

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 5월 23일 (23.05.2019) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2019/098632 A1

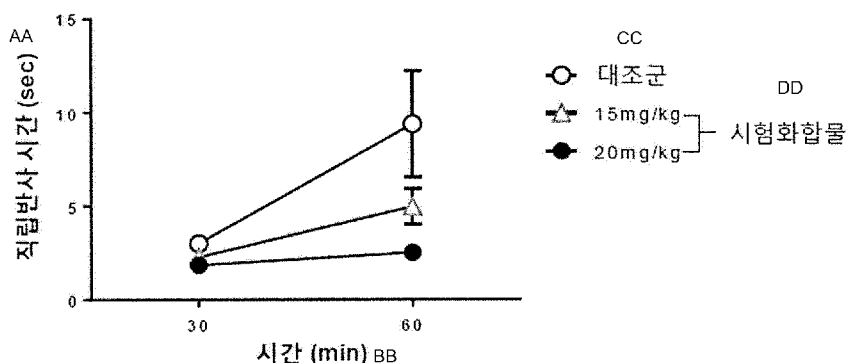
- (51) 국제특허분류: A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01) SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/013767 (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) 국제출원일: 2018년 11월 13일 (13.11.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2017-0151241 2017년 11월 14일 (14.11.2017) KR
- (71) 출원인: 에스케이바이오팜 주식회사 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [KR/KR]: 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 신혜원 (SHIN, Hye Won): 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR). 김지혜 (KIM, Ji Hye): 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: USE OF CARBAMATE COMPOUND FOR PREVENTING, ALLEVIATING OR TREATING MYOTONIA

(54) 발명의 명칭: 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도



AA ... Righting reflex time (sec)
BB ... Time (min)
CC ... Control group
DD ... Test compound

(57) Abstract: The present invention relates to a use of a carbamate compound represented by chemical formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate or a hydrate thereof for preventing, alleviating or treating myotonia.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 용도에 관한 것이다.

WO 2019/098632 A1

명세서

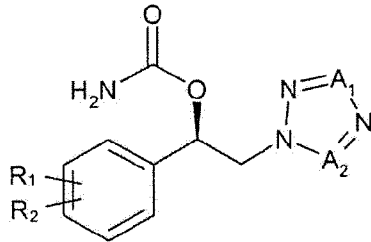
발명의 명칭: 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 근긴장증(myotonia)의 예방, 경감 또는 치료용 용도에 관한 것이다:

- [2] [화학식 1]

- [3]



- [4] 상기 화학식 1에서 R₁, R₂, A₁ 및 A₂는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

배경기술

- [5] 근긴장증(근육긴장증, myotonia)은 근육이 수축한 다음에 이완되지 않는 상태를 말하며, 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy), 선천성 근육긴장증(myotonia congenita), 선천성 이상근육긴장증(paramyotonia congenita)과 같은 상염색체 우성의 유전성 질환에서 나타난다.
- [6] 근육긴장퇴행위축은 약 10만명에 5명 꼴로 발생하는 질환으로, 성인의 유전성 근긴장증에서 가장 많이 나타나는 질환이다. 근육긴장퇴행위축은 근긴장성 이영양증 또는 스타이너트병(Steinert's disease)으로 불리기도 하며 근긴장 증상을 보이다가 근위축이나 근력 저하로 진행되는 형태를 보인다. 제19번 염색체 장완에 원인 유전자의 반복(triplet repeat)으로 인해 발생하며, 근육 위축은 원위부(distal muscle)를 중심으로 나타나 일반적으로 상지(upper limb)의 신전근(extensor)에 장애를 보이거나 안면근의 위축 증상이 나타난다. 근육긴장퇴행위축에는 두 가지 타입, DM 타입 1과 DM 타입 2가 존재하며 각 유전자의 변이는 염소 이온 통로-1(chloride channel-1, CLCN1)의 정상 발현에 영향을 미친다. 골격근 세포에서 비정상적인 염소 이온 흐름 및 세포 내 염소 이온의 불충분한 농도는 근긴장증을 초래한다.
- [7] 선천성 근육긴장증은 희귀 질환으로 상염색체 우성이나 열성으로 유전되며 가족력을 보인다. 운동시 수의근의 경련성이 증가하여 근육 이완에 시간이 걸리는 특징을 보인다. 근긴장의 증가와 함께 근육 비대 현상이 나타나기도 하며, 근이완 상의 문제로 인해 안면 및 안구, 혀 근육 등으로 이상 증상이 확대될 경우 언어장애를 유발하기도 한다. 선천성 근육긴장증은 베커병(Becker's

disease)과 톰슨병(Thomsen's disease)의 두 가지 타입으로 나눌 수 있다. 두 질환 모두 염소 이온 통로-1을 발현하는 유전자(CLCN1)의 변이에 의해 나타나며 130개 이상의 다양한 변이가 나타날 수 있어 표현되는 양상도 다양하게 나타난다. 염소 이온 통로-1의 이상은 상기 근육긴장위축증에서 설명한 바와 같이 근긴장증을 초래할 수 있다. 선천성 근육긴장증에서 나타나는 근긴장증은 임신부에서 더 자주 발생한다.

- [8] 선천성 이상근육긴장증은 전압 의존성 나트륨 이온 통로 1.4(voltage-gated sodium channel 1.4)를 발현하는 유전자(SCN4)의 변이로 인해 나타난다. 이러한 변이는 채널이 적절하게 비활성화 되는 것을 저해함으로써 수의운동 후에 자발적인 활동 전위(spontaneous action potential)를 발생시킨다. 주로 얼굴, 사지의 근육 긴장 증상이 유발된다. 근육 긴장 증상 외에 혈청 칼륨의 상승 시에 주기적인 사지근 마비가 발생한다.

- [9] 근긴장증에서 나타나는 근위축은 근초(sarcolemma)의 과흥분성으로 인해 나타나며 고통 및 일상생활의 운동성 지장을 초래한다. 이러한 근초의 과흥분성은 근세포의 활동 전위(action potential)의 과다 방출로 인해 발생한다. 심실성부정맥 치료제로도 사용되는 멕실레틴(mexiletine)은 현재 근긴장증 환자를 대상으로 임상시험 중에 있으며, 골격근의 1.4 타입의 전압 의존성 나트륨 이온 통로를 막아 근위축시 나타나는 활동 전위 방출을 억제함으로써 근육 이완을 유도한다. 멕실레틴은 또한 염소 이온 통로-1 변이(CLCN1 mutation)로 인해 나타나는 선천성 근육긴장증의 일시적인 근육 약화를 완화시킨다. 그러나 멕실레틴은 부작용 및 약효 반응성 부족으로 근긴장증 치료제로서 적용이 어려운 실정이다. 경구용 리도카인 유사체(lidocaine analogue)인 토카나이드(tocanide) 또한 근긴장증의 치료를 위해 사용되어 왔으나 심각한 부작용으로 인해 여러 나라에서 판매가 중단된 상태이다(M. De Bellis et al., 2017, Neuropharmacology, 113:206-216).

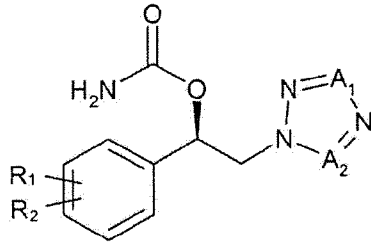
- [10] 현재까지 적절한 치료제가 부재한 상황에서 근긴장증 질환 치료를 위한 약물들이 개발 중에 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명은 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료를 위한 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [12] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공하고자 하는 것이다:
- [13] [화학식 1]

[14]

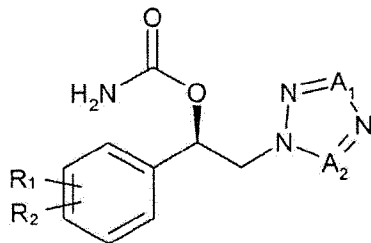
[15] 상기 화학식 1에서 R₁, R₂, A₁ 및 A₂는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

과제 해결 수단

[16] 본 발명은 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 약제를 제공한다:

[17] [화학식 1]

[18]



[19] 상기 화학식 1에서,

[20] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,[21] A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[22] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[23] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 치료 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료하는 방법을 제공한다.

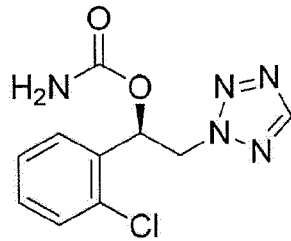
[24] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 용도를 제공한다.

[25] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.[26] 일 구체예에서, 할로-C₁-C₈ 알킬은 퍼플루오로알킬이다.

[27] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:

[28] [화학식 2]

[29]



[30] 상기 화학식 1 및 2의 카바메이트 화합물의 제조는 당업계에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지된 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1 화합물의 제조 방법은 국제공개특허 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 화학식 1 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[31] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료에 사용될 수 있다.

[32] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 근긴장증을 나타내는 질환은 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy, 근긴장성 이영양증, Steinert's disease); 베커병(Becker's disease)과 톰슨병(Thomsen's disease)을 포함하는 선천성 근육긴장증(myotonia congenita); 및 선천성 이상근육긴장증(paramyotonia congenita)으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 상기 근육긴장퇴행위축은 타입 1 또는 타입 2일 수 있다.

[33] 일 구체예에 따르면, 근긴장증은 산발성(sporadic) 병인이거나, 가족력을 가지는 유전성(familial) 병인일 수 있다. 또한 근긴장증은 염소 이온 통로-1을 발현하는 유전자(CLCN1) 또는 전압 의존성 나트륨 이온 통로 1.4를 발현하는 유전자(SCN4)의 이상으로 인하여 유발된 것일 수 있다. 또한 이 질환에서 근세포의 지속적인 흥분성 유지에 기인한 근세포의 과흥분성이 주요 기전 중 한가지로 연관되어 있다 (Kwiecinski et al., 1984, Muscle & nerve, 7(1):60-5 ; Lossin et al., 2008, Advances in Genetics, 63: 25-55). CLCN1 유전자 변이와 관련된 근긴장증 질환은 톰슨병, 베커병, 선천성 근긴장증, 전신근긴장증(generalized myotonia), 레비오르 근긴장증(myotonia levior)을 포함한다. SCN4A 유전자 변이와 관련된 질환은 선천성 이상근육긴장증, 칼륨 악화 근긴장증(potassium aggravated myotonia), 변동성 근긴장증(myotonic fluctuans), 영구성 근긴장증(myotonia permanens), 또는 아세타졸라마이드 반응성 근긴장증(acetazolamide responsive myotonia)을 포함한다.

[34] 근육긴장퇴행위축의 증상은 손, 발, 목, 또는 안면의 근육 약화에서 시작하여

심장을 포함하여 서서히 다른 근육으로 근육약화가 진행된다.

실행기능(executive function)의 문제 및 과다수면(hypersomnia) 증상이 나타날 수 있다.

- [35] 성인개시(adult-onset) 근긴장퇴행위축 타입 1의 경우 백내장, 근긴장, 당뇨병을 유발할 수 있다. 심각한 경우 특정 근육(윗눈꺼풀 올림근, 저작근, 목근육, 특정 팔다리 근육 등)에서 근육약화가 나타날 수 있다. 근육통과 피로는 흔하게 나타나는 증상이다. 청소년 근긴장퇴행위축 타입 1의 개시는 근육 약화 또는 근긴장의 증상을 가질 수 있다. 학습력 결핍 또는 사회적 행동에 어려움을 겪을 수 있으며 말하기 또는 청력에 장애를 가질 수 있다. 부정맥과 같은 심장 관련 증상을 보일 수 있으며, 이는 다른 증상을 동반하지 않을 수 있다. 청소년 근긴장퇴행위축 타입 2의 경우 타입 1 보다 증상이 약하게 나타난다. 선천성 근긴장퇴행위축 타입 1은 근긴장퇴행위축에서 가장 심각한 타입이다. 출생 때부터 심각한 근육약화와 근긴장 저하 증상을 보인다. 일부 유아에서 시력 저하 및 원시, 난시를 보인다. 지적 장애가 발생할 수 있으며, 성장함에 따라 학습과 행동 장애가 계속 발달될 수 있다. 또한 식이 장애에 의한 성장 결핍이 나타날 수 있으며, 위부전마비(gastroparesis)는 오심(nausea)과 같은 지속적인 소화기 증상을 초래할 수 있다. 선천성 근육긴장퇴행위축 질환은 근육약화로 인한 호흡기능 문제를 유발할 수 있다. 이는 해당 질환의 사망에 주요 원인이 된다. 선천성 근육긴장퇴행위축 질환은 이후 성인 개시 근육긴장퇴행위축으로 발달하여 심장관련 문제를 나타낼 수 있다. 근육긴장퇴행위축 타입 2는 근육 약화, 근육통, 근긴장, 백내장이며, 몇몇 환자에서는 이러한 증상들이 나타나지 않는다. 증상의 정도 및 증상의 종류는 환자 개인마다 다르게 나타난다. 심장 기능 이상은 타입 1보다 더 적은 빈도로 나타나나, 매우 드물게 심장 기능 이상으로 사망할 수 있다.
- [36] 선천성 근육긴장증은 특정 근섬유의 과활성에 반응하는 수의근(골격근) 이상 질환으로 경련 및 비정상적 근육경직과 근긴장을 유발한다. 증상은 환자가 불응기 이후 특정 근육을 사용할 때 발생하는 경향이 있다. 선천성 근육긴장증 환자는 대부분 수의근의비정상적인 비대증(hypertrophy)을 발달시킨다.
- [37] 선천성 이상근육긴장증은 골격근에 영향을 미치는 드문 비진행성 유전질환(non-progressive genetic disorder)이다. 주요 증상은 근육 경직과 근긴장으로 주로 안면, 목, 상지에 있는 근육에서 증상을 보이며, 호흡이나 연하운동과 관련된 근육 및 허리 근육에서도 증상이 나타날 수 있다. 근육위축은 보이지 않으며, 근육 비대증이 일부 나타난다. 근육 경직의 심각도는 개인마다 다르며, 일부 환자에서는 근긴장 시 통증이 동반된다.
- [38] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 신경세포의 흥분성 유지를 억제하는 능력을 통해 근긴장증 질환에 적용될 수 있다. 또한 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 근긴장증에 관련된 여러 증상들, 예를 들어, 근육 경직, 근육 긴장, 원위부 약화, 얼굴과 턱 근육의 약화, 삼키기 어려움, 눈꺼풀 처짐(안검 하수증),

목 근육의 약화, 팔과 다리 근육의 약화, 지속적인 근육통, 과다수면, 근육 소모, 연하장애, 호흡 부전, 불규칙한 심장 박동, 심장 근육 손상 등의 증상의 예방, 경감 또는 치료에 사용될 수 있다.

- [39] 상기 화학식 1의 화합물의 근긴장증에 대한 효능은 공지의 모델을 이용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1의 화합물의 효능은 특정 약물에 의해 유발된 근긴장증 모델에서 평가될 수 있다. 안트라센-9-카르복실산(9-AC)은 근세포의 염소 이온 통로-1을 차단함으로써 근긴장 상태를 유발할 수 있다. 실험 동물(랫트)에 일회 복강주사하여 근긴장 상태가 유도되며, 근긴장 상태는 직립반사 시간을 측정함으로써 평가될 수 있다. 직립반사는 동물의 몸이 이상 체위에서 정상체위로 복귀하려는 반사 행동으로, 9-AC 처리 시에 근육 긴장/이완의 이상으로 직립반사 행동에 문제가 나타나므로 이러한 근긴장증의 정도를 평가할 수 있다. 구체적으로 실험 동물을 뒤집었을 때 자세를 바로잡으며 실험 동물의 네 발이 정상적으로 착지하기까지 소요되는 시간(time of righting reflex, TRR)을 측정함으로써 근긴장 정도를 평가한다(Desaphy et al., 2013, *Neuropharmacology*, 65:21-27).
- [40] 상기 질환의 예방, 경감, 치료를 위한 화학식 1의 카바메이트 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 치료 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상기한 약리학적 효과, 즉 치료 효과를 달성하는데 충분한 양을 의미한다. 화학식 1 화합물의 치료적 유효량은 인간에게 투여 시 1일 1회 투여시 유리형 기준으로 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg 이다.
- [41] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여와 같이, 치료제의 투여에 사용되는 통상적인 방법으로 투여할 수 있다.
- [42] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 카바메이트 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다.
- [43] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트,

석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 설페이트 또는 헤미-설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.

[44] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 내피 투여, 국소 투여, 비내 투여, 질내 투여, 폐내 투여 및 직장내 투여 등으로 투여할 수 있다. 경구 투여시, 일 구체예에 따른 약제학적 조성물은 나정으로, 또는 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 경로는 치료 대상의 일반적인 조건 및 연령, 치료 조건의 성질 및 선택되는 활성 성분에 따라 달라질 수 있다

[45] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 한 번 또는 여러 번의 투여량으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루 1회 내지 4회로 나누어 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 화학식 1의 화합물을 유리형 기준으로 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg 포함할 수 있다.

[46] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 약제학적 조성물은 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제 또는 피부 패치의 형태로 투여될 수 있다. 또한 상기 약제학적 조성물은 포유동물 투여용, 더 바람직하게는 인간 투여용으로 제조될 수 있다.

[47] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며, 부형제, 항산화제, 완충액, 정균제, 분산제, 흡착제, 계면활성제, 결합제, 방부제, 붕해제, 감미제, 향미제, 활택제, 방출조절제, 습윤제, 안정화제, 현탁화제 및 유효제에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[48] 일 구체예에서, 적절한 부형제(filler)로는, 당(예컨대, 텍스트로스, 수크로스,

말토스 및 락토스), 전분(예컨대, 옥수수 전분), 당-알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 에리트리톨 및 자일리톨), 전분 가수분해물(starch hydrolysates)(예컨대, 텍스트린 및 말토텍스트린), 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체(예컨대, 미세결정질 셀룰로스) 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[49] 일 구체예에서, 적절한 결합제(binder)로는, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 검류, 수크로스, 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[50] 일 구체예에서, 적절한 방부제(preservative)로는, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알콜, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[51] 일 구체예에서, 적절한 붕해제(disintegrant)로는, 전분 글리콜레이트 소듐염(sodium starch glycolate), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스, 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[52] 일 구체예에서, 적절한 감미제로는 수크랄로스, 사카린, 소듐 또는 포타슘 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 포타슘 또는 소듐 시클라메이트, 만니톨, 프럭토스, 수크로스, 말토스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[53] 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 실리카, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 탈크 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[54] 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 장쇄 지방산 및 그 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 왁스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[55] 본 명세서에 사용된 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)" 및 "예방(prevention)"은 질병에 걸릴 가능성을 감소시키거나 가능성을 제거하는 것이다.

[56] 본 명세서에 사용된 용어 "경감시키다(alleviate)", "경감시키는(alleviating)" 및 "경감(alleviation)"은 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 완화시키는 것이다.

[57] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 제거하는 것이다.

[58] 본 명세서에 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 객체가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물(예컨대, 영장류(primates)(예를 들어, 사람), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 마우스 등), 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

[59] 본 명세서에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상의에 의해 모색되며, 치료될 질환 또는 장애의 징후를 경감시킴을 포함하는, 조직계, 동물 또는 사람에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

[60] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 특정 성분을 특정량으로 포함하는 생성물 및 특정량의 특정 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함한다.

발명의 효과

[61] 본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물은 근긴장증을 효율적으로 치료 및 예방할 수 있다. 상기 약제 및 약제학적 조성물은 근육세포 활동전위의 과활성(burst)을 완화할 뿐만 아니라 과활성의 개시를 억제할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[62] 도 1은 제조예에서 제조된 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(이하에서 "시험 화합물"이라 한다) 15mg/kg 및 20 mg/kg을 각각 랫트에 복강 주사한 뒤, 20분 후에 안트라센-9-카르복실산(9-AC)를 복강 주사하여 유도되는 근긴장 상태가 완화되는지 직립반사 시험을 통해 확인한 결과이다. 직립반사는 9-AC를 투여한 후, 30분과 1시간 뒤에 각각 측정되었다. 대조군은 시험 화합물 첨가 없이 30% PEG 300만을 투여하였다.

[63] 도 2는 시험 화합물 15mg/kg 또는 20mg/kg을 각각 투여한 20분 후에 9-AC를 투여하고, 30분이 지난 뒤에 측정된 직립반사 시간을 대조군과 비교, 확인한 결과이다.

[64] 도 3은 시험 화합물 15mg/kg 또는 20mg/kg을 각각 투여한 20분 후에 9-AC를 투여하고, 1시간이 지난 뒤에 측정된 직립반사 시간을 대조군과 비교, 확인한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[65] 이하에서 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 발명의 범위가 이들에 의해서 한정되는 것은 아니다.

[66]

[67] 제조예: 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르의 제조

[68] 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(시험 화합물)를 국제공개번호 WO 2010/150946호의 제조예 50에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[69]

[70] 실시예: 약물(9-AC) 처리에 의한 근긴장증 유발 모델을 이용한 실험

[71] 약물(9-AC) 처리에 의한 근긴장증 유발 실험동물 모델에서 직립반사를

이용하여 랫트의 근긴장 상태 측정 시, 직립반사 후 정상 자세로 돌아오는 시간이 지연됨이 보고되었다(Desaphy et al., 2013, Neuropharmacology, 65:21-27).

[72] 실험 모델은 Sprague-Dawley 랫트(350-400g, 10주령, 수컷 총 36마리)를 사용하였다(Orient Bio Inc.). 근긴장증 유발을 위해 사용한 약물 안트라센-9-카르복실산(9-AC)는 골격근세포의 염소 이온 통로-1를 저해하는 약물로 근세포의 과흥분을 유도한다. 상기 랫트에 대조군 (30% PEG300) 또는 시험 화합물을 용량별(15, 20 mg/kg)로 1회 복강투여 하였다. 시험 화합물은 30% PEG300 용액에 최종 투여량이 5 ml/kg이 되도록 희석하였다. 대조군 또는 시험 화합물 투여 20분 후, 6 mg/ml의 9-AC를 포함하는 0.3% NaHCO₃ 용액을 10 ml/kg 복강투여하였다. 9-AC 투여 후, 30분과 1시간이 경과한 때에 각각 직립반사 시험을 실시하여, 정상자세로 돌아오는 시간(time of righting reflex, TRR)을 측정하였다.

[73] 시험 화합물은 근긴장 상태가 유도된 후 30분과 1시간이 경과한 때에 직립반사 시험에서 대조군 대비 정상자세로 돌아오는 시간이 감소하는 결과를 보였다. 시간이 지남에 따라 대조군에서는 직립반사 시험에서 정상 자세로 돌아오는 시간이 증가하는 결과를 보였으나 시험 화합물을 처리한 군에서는 이러한 경향이 완화되는 결과를 나타냈다(도 1). 이러한 결과는 시험 화합물이 근긴장증을 완화시킬 수 있음을 증명한다. 시험 화합물의 용량에 따라 차등적인 시간 감소 결과를 보였으며, 30분과 1시간 모두에서 시험화합물 20mg/kg 용량은 대조군 대비 유의적인 시간 감소 효과를 나타냈다($P < 0.05$)(도 2, 도 3). 통계 분석은 일원배치분산분석(1-way ANOVA) 및 Tukey's 사후검정법(Tukey's multiple comparison's test)을 이용하였으며, 이상값(outlier)은 ROUT 이상치 분석 테스트 ($Q=1\%$)를 통해 제외되었다(30분 시험에서 대조군과 20mg/kg 처리군에서 각 1마리 제외; 1시간 시험에서 20mg/kg 처리 군에서 1마리 제외). 해당 결과는 3회의 반복실험으로 도출된 결과이다. 각 군 당 측정된 직립반사 시간의 구체적인 평균값은 아래 표 1과 같다.

[74] [표 1]

[75]

평균 직립반사 시간(TRR)	대조군	시험화합물 15mg/kg	시험화합물 20mg/kg
30분	3 ± 0.254 (n=8)	2.282 ± 0.304 (n=9)	1.85 ± 0.266 (n=8)
1시간	9.397 ± 2.834 (n=9)	4.978 ± 0.944 (n=9)	2.515 ± 0.328 (n=8)

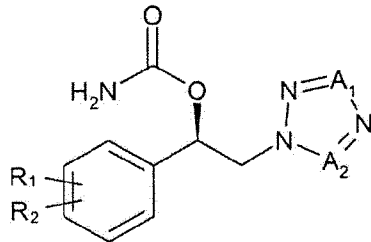
[76] 상기의 결과들로부터, 화학식 1 화합물(시험 화합물)이 근긴장증 질환에서 나타나는 근긴장을 완화하는 효능을 보여줌으로써, 근긴장증 질환의 예방 및

치료를 위한 약물로 사용될 수 있음이 확인되었다.

청구범위

- [청구항 1] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 약제:

[화학식 1]



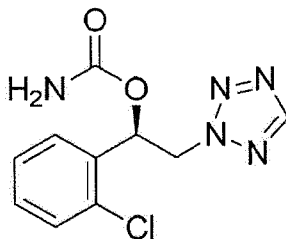
상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 2] 제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

- [청구항 3] 제1항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산(R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제:

[화학식 2]



- [청구항 4] 제1항에 있어서, 근긴장증을 나타내는 질환이 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy, 근긴장성 이영양증, Steinert's disease), 선천성 근육긴장증(myotonia congenita) 및 선천성 이상근육긴장증(paramyotonia congenita)으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약제.

- [청구항 5] 제1항에 있어서, 근긴장증이 산발성 병인인 것을 특징으로 하는 약제.

- [청구항 6] 제1항에 있어서, 근긴장증이 가족력을 가지는 유전성 병인인 것을 특징으로 하는 약제.

- [청구항 7] 제4항에 있어서, 근육긴장퇴행위축이 DM 타입 1 또는 DM 타입 2인 것을 특징으로 하는 약제.

- [청구항 8] 제4항에 있어서, 선천성 근육긴장증이 베커병(Becker's disease) 또는

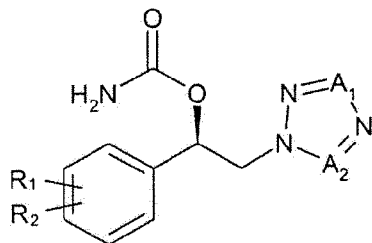
툼슨병(Thomsen's disease)인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물 투여용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제.

[청구항 10] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시, 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 11] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 추가로 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 1]



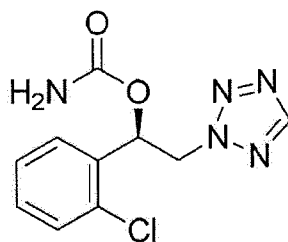
상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, 할로- C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 12] 제11항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

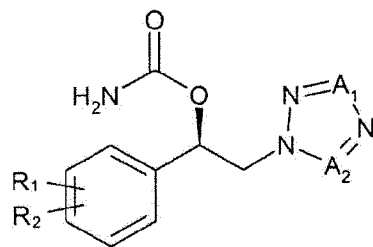
[청구항 13] 제11항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

[화학식 2]



[청구항 14] 제11항에 있어서, 근긴장증을 나타내는 질환이 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy, 근긴장성 이영양증, Steinert's disease), 선천성 근육긴장증 및 선천성 이상근육긴장증으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

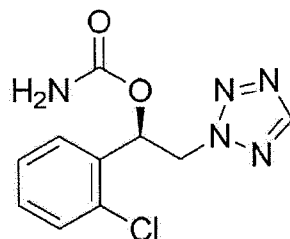
- [청구항 15] 제11항에 있어서, 근긴장증이 산발성 병인인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 16] 제11항에 있어서, 근긴장증이 가족력을 가지는 유전성 병인인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 17] 제14항에 있어서, 근육긴장퇴행위축이 DM 타입 1 또는 DM 타입 2인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 18] 제14항에 있어서, 선천성 근육긴장증이 베커병 또는 톰슨병인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 19] 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물 투여용으로 제조된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 20] 제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시, 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 21] 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 용도:
[화학식 1]



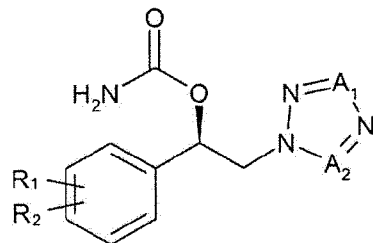
상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, 할로- C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 22] 제21항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 23] 제21항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 용도:
[화학식 2]



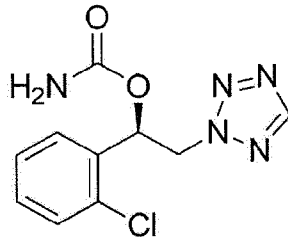
- [청구항 24] 제21항에 있어서, 근긴장증을 나타내는 질환이 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy, 근긴장성 이영양증, Steinert's disease), 선천성 근육긴장증(myotonia congenita) 및 선천성 이상근육긴장증(paramyotonia congenita)으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 25] 제21항에 있어서, 근긴장증이 산발성 병인인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 26] 제21항에 있어서, 근긴장증이 가족력을 가지는 유전성 병인인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 27] 제24항에 있어서, 근육긴장퇴행위축이 DM 타입 1 또는 DM 타입 2인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 28] 제24항에 있어서, 선천성 근육긴장증이 베커병(Becker's disease) 또는 톰슨병(Thomsen's disease)인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 29] 제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 포유 동물 투여용인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 30] 제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시, 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 31] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 근긴장증의 예방, 경감 또는 치료 방법: [화학식 1]



상기 화학식 1에서,

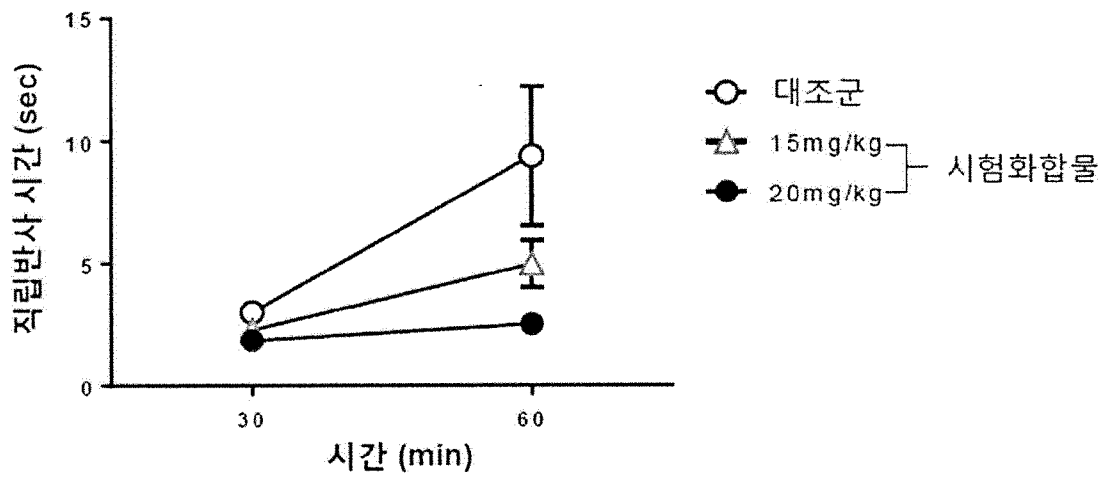
R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1 - C_8 알킬, 할로- C_1 - C_8 알킬, C_1 - C_8 티오알콕시 및 C_1 - C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 32] 제31항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 33] 제31항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산(R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 방법: [화학식 2]

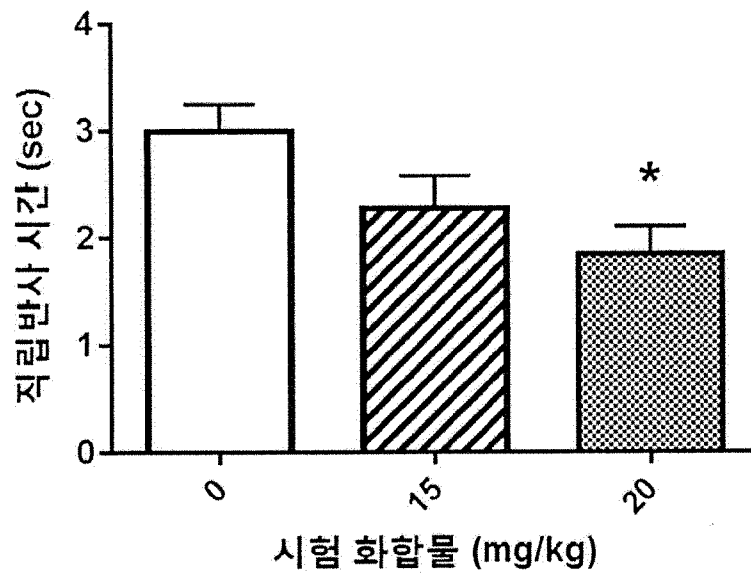


- [청구항 34] 제31항에 있어서, 근긴장증을 나타내는 질환이 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy, 근긴장성 이영양증, Steinert's disease), 선천성 근육긴장증(myotonia congenita) 및 선천성 이상근육긴장증(paramyotonia congenita)으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 35] 제31항에 있어서, 근긴장증이 산발성 병인인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 36] 제31항에 있어서, 근긴장증이 가족력을 가지는 유전성 병인인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 37] 제34항에 있어서, 근육긴장퇴행위축이 DM 타입 1 또는 DM 타입 2인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 38] 제34항에 있어서, 선천성 근육긴장증이 베커병(Becker's disease) 또는 톰슨병(Thomsen's disease)인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 39] 제31항에 있어서, 투여 대상이 포유 동물인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 40] 제31항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시, 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

[도1]

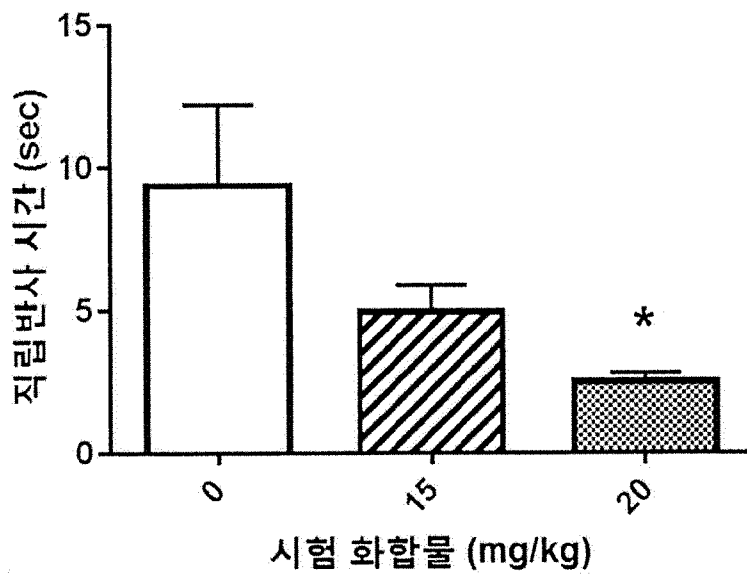


[도2]



*: 질환모델 시험 화합물 20mg/kg은 비처리군과의 비교에서 통계적 유의성 있음 ($P < 0.05$)

[도3]



*: 질환모델 시험 화합물 20mg/kg은 비처리군과의 비교에서 통계적 유의성 있음 ($P < 0.05$)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/013767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/41; A61K 31/00; A61K 31/165; A61K 31/4192; A61K 31/454; A61K 31/55; A61K 45/06; C07D 249/04; C07D 257/04; C07D 401/04; C07D 413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: tetrazole derivant, carbamic acid-1-((2-chlorophenyl)-2-tetrazole)ethyl ester, myotonia, myotonic dystrophy, myotonia congenita, paramyotonia congenita

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BIALER, M. et al., "Progress Report on New Antiepileptic Drugs: A Summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII)", Epilepsy Research, 2015, vol. 111, pages 85-141 See page 134.	1-30
Y	WO 2017-097311 A1 (AARHUS UNIVERSITET) 15 June 2017 See claims 1, 5, 8; and page 9, lines 18-27.	1-30
A	KR 10-1286499 B1 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 July 2013 See paragraphs [0206], [1015].	1-30
A	US 2017-0029382 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 02 February 2017 See claims 1, 6-8.	1-30
A	WO 2006-048771 A1 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA.) 11 May 2006 See claims 1, 12.	1-30
A	US 2012-0004211 A1 (JAGEROVIC, N. et al.) 05 January 2012 See the entire document.	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 FEBRUARY 2019 (13.02.2019)

Date of mailing of the international search report

13 FEBRUARY 2019 (13.02.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/013767

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **31-40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 31-40 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/013767

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TURNER, C. et al., "The Myotonic Dystrophies: Diagnosis and Management", Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2010, vol. 81, pages 358-367 See the entire document.	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/013767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-097311 A1	15/06/2017	CA 3008048 A1	15/06/2017
		CN 108697662 A	23/10/2018
		EP 3386491 A1	17/10/2018
		JP 2018-536688 A	13/12/2018
		US 2018-0369207 A1	27/12/2018
KR 10-1286499 B1	16/07/2013	AR 053065 A1	18/04/2007
		AU 2006-237798 A1	26/10/2006
		AU 2006-237798 B2	12/07/2012
		BR P10607529 A2	15/09/2009
		CA 2606258 A1	26/10/2006
		CA 2606258 C	14/01/2014
		CN 101228138 A	23/07/2008
		CN 101228138 B	21/11/2012
		DK 1879873 T3	09/12/2013
		EP 1879873 A1	23/01/2008
		EP 1879873 A4	15/06/2011
		EP 1879873 B1	09/10/2013
		ES 2441765 T3	06/02/2014
		JP 2008-538557 A	30/10/2008
		JP 5035238 B2	26/09/2012
		MX 2007013197 A	12/02/2008
		MY 148589 A	15/05/2013
		PT 1879873 E	03/01/2014
		RU 2007143073 A	27/05/2009
		RU 2418792 C2	20/05/2011
		TW 200722085 A	16/06/2007
		TW 1398249 B	11/06/2013
		US 2006-0258718 A1	16/11/2006
		US 7598279 B2	06/10/2009
		WO 2006-112685 A1	26/10/2006
		ZA 200709994 B	26/11/2008
US 2017-0029382 A1	02/02/2017	US 9771335 B2	26/09/2017
		WO 2017-023739 A1	09/02/2017
WO 2006-048771 A1	11/05/2006	AT 411290 T	15/10/2008
		AT 493397 T	15/01/2011
		AT 540024 T	15/01/2012
		AU 2004-287642 A1	19/05/2005
		CA 2544748 A1	19/05/2005
		CN 102336749 A	01/02/2012
		CN 1898206 A	17/01/2007
		CN 1898206 B	14/09/2011
		CY 1108703 T1	09/04/2014
		DK 1685105 T3	02/02/2009
		EP 1685105 A1	02/08/2006
		EP 1685105 B1	15/10/2008
		EP 1809620 A1	25/07/2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/013767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2012-0004211 A1	05/01/2012	EP 1809620 B1	29/12/2010
		EP 2030970 A1	04/03/2009
		EP 2030970 B1	04/01/2012
		ES 2315722 T3	01/04/2009
		HK 1094204 A1	30/04/2009
		HK 1128919 A1	06/07/2012
		JP 2007-510713 A	26/04/2007
		JP 4880471 B2	22/02/2012
		PT 1685105 E	22/01/2009
		RU 2006119623 A	20/12/2007
		RU 2009109678 A	27/09/2010
		RU 2360902 C2	10/07/2009
		SI 1685105 T1	28/02/2009
		UA 83257 C2	25/06/2008
		US 2007-0219187 A1	20/09/2007
		US 2007-0299110 A1	27/12/2007
		US 2011-0112143 A1	12/05/2011
		US 2012-0022108 A1	26/01/2012
		US 7834035 B2	16/11/2010
		US 8030331 B2	04/10/2011
		US 8163775 B2	24/04/2012
		WO 2005-044797 A1	19/05/2005
		AU 2007-316605 A1	15/05/2008
		AU 2007-316605 B2	09/02/2012
		BR P10718587 A2	11/03/2014
		CA 2668994 A1	15/05/2008
		CN 101595098 A	02/12/2009
		CN 101595098 B	18/07/2012
		EP 1921073 A1	14/05/2008
		EP 2097394 A1	09/09/2009
		EP 2097394 B1	25/12/2013
		ES 2453497 T3	08/04/2014
		JP 2010-509280 A	25/03/2010
		KR 10-2009-0087031 A	14/08/2009
		MX 2009004746 A	22/05/2009
		NZ 577557 A	22/12/2011
		RU 2009122197 A	20/12/2010
		RU 2451015 C2	20/05/2012
		US 2010-0004224 A1	07/01/2010
		US 8039497 B2	18/10/2011
		US 8349878 B2	08/01/2013
		WO 2008-055932 A1	15/05/2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/41; A61K 31/00; A61K 31/165; A61K 31/4192; A61K 31/454; A61K 31/55; A61K 45/06; C07D 249/04; C07D 257/04; C07D 401/04; C07D 413/14

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 테트라졸 유도체, 카르밤산-1-((2-클로로페닐)-2-테트라졸)에틸에스테르, 근긴장증, myotonic dystrophy, myotonia congenita, paramyotonia congenita

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	BIALER, M. 등, "Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII)", Epilepsy Research, 2015, 제111권, 페이지 85-141 페이지 134 참조.	1-30
Y	WO 2017-097311 A1 (AARHUS UNIVERSITET) 2017.06.15 청구항 1, 5, 8; 및 페이지 9, 라인 18-27 참조.	1-30
A	KR 10-1286499 B1 (에스케이바이오팜 주식회사) 2013.07.16 단락 [0206], [1015] 참조.	1-30
A	US 2017-0029382 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2017.02.02 청구항 1, 6-8 참조.	1-30
A	WO 2006-048771 A1 (ADDEX PHARMACEUTICALS SA) 2006.05.11 청구항 1, 12 참조.	1-30
A	US 2012-0004211 A1 (JAGEROVIC, N. 등) 2012.01.05 전체 문헌 참조.	1-30

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 02월 13일 (13.02.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 02월 13일 (13.02.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	TURNER, C. 등, "The myotonic dystrophies: diagnosis and management", Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2010, 제81권, 페이지 358-367 전체 문헌 참조.	1-30

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 31-40
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제31항-제40항은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-097311 A1	2017/06/15	CA 3008048 A1 CN 108697662 A EP 3386491 A1 JP 2018-536688 A US 2018-0369207 A1	2017/06/15 2018/10/23 2018/10/17 2018/12/13 2018/12/27
KR 10-1286499 B1	2013/07/16	AR 053065 A1 AU 2006-237798 A1 AU 2006-237798 B2 BR PI0607529 A2 CA 2606258 A1 CA 2606258 C CN 101228138 A CN 101228138 B DK 1879873 T3 EP 1879873 A1 EP 1879873 A4 EP 1879873 B1 ES 2441765 T3 JP 2008-538557 A JP 5035238 B2 MX 2007013197 A MY 148589 A PT 1879873 E RU 2007143073 A RU 2418792 C2 TW 200722085 A TW I398249 B US 2006-0258718 A1 US 7598279 B2 WO 2006-112685 A1 ZA 200709994 B	2007/04/18 2006/10/26 2012/07/12 2009/09/15 2006/10/26 2014/01/14 2008/07/23 2012/11/21 2013/12/09 2008/01/23 2011/06/15 2013/10/09 2014/02/06 2008/10/30 2012/09/26 2008/02/12 2013/05/15 2014/01/03 2009/05/27 2011/05/20 2007/06/16 2013/06/11 2006/11/16 2009/10/06 2006/10/26 2008/11/26
US 2017-0029382 A1	2017/02/02	US 9771335 B2 WO 2017-023739 A1	2017/09/26 2017/02/09
WO 2006-048771 A1	2006/05/11	AT 411290 T AT 493397 T AT 540024 T AU 2004-287642 A1 CA 2544748 A1 CN 102336749 A CN 1898206 A CN 1898206 B CY 1108703 T1 DK 1685105 T3 EP 1685105 A1 EP 1685105 B1 EP 1809620 A1	2008/10/15 2011/01/15 2012/01/15 2005/05/19 2005/05/19 2012/02/01 2007/01/17 2011/09/14 2014/04/09 2009/02/02 2006/08/02 2008/10/15 2007/07/25

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 1809620 B1	2010/12/29
		EP 2030970 A1	2009/03/04
		EP 2030970 B1	2012/01/04
		ES 2315722 T3	2009/04/01
		HK 1094204 A1	2009/04/30
		HK 1128919 A1	2012/07/06
		JP 2007-510713 A	2007/04/26
		JP 4880471 B2	2012/02/22
		PT 1685105 E	2009/01/22
		RU 2006119623 A	2007/12/20
		RU 2009109678 A	2010/09/27
		RU 2360902 C2	2009/07/10
		SI 1685105 T1	2009/02/28
		UA 83257 C2	2008/06/25
		US 2007-0219187 A1	2007/09/20
		US 2007-0299110 A1	2007/12/27
		US 2011-0112143 A1	2011/05/12
		US 2012-0022108 A1	2012/01/26
		US 7834035 B2	2010/11/16
		US 8030331 B2	2011/10/04
		US 8163775 B2	2012/04/24
		WO 2005-044797 A1	2005/05/19
US 2012-0004211 A1	2012/01/05	AU 2007-316605 A1	2008/05/15
		AU 2007-316605 B2	2012/02/09
		BR PI0718587 A2	2014/03/11
		CA 2668994 A1	2008/05/15
		CN 101595098 A	2009/12/02
		CN 101595098 B	2012/07/18
		EP 1921073 A1	2008/05/14
		EP 2097394 A1	2009/09/09
		EP 2097394 B1	2013/12/25
		ES 2453497 T3	2014/04/08
		JP 2010-509280 A	2010/03/25
		KR 10-2009-0087031 A	2009/08/14
		MX 2009004746 A	2009/05/22
		NZ 577557 A	2011/12/22
		RU 2009122197 A	2010/12/20
		RU 2451015 C2	2012/05/20
		US 2010-0004224 A1	2010/01/07
		US 8039497 B2	2011/10/18
		US 8349878 B2	2013/01/08
		WO 2008-055932 A1	2008/05/15