

## 신규 합성 $K_{ATP}$ 통로 개방제인 KR-31281, KR-31282 및 KR-31299의 흰쥐 적출 허혈 심장 및 비마취 흰쥐에 대한 심장보호 및 혈압강하 작용

이선숙<sup>a</sup> · 윤여표<sup>a</sup> · 신화섭<sup>b</sup>

충북대학교 약대학<sup>a</sup>, 한국화학연구소 스크리닝 안전성 센터<sup>b</sup>

## Cardioprotective and Antihypertensive Effects of KR-31281, KR-31282 and KR-31299, Newly Synthesized $K_{ATP}$ Openers, in Conscious Rats and Isolated Ischemic Rat Hearts

Sun-Sook Lee<sup>a</sup>, Yeo-Pyo Yun<sup>a</sup>, and Hwa-Sup Shin<sup>b</sup>

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Chongju 360-763, Korea<sup>a</sup>,

Screening & Toxicology Center, Korea Research Institute

of Chemical Technology, Taedeogdang, Taejeon 305-606, Korea<sup>b</sup>

Cardiac and antihypertensive effects of BMS-180448, a cardiac-selective ATP-sensitive potassium channel opener, and its newly synthesized derivatives KR-31281, KR-31282 and KR-31299 were evaluated in isolated perfused rat hearts (25 min global ischemia/30 min reperfusion) and conscious rats. Three new compounds (10  $\mu$ M) induced positive inotropism as evidenced by increased LVDP (left ventricular developed pressure) and RPP (Rate-Pressure Product) in nonischemic rat heart. KR-31299 increased CF (coronary flow) and HR (heart rate) but the other two had no effects. KR-31282, KR-31281 and KR-31299 had a tendency to increase reperfusion LVDP and RPP compared with vehicle, while the latter two significantly reduced reperfusion EDP with a tendency to increase TTC (time to contracture). All three KR-compounds had very weak effects on MBP and HR in conscious rats. These results indicate that KR-31281 and KR-31299 may have some cardioprotective effects, although weaker than BMS-180448, and their mode of action different from that of BMS-180448, despite the similarity in major structural moiety. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7(1): 33~39)

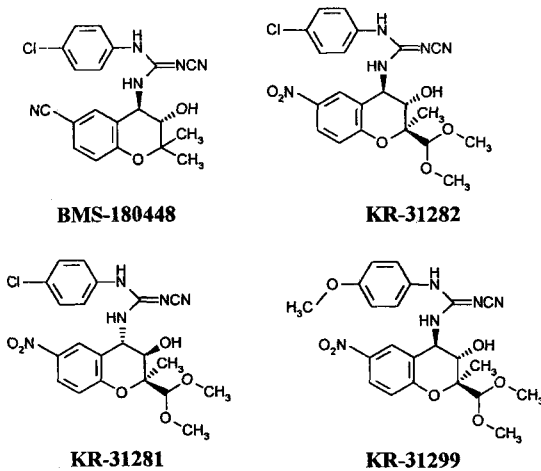
□ Keywords – BMS-180448, KR-31281, KR-31282, KR-31299, Myocardial ischemia/reperfusion, Cardioprotection, Rat

ATP 의존성 칼륨 통로( $K_{ATP}$ )에 대한 조절 작용이 있는 물질은 의학적으로 유용한 약물로 개발될 가능성이 큰 것으로 알려져 있다.<sup>1,3)</sup> 이들 계열 약물은 지난 수년간 이온 통로 조절제 연구 분야에서 가장 많은 연구가 진행되었다.  $K_{ATP}$  차단 작용을 갖고 있는 sulfonylurea 계열 약물은 인슐린 비의존성 당뇨병의 효과적인 치료제로서 잘 알려져 있다.

칼륨 통로 조절제에 대한 최근 연구는  $K_{ATP}$  개방제에 집중되어 있으며 이 연구는 혈관 평활근에 대한 강한 이완작용과 혈압강하작용을 보이는 벤조피란계  $K_{ATP}$  개방제인 racemic mixture인 cromakalim과 이의

활성 (-)optical isomer인 lemakalim의 발견과 작용 기전이 밝혀짐에 따라 본격화 되었다.<sup>4)</sup>  $K_{ATP}$  개방제는 세포막을 과분극시키고 전위차의존성 칼슘 통로와 세포내 칼슘 유리를 차단함으로써 세포내 칼슘 농도를 감소시켜 평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 이들 계열 약물은 원래 말초 혈관 확장 작용으로 인해 주된 임상용도는 고혈압의 치료인 것으로 생각되었다.

최근에는 심근에 존재하는  $K_{ATP}$ 가 허혈 동안에 활성화되어 세포내 ATP를 보존하는데 기여하는 작용기전이 밝혀짐에 따라 허혈성 심장 질환치료제로서의 개발 가능성이 제기되었다.<sup>6-8)</sup> 이에 따라 다양한 구조



**Fig. 1. Chemical structure of BMS-31299, KR-31281, KR-31282 and KR-31299.**

를 갖는  $K_{ATP}$  개방제가 많은 연구 기관에 의해 합성되어 여러 실험모델을 이용하여 심장보호작용이 있음이 보고되고 있다. Cromakalim과 같은 제 1 세대  $K_{ATP}$  개방제들은 다양한 종류의 세포에 존재하는  $K_{ATP}$ 에 비선택적으로 작용하는 특성을 갖고 있어 심장순환계 질환이나 비순환계 질환 치료제로서의 임상적 유용성을 최대한 발휘하기 위해서는 특정 조직에 선택성을 나타내는  $K_{ATP}$  개방제를 개발할 필요가 있다.<sup>9)</sup> 심장에 선택성을 보이는  $K_{ATP}$  개방제로서 최근 많은 연구가 수행되어 임상시험중에 있는 물질로서 미국 Bristol Myers Squibb사의 BMS-180448는 새로운 허혈성 심장 질환 치료제로서 개발될 가능성이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>10)</sup> 본 연구에서는 BMS-180448의 유도체로서 새로이 합성된 수종의 화합물에 대하여 (화학 구조식은 Fig. 1에 도시하였음) 혈압 강하작용과 심장보호작용에 대한 선택성을 연구하고자 BMS-180448과 비교 검토하였다.

## 실험방법

### 실험재료

#### (1) 사용약물

BMS-180448, KR-31281, KR-31282 그리고 KR-31299는 한국화학연구소에서 합성한 것을 사용하였다. Sodium pentobarbital은 한림제약으로부터, Krebs-Henseleit bicarbonate buffer 제조에 사용된 시약은 Sigma(미국)와 덕산약품으로부터 최고 순품을 구입

하였다. 실험에 소요된 기타 유기 용매들은 특급 시약을 사용하였다.

#### (2) 실험동물

본 실험에 사용된 웅성 Sprague Dawley (SD) rat은 한국화학연구소 GLP시설하의 실험동물 육종실에서 분양받아 일정온도 ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) 및 습도 (55-60%)가 유지되고 명암 주기가 12시간 단위로 조절되는 동물실에서 고행사료(삼양)와 식수를 무제한 공급하여 사육하였으며 S.D. rat은 체중이 300-450 g에 도달할때 실험에 사용하였다.

#### (3) 사용기기

Langendorff Apparatus (H. S. E., Germany), Electromagnetic flowmeter (Narco Bio-System, U.S.A.), Plugsys bridge amplifier (H.S.E., Germany), Isotec pressure transducer (H.S.E., Germany), Linearcorder mark 8 WR 3500 (Graphtec, Japan), Rodent ventilator (Ugobasile 7025, Italy), Physiograph (HSE WR 3310, Germany; Modular 8000, Modular Instruments Inc., USA), Illuminator (Dolan-Jenner Industries, Inc., USA), Biowindow Hemodynamic Program (Modular Instruments Inc., USA) 등을 사용하였다.

### 흰쥐 심장 적출 및 perfusion

흰쥐를 Sodium pentobarbital (50 mg/kg i.p.)로 마취시킨후 heparin (1000 U/kg i.v.)을 투여하고 Grover 등<sup>10-13)</sup>의 방법에 따라 심장을 적출하였다. 즉, 기관에 cannula (PE 240)를 삽입하고 rodent ventilator를 이용해 인공호흡시키며 in situ 상태에서 대동맥 cannula를 대동맥에 삽입하고 역행성 관류하여 심장을 적출해 Langendorff Apparatus에 재빨리 매달고 심장에 붙어 있는 불필요한 조직을 제거하고 정압 관류 (75 mm Hg)하에서 산소로 포화된  $37^\circ\text{C}$ 의 생리액으로 관류하였다. 에탄올과 증류수 혼합액 (1:1 v/v)으로 채운 고무 풍선 (latex balloon)을 매달은 금속 cannula를 폐정맥을 통해 좌심실에 삽입시키고 풍선에 전달되는 좌심실압을 isovolumetric하게 측정하기 위해 pressure transducer에 연결하였다. 심장을 15분간 안정화되도록 한후 LVEDP (left ventricular end diastolic pressure)를 10 mmHg로 주고 이 풍선 부피를 전 실험 기간 동안 유지시켰다. 생리액은 Modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (조성 <mmol/L>: 116 NaCl, 4.7 KCl, 1.1 MgSO<sub>4</sub>, 1.17 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.9 NaHCO<sub>3</sub>, 2.52 CaCl<sub>2</sub>, 8.32 Glucose, 2.0 Pyruvate)를 사용하였으며 온도는  $37^\circ\text{C}$ 를 유지시켜 주고 실험을 진행하는 동안 계속 95% O<sub>2</sub>와

5% CO<sub>2</sub>의 혼합가스를 통해주어 pH를 7.4로 하였다

### 측정 parameters

심장 수축 기능과 심박동수 (HR, heart rate) 및 관상 혈류 (CF, coronary flow)를 허혈전과 허혈후 또는 약물 투여후 측정하여 심장기능 및 관상혈관기능을 평가하였다.<sup>10-13)</sup> 심장 수축 기능을 평가하는 parameter인 좌심실 발생압 (LVDP, left ventricular developed pressure)은 좌심실 최대 수축기압 (LVP, left ventricular peak systolic pressure)과 이완기말 좌심실압 (LVEDP, left ventricular end diastolic pressure), LVDP (left ventricular developing pressure)의 차이로부터 산출하였다. Working heart와 달리 cardiac output을 측정할 수 없는 Langendorff heart에서 간접적으로 심장의 기능 (cardiac performance)을 알아보는 중요한 parameter인 double product RPP (rate-pressure product)는 Watts의 방법에<sup>14)</sup> 따라 HR에 LVDP를 곱하여 계산하였다. 총 관상혈류량은 aortic cannula 위에 고정된 coronary flow probe (직경: 1.0 mm)를 이용하여 electromagnetic flowmeter로 측정하였다. Plugsys bridge amplifier를 통해 처리된 모든 신호를 Linear corder로 기록하였다. 심장의 온도는 심장을 실험 전 기간에 걸쳐 심장을 37°C의 생리액에 담금으로써 일정하게 유지하였다. 안정화 후 심장은 vehicle (0.05% dimethylsulfoxide [DMSO]) 또는 BMS-180448 (1, 3, 10 µM) 및 KR-31282, KR-31282, KR-31299 (10 µM)로 각각 10 분간 관류시켰다. 약물 관류 직전 및 관류후에 각 parameter를 측정하였다.

### Global ischemia 및 reperfusion

약물 관류 10분 후 관류액 공급을 완전히 차단하여 25분간 global ischemia를 유발하였으며 계속해서 30분간 관류액을 완전히 재관류하였다. Global ischemia 기간 동안에 추가로 측정한 parameter는 TTC (time to the onset of contracture)로서 global ischemia 기간 동안에 LVEDP가 처음 5 mmHg 증가가 관찰될 때 까지의 시간으로 정의하였다. 또한 30분간 재관류한 후에도 동일한 parameter를 측정하였다.

### 비마취 rat에 대한 혈압 강하작용 평가

흰쥐를 ketamine hydrochloride (125 mg/kg, i.p.)로 마취 시킨다음 polyethylene tubing 50 (PE<sub>50</sub>)을 PE<sub>10</sub>에 연결한 catheter에 heparinized saline 용액을 채워서 대퇴 동맥에 각각 cannulation 하였다. Catheter의 다른쪽

끝은 피하를 따라 목뒤로 뽑아낸 후 고정하였다. 동물을 혈압 측정용 cage에서 안정시킨 후 다음날 대퇴 동맥에 cannulation한 catheter를 Isotec pressure transducer에 연결하여 Physiograph (Linearcorder WR 3310, Hugo Sachs)로 혈압 및 심박동수를 측정하였다. 혈압이 안정된 것을 확인한 후 시험 물질을 용량별로 경구 투여한 후 일정시간 간격으로 혈압 및 심박동수를 측정하였다.

### 실험약물

BMS-180448, KR-31282, KR-31282 및 KR-31299 (한국화학연구소에서 합성), Heparin (녹십자), sodium pentobarbital (한림제약)과 기타 독산약품 또는 Sigma사에서 구입한 생리액 조제용 시약 및 유기용매 등을 사용하였으며 모든 시료는 실험당일 100% DMSO에 녹여 10<sup>-3</sup> M Stock solution을 만들어 modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer로 연속 희석하여 사용하였고 (최종 DMSO 농도는 0.05%) Heparin과 sodium pentobarbital은 0.9% Saline으로 희석하였으며 생리액은 탈이온수로 조제하였다.

### 통계처리

모든 data는 mean ± S.E.M. (standard error of the mean)으로 나타냈다. 통계적 유의성 검정은 ANOVA와 Bonferroni t-test를 이용하여 분석하였으며 통계학적 유의성은 p<0.05 수준에서 판정하였다. INSTAT statistical package를 이용하였다.

## 실험결과

### 적출 흰쥐 심장에 대한 약리 효과

심장의 수축 기능과 심박동수 및 관상혈류에 대한 BMS-180448 및 KR-compound의 작용과 항허혈성 심장보호작용을 적출 흰쥐 심장을 이용하여 비교하였다. 심장 수축 기능에 대한 결과는 Table 1에 나타내었다. Vehicle 처치군에서 재관류후의 LVDP가 유의성있게 감소하여 심장의 수축 기능의 회복이 매우 약한 것을 알 수 있으며 이는 본 실험에 사용된 조건하에서 ischemia/reperfusion에 의한 심근의 손상이 현저한 것을 입증한다. 또한 Vehicle군에서 Heart rate가 유의성 있게 감소하여 서맥현상을 나타내었다.

BMS-180448 투여군에서는 재관류후 LVDP가 10 µM 농도에서 vehicle군과 비교해 유의성 있게 향상되었으며 심박동수의 경우에도 1, 3, 10 µM 농도 모

**Table 1. Effect of BMS-180448 and KR-compounds on cardiac function and coronary flow before and after global ischemia**

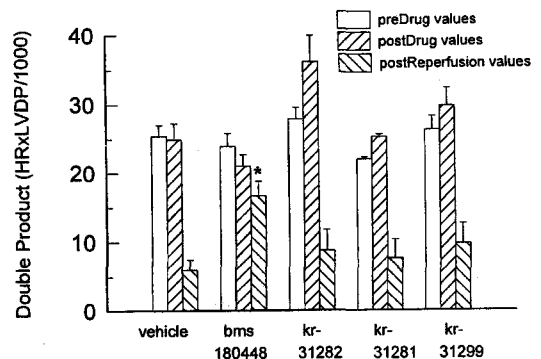
	Before Ischemia		30 min after Reperfusion		n
	pre Drug	post Drug	reperfusion		
<b>LVDP (mmHg)</b>					
Vehicle (0.04% DMSO)		94.8±8.3	23.8±5.2		6
BMS-180448 (μM)	1	89.3±9.9	89.5±4.4	23.3±3.2	3
	3	100.5±4.8	88.7±5.6	18.3±6.6	7
	10	93.2±7.9	81.6±7.4	64.6±6.5**	5
KR-31282 (μM)	10	110.8±7.0	148.5±8.6 <sup>†</sup>	37.5±13.4	4
KR-31281 (μM)	10	90.2±2.8	109.5±4.4	35.3±13.4	4
KR-31299 (μM)	10	105.4±6.7	113.7±5.8	43.9±12.9	5
<b>Heart rate (beats/min)</b>					
Vehicle (0.04% DMSO)		261.6±3.1	222.9±25.5		6
BMS-180448 (μM)	1	284.3±19.8	287.6±21.3	255.0±13.2*	3
	3	272.1±9.2	269.3±9.4	255.0±11.6*	7
	10	256.8±3.1	258.4±3.9	254.4±13.9*	5
KR-31282 (μM)	10	252.0±9.3	242.0±13.4	220.0±23.8	4
KR-31281 (μM)	10	243.0±6.9	231.0±6.6	218.0±5.9	4
KR-31299 (μM)	10	256.0±7.6	263.0±5.0	202.0±27.5	5
<b>Coronary Flow (ml/min)</b>					
Vehicle (0.04% DMSO)		17.1±2.4	11.9±2.9		6
BMS-180448 (μM)	1	18.5±2.3	21.7±0.7 <sup>†</sup>	14.7±1.6	3
	3	18.5±1.0	22.1±1.6 <sup>†</sup>	12.8±1.2	7
	10	15.5±1.2	19.9±2.3 <sup>†</sup>	11.2±2.5	5
KR-31282 (μM)	10	21.6±3.2	21.4±2.1	13.7±3.8	4
KR-31281 (μM)	10	29.1±2.1	30.5±1.7	16.4±1.5	4
KR-31299 (μM)	10	21.7±1.8	25.4±2.3 <sup>†</sup>	15.7±12.6	5

LVDP, left ventricular developed pressure. All values are mean±SEM.

\*Significantly different from its respective vehicle group value (\*p<0.05, \*\*p<0.01)

<sup>†</sup>Significantly different from its respective predrug value (†p<0.05).

두에서 유의성 있게 회복되었다. BMS-180448은 사용된 어느 농도에서도 non-ischemic 심근에 대한 유의성 있는 negative inotropic 효과를 나타내지 않았다. BMS-180448은 사용된 3 농도에서 vehicle군의 경우와 비교해 non-ischemic 심근에 대해 약간의 관상혈관 이완작용을 보여 관상혈류를 약간 증가시켰으나 재관류 후에는 vehicle군과 비교해 차이가 없었으며 약물 투여전에 비해 유의성있게 감소하였다. BMS-180448처치시 심박동수와 LVDP를 같이 고려하여 심장의 수축기능을 더 잘 반영하는 double Product parameter가 vehicle군과 비교해 재관류후 유의성 있게 증가해 심장보호 작용이 있음을 알 수 있었다 (Fig. 2). 항허혈작용 (심장보호작용)을 나타내는 parameter인 EDP가 vehicle군에서는 허혈시와 재관류시 각각 48.5±5.5 및 61±5.5 mmHg였으나 BMS-180448 (10 μM) 투여시 각각 7.8±3.1 및 20.0±6.3으로 유의성 있게 감소되었으며 TTC도 22.5 min에서 29.8 min으로 증



**Fig. 2. Effects of BMS-180448 and KR-compounds (10 μM) on cardiac contractility after 30 min reperfusion (n=4-5). \*p<0.05 compared to respective vehicle values.**

가되어 유의성 있는 심장보호작용을 나타냄을 알 수 있었다 (Fig. 3).

Table 1에 나타낸 바와 같이 새로이 합성된 BMS-180448의 유도체 중에서 KR-31282는 10 μM 농도에서 nonischemic 심장에 대해 LVDP가 증가하여 유의성있는 positive inotropism 작용을 나타내었으나 KR-31281과 KR-31299는 약한 작용을 나타내었다. KR-31281과 KR-31282의 경우 재관류시의 LVDP가 vehicle군과 비교시 약간 증가하였으며 KR-31299의 경우 유의성 있게 증가시켰다. KR-31282와 KR-31281의 경우 non-ischemic 심장에 대해 심박동수 감소 경

향이 있었으며 KR-31299는 심박동수를 약간 증가시키는 경향이 있었다. Double product에 대한 작용은 세 유도체 모두 non-ischemic 심장에서 증가하는 경향을 보여 positive inotropism이 있는 것을 시사하였으며 LVDP를 증가시킨 KR-31282의 경우 가장 작용이 컸다 (Fig. 2). 세 유도체의 경우 재관류시의 double product가 vehicle군과 비교해 유의성은 없었으나 약

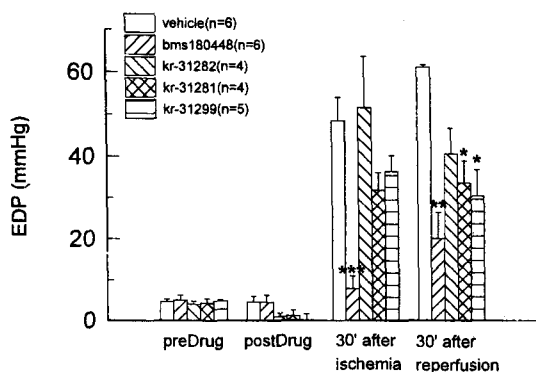


Fig. 3. Effects of BMS-180448 and KR-compounds (10 μM) on EDP 30 min after ischemia and 30 min after reperfusion. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 compared to respective vehicle values.

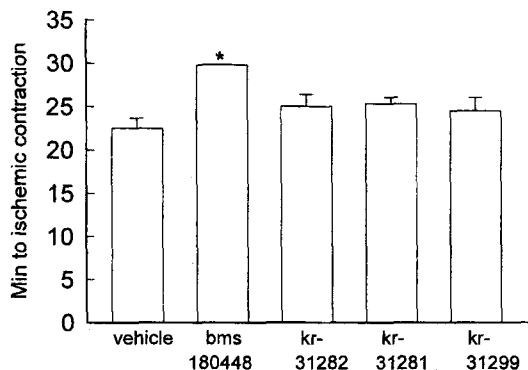


Fig. 4. Increase in time to contracture during 30 min global ischemia. Time to contracture was defined as time during global ischemia in which the first 5 mmHg increase in left ventricular end-diastolic pressure was observed (n=4~5). \*p<0.05 compared to respective vehicle values.

Table II. Effects of oral administration of BMS-180448 and KR-compounds (10 mg/kg) on mean arterial pressure and heart rate in conscious rats

Compounds	Time (min)								n
	Baseline	10	20	30	60	90	120	240	
<i>MAP (% changes)</i>									
BMS-180448	105 (5.2)	6.4 (1.4)	6.0 (0.6)	4.0 (1.7)	-0.8 (3.6)	-1.2 (3.3)	-3.4 (3.1)	-8.1 (1.1)	3
KR-31282	95 (1.2)	3.0 (2.0)	-0.2 (1.9)	-0.3 (1.6)	-3.4 (2.1)	-4.0 (0.9)	-4.1 (2.2)	-2.8 (2.1)	5
KR-31281	99 (2.9)	-1.3 (0.3)	-1.8 (1.3)	-2.5 (1.0)	-4.6 (1.7)	-5.8 (3.7)	-6.4 (3.8)	-1.5 (1.7)	4
KR-31299	100 (3.3)	0.0 (0.8)	-2.1 (2.0)	1.6 (0.9)	3.4 (3.1)	1.7 (3.0)	0.3 (1.1)	-1.9 (1.4)	4
<i>Heart rate (% changes)</i>									
BMS-180448	330 (20.0)	5.4 (2.8)	6.5 (3.7)	6.5 (3.7)	3.1 (1.9)	4.0 (2.0)	2.9 (1.6)	3.4 (5.1)	3
KR-31282	316 (5.1)	0.7 (1.2)	-2.5 (1.5)	-3.1 (2.0)	-5.7 (2.3)	-7.5 (1.5)	-7.6 (2.1)	-5.0 (2.1)	5
KR-31281	330 (4.1)	-4.5 (1.4)	-3.0 (1.2)	-4.5 (1.4)	-4.5 (0.9)	-6.8 (2.6)	-8.4 (1.5)	-4.6 (3.6)	4
KR-31299	335 (8.7)	-0.7 (1.4)	-2.3 (0.8)	-1.5 (0.9)	-1.6 (1.9)	-1.4 (3.6)	0.9 (2.9)	-4.5 (0.9)	4

Data are expressed as mean and (SEM). MAP, mean arterial pressure.

간씩 증가시키는 경향을 나타내었다 (Fig. 2). 세 유도체 모두 BMS-180448과 달리 재관류시의 심박동수에 대한 작용이 없어 vehicle군의 경우처럼 심박동수가 현저히 감소되어 나타났다. KR-31282와 KR-31281은 관상혈류에 대한 작용이 없었으나 KR-31299는 관상혈류를 증가시켰다 (Table 1). 심장보호 작용을 나타내는 parameter인 재관류시의 EDP에 대한 작용은 KR-31281과 KR-31299의 경우 각각  $33.5 \pm 5.3$  mmHg,  $30.3 \pm 6.4$  mmHg로서 vehicle군의  $61 \pm 5.5$  mmHg와 비교해 유의성 있게 감소하여 심장보호작용이 있음을 시사하였다 (Fig. 3). 그러나 BMS-180448과 비교해서는 약하게 나타났다. KR-31282는 유의성 있게 재관류 EDP를 감소시키지 않았다. 또다른 parameter인 TTC에 대해서는 세 유도체 모두 약간 증가시키는 경향을 보였으나 유의성에는 미치지 않았다 (Fig. 4).

#### Conscious rat의 혈압 및 심박동수에 대한 작용

BMS-180448, KR-31281, KR-31282와 KR-31299에 대한 혈압 및 심박동수에 대한 작용은 Table 2에 나타내었다. 네 화합물 모두 10 mg/kg 용량을 비마취 흰쥐에 경구투여 하였을 때 혈압 및 심박동수에 대해 유의성 있는 작용을 나타내지 않았다.

## 고 찰

본 연구에서는 현재 급성 심근허혈의 치료제로서 개발 중에 있는  $K_{ATP}$  개방제인 BMS-180448과 새로이 합성된 수종의 유도체의 항허혈작용(심장보호작용)과 혈압강하작용을 흰쥐의 적출 심장을 이용한 허혈 심근 손상 모델과 비마취 흰쥐에서 비교 평가하였다. 심근에 존재하는  $K_{ATP}$ 의 개방이 ischemic preconditioning이란 현상에 의해 나타나는 심장보호작용에 적어도 일부 관련되어 있는 것으로 알려져 내인성 허혈 심근 보호 기전으로 작용하는 것으로 보고되었다.<sup>15)</sup> 따라서  $K_{ATP}$ 를 약리학적으로 조절할 수 있는 개방제를 이용한 심장보호제 개발 연구는 흥미로운 연구 분야로 인식되었고  $K_{ATP}$ 는 chemical preconditioning agent로서 작용할 수 있다는 가설하에 많은 연구가 이루어지고 있다.<sup>16)</sup> 다양한 실험 모델에서 연구가 많이 수행된 화합물은 cromakalim, aprikalim, pinacidil 및 bimakalim 등으로서 이들은 모두 심장보호작용과 혈관완작용을 동시에 갖고 있어 현저한 혈압강하 작용과 coronary steal 현상으로 인해 심장보호제로 사용되기에는 오히려 부작용이 수반되어 심장에 선택적인

$K_{ATP}$  개방제의 개발이 필요하다.<sup>17)</sup> 본 연구에 비교 목적으로 사용된 BMS-180448은 미국 Bristol-Myers Squibb사에 의해 심장보호제로 개발 중에 있는  $K_{ATP}$  개방제로서 본 연구 결과에서도 확인되었듯이 측정된 모든 parameter에서 심장보호 작용을 나타내며 동일 용량에서 혈압강하작용이 거의 없는 것으로 보고되었다.<sup>10)</sup> 새로이 합성된 KR-31281과 KR-31299의 경우 BMS-180448 보다는 약하지만 심장보호작용이 있고 혈압 강하작용이 없거나 약한 것으로 사료된다. 그러나 이들이 BMS의 유도체이나 이와는 달리 non-ischemic 심장에서 positive inotropism을 나타내  $K_{ATP}$  개방제의 경우에 있어서 일반적으로 약한 negative inotropic 효과를 나타내는 사실과 상반되어 BMS-180448과는 다른 약리작용을 갖고 있는 것으로 사료된다.<sup>13)</sup> KR-31299는 BMS와 같이 관상혈류 증가 작용을 나타냈으나 대부분의  $K_{ATP}$  개방제의 경우처럼 이 화합물의 심장보호작용에 크게 관련성이 없는 것으로 보인다. 심장선택성을 보이는  $K_{ATP}$  개방제로서 선두 주자인 BMS-180448의 약효를 최적화하기 위해 구조 활성 상관성 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

#### 적출 심장에 대한 ischemia-reperfusion 실험

1) Non-ischemic 흰쥐 적출 심장에서 KR-31282, KR-31281과 KR-31299 모두 LVDP와 double product를 증가시켜 positive inotropism이 있음을 알수 있었으며 KR-31282와 KR-31281은 HR을 감소시키고 KR-31299는 HR을 증가시키는 경향을 보였다. KR-31299는 관상혈류를 증가시켰으나 다른 두 유도체는 이에 대한 작용이 없었다. BMS-180448은 LVDP와 double product를 약간 감소시키는 작용을 나타내었으며 HR에는 큰 영향이 없었고 관상혈류를 증가시키는 작용을 보였다.

2) KR-31282, KR-31281과 KR-31299는 재관류 LVDP와 double product를 약간 증가시키는 경향이 있었으나 BMS-180448의 증가작용보다는 약했다.

3) KR-31281과 KR-31299는 재관류시의 EDP에 대해 vehicle군과 비교해 유의성있게 감소시켰으며 TTC를 증가시키는 경향을 보여 심장보호작용이 있음을 시사하였다.

#### 비마취 흰쥐의 혈압 및 심박동수에 대한 작용

네 화합물 모두 10 mg/kg 용량을 비마취 흰쥐에 경구투여 하였을 때 혈압 및 심박동수에 대한 유의성있는 작용을 나타내지 않았다.

이상의 결과를 종합해 볼 때 KR-31281과 KR-31299는 BMS-180448과 달리 심장보호작용과 positive inotropic 작용을 동시에 나타냄을 알 수 있었으며 이는 BMS-180448과 동일한 모핵을 갖고 있지만 functional group의 변경을 통해 약리 특성이 달리 나타날 수 있음을 시사하였다.

### 감사의 말씀

본 연구에 사용된 KR-31281, KR-31282, KR-31299와 BMS-180448은 한국화학연구소 유성은 박사 연구팀에 의해 합성, 공급되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

1. Cook NS. The pharmacology of potassium channels and their therapeutic applications. *Trends Pharmacol. Sci.* 1988; 9: 21-28.
2. Quast U, and Cook NS. Moving together: K<sup>+</sup> channel openers and ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; 10: 431-435.
3. Gopalakrishnan M, Janis RA, and Triggle DJ. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels: pharmacological properties, regulation, and therapeutic potential. *Drug Dev. Res.* 1993; 28: 95-127.
4. Evans JM, and Stemp G. The discovery of cromakalim. *Chem. Britain.* 1991; 27: 439-442.
5. Quast U. Do the K<sup>+</sup> channel openers relax smooth muscle by opening K<sup>+</sup> channels? *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14: 332-337.
6. Cole WC. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in cardiac ischemia: An endogenous mechanism for protection of the heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7: 527-537.
7. Grover GJ. Protective effects of ATP sensitive potassium channel openers in models of myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 778-782.
8. Opie LH. Modulation of ischemia by regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7: 507-513.
9. Atwal KS. Pharmacology and structure-activity relationships for K<sub>ATP</sub> modulators: tissue-selective K<sub>ATP</sub> openers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24(Suppl. 4) S12-S17.
10. Grover GJ, McCullough JR, D'Alonzo AJ, Sargent CA, and Atwal KS. Cardioprotective profile of the cardiac-selective ATP-sensitive potassium channel opener BMS-180448. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 40-50.
11. Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS, and Slep P. The protective effects cromakalim and pinacidil on reperfusion function and infarct size in isolated perfused rats hearts and anesthetized dogs. *Cardiovascular. Drugs and Therapy.* 1990; 4: 465-474.
12. Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS, and Slep P. Pharmacologic profile of cromakalim in the treatment of myocardial ischemia in isolated rat hearts and anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16: 853-864.
13. Grover GJ, Dzwonczyk S, and Slep PG. Reduction of ischemic damage in isolated rat hearts by the potassium channel opener RP 53891. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 191: 11-19.
14. Watts J, and Maiorano L. Effects of diltiazem upon globally ischemic rat hearts. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 138: 335-341.
15. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Cir. Res.* 1992; 70: 223-233.
16. Escande D, Cavero I. K<sup>+</sup> channel openers and natural cardioprotection. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 23: 269.
17. Sakamoto S, Liang C, Stone CK, Hood WB. Effects of pinacidil on myocardial blood flow and infarct size after acute left anterior descending coronary artery occlusion and reperfusion in awake dogs with and without a coexisting left circumflex coronary artery stenosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1989; 14: 747-755.