



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년08월06일  
(11) 등록번호 10-0910928  
(24) 등록일자 2009년07월30일

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/325* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2003-7011302  
(22) 출원일자 2002년02월21일  
심사청구일자 2007년01월16일  
(85) 번역문제출일자 2003년08월27일  
(65) 공개번호 10-2003-0076714  
(43) 공개일자 2003년09월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/005541  
(87) 국제공개번호 WO 2002/67925  
국제공개일자 2002년09월06일  
(30) 우선권주장  
60/271,682 2001년02월27일 미국(US)  
10/081,764 2002년02월21일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20006403759 A1  
US19663265728 A1  
전체 청구항 수 : 총 6 항

(73) 특허권자  
오르트-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드  
미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스  
300 유. 에스. 루트 #202  
(72) 발명자  
플라타-살라만카를로스알  
미국펜실베이니아주19002  
앰블러스콰이어드라이브1313  
자오보유  
미국펜실베이니아주19446랜스테일웨이마우쓰썬클106  
트와이만로이이  
미국펜실베이니아주18901  
도일스타운바이런드라이브3355  
(74) 대리인  
이병호, 장훈

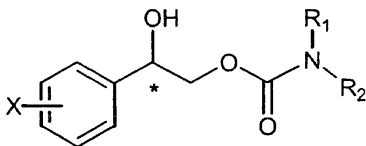
심사관 : 김용

(54) 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료용의 카바메이트 화합물 함유 약제학적 조성물

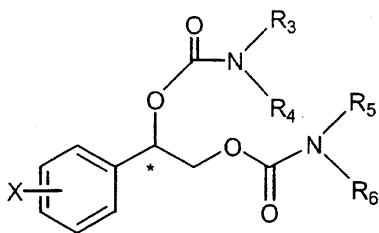
(57) 요약

본 발명은, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 치료학적 유효량을 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함하여, 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

화학식 I



화학식 II



상기 화학식 I 및 II에서,

페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되고,

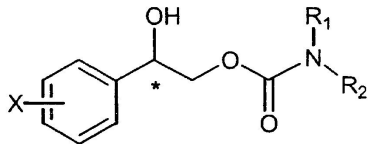
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 및 임의로 페닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(여기서, 페닐은 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

**특허청구의 범위**

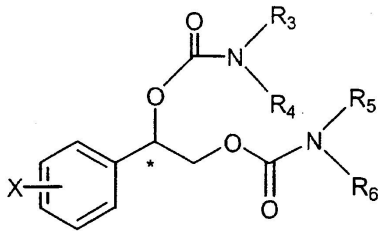
**청구항 1**

화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 치료학적 유효량을 포함하는, 알츠하이머병, 피크씨병, 미만성 루이소체병, 스틸-리차드슨 증후군, 샤이-드래거 증후군, 신경퇴행과 관련한 만성 간질 질환, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 퇴행성 실조증, 피질 기저 퇴행증, ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성 경화성 전뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 다발성 전신 위축증, 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질 퇴행증, 마카도-조세프병/3형 척수 소뇌성 실조증 및 올리브교 소뇌 퇴행증, 연수 및 가성 연수 마비, 케네디병, 원발성 측삭 경화증, 가족성 경련성 마비, 베르드니그-호프만병, 쿠겔베르그-벨란더병, 데이-샤병, 샌드호프병, 가족성 경련성 질환, 본파르트-쿠겔베르그-벨란더 질환, 경련성 대부전마비, 진행성 다초점 백질뇌병증, 라일리-데이 증후군, 크로이즈펠트 야콥병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 쿠루병, 가족성 치명성 불면증, 연령과 관련한 치매, 혈관성 치매, 빈스방거병, 내분비 또는 대사성 기원의 치매, 두부 손상 및 미만성 뇌 손상 치매, 권투선수 치매 및 전두엽 치매로부터 선택된 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



화학식 II



상기 화학식 I 및 II에서,

페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 수소이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, X가 염소인 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환되는 조성물.

**청구항 4**

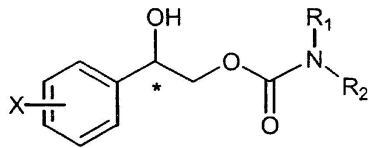
삭제

**청구항 5**

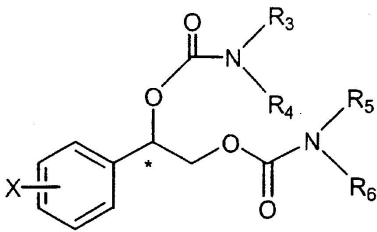
화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물 치료학적 유효량을 포함하는, 알츠하이머병, 피크씨병, 미만성 루이소체병, 스틸-리차드슨 증후군, 샤이-드래거 증후군, 신경퇴행과 관련한 만성 간질 질환, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 퇴행성 실조증, 피질 기저

퇴행증, ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성 경화성 전뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 다발성 전신 위축증, 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질 퇴행증, 마카도-조세프병/3형 척수 소뇌성 실조증 및 올리브교 소뇌 퇴행증, 연수 및 가성 연수 마비, 케네디병, 원발성 측삭 경화증, 가족성 경련성 마비, 베르드니그-호프만병, 쿠겔베르그-벨란더병, 데이-샤병, 샌드호프병, 가족성 경련성 질환, 본파르트-쿠겔베르그-벨란더 질환, 경련성 대부전마비, 진행성 다초점 백질뇌병증, 라일리-데이 증후군, 크로이즈펠트 야콥병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 쿠루병, 가족성 치명성 불면증, 연령과 관련한 치매, 혈관성 치매, 빈스방거병, 내분비 또는 대사성 기원의 치매, 두부 손상 및 미만성 뇌 손상 치매, 권투선수 치매 및 전두엽 치매로부터 선택된 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



화학식 II



상기 화학식 I 및 II에서,

페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 수소이다.

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

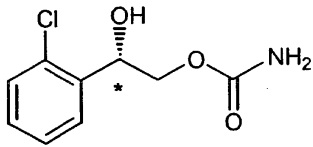
청구항 16

삭제

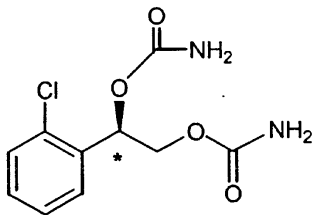
청구항 17

제5항에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가, 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머인 조성물.

화학식 Ib



화학식 IIb



청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제1항 또는 제5항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머병, 신경퇴행과 관련한 만성 간질 질환, 다발성 경화증 및 파킨슨병으로부터 선택되는 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

### 명세서

<1> 관련 출원의 상호 참조

<2> 본원은 본원에 참조로 인용된, 2001년 2월 27일자로 출원된 가출원 제60/271,682호의 이점을 특허청구한다.

### 기술분야

<3> 본 발명은 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 데 있어서 카바메이트 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 데 있어서 할로젠화 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 또는 디카바메이트 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

<4> 급성 및 만성 신경퇴행성 질환은 신경 세포사 또는 저항력 저하와 관련된다(참조: McDonald ES, Windebank AJ, Mechanisms of neurotoxic injury and cell death, *Neurol. Clin.*, **2000**, Aug, 18(3), 525-40; Nagy Z, Mechanisms of neuronal death in Down's syndrome, *J. Neural. Transm. Suppl.*, **1999**, 57, 233-45; Kilpatrick TJ, Soilu-Hanninen M, Molecular mechanisms regulating motor neuron development and degeneration, *Mol. Neurobiol.*, **1999**, Jun, 19(3), 205-28; Rubin L. L., Neuronal cell death: an updated view, *Prog. Brain. Res.*, **1998**, 117, 3-8; Saha AR, Ninkina NN, Hanger DP, Anderton BH, Davies AM, Buchman VL, Induction of neuronal death by alpha-synuclein, *Eur. J. Neurosci.*, **2000**, Aug, 12(8), 3073-3077; Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA, Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity, *J. Struct. Biol.*, **2000**, Jun, 130(2-3), 184-208, Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, McInnes RR, A one-hit

model of cell death in inherited neuronal degenerations, *Nature*, **2000**, Jul. 13, 406(6792), 195-9; Foley P, Riederer P, Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease, *J. Neurol.*, **2000**, Apr, 247 Suppl 2, 1182-94; Nicotera P, Caspase requirement for neuronal apoptosis and neurodegeneration, *IUBMB Life*, **2000**, May, 49(5), 421-5; Mattson MP, Pedersen WA, Duan W, Culmsee C, Camandola S, Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1999**, 893, 154-75; Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C, Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis, *Brain Res. Bull.*, **1998**, Jul 1, 46(4), 281-309; McIntosh TK, Saatman KE, Raghupathi R, Graham DI, Smith DH, Lee VM, Trojanowski JQ, The Dorothy Russell Memorial Lecture; The molecular and cellular sequelae of experimental traumatic brain injury: pathogenetic mechanisms, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **1998**, Aug, 24(4), 251-67). 급성 및 만성 신경 퇴행성 질환을 치료하기 위해 신경 세포사를 예방할 필요가 있다.

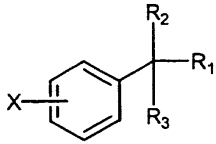
<5> 급성 신경퇴행성 질환은 신경 세포사 또는 저항력 저하를 유발하는 급성 손상, 저산소증-허혈 또는 이들이 조합된 상태를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 돌연 발작과 관련된다. 급성 손상은 뇌 외상, 소상성 뇌 외상, 미만성 뇌 손상, 척수 손상, 두개 또는 척추내 병변(좌상, 투과, 진단, 압박 또는 열상 병변을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음) 또는 편타성 흔들린 영아 증후군을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 저산소증-허혈은 뇌 혈관 부전, 뇌 허혈 또는 뇌 경색(색전 폐색 및 혈전 폐색로 인해 발생하는 뇌 허혈 또는 경색 포함), 급성 허혈에 따른 재관류, 주산기 저산소증-허혈 손상, 심정지 또는 특정 형태의 두개내출혈(경막외, 경막하, 지주막하 또는 뇌내 출혈을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

<6> 만성 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 피크씨병, 미만성 루이소체병, 진행성 핵상 신경마비증(스틸-리차드슨 증후군), 다계통 퇴행증(샤이-드래거 증후군), 신경퇴행과 관련한 만성 간질 질환, 운동 신경원 질환(근위축성 측삭 경화증), 다발성 경화증, 퇴행성 실조증, 피질 기저 퇴행증, ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성 경화성 전뇌염, 헌팅턴병, 파킨슨병, 합성신경증(다발성 전신 위축증을 포함함), 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질 퇴행증, 마카도-조세프병/3형 척수 소뇌성 실조증 및 올리브교 소뇌 퇴행증, 연수 및 가성 연수 마비, 척수 및 척수 구근 근위축증(케네디병), 원발성 측삭 경화증, 가족성 경련성 마비, 베르드닝-호프만병, 쿠겔베르그-벨라더병, 데이-샤병, 샌드호프병, 가족성 경련성 질환, 볼파르트-쿠겔베르-벨라더 질환, 경련성 대부전마비, 진행성 다초점 백질뇌병증, 가족성 실조증(라일러-데이 증후군) 또는 프리온 질환(크로이츠펠트 야콥병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 쿠루병 또는 가족성 치명성 불면증을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 시간 경과에 따른 진행성 신경 세포사 또는 저항력 저하와 관련된다.

<7> 기억 감퇴와 관련한 기타 급성 또는 만성 신경퇴행성 질환은 연령과 관련한 치매, 혈관성 치매, 미만성 백질성 질환(빈스방거병), 내분비 또는 대사성 기원의 치매, 두부 손상 및 미만성 뇌 손상 치매, 권투선수 치매 또는 전두엽 치매와 관련된 신경퇴행성 질환을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

<8> 신경 손상과 관련한 기타 급성 또는 만성 신경진행성 질환은 신경계의 화학적, 독성, 감염성 및 방사선 손상, 태아 발육 동안의 손상, 출생시의 미숙, 무산소성 허혈, 간, 혈당, 뇨, 전해질 및 내분비 기원으로부터의 손상, 정신의학 기원의 손상(정신병리학, 우울증 또는 불안을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 말초 질환 및 신경총병증으로부터의 손상(신경총 마비를 포함함), 또는 신경병증으로부터의 손상[다초점, 감각, 운동성, 감각-운동성, 자율성, 감각-자율성 및 탈수초성 신경병증(귤레인-바레 증후군 또는 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경 근 병증을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)으로부터 선택된 신경 장애, 또는 감염, 염증, 면역 질환, 약물 남용, 약물 치료, 독소, 외상(압박, 압좌, 열창 또는 분할 외상을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 대사성 질환(내부빈 또는 부종양성을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 샤르코-마리-투스 질환(1a형, 1b형, 2형, 4a형 또는 1-X형 결합된 것을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 프리드라이히 보행실조, 이염성 백질 이양증, 레프섬병, 부신골수성 신경병증, 모세혈관 확장성 운동실조증, 데제린-숫타(A형 또는 B형을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 램버트-이튼 증후군 또는 뇌신경 질환으로부터 기인하는 신경병증을 포함함]과 관련한 신경퇴행성 질환을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

<9> 정신안정성, 진정성 및 근육 이완성을 갖는 하기 화학식의 치환된 페닐 알킬 카바메이트 화합물은 중추신경계를 치료하는데 유용한 것으로 보싱거(Bossinger) 등의 미국 특허 제3,265,728호(본원에 참조로 인용됨)에 기재되어 있다.



<10>

<11>

상기 화학식에서,

<12>

R<sub>1</sub>은 카바메이트 또는 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 3인 알킬 카바메이트이고,

<13>

R<sub>2</sub>는 수소, 하이드록시, 탄소수 1 내지 2의 알킬 또는 하이드록시 알킬이고,

<14>

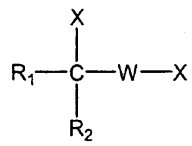
R<sub>3</sub>는 수소 또는 탄소수 1 내지 2의 알킬이고,

<15>

X는 할로젠, 메틸, 메톡시, 페닐, 니트로 또는 아미노이다.

<16>

하기 화학식의 화합물을 투여함으로써 카바메이트를 사용하여 평온화 및 근육 이완을 유도하는 방법은 보싱거 등의 미국 특허 제3,313,692호(본원에 참조로 인용됨)에 기재되어 있다.



<17>

<18>

상기 화학식에서,

<19>

W는 탄소수 4 미만의 지방족 라디칼이고,

<20>

R<sub>1</sub>은 방향족 라디칼이고,

<21>

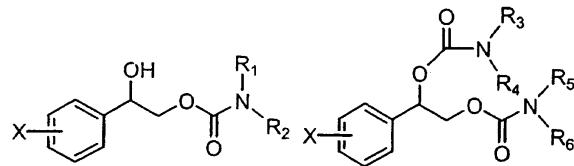
R<sub>2</sub>는 수소 또는 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이고,

<22>

X는 수소, 하이드록시 또는 탄소수 4 미만의 알콕시 및 알킬 라디칼이거나, 화학식  $\text{---O---C(=O)---B}$  의 라디칼 [여기서, B는 헤테로사이클, 우레이도 및 하이드라지노 라디칼 및 화학식  $\text{---N(R}_3)_2$ 의 라디칼(여기서, R<sub>3</sub>은 수소 또는 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이다)로 이루어진 그룹의 유기 아민 라디칼이다]이다.

<23>

하기 화학식의 할로젠 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 및 디카바메이트의 광학적으로 순수한 형태 (이중 하나의 에난티오머가 우세하다)는 경련, 간질, 발작 및 근경련을 포함하는 중추신경계 질환을 치료하고 예방하는데 효과적이고, 중추신경계 질환을 치료하는데 있어서, 특히 항경련제, 항간질제, 신경보호제 및 중추성 근육 이완제로서 유용한 것으로 최(Choi) 등의 미국 특허 제6,103,759호(본원에 참조로 인용됨)에 또한 기재되어 있다.



<24>

<25>

상기 화학식에서,

<26>

페닐 환은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로젠 원자로 치환되고,

<27>

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 각각 수소, 및 수소, 할로젠, 알킬, 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 갖는 페닐 그룹으로 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹으로부터 선택된다.

<28>

순수한 에난티오머 형태 및 에난티오머 혼합물이 기재되어 있고, 상기 화학식의 화합물의 혼합물 중에는 하나의

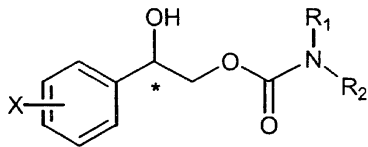
에난티오머가 우세하고, 바람직하게는 하나의 에난티오머가 약 90% 이상이 되는 정도로 우세하고, 가장 바람직하게는 약 98% 이상이다.

<29> 화학식 I 또는 II의 할로겐 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 카바메이트 화합물은 이전에는 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는데 유용한 것으로 기재되어 있지 않았다. 최근의 전임상 시험은 화학식 I 또는 II의 화합물이 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는데 유용하다는 것을 제시하는 이전에 인지되지 않은 약리학적 특성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 목적은 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는데 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 사용하는 방법을 교시하는 것이다.

<30> 발명의 요약

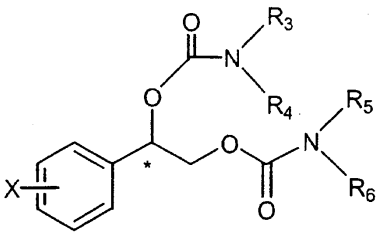
<31> 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 치료학적 유효량을 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함하여, 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

**화학식 I**



<32>

**화학식 II**



<33>

<34> 상기 화학식 I 및 II에서,

<35> 페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고,

<36> R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 및 임의로 페닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(여기서, 페닐은 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<37> 본 발명의 양태는 약제학적으로 허용되는 담체와 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여함을 포함하여, 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 포함한다.

<38> 본 발명의 양태는 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 환자의 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 용도를 포함한다.

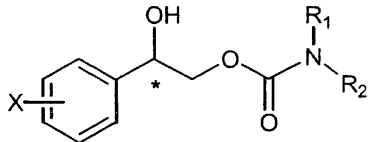
<39> 본 발명의 방법의 양태는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다. 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 경우, 바람직하게는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머는 약 90% 이상이 되는 정도로 우세하다. 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머는

약 98% 이상이 되는 정도로 우세하다.

**발명의 상세한 설명**

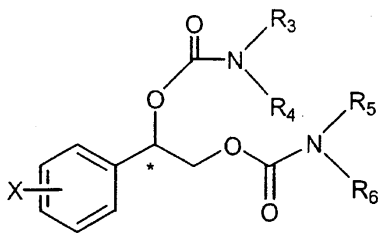
<40> 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 치료학적 유효량을 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함하여, 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 방법에 관한 것이다.

<41> 화학식 I



<42>

<43> 화학식 II



<44>

<45> 상기 화학식 I 및 II에서,

<46> 페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고,

<47> R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 및 임의로 페닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(여기서, 페닐은 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<48> 본 발명의 방법은 X가 염소이고, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 사용을 포함한다.

<49> 본 발명의 방법은 또한 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 바람직하게는 수소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 사용을 포함한다.

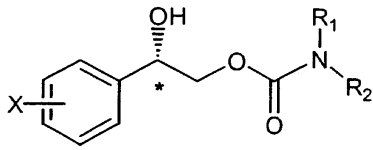
<50> 본 발명의 방법의 양태는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 X가 염소이고, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

<51> 본 발명의 방법은 또한 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 바람직하게는 수소로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

<52> 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 경우, 바람직하게는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머는 약 90% 이상이 되는 정도로 우세하다. 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머는 약 98% 이상이 되는 정도로 우세하다.

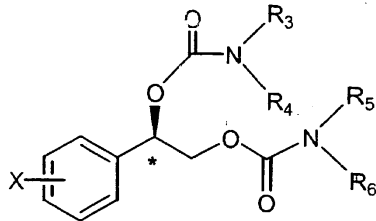
<53> 본 발명의 방법의 한 양태는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

**화학식 Ia**



<54>

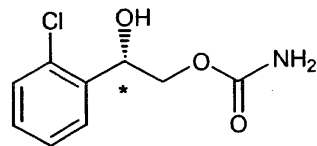
**화학식 IIa**



<55>

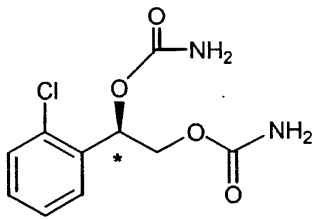
- <56> 상기 화학식 Ia 및 IIa에서,
- <57> 페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고,
- <58> R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 및 임의로 페닐로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬(여기서, 페닐은 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <59> 본 발명의 방법은 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 X가 염소, 바람직하게는 X가 페닐 환의 o-위치에서 치환되는 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.
- <60> 본 발명의 방법은 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>이 바람직하게는 수소로부터 선택된 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.
- <61> 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물에 있어서, 바람직하게는, 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 90% 이상이 되는 정도로 우세하다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ia 및 화학식 IIa로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가 약 98% 이상이 되는 정도로 우세하다.
- <62> 본 발명의 양태는, 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머, 또는 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물 치료학적 유효량을 신경퇴행성 질환을 앓는 대상에게 투여함을 포함하여, 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 포함한다.

**화학식 Ib**



<63>

화학식 IIb



<64>

<65> 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세한 에난티오머 혼합물에 있어서, 바람직하게는, 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가 약 90% 이상이 되는 정도로 우세하다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가 약 98% 이상이 되는 정도로 우세하다.

<66> 본 발명의 기타 결정 형태가 존재할 수 있으며, 이와 같은 형태가 본 발명에 포함될 것이다.

<67> 본 발명의 화합물이 라세미체, 에난티오머 및 이의 에난티오머 혼합물로서 존재한다는 것은 당해 기술분야의 숙련자들에게 명백하다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 Ia, 화학식 IIa, 화학식 Ib 및 화학식 IIb로 이루어진 그룹으로부터 선택된 카바메이트 에난티오머는 페닐 환에 인접한 지방족 탄소로서 벤질 위치에서 비대칭인 탄소원자(화학식 구조에서 별표로 나타냄)를 함유한다.

<68> 본 발명의 화합물은 이전에 참조한 보성거의 미국 특허 제3,265,728호(참조문헌으로 인용함), 보성거의 미국 특허 제3,313,692호(참조문헌으로 인용함) 및 초이의 미국 특허 제6,103,759호(참조문헌으로 인용함)에 기재되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

<69> 분자내의 특정 위치에서의 임의의 치환체 또는 변수의 정의는 당해 분자에서 기타 위치에서의 이의 정의와 독립적이다. 본 발명의 화합물에서의 치환체 및 치환 패턴은, 화학적으로 안정하며 당해 기술분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성할 수 있는 화합물 뿐만 아니라, 본 발명에서 상기에 기재되어 있는 방법을 제공하기 위해 당해 기술분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있음을 이해해야 한다.

<70> 본 발명은 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에서 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하기 위한 방법을 포함한다. 신경퇴행성 질환에는 급성 신경퇴행성 질환, 만성 신경퇴행성 질환, 기억 감퇴와 관련한 기타 급성 또는 만성 신경퇴행성 질환 또는 신경 손상과 관련한 기타 급성 또는 만성 신경퇴행성 질환이 포함되나, 이로써 제한되지 않는다.

<71> 급성 신경퇴행성 질환은 신경 세포사 또는 저항력 저하를 유발하는 급성 손상, 저산소증-허혈 또는 이들이 조합된 상태를 포함하지만 이로써 제한되지 않는 돌연 발작과 관련된다. 급성 손상은 뇌 외상, 소상성 뇌 외상, 미만성 뇌 손상, 척수 손상, 두개내 또는 척추내 병변(좌상, 투과, 전단, 압박 또는 열상 병변을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음) 또는 편타성 흔들린 영아 증후군을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 저산소증-허혈은 뇌혈관 부전, 뇌 허혈 또는 뇌 경색(색전 폐색 및 혈전 폐색로 인해 발생하는 뇌 허혈 또는 경색 포함), 급성 허혈에 따른 재관류, 주산기 저산소증-허혈 손상, 심정지 또는 특정 형태의 두개내출혈(경막외, 경막하, 지주막하 또는 뇌내 출혈을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

<72> 만성 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 피크씨병, 미만성 루이소체병, 진행성 핵상 신경마비증(스틸-리차드슨 증후군), 다계통 퇴행증(샤이-드래거 증후군), 신경퇴행과 관련한 만성 간질 질환, 운동 신경원 질환(근위축성 측삭 경화증), 다발성 경화증, 퇴행성 실조증, 피질 기저 퇴행증, ALS-파킨슨-치매 복합증, 아급성 경화성 전뇌염, 헌팅턴병, 파킨슨병, 합성신경증(다발성 전신 위축증을 포함함), 원발성 진행성 실어증, 선조체 흑질 퇴행증, 마카도-조세프병/3형 척수 소뇌성 실조증 및 올리브교 소뇌 퇴행증, 연수 및 가성 연수 마비, 척수 및 척수 구근 근위축증(케네디병), 원발성 측삭 경화증, 가족성 경련성 마비, 베르드닝-호프만병, 쿠겔베르그-벨라더병, 데이-샤병, 샌드호프병, 가족성 경련성 질환, 볼파르트-쿠겔베르-벨라더 질환, 경련성 대부전마비, 진행성 다초점 백질뇌병증, 가족성 실조증(라일라-데이 증후군) 또는 프리온 질환(크로이츠펬트 야콥병, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 쿠루병 또는 가족성 치명성 불면증을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 시간 경과에 따른 진행성 신경 세포사 또는 저항력 저하와 관련된다.

<73> 기억 감퇴와 관련한 기타 급성 또는 만성 신경진행성 질환은 연령과 관련한 치매, 혈관성 치매, 미만성 백질성 질환(빈스방거병), 내분비 또는 대사성 기원의 치매, 두부 손상 및 미만성 뇌 손상 치매, 권투선수 치매 또는

전두엽 치매와 관련된 신경퇴행성 질환을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

- <74> 신경 손상과 관련한 기타 급성 또는 만성 신경진행성 질환은 신경계의 화학적, 독성, 감염성 및 방사선 손상, 태아 발육 동안의 손상, 출생시의 미숙, 무산소성 허혈, 간, 혈당, 뇨, 전해질 및 내분비 기원으로부터의 손상, 정신의학 기원의 손상(정신병리학, 우울증 또는 불안을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 말초 질환 및 신경충병증으로부터의 손상(신경총 마비를 포함함), 또는 신경병증으로부터의 손상[다초점, 감각, 운동성, 감각-운동성, 자율성, 감각-자율성 및 탈수초성 신경병증(귤레인-바레 증후군 또는 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경근 병증을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음)으로부터 선택된 신경 장애, 또는 감염, 염증, 면역 질환, 약물 남용, 약물 치료, 독소, 외상(압박, 압좌, 열창 또는 분할 외상을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 대사성 질환(내부빈 또는 부종양성을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 샤르코-마리-투스 질환(1a형, 1b형, 2형, 4a형 또는 1-X형 결합된 것을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 프리드라이히 보행실조, 이염성 백질 이양증, 레프섬병, 부신골수성 신경병증, 모세혈관 확장성 운동실조증, 데제린-숫타(A형 또는 B형을 포함하지만, 이로써 제한되지 않음), 램버트-이튼 증후군 또는 뇌신경 질환으로부터 기인하는 신경병증을 포함함]과 관련한 신경퇴행성 질환을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.
- <75> 본 발명의 방법의 예는 약제학적으로 허용되는 담체와 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 치료학적 유효량을 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 용도를 포함한다.
- <76> 본 발명의 방법의 또 다른 예는 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하는데 유용한 하나 이상의 제제와 함께 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상에게 투여함을 포함한다.
- <77> 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 경구, 폐, 복강내(ip), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하내(sc), 경피, 비강, 설하, 안구, 직장 및 질을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 임의의 통상의 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 또한, 신경계로의 직접 투여는 펌프 장치하에 또는 이의 부재하에 두개내 또는 척추내 바늘 또는 도관을 통한 운반에 의해 뇌내, 뇌실내, 뇌심실내, 지주막하, 대조내, 척추내, 척추 주변 투여 경로를 포함하지만, 이로써 제한되지 않을 수 있다. 본 발명에 기재되어 있는 투여 효과를 제공하는 투여량 또는 투여 빈도가 본 발명에 사용하기에 적합한지는 당해 기술분야의 숙련가들에게 용이하게 명백할 것이다.
- <78> 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 100mg/Kg/투여량이다. 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 25mg/Kg/투여량일 것이다. 보다 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 10mg/Kg/투여량일 것이다. 가장 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 5mg/Kg/투여량일 것이다. 따라서, 본 발명에 기재되어 있는 바와 같이, 투여량 단위(예: 정제, 캡슐제, 산제, 주사제, 좌제, 스펀형 등)당 함유된 활성 성분의 치료학적 유효량은, 예를 들면, 체중이 평균 70Kg인 대상에 대해 약 1 내지 약 7,000mg/일(day)일 것이다.
- <79> 그러나, 투여량은 대상의 필요조건(대상의 연령, 체중 및 식이, 제제의 강도, 질환 상태의 진행, 및 투여 방식 및 시간) 및 화학식 I 또는 화학식 II의 특정 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 용도에 따라 가변적일 것이다.
- <80> 투여될 최적의 투여량은 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정될 것이며, 그 결과, 투여량을 적합한 치료 수준으로 조절하는 것이 필요할 것이다. 매일 투여 또는 후주기적인 투여를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여된다.
- <81> 본 발명의 방법에 따라, 본 발명에 기재되어 있는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 치료 진행 동안 상이한 시간에 개별적으로, 또는 분할 배합 또는 단일 배합 형태로 동시에 투여될 수 있다. 유리하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 매일 1회 투여로 투여될 수 있거나, 매일 투여되는 총량은 연속 전달을 통해 또는 매일 2회, 3회 또는 4회 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 연속, 동시 또는 교호 처리와 같은 이러한 방법 및 방식 모두를 포함하는 것으로 이해되며, "투여한다"도 이에 상응하게 해석되어야 한다.
- <82> 본원에서 사용한 "대상"이라는 용어는 치료, 관찰 또는 실험 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직

하게는 사람을 나타낸다.

- <83> 본원에서 사용한 "치료학적 유효량"이라는 용어는, 치료되는 질병 또는 질환의 증상의 경감을 포함하여 연구자, 의사, 또는 기타 임상 의에 의해 추구되는, 조직계, 동물 또는 사람에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도해내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- <84> 본원에서 사용한 "조성물"이라는 용어는 소정량의 소정의 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 소정량의 소정의 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 생성물을 포함함을 의미한다.
- <85> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 통상의 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 함께 긴밀하게 혼합하는데, 담체는 목적하는 투여(예: 경구 또는 비경구)용 제제 형태에 따라 다양하게 광범위한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 담체에 대한 몇몇 기술은 미국약사회 및 영국 약학회에서 간행한 문헌[참조: The Handbook of pharmaceutical Excipients]에서 밝혀낼 수 있다.
- <86> 약제학적 조성물을 제형화시키는 방법은, 마르셀 데커 인코포레이티드(Marcel Dekker Inc.)에 의해 출판되고 리버만(Lieberman) 등에 의해 편집된 문헌[참조: 약제학적 투여 형태: 정제, 2판, 개정 및 증보판, 1 내지 3권]; 아비스(Avis) 등에 의해 편집된 문헌[참조: 약제학적 투여 형태: 비경구 약제]; 및 리버만 등에 의해 편집된 문헌[참조: 약제학적 투여 형태: 분산제, 1권 또는 2권]과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있다.
- <87> 바람직하게는, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 캡슐제, 카플렛제, 겔캡제, 로젠지제, 과립제, 산제, 멸균 비경구 용액제 또는 현탁제, 정량식 에어로졸 또는 액상 분무제, 점적제, 앰플, 자동주입기, 또는 경구, 비강내, 설하내, 안구내, 피내, 비경구, 직장, 질, 흡입 또는 주입 방법에 의한 투여용 좌제와 같은 단위 투여 형태이다. 또한, 조성물은 매주 1회 또는 매달 1회 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있거나, 근육내 주사용 제제를 제공하기에 적합할 수 있다.
- <88> 정제, 환제, 캡슐제, 카플렛제, 겔캡제, 로젠지제, 과립제, 산제(각각 즉각 방출, 지연 방출 및 서방성 제형을 포함함)와 같은 경구 투여용 고휘 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물의 제조시, 적합한 담체 및 첨가제는 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제, 붕해제, 활탁제 등을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다. 경우에 따라, 정제는 표준 기술에 의해 당, 젤라틴, 막 또는 장 제피될 수 있다.
- <89> 고휘 투여 형태를 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약제학적 담체(예: 희석제, 결합제, 접착제, 활탁제, 윤활제, 점착방지제 및 붕해제와 같은 통상적인 정제 성분)와 혼합한다. 감미제 및 향미제는 경구 투여 형태의 기호성을 개선시키기 위해 씹을 수 있는 고체 투여 형태에 첨가될 수 있다. 또한, 착색제 및 피복제는 약물의 확인을 용이하게 하거나 미적인 목적을 위해 고체 투여 형태로 첨가하거나 적용할 수 있다. 이들 담체는 치료학적 방출 프로파일로 약제학적 활성제의 정확하고 적합한 투여량을 제공하기 위해 약제학적 활성제로 제형화된다.
- <90> 경구, 국소 및 비경구 투여용 액체 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 임의의 통상적인 약제학적 매질 또는 부형제가 사용될 수 있다. 따라서, 현탁제(예: 콜로이드, 에멀전제 및 분산제) 및 용액제와 같은 액체 단위 투여 형태를 위한 적절한 담체 및 첨가제로는 약제학적으로 허용되는 습윤제, 분산제, 침전제, 증점제, pH 조절제(예: 완충액), 삼투압제, 착색제, 향미제, 방향제, 방부제를 포함하지만, 이로써 제한되지 않으며, 액체 부형제가 사용될 수 있다. 상기 나열된 모든 성분이 각각의 액체 투여 형태에 필요한 것은 아닐 것이다. 본 발명의 신규한 조성물이 경구 또는 주사에 의한 투여용으로 혼합될 수 있는 액체 형태는 수용액제, 적절하게 향미된 시럽제, 수성 또는 유성 현탁제, 및 면실유, 호마유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유로 향미된 에멀전제 뿐만 아니라 엘릭서제 및 유사 약제학적 부형제를 포함하지만, 이로써 제한되지 않는다.

**실시예**

- <91> 생물학적 실험 실시예
- <92> 신경퇴행성 질환을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 활성은 다음 실험 실시예에서 평가하나, 당해 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되었을 뿐 결코 본 발명을 한정하지는 않는다.

실시예 1

<94> PC12 세포 혈청 회수 모델

<95> 혈청 회수는 배양된 세포주에서 뿐만 아니라 신경 세포를 포함해서 각종 조직원의 주요 세포에서 세포사를 일으키는 세포독성 환경적 도전이다. 특히, 갈색 세포종(PC: pheochromocytoma) 12 세포는 광범위한 신경퇴행성 질환 및 세포사 관련 질환에서 체외 신경 세포 모델로서 널리 사용되어 왔다[참조: Muriel, et al., Mitochondrial free calcium levels(Rhod-2 fluorescence) and ultrastructural alterations in neuronally differentiated PC12 cells during ceramide-dependent cell death, J. Comp. Neurol., 2000, 426(2), 297-315; Dermitzaki, et al, Opioids transiently prevent activation of apoptotic mechanisms following short periods of serum withdrawal, J. Neurochem., 2000, 74(3), 960-969; Carlile, et al, Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase to a dimer, Mol Pharmacol., 2000, 57(1), 2-12].

<96> PC12 세포는 10% 가열-불활성화 말 혈청 및 5% 태아 소 혈청(FBS)으로 보충된 멸균 매질(RPMI 1640) 속에서 배양한다. 배양 매질은 또한 1 X 페니실린-스트렙토마이신-네오마이신 항생제(각각 50 $\mu$ g, 50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g)를 함유한다. 매질은 격일로 교체하고, 세포는 로그상에 근사한 합일점을 지나간다.

<97> 대조용 세포는 어떠한 처리도 없이 정규 매질 속에서 배양한다. 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 에난티오머(10 $\mu$ M)를 매질 속에서 잘 혼합한 다음, 세포에 적용 한다. 2일 동안의 검정에서, 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 에난티오머(10 $\mu$ M)를 혈청 회수시에 세포에 단 한번에 적용한다. 7일 동안의 검정에서, 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 에난티오머(10 $\mu$ M)를 혈청 회수시에 세포에 적용하고, 세포를 새로운 혈청 비함유 매질로 교체한 후 매 48시간마다 적용한다. 혈청 회수 그룹에서, 세포는 추가의 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 에난티오머를 갖지 않는 혈청 비함유 매질 속에서 배양한다. 세포 생존은 혈청을 회수한지 2일 또는 7일 이후에 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카복시-메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸롤 내부염(MTS) 검정에 의해 측정한다.

<98> 실험 종료시, 세포를 신선한 매질로 세척하고, 1.5시간 동안 5% CO<sub>2</sub> 배양기를 사용하여 가습화된 37 $^{\circ}$ C 속에서 MTS 용액과 함께 배양한다. 배양 기간을 거친 후, 세포를 소프트웨어 프로그램(분자상 소자)를 사용하여 즉시 분석한다. MTS 검정은 소정의 실험 세팅하에 생존 가능한 세포의 수를 측정하기 위한 열량계 측정 방법이다. 당해 검정은 테트라졸롤 염, MTS의 포르마잔으로의 세포상 전환을 근간으로 하는데, 이때 포르마잔은 조직 배양 매질 속에서 가용성이고 96웰 검정 판에서 490nm에서 직접 측정된다. 흡광도는 배양액 중의 생존 세포의 수에 직접 비례한다. 대조용 세포에서 관독되는 임의의 흡광도는 100% 생존율로서 나타낸다.

<99> 표 1은 PC12 세포 혈청 회수 모델(<sup>1</sup>p 값 = 0.01; <sup>2</sup>p 값 = < 0.01)에서 경구 투여된 화학식 Ib 및 화학식 IIb의 에난티오머의 세포 생존율에 미치는 효과를 나타내는 데이터를 제시한다.

표 1

<100>

% 세포 생존율		
	2일 생존율(%)	7일 생존율(%)
대조용	100	100
혈청 비함유	49.6 $\pm$ 2.6	23.8 $\pm$ 2.6
화학식 Ib	69.4 $\pm$ 1.7 <sup>1</sup>	79.9 $\pm$ 4.0 <sup>2</sup>
화학식 IIb	66.4 $\pm$ 5.4 <sup>1</sup>	85.2 $\pm$ 0.6 <sup>2</sup>

<101> 실시예 2

<102> 일과성 뇌 허혈 래트 모델

<103> 화학식 Ib의 에난티오머를 문헌[참조: Nagasawa H. and Kogure K., Stroke, 1989, 20, 1037; and, Zea Longa E., Weinstein P. R., Carlson S. and Cummins R., Stroke, 1989, 20, 84]에 기재된 바와 같은 일과성 뇌 허혈 중간 뇌동맥 폐색(MCAO) 래트 모델에서 10 및 100mg/kg(정맥내 투여)으로 수컷 비스타르 래트를 사용하여 조사한다. MK 801(디조실파인 말레레이트; CAS 등록번호 77086-22-7, 시판 중인 화합물)을 포지티브 대조용(3mg/kg, 복강내 투여)으로서 사용한다.

<104> 래트(n=12)는 4개의 실험 그룹 중의 하나로 무작위로 할당하고, 마취시킨다. 내경동맥, 전경동맥 및 후경동맥

으로부터 중간 뇌동맥으로의 혈류를 이러한 과정으로 차단한다. 차단한지 1시간 후, 동물을 1시간에 걸쳐서 비이클(1시간에 걸쳐 정맥내 투여), 대조용(1시간의 개시 시점에서 1회 복강내 투여) 및 화학식 Ib의 에난티오머의 2회 투여(1시간에 걸쳐서 정맥내 투여)로 처리한다. 차단한지 2시간 후, 재관류시킨다.

<105> 실험용 동물들을 희생하고, 각각의 뇌의 20mm 두께의 관상 절개부를 준비한다. 전두면 피질로부터 후두부 피질까지의 매 40개의 분획 당 1개(즉, 매 800nM)를 사용하여 뇌 병변의 정도를 정량화한다. 크레실 바이올렛을 사용하여 착색된 부분(니슬 과정에 따름)을 사용하여 슬라이드를 준비하고, 광 현미경하에 조사한다.

<106> 각각의 래트의 관상 절개부에서 국부적인 허혈 표면을 형성 변화된 세포의 존재 여부에 따라 측정한다. 신경 손상 또는 경색 영역을 측정한 다음, 부가한다. 피질 및 선조체 용적을 각각의 동물에 대해 산정한다(총 허혈 표면적 x 0.8mm(두께)).

<107> MCAO 모델 분석

<108> 4개의 실험 그룹에 무작위로 할당된 각각의 동물에 대한 평균 용적(±S.E.M.)을 일방 ANOVA(일방 ANOVA는 3개 이상의 부조화 그룹을 비교하는 통계학적 방법이다)에 이어서 던넛(Dunnett) t-시험을 사용하여 비교하며, 이들 두 시험을 모두 스타뷰 512 + 소프트웨어(BarinPower, Calabasas, CA, USA)에 내장되어 있다.

<109> 표 2에 제시된 바와 같이, 결과는, p 값이 비이클 그룹(<sup>1</sup>p<0.01; <sup>2</sup>p<0.05)에 비해 < 0.05인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주한다.

**표 2**

<110>

평균 경색 용적(mm <sup>3</sup> ) ±S.E.M.				
치료	N	피질	선조체	총 용적
비이클, 10mL/kg	12	275.5±27.1	79.4±3.6	354.9±29.9
MK 801, 3mg/kg	12	95.8±24.5 <sup>1</sup>	56.1±5.3 <sup>2</sup>	151.9±28.7 <sup>1</sup>
화학식 Ib의 화합물, 10mg/kg	12	201.0±23.9	75.9±2.6	276.9±25.4
화학식 Ib의 화합물, 100mg/kg	12	98.8±29.5 <sup>1</sup>	63.0±5.9 <sup>2</sup>	161.9±34.3 <sup>1</sup>

<111> 상기 명세서가 본 발명의 원리를 교시하고 실시예가 설명을 목적으로 주어지 있으나, 본 발명의 실시가 후술되는 청구의 범위 및 이에 상응하는 범주 내에서 이루어지는 모든 통상적인 변형, 적용 및/또는 수정을 포함한다는 사실이 이해될 것이다.