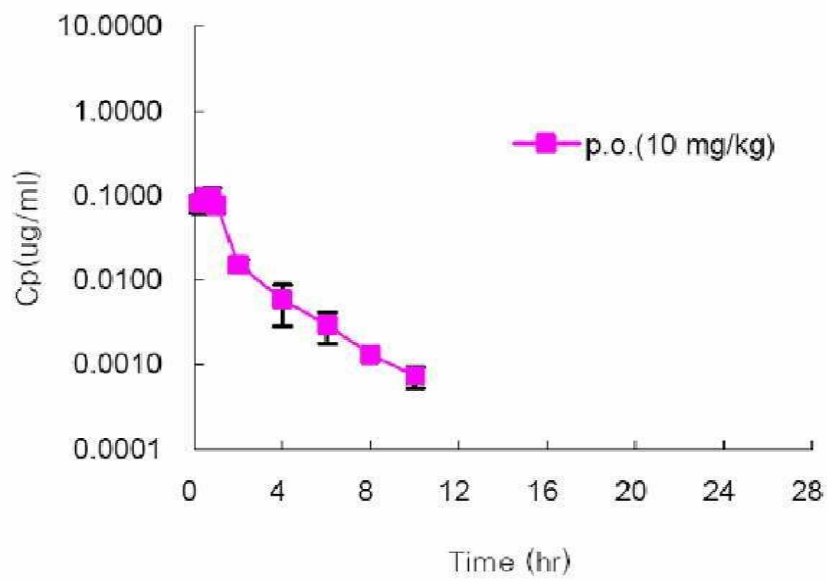


도면2

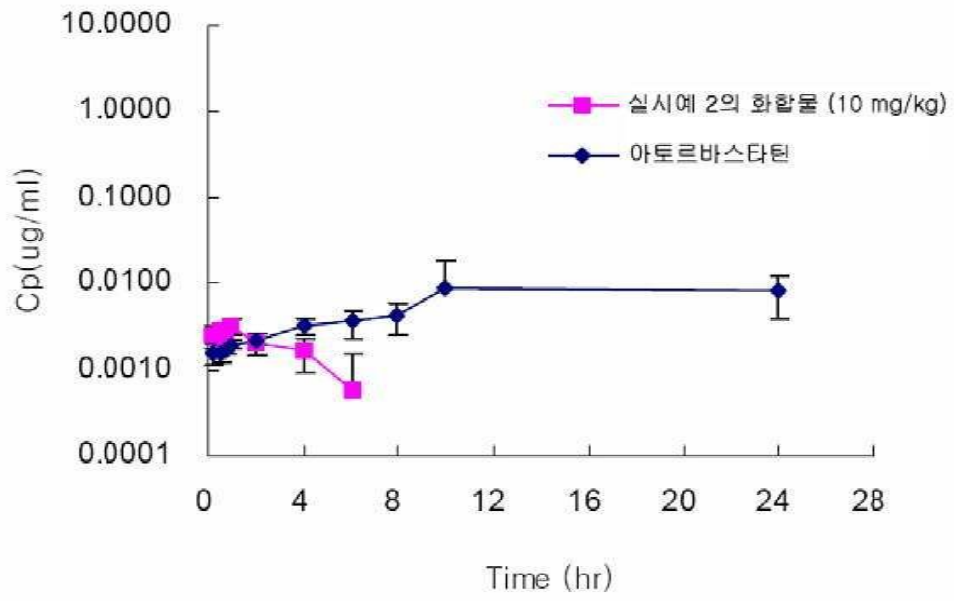
실시에 2 화합물의 Enzyme Hydrolysis Half Life



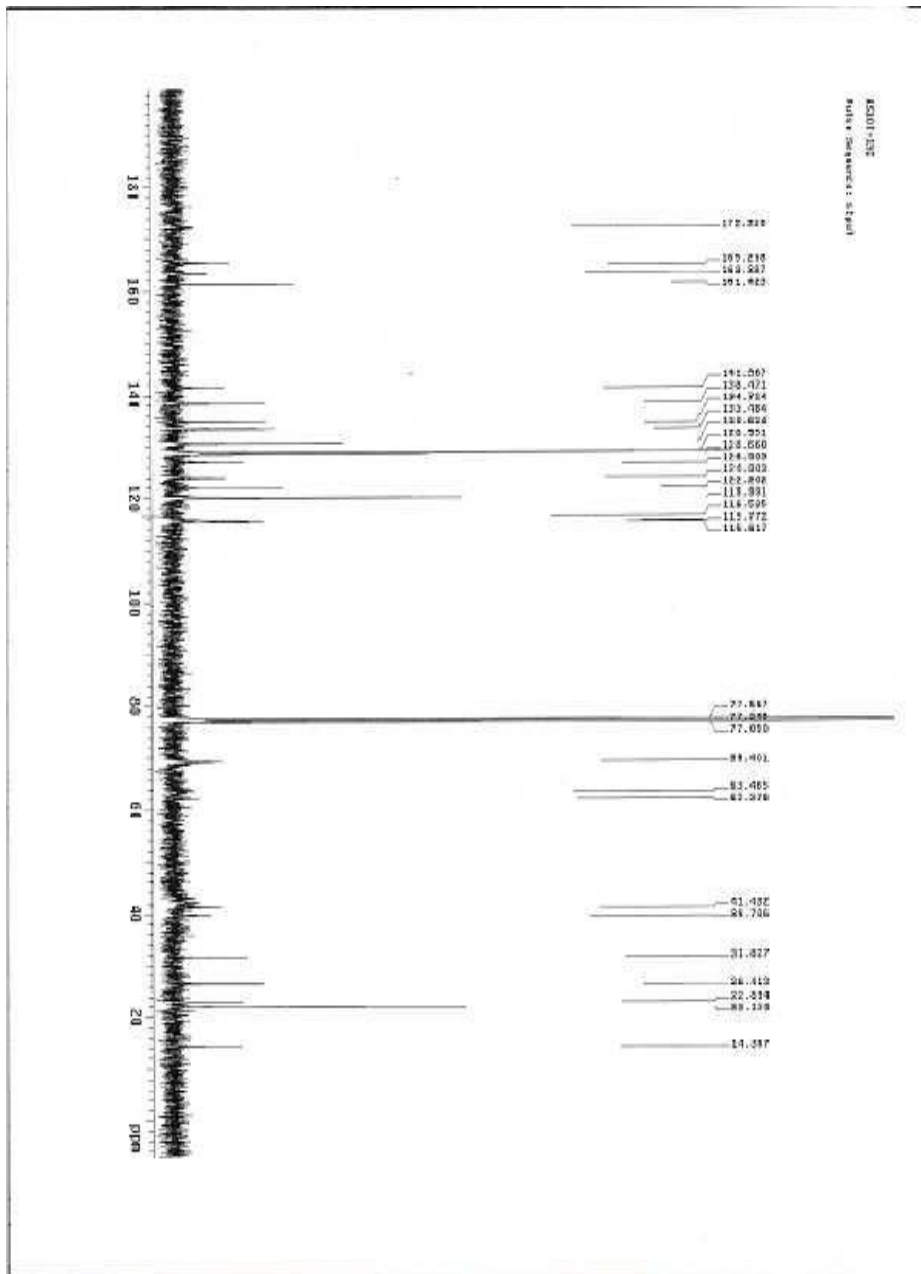
도면3



도면4



도면5



도면6

Display Report - All Windows Selected Analysis

Analysis Name: AS107_000000 **Instrument:** LC-MSD-Trap-SL **Print Date:** 4/18/2007 3:51:17 PM
Method: AS70418A.M **Operator:** admin **Acq. Date:** 4/18/2007 3:22:22 PM
Sample Name: AS107
Analysis Info: Gemini C18 150*4.6mm 4um

Acquisition Parameters

Flow Range Mode	Std/Normal	Trap Drive	48.7	Scan Begin	50 m/z
Ion Polarity	Positive	Octopole RF Amplitude	100.0 Vpp	Scan End	900 m/z
Ion Source Type	ESI	Capillary Exit	-113.5 Volt	Averages	5 Spectra
Dry Temp (Set)	350 °C	Solvent	-40.0 Volt	Max. Accu Time	20000 us
Nebulzer (Set)	45.00 psi	Oct 1 DC	-12.00 Volt	ICC Target	300000
Dry Gas (Set)	8.00 L/min	Oct 2 DC	-1.70 Volt	Charge Control	on

