



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년11월28일
(11) 등록번호 10-0777904
(24) 등록일자 2007년11월13일

(51) Int. Cl.

A61K 31/13 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7007052

(22) 출원일자 2005년04월22일

심사청구일자 2005년07월26일

번역문제출일자 2005년04월22일

(65) 공개번호 10-2005-0072770

공개일자 2005년07월12일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/004549

국제출원일자 2003년10월23일

(87) 국제공개번호 WO 2004/037234

국제공개일자 2004년05월06일

(30) 우선권주장

제 60/420,918 호 2002년10월24일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Life Science, 66(12), pp. 1079-1083, 2000

WO 01/98253 A

WO 03/101458 A

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이민정

(54) 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함하는 약학적 제품 및 이를 이용한 복합 치료

(57) 요약

본 발명은 메만틴 또는 네라맥산과 같은 1-아미노시클로헥산 유도체 및 갈란타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민과 같은 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함하는 복합 제제를 포함하는, 중추신경계 장애와 관련된 치매를 치료(예를 들어, 알츠하이머병, 대뇌혈관 질환 또는 다운증후군의 발병 또는 진행을 지연시킴)하는데 유용한 복합 약물 치료에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 메만틴 및 그의 염으로부터 선택된 1-아미노시클로헥산 유도체 및 (ii) 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민 및 피소스티그민으로부터 선택된 아세틸콜린에스테라제 저해제의 치료학적으로 유효한 투여량을 포함하는, 중추신경계 장애와 관련된 치매를 치료하여 인지 개선을 유도하는 약학적 제품.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제의 상기 투여량의 범위가 각각 1 내지 200 mg인 약학적 제품.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체의 투여량 범위가 10 내지 40 mg 이고, 아세틸콜린에스테라제 저해제의 투여량 범위가 5 내지 24 mg 인 약학적 제품.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체가 메만틴 및 그의 염 중에서 선택된 것인 약학적 제품.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체가 메만틴인 약학적 제품.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 아세틸콜린에스테라제 저해제가 갈란타민, 타크린, 도네페질 및 리바스티그민 중에서 선택된 것인 약학적 제품.

청구항 13

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 제품이 단일 제형 형태인 약학적 제품.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제가 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 복합된 것인 약학적 제품.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 약학적 제품이 경구 투여용 고형 약제학적 제형인 약학적 제품.

청구항 16

(i) 메만틴 및 그의 염으로부터 선택된 1-아미노시클로헥산 유도체 및 (ii) 도네페질, 리바스티그민, 타크린, 갈란타민 및 피소스티그민으로부터 선택된 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함하는, 중추 신경계 장애와 관련된 치매의 발병 또는 진행을 지연시켜서 인지 개선을 유도하는 약학적 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 장애가 뇌혈관 질환 또는 다운증후군인 약학적 조성물.

청구항 18

제 16 항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병인 약학적 조성물.

청구항 19

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약이 상기 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제를 공동 투여(conjoint administration)하기 위하여 제조되는 약학적 조성물.

청구항 20

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 의약이 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 추가로 함유할 수 있는 단일 조성물 형태로 상기 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제를 복합 투여(combined administration)하기 위하여 제조되는 약학적 조성물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 약학적 제품을 치료가 필요한 인체를 제외한 피실험자에게 투여함을 포함하는, 중추신경계 장애와 관련된 치매의 발병 또는 진행을 지연시키기 위한 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 장애가 뇌혈관 질환 또는 다운증후군인 방법.

청구항 23

제 21 항에 있어서, 장애가 알츠하이머병인 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜린에스테라제 저해제의 양이 복합 제제에서 극심한 장애 배터리 시험(Severe Impairment Battery Test), AD 협동 연구-일상 생활의 활동 조사 목록(AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory) 및 임상가와의 인터뷰를 토대로 한 인상의 변화 플러스 버전(Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Version) 중에서 선택한 하나 이상의 평가를 향상시키는데 효과적인 것인 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 중추신경계 장애와 관련된 치매를 치료하기 위한 1-아미노시클로헥산 유도체 및 아세틸콜

린에스테라제 저해제를 포함하는 약학적 제품 및 이를 이용한 복합 치료에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 치매는 65 세 이상의 노인 중 10 % 와 85 세 이상의 노인 중 24 % 이상에게 영향을 미치는 심각한 장애이다[Hofman 등의 Int. J. Epidemiol., 1991, 20:736-748 ; Jorm 및 Jolley, Neurology, 1998, 51:728-733 ; Lobo 등의 Neurology, 2000, 54(Suppl. 5):S4S9 참조]. 알츠하이머병(AD)은 65 세 이상의 사람들 사이에서 발생하는 치매의 총체적인 경우들 중에서 대략적으로 50 %-60 % 를 차지하며 점차적으로 증가하고 있는 신경변성의 일반적인 형태이다. AD 는 임상적으로 기억, 인식, 이성, 판단력 및 정서적 안정성이 점차적으로 손실되는 특징이 있으며, 점차적으로 정신이 악화되어 최종적으로 죽음에 이르게 된다. AD 는 임상적 징후의 발병과 사망 사이에 평균적으로 약 8.5 년의 기간이 걸리는 진행성 장애이다. AD 는 사망의 가장 일반적인 의학 원인들 중 네 번째를 차지하며 미국에서는 약 2-3 백만명 사람들에게 영향을 미치는 것으로 여겨진다. AD 의 이환율은 65 세 이상의 노인에게서 매 5 년 마다 2 배로 증가한다(National Institute on Aging : Prevalence 및 costs of Alzheimer's disease). 알츠하이머병에 관한 진행 보고서를 참조하라 : NIH 공개 번호 제 99 3616 호, 1998 년 11 월 ; Polvikoski 등의 Neurology, 2001, 56:1690-1696.
- AD 는 현재 전세계적으로 약 1500 만명 사람들(모든 인종과 민족을 포함)에게 영향을 미치며, 이는 인구에서 상대적으로 노인의 수가 증가하기 때문이며 AD 의 이환율은 다음 20 년 내지 30 년에 걸쳐 증가할 것이다. 현재 AD 는 치료불가능하다. AD 를 효과적으로 예방하거나 이것의 징후 및 과정을 전환(reverse)시키는 어떤 치료도 현재는 공지되지 않았다.
- <3> AD 는 추체(Pyramidal)의 신경원 사멸 및 좀더 고도의 정신적 기능과 관련되어 있는 뇌 영역에서 신경원성 시냅스의 손실과 관련되어 있다(Francis 등의 1999, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 66:137-147 참조). AD 를 앓고있는 개체의 뇌는 노인성판(또는 아밀로이드), 아밀로이드 혈관증(혈관에서의 아밀로이드 침전) 및 신경원섬유영집이라고 명명되는 특징적인 병변을 나타낸다. 임상적 AD 를 앓고있지 않은 대부분의 성인의 뇌에서는 좀더 제한적인 해부학적 분포로 이러한 병변 등이 좀더 적은 수로 발견되었다. 아밀로이드 플라크 및 아밀로이드 혈관증은 또한 삼염색체성(Trisomy) 21(다운증후군) 및 더치 형의 아밀로이드증을 수반하는 유전성 뇌출혈(HCHWA-D)을 나타내는 개체의 뇌에서 특징적으로 나타난다. 현재, AD 의 명확한 진단에는 일반적으로, 상기 질환으로 사망한 환자의 뇌 조직이나 또는 드물게, 침습성 신경외과 과정 중에 수득한 뇌 조직의 생체검사된 소형 시료에서 상기한 병변들의 관찰을 필요로 한다.
- <4> AD 는 마이네르트 기저핵(nucleus basalis of Meynert) 내에서 콜린작동성 신경원의 깊은 손실과 관련되어 있다(Perry 등의 Br. Med. J., 1978, 2:1456-1459 ; Geula 및 Mesulam, Cholinergic systems 및 related neuropathological predilection patterns in : Alzheimer disease. In : Alzheimer's Disease. Terry 등의 eds. ; New york : Raven Press ; 1994, pp. 263-291 참조하라). 이러한 신경원에서의 신호전달은 세포외적으로 방출되는 신경전달물질 아세틸콜린(ACh)에 의해 매개된다. AD 뿐만 아니라 파킨슨병, 정신분열증, 간질, 우울증, 강박 장애 및 이극신경세포 장애를 포함하는 다수의 다른 신경학적 및 정신의학적 장애와 관련된 인식 장애에서 ACh 신호전달계 역활의 기능부전 인식으로 약물을 개발하게 되었으며, 상기 약물은 콜린작동성 분해효소 아세틸콜린에스테라제(AChE)를 저해함으로써 콜린작동성 기능을 선택적으로 증가시키며, 이 효소는 ACh 가 시냅스 간극으로 분비된 후에 ACh 를 파괴한다(Goff 및 Coyle, Am. J. Psychiatry, 2001, 158:1367-1377 참조). 현재 임상적으로 가장 널리 사용되고 있는 아세틸콜린에스테라제 저해제(AChEI)로는 타크린(THA ; 1,2,3,4-테트라히드로-9-아미노아크리딘 히드로클로라이드), DFP(디이소프로필플루오로포스페이트), 피소스티그민, 도네페질, 갈란타민 및 리바스티그민이 있다. 많은 AChEI 는 선택적으로 AChE 를 저해하지만, 부티릴콜린에스테라제(BuChE)를 표적으로 삼는 제제 또한 AD 진행에 따라 부가되는 이점을 제공할 것이며 ACh 조절은 점차적으로 BuChE 에 따라 달라질 것이다. 이중 저해는 아밀로이드 형성(amyloidogenic) 화합물의 형성을 저하시키는 것을 도울것이다(Ballard, Eur. Neurol., 2002, 47:6470 참조).
- <5> 도네페질([(R,S)-1-벤질-4-[(5,6-디메톡시-1-인다논)-2일]-메틸피페리딘 히드로클로라이드] ; ARICEPT, 이전에는 E-2020 이었음)은 가격적이고 비경쟁적인 피페리딘-AChEI 형이며, BuChE 보다는 오히려 AChE 에 대해서 선택적이다(Sugimoto 등의 Curr. Med. Chem., 2000, 7:303-39 참조). Dooley 등의(Drugs

Aging, 2000, 16:199-226 참조) 문헌에는, 5 mg/일 및 10 mg/일 투여량으로 투여된 도네페질은 AD 를 완화시킬 수 있을 정도로 증세가 경미한(병세가 가벼운) 161 내지 818 명의 환자에서 단기간 동안 (14 주 내지 30 주)의 시험에서 위약과 비교하여 인식 및 전체적인 임상적 기능이 현저하게 향상되었음이 논의되어 있다(또한, Rogers 등의 Arch. Int. Med., 1998 ; 158:1021-1031 참조). 이러한 연구에서 수득한 오랜 기간 동안의 효과적인 데이터는 인식, 총체적인 기능 또는 일상 생활에서의 활동(activities of daily living, ADL)에서의 개선이 약 21 주 내지 81 주 동안 유지되었고, 도네페질은 병세가 가벼우며 일시적인 대다수의 부작용을 일반적으로 잘 받아들일 수 있다.

<6> 갈란타민(REMINYL)은 가역적이고, 경쟁적적인 3 차 알칼로이드 AChEI 이며, BuChE 보다는 오히려 AChE 에 대해서 선택적이다. Scott 등의 문헌(Drugs, 2000 ; 60:1095-122)에 기재되어 있는 바와 같이, AD 를 완화시킬 수 있을 정도로 병세가 가벼운 285 명 내지 978 명의 환자에게 16 mg/일 내지 24 mg/일의 갈란타민을 투여하여 3 개월 내지 6 개월 동안의 시험에서 위약 처리한 수용자에 대하여 상대적으로 인식 및 전체적인 징후가 현저하게 개선되었다. 이러한 연구에서 갈란타민과 관련된 부작용은 강도와 일시성을 완화시킬 수 있을 정도로 일반적으로 부작용의 정도가 경미하였다. 유사한 결과는 Coyle 등의 문헌(Biol. Psychiatry, 2001, 49:289-99)으로부터 수득하였다.

<7> 리바스티그민(EXELON)은 AChE 와 BuChE 의 이중 저해제이고 AD 심각성(severity)의 범위(spectrum)와 교차하는 이점에 관해 논의되어 왔다. 단기간 작용하거나 또는 가역적인 제제로 분류되는 타크린과 도네페질과는 달리, 리바스티그민은 중간-작용하거나 또는 가성-비가역적 제제이며 최대 10 시간 동안 AChE 를 저해한다. 전임상적 생화학 연구는 리바스티그민이 말초 저해에 대한 중추 신경계(CNS) 선택성을 가지고 있음을 지적하고 있다. 리바스티그민은 랫의 전뇌 병변에서의 기억 손상을 개선시키는 것으로 나타났으며 ; 두 가지의 거대 멀티센터 임상 시험(총 1324 명의 환자)에서 6-12 mg/일 투여량은 세 가지의 인식 및 기능적 스케일 상에서 위약보다 우수하다(Jann, Pharmacotherapy, 2000, 20:1-12).

<8> N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA)에 의해 선택적으로 활성화되는 특히 글루타메이트 수용체의 과도한 활성이나 또는 병리학적 활성화는 또한 AD 환자의 뇌의 콜린작동성 세포의 변성이 나타난 과정에 관련되어 있다(Greenamyre 등의 Neurobiol. Aging, 1989, 10:593-602 ; Francis 등의 J. Neurochem., 1993, 60:263-291 ; Li 등의 J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1997, 56:901-911 ; Wu 및 Rowan, Neuroreport, 1995, 6:2409-2413). NMDA 수용체는 예를 들어 기억 및 학습과 같은 여러가지 생리적 시냅스 가소성(plasticity)에 대하여 중추 역할을 하는 것으로 매우 잘 확립되어 있다(Collinridge 및 Singer, Trends Pharmacol. Sci., 1990, 11:290-296). NMDA 수용체가 작용하는 데에는 글루타메이트에 대한 작용물질 결합 부위와 글리신과 D-세린에 의해 활성화되는 다른자리 입체성(allosteric) 공-작용물질 부위의 활성화가 필요하다(Kleckner 및 Dingledine, Science, 1988, 241:835-837 ; McBain 등의 Mol. Pharmacol., 1989, 36:556-565 ; Danysz 및 Parsons, Pharmacol. Rev., 1998, 50:597-664). NMDA 수용체 상의 D-세린-민감성 조절 부위의 활성화는 장기간의 상승작용(Bashir 등의 Neurosci Lett, 1990, 108:261-266) 유도, 기억과 학습의 생체의 상관현상에 필수적인 것으로 밝혀졌다. 더욱이, 정신 분열증과 같은 정신 장애와 관련된 인식 결핍(cognitive deficit)은 D-세린의 경구 처리에 의해 경감되는 것으로 밝혀졌다(Tsai 등의 Biol Psychiatry, 1998, 44:1081-1089). NMDA 수용체 활성화가 학습에 중요할 지라도, 적당한(moderate) 친화도를 갖는 비경쟁적 NMDA 수용체 길항물질이 인체 AD 와 알츠하이머 치매의 동물 모델 둘 다에서 인식 장애를 고치고/전환시키는 것으로 알려졌다. 과도한 글루타메이트성 기능이 AD 에서 유인자라는 정도로, NMDA 수용체의 효과적인 약리학적 길항작용 특히, 개방 채널 차단제에 의한 길항작용은 AD 의 진행을 늦출 수 있다(Parsons 등의 Neuropharmacol., 1999, 38:735-767 ; Danysz 및 Mobius, 2002, Alzheimer's Disease Neuroprotection-Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists 및 Modulators, In : Therapeutic Potential of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonists 및 Modulators, Lodge 등의 eds., 2002, in press, F.P. Graham Publishing Co., New York).

<9> NMDA 수용체 길항물질은 잠재적으로 급성 신경변성(예를 들어, 발작 및 외상과 관련됨), 만성 신경변성(예를 들어, 파킨슨병, AD, 헌팅톤병 및 근위축성측삭경화증[ALS]과 관련됨), 간질, 약물 의존성, 우울증, 불안, 만성 동통과 같은 다수의 CNS 장애의 넓은 범위에서 치료학적으로 적용된다(리뷰로서 Parsons 등의 Drug News Perspect., 1998, 11:523-533 ; Parsons 등의 1999, 상기문헌 ; Jentsch 및 Roth, Neuropsychopharmacology, 1999, 20:201-205 ; Doble, Therapie, 1995, 50:319-339 참조하라).

NMDA 수용체의 기능 저해는 NMDA 수용체 복합체 내에 상이한 인식 부위[예를 들어, 1 차적 전달물질 부위(경쟁적), 양이온 채널 내부에 위치한 펜사이클리딘 부위(비경쟁적), 폴리아민 조절 부위 및 스트리크나인-민감성, 공-작용성(co-agonistic) 글리신 부위(글리신 B)]에서의 작용을 통해 수득할 수 있다(Parsons 등의 1999, 상기문헌 참조). NMDA 수용체가 또한 학습 및 기억에 관련되어 있는 것과 같이 다양한 형태의 시냅스 가소성에 중요한 생리적 역할을 하기 때문에(예를 들어, Collingridge 및 Singer, Trends Pharmacol. Sci., 1990, 11:290-296 참조하라), NMDA 수용체에 대한 높은 친화도를 소유하고 있는 신경보호제는 정상적 시냅스 전달을 손상시키는 것 같기 때문에 다수의 부작용을 유발한다. 실제로, 현재까지 확인된 다수의 NMDA 수용체 길항물질은 이들의 추정되는 치료 범위내의 투여량에서 바람직하지 않은 부작용이 높게 나타났다. 따라서, 임상 시험은 다음과 같은 NMDA 수용체 길항물질에 대한 수많은 부작용 때문에 바람직한 치료학적 유용성을 지지하지 못하였다: 디조실핀[(+)-MK-801; (+)-5-메틸-10,11-디히드로-5H-디벤조시클로헵텐-5,10-이민 말레이트]; 세레스타트(Cerestat, CNS-1102); 리코스티넬(Licostinel, ACEA 1021); 셀포텔(Selfotel, CGS-19755) 및 D-CPP-엔[Leppik, Epilepsia, 1998, 39(Suppl 5): 26; Sveinbjornsdottir 등의 Epilepsia, 1993, 34:493-521; SCRIP 2229/30, 1997, p. 21 참조]. 그러므로 본 분야에서 NMDA 수용체의 병리학적 활성화를 예방하지만, 이들의 생리학적 활성도는 허용하는 NMDA 수용체의 길항물질을 개발하려는 노력이 있어 왔다.

<10> 메만틴(1-아미노-3,5-디메틸 아다만탄)은 1-아미노-시클로헥산의 유사체이다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 4,122,193 호; 제 4,273,774 호; 제 5,061,703 호에 기재되어 있다). 네라맥산(1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산) 또한 1-아미노시클로헥산의 유도체이다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,034,134 호에 기재되어 있다). 메만틴, 네라맥산 뿐만 아니라 그밖의 다른 몇몇 1-아미노알킬-시클로헥산은 수용체에 대한 적절한 친화도를 갖는 전신적으로 활성인 비경쟁적 NMDA 수용체 길항물질이다. 이들은 특성 및 신속한 차단/비차단 동력학에 따른 강한 전압량을 나타낸다(Parsons 등의 1999, 상기문헌; Gortelmeyer 등의 Arzneim-Forsch/Drug Res., 1992, 42:904-913; Winblad 등의 Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999, 14:135-146; Rogawski, Amino Acids, 2000, 19:133-49; Danysz 등의 Curr. Pharm. Des., 2002, 8:835-43; Jirgensons 등의 Eur. J. Med. Chem., 2000, 35:555-565). 이러한 화합물은 (+)MK-801 과 같은 높은 친화도의 NMDA 수용체 길항물질보다 훨씬 더 빠른 NMDA 수용체 채널과 해리되며, 신호-대-잡음 비율(signal-to-noise ratio)의 증가를 야기함으로써 NMDA 수용체의 긴장성 과잉자극에 의해 생성된 신경원성 가소성(neuronal plasticity)의 파괴를 약화시킨다. 수용체에 대해 상대적으로 낮은 친화도, 강한 전압량 의존성 및 빠른 수용체 비저해 동력학으로 인해, 이러한 화합물들은 치료학적 범위내의 투여량에서 그밖의 다른 NMDA 수용체 길항물질의 부작용이 본질적으로 존재하지 않는다(Kornhuber 등의 Eur. J. Pharmacol., 1991, 206:297-311). 실제로, 지난 15 년 동안 200,000 명 이상의 치료 환자에게 사용된 메만틴은 임상적으로 바람직한 허용성(tolerability)을 나타내었다(Parsons 등의 1991, 상기문헌 참조).

<11> 메만틴, 네라맥산 뿐만 아니라 그밖의 다른 1-아미노알킬시클로헥산은 AD, 파킨슨병 및 강직성(spasticity)에서의 치매와 같은 다양한 진행성 신경변성 장애를 완화시키는데 유용한 것으로 제안되었다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,061,703 호; 제 5,614,560 호, 및 제 6,034,134 호; Parsons 등의 1999, 상기문헌; Mobius, ADAD, 1999, 13:S172-178; Danysz 등의 Neurotox. Res., 2000, 2:85-97; Winblad 및 Poritis, Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999, 14:135-146; Gortelmeyer 등의 1992, 상기문헌; Danysz 등의 Curr. Pharm. Des., 2002, 8:835-843; Jirgensons 등의 Eur. J. Med. Chem., 2000, 35:555-565 참조하라). 이러한 질환들은 글루타메이트성 전달 장애(즉, NMDA 수용체 채널을 통한 칼슘의 과도한 유입으로 인해 특정 뇌 영역에서 뇌 세포의 파괴를 야기함)로 부터 기인된 것이다(Choi, J. Neurobiol., 23:1261-1276, 1992; Rothman 및 Olney, Trends Neurosci., 10:299, 1987; Kemp 등의 Trends Pharmacol. Sci., 8:414, 1987). 메만틴으로 성인 랫을 장기간 치료시에 해마의 장-기간 상승작용의 형성을 강화시키고, 시냅스 가소성의 내구성을 증가시키고, 공간 기억 능력을 향상시키며 NMDA 수용체 작용물질에 의해 생성된 기억 상실을 전환시키는 것으로 밝혀졌다(Barnes 등의 Eur. J. Neurosci., 1996; 8:65-571; Zajackowski 등의 Neuropharm, 1997, 36:961-971). 1-아미노시클로헥산 유도체, 특히 메만틴은 또한 AIDS 치매(미국 특허 번호 제 5,506,231 호), 신경변증성 동통(미국 특허 번호 제 5,334,618 호), 대뇌 국소빈혈(미국 특허 번호 제 5,061,703 호), 간질, 녹내장, 간성 뇌병증, 다발성 경화증, 발작 및 만발성 이상운동증 치료 시에 유용하다고 제시되어 있다(Parsons 등의 1999, 상기문헌). 더욱이, 상대적으로 고투여량의 메만틴과 네라맥산은 운동성

반사에 대한 명백한 효과없이 만성 동통과 신경병증성 동통의 일부 모델에서 열 통각과민과 기계적 이질통증을 선택적으로 차단하는 것으로 밝혀졌다. 1-아미노시클로헥산 유도체는 또한 면역조절, 항말라리아, 항-보르나 바이러스 및 항-C 형 간염 활성도를 가지고 있는 것으로 입증되었다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,034,134 호 및 본원에 인용된 참고문헌을 참조하라).

<12> 메만틴과 네라맥산과 같은 1-아미노시클로헥산 유도체[미국 특허 출원 번호 제 09/597,102 호 및 이의 상응하는 국제 특허 출원 PCT 제 EP 01/06964 호(2001년 12월 27일자로 제 WO 01/98253 호로 공개되었음); 미국 특허 번호 제 6,034,134 호를 참조하라]는 또한 비-NMDA-매개 경로를 통해 작동한다고 제시되어 있다. 따라서, 메만틴은 대략적으로 동일한 친화도를 갖는 NMDA 수용체-매개 흐름(랫 해마의 얇은 조각에서) 및 5HT₃-매개 흐름(천연 N1E-115 및 이종성 HEK-293 세포에서)을 저해한다고 밝혀졌다(Parsons 등의 1999, 상기문헌; Rammes 등의 2001, Neurosci. Lett., 306:81-84). 5HT₃ 수용체 길항물질은 동물의 학습과 기억을 향상시키는 것으로 공지되어 있다(Carli 등의 1997, Behav. Brain Res., 82:185-194; Reznik 및 Staubli, 1997, J. Neurophysiol., 77:517-521).

<13> 상기에 기재된 바와 같이, 치매의 다양한 양상에 기초가 되는 전뇌기저부(basal forebrain) 내에서의 콜린작동성 신경원의 손실은 ACh-매개 신호전달의 파괴 및/또는 NMDA 수용체의 과도한 활성화로부터 기인한 것이다. 실험 증거의 축적은 ACh- 및 NMDA 수용체-매개 신호전달계가 상호연결되어 있음을 나타낸 것이며, 다시 말해서, NMDA 수용체 차단이 ACh의 세포외 방출을 증가시킬 수 있음을 나타낸 것이다. 따라서, NMDA 수용체 길항물질인 (+)MK-801의 전신성 투여로 인해 랫의 외벽측 피질 및 전두 피질에서 ACh의 세포외 방출이 투여량에 따라 증가함을 설명하고 있다(Hasegawa 등의 1993, Neurosci. Lett., 150:53-56; Aquas 등의 1998, Neuroscience, 85:73-83). 유사하게, 다른 NMDA 수용체 길항물질인 CPP의 뇌실내(intracerebroventricular, i.c.v.) 투여는 랫의 두정 피질(parietal cortex)과 해마에서 ACh 방출을 증가시키는 것으로 나타났다(Giovannini 등의 1994, Neurochem. Intl., 25:23-26; Giovannini 등의 1994, J. Neurosci., 14:1358-1365). 글루타메이트는 GABA 작동성(GABAergic) 신경원과 노르아드레날린작동성 신경원 상에서의 NMDA 수용체를 통해 작용함으로써 대뇌 피질내로 투입된 전뇌기저부 콜린작동성 신경원을 통하여 긴장성 저해 조절을 유지한다고 제시되어 왔다(Kim 등의 1999, Mol. Psychiat., 4:344-352). 이러한 회로(순환)에 근거하여, NMDA 과활성화의 가능한 차단이외에도, NMDA 수용체 길항물질의 전신성 투여로 인해 ACh 신경원 상에서의 GABA 억제 조절을 감소시켜서 피질에서 ACh의 방출이 증가된다고 예측된다.

<14> 약물치료가, AChE를 저해하거나(예를 들어, 갈란타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민을 사용함) 또는 NMDA 수용체 기능을 약화(예를 들어, 메만틴 또는 네라맥산과 같은 1-아미노시클로헥산 유도체를 사용함)시킴으로써 콜린작동성 기능을 증가시키도록 설계되었지만, 이러한 두 치료 연구의 복합(combination)이 치매(예를 들어, AD와 관련되어 있음)의 진행을 늦추는데 있어서 훨씬 더 유익할 것이라고 인식하거나 제시하지 못하였다.

<15> 대조적으로, 다수의 연구 그룹은 메만틴이 AChEI에 의해 제공된 유익한 효과를 잠재적으로 손상시킬 수 있다는 증거를 공개하였다. 따라서, 메만틴이 가역적 AChEIs 카르보푸란(Gupta 등의 J. Toxicol. Environ. Hlth., 1989, 28:111-122)과 알디카르브(Gupta 등의 Drug Dev. Res., 1991, 24:329-341) 및 비가역적 AChEIs 소만(Mclean 등의 Toxicol. Appl. pharmacol., 1992, 112:95-103)에 의해 생성된 AChE의 저해를 약화시킬 수 있다고 보고되어 있다.

<16> 본 발명의 발명자들은 메만틴 또는 네라맥산과 같은 1-아미노시클로헥산 유도체와 갈란타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민과 같은 AChEI와의 임상적 복합 치료가 치매에 대하여 뜻밖의 매우 유용한 약물치료학적 연구임을 처음으로 생각하고 증명하였다. 본 발명의 발명자들은, AD를 앓고 있는 피실험자에게 복합 투여할 때, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEIs의 효과가 기대하지 못했던 이점을 나타내고, 적어도 투여 시간에 걸쳐 징후들이 뜻밖에도 초부과적으로 경감되며, 이는 징후가 전환됨으로써 확인할 수 있고, 이러한 의미에서 치매 치료시에 특히 유용하다.

발명의 상세한 설명

<27> 발명의 복합 제제

<28> 상기에 서술한 바와 같이, 한 양상에서 본 발명은 1-아미노시클로헥산과 아세틸콜린에스테라제 저해제(AChEI)를 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 중추신경계(CNS) 장애, 특히 알츠하

이머병(AD), 대뇌혈관질환(VaD) 또는 다운증후군과 관련된 치매의 발병을 치료하고, 예방하고, 정지시키며, 지연시키고/시키거나 치매의 발생 위험을 감소시키거나, 또는 치매의 적어도 하나의 징후를 전환시키는데 유용한 신규한 복합 약물을 제공한다. 바람직하게, 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 의 치료학적으로 유효한 투여량을 공동으로 투여하면 유의한 효과를 얻게된다.

<29> 정의

<30> 유효성분에 사용되는 "복합(combination)" 이란 용어는 공동으로 투여되도록, 본 발명의 두 가지 약물(즉, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI)을 포함하는 단일 약학적 조성물(제형) 또는 개별적인 2 개의 약학적 조성물(제형)을 규정하도록 본원에서 사용되고 있으며, 각각은 본 발명의 단일 약물(즉, 1-아미노시클로헥산 유도체 또는 AChEI)을 포함한다.

<31> 본 발명의 의미 내에서, "공동 투여(conjoint administration)" 란 용어는 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 를 하나의 조성물로 동시에 투여하거나, 또는 상이한 조성물로 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 의미하도록 사용되고 있다. 그러나, "공동(conjoint)" 이라고 생각되는 연속적 투여인 경우에, 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 는 시간적 간격을 두고 분리하여 투여해야 하며, 이렇게 시간적 차이를 두고 투여함으로써 인해 포유동물에서 중추신경계(CNS) 장애와 관련된 치매의 발병을 치료하고, 예방하고, 정지시키며, 지연시키고/시키거나 치매의 발생 위험을 감소시켜 결과적으로 형성된 유효한 효과를 또한 가능케한다. 예를 들어, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 는 동일한 날(예를 들어, 각각-일일 1 회 또는 2 회)에, 바람직하게 이들 각각을 1 시간 이내에, 가장 바람직하게는 동시에 투여해야 한다.

<32> 용어 "치료" 는 피실험자의 질환의 적어도 하나의 증상을 경감시키거나 완화시킴을 의미하기 위해 본원에서 사용되었다. 예를 들어, 치매에 관련하여, 용어 "치료" 는 인식 장애(예를 들어, 기억 및/또는 방향 장애) 또는 전체적인 기능(일상 생활의 활동, ADL) 장애를 경감시키거나 완화시키고/완화시키거나 ADL 이나 인식 장애에서의 점진적인 악화를 둔화시키거나 전환시킴을 나타낸다. 본 발명의 의미 내에서, 용어 "치료" 는 또한 발병(즉, 질환의 임상학적 징후가 나타나기 전의 기간)을 정지시키거나 연기하고/연기하거나 질환이 발생하거나 악화되는 위험성을 감소시킴을 나타낸다. 용어 "보호" 는 피실험자의 질환의 발생 또는 유지 또는 악화를 예방하거나 연기하거나 치료함을 나타내기 위해 본원에서 사용하였다. 본 발명의 의미 내에서, 치매는 알츠하이머병(AD), 다운증후군 및 대뇌혈관성 치매(VaD)와 같은 신경변성 질환을 포함하나 이로 제한되지 않는 CNS 장애와 관련되어 있다. 바람직하게, 치매는 알츠하이머병(AD)과 관련되어 있다.

<33> 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, AChEI 및 1-아미노시클로헥산 유도체의 복합 제제의 예방학적 투여는 치매 발생의 위험에서 피실험자를 보호할 수 있다(예를 들어, 하기 실시예 2 에 기재된 β -아밀로이드 펩티드[β AP]의 상승된 수준을 갖는 개체 ; 아포리포단백질 E 이소형 4 에서의 상동성 돌연변이 또는 이중성 돌연변이인 개체 ; Goate, 1991, Nature, 349:704-706 에 기재된 유전학적 스크리닝 및 임상학적 분석 또한 참조하라). 유사하게, 본 발명에 따라, AChEI 와 1-아미노시클로헥산 유도체의 복합 제제의 치료학적 투여는 임상학적 증상의 발생을 둔화시키거나 심지어는 증상을 회복시킬 수 있다.

<34> 용어 "아세틸콜린에스테라제 저해제" 또는 "AChEI" 는 이화 효소인 아세틸콜린에스테라제(AChE)를 저해하여 콜린작용성 신경원의 기능을 증강시키는 약물을 나타내기 위해 본원에서 사용되었다. 이 용어는 AChE 를 선택적으로 저해하는 AChEI 및 더 적은 선택성을 갖는 AChEI 뿐만 아니라 가역적, 가성-가역적 및 비가역적 AChEI 를 포함한다(예를 들어, 표적 부티릴콜린에스테라제, BuChE). 바람직하게, 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 AChEI 의 특정 예는 다음을 포함하나 이로 제한되지는 않는다 : 타크린(THA ; 1,2,3,4-테트라히드로-9-아미노아크리딘 히드로클로라이드), 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 후페르진 A, 자나페질, 간스티그민, 펜세린, 펜에틸노르심세린(PENC), 심세린, 티아심세린, SPH 1371(갈란타민 플러스), ER 127528, RS 1259 및 F3796.

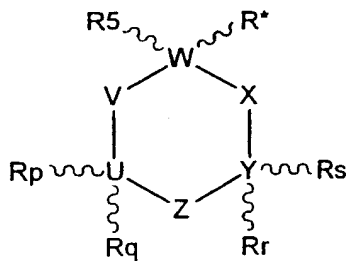
<35> 본 발명의 의도 내에서, 용어 "NMDA 길항물질 약물" 은 NMDA 수용체-매개 신경원성 점화의 일반적인 유발을 억제할 수 있는 약물을 언급하는데 사용된다. 본 발명의 바람직한 NMDA 길항물질 약물은 메판틴 및 네라맥산과 같은 1-아미노시클로헥산 유도체이다. 이러한 화합물은 또한 5HT₃ 길항물질 활성 및/또는 신경원성 니코틴작용성 수용체 길항물질 활성을 갖는다.

<36> 용어 "유사체" 또는 "유도체" 는 기준 분자(예를 들어 1-아미노시클로헥산)와 구조적으로 유사하지만 기준 분자의 하나 또는 그 이상의 특정 치환체를 대체 치환체로 치환하기 위해 표적 방식 또는 조절 방식으로 변이시켜 생성된 기준 분자와 구조적으로 유사한 분자를 언급하기 위해 본원에서 통상적인 약학적 의미로 사용된다. 향상된 특성 또는 편향된 특성(예를 들어, 특이적인 표적 수용체 유형에서의 높은 효능 및/또는 선택성, 포유동물 혈액-뇌 관문을 통과하는 우수한 능력, 적은 부작용 등)을 가질 수 있는 공지된 화합물의 약간 변이된 형태를 확인하기 위한 유사체의 합성 및 스크리닝(예를 들어, 구조적 분석 및/또는 생화학적 분석)은 제약 화학에서 널리 공지된 약물 설계 접근법이다.

<37> 용어 "1-아미노시클로헥산 유도체" 는 유사하지만 약간 상이한 약물을 생성하기 위해 사용된 방법으로 1-아미노시클로헥산(또는 네라백산이나 메만틴과 같은 용인가능한 이의 유도체)으로부터 유도된 화합물을 기술하기 위해 본원에 사용되었다.

<38> 본 발명의 1-아미노시클로헥산 유도체는 다음의 화학식 I 로 나타낼 수 있으며 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 다형(polymorph), 거울상이성질체, 수화물, 약학적으로 용인가능한 염 및 화학식 I 에 속하는 화합물의 혼합물을 포함한다 :

화학식 I



- <39>
- <40> 이 식에서,
- <41> $-R^*$ 는 $-(A)_n-(CR^1R^2)_m-NR^3R^4$ 이고,
- <42> 여기에서, $n + m = 0, 1$ 또는 2 이고,
- <43> A 는 선형이나 가지난 저급 알킬(C_1-C_6), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C_2-C_6) 및 선형이나 가지난 저급 알킨일(C_2-C_6) 중에서 선택한 것이고,
- <44> R^1 및 R^2 는 수소, 선형이나 가지난 저급 알킬(C_1-C_6), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C_2-C_6), 선형이나 가지난 저급 알킨일(C_2-C_6), 아릴, 치환된 아릴 및 아릴알킬 중에서 독립적으로 선택한 것이고,
- <45> R^3 및 R^4 는 수소, 선형이나 가지난 저급 알킬(C_1-C_6), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C_2-C_6) 및 선형이나 가지난 저급 알킨일(C_2-C_6) 중에서 독립적으로 선택한 것이거나 R^3 및 R^4 가 함께 알킬렌(C_2-C_{10}) 또는 알켄일렌(C_2-C_{10})을 형성하거나 N 과 함께 치환된 (알킬(C_1-C_6), 알켄일(C_2-C_6)) 3-7 개의 고리구성원자로 이루어진 아자시클로알칸이나 아자시클로알켄을 포함하는 3-7 개의 고리구성원자로 이루어진 아자시클로알칸이나 아자시클로알켄을 형성하고, 또는
- <46> 독립적으로 R^3 또는 R^4 가 R^p, R^q, R^r 또는 R^s 와 함께 알킬렌 사슬 $-CH(R^6)-(CH_2)_t-$ 를 형성하고, 여기에서 $t = 0$ 또는 1 이고 알킬렌 사슬의 왼쪽은 U 또는 Y 에 부착되어 있고 알킬렌 사슬의 오른쪽은 N 에 부착되어 있으며 R^6 는 수소, 선형이나 가지난 저급 알킬

(C₁-C₆), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C₂-C₆), 선형이나 가지난 저급 알킨일(C₂-C₆), 아틸, 치환된 아틸 및 아틸알킬 중에서 선택한 것이며, 또는

<47> 독립적으로 R³ 또는 R⁴ 는 R⁵ 와 함께 화학식 -CH₂-CH₂-CH₂-(CH₂)_t- 를 갖는 알킬렌 사슬 또는 화학식 -CH=CH-CH₂-(CH₂)_t-, -CH=C=CH-(CH₂)_t- 또는 -CH₂-CH=CH-(CH₂)_t- 를 갖는 알켄일렌 사슬을 형성하며, 여기서, t = 0 또는 1 이고 알킬렌이나 알켄일렌 사슬의 왼쪽은 W 에 부착되어 있고 알킬렌 고리의 오른쪽은 N 에 부착되어 있으며 ;

<48> - R⁵ 는 수소, 선형이나 가지난 저급 알킬(C₁-C₆), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C₂-C₆) 및 선형이나 가지난 저급 알킨일(C₂-C₆) 중에서 독립적으로 선택한 것이거나, 또는 R⁵ 는 부착된 탄소(carbon to which it is attached) 및 가장 가까운 인접 고리 탄소(the next adjacent ring carbon)와 결합하여 이중 결합을 형성하고 ;

<49> - R^p, R^q, R^r 및 R^s 는 수소, 선형이나 가지난 저급 알킬(C₁-C₆), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C₂-C₆), 선형이나 가지난 저급 알킨일(C₂-C₆), 시클로알킬(C₈-C₆) 및 아틸, 치환된 아틸 및 아틸알킬 중에서 독립적으로 선택한 것이거나, 또는 R^p, R^q, R^r 및 R^s 는 독립적으로 부착된 U 또는 Y 와 이중 결합을 형성할 수 있고, 또는 R^p, R^q, R^r 및 R^s 는 함께 결합하여 저급 알킬렌 -(CH₂)_x- 또는 저급 알켄일렌 다리를 형성하며, 여기서 x 는 2 내지 5 이고, 알킬렌 다리는 차례로 R⁵ 와 결합하여 부가적인 저급 알킬렌 -(CH₂)_y- 또는 저급 알켄일렌 다리를 형성하며 여기서 y 는 1 내지 3 이며,

<50> - U, V, W, X, Y, Z 는 탄소 원자를 나타낸다.

<51> U-V-W-X-Y-Z 로 규정되는 고리는 바람직하게 시클로헥산, 시클로헥스-2-엔, 시클로헥스-3-엔, 시클로헥스-1,4-디엔, 시클로헥스-1,5-디엔, 시클로헥스-2,4-디엔 및 시클로헥스-2,5-디엔 중에서 선택한 것이다.

<52> 대표적인 C₁₋₆ 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸기를 포함하며 대표적인 C₂₋₆ 알켄일 및 알킨일기는 에텐일, 프로펜일, 에틴일 및 프로핀일을 포함한다. 존재할 수 있는 아틸기는 예를 들어 메틸이나 에틸과 같은 C₁₋₆ 알킬기, 메톡시나 에톡시와 같은 C₁₋₆ 알콕시기, 히드록시기 및 염소나 브롬같은 할로겐 원자 중에서 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸과 같은 C₆₋₁₂ 기를 포함한다. 존재할 수 있는 아랄킬기는 벤질이나 펜에틸과 같은 C₆₋₁₂ 아틸-C₁₋₄ 알킬기를 포함한다.

<53> 본 발명에 따라 사용되는 1-아미노시클로헥산 유도체의 비-제한 예는 다음 중에서 선택한 1-아미노알킬시클로헥산 유도체 및 이의 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 수화물, 약학적으로 용인가능한 이의 염 및 이의 혼합물을 포함한다 :

<54> 1-아미노-1,3,5-트리메틸시클로헥산,

<55> 1-아미노-1(트랜스),3(트랜스),5-트리메틸시클로헥산,

<56> 1-아미노-1(시스),3(시스),5-트리메틸시클로헥산,

<57> 1-아미노-1,3,3,5-테트라메틸시클로헥산,

<58> 1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산(네라멕산),

<59> 1-아미노-1,3,5,5-테트라메틸-3-에틸시클로헥산,

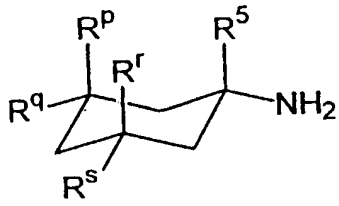
<60> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-3,3-디에틸시클로헥산,

<61> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-시스-3-에틸시클로헥산,

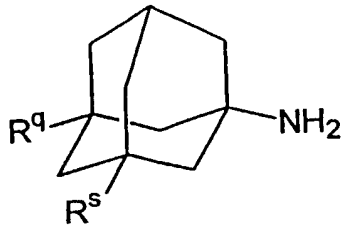
- <62> 1-아미노-(1S,5S)시스-3-에틸-1,5,5-트리메틸시클로헥산,
- <63> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-트랜스-3-에틸시클로헥산,
- <64> 1-아미노-(1R,5S)트랜스-3-에틸-1,5,5-트리메틸시클로헥산,
- <65> 1-아미노-1-에틸-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산,
- <66> 1-아미노-1-프로필-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산,
- <67> N-메틸-1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <68> N-에틸-1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <69> N-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)피롤리딘,
- <70> 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실메틸아민,
- <71> 1-아미노-1-프로필-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산,
- <72> 1-아미노-1,3,3,5(트랜스)-테트라메틸시클로헥산(축방향 아미노기),
- <73> 3-프로필-1,3,5,5-테트라메틸시클로헥실아민 반수화물,
- <74> 1-아미노-1,3,5,5-테트라메틸-3-에틸시클로헥산,
- <75> 1-아미노-1,3,5-트리메틸시클로헥산,
- <76> 1-아미노-1,3-디메틸-3-프로필시클로헥산,
- <77> 1-아미노-1,3(트랜스),5(트랜스)-트리메틸-3(시스)-프로필시클로헥산,
- <78> 1-아미노-1,3-디메틸-3-에틸시클로헥산,
- <79> 1-아미노-1,3,3-트리메틸시클로헥산,
- <80> 시스-3-에틸-1(트랜스)-3(트랜스)-5-트리메틸시클로헥사민,
- <81> 1-아미노-1,3(트랜스)-디메틸시클로헥산,
- <82> 1,3,3-트리메틸-5,5-디프로필시클로헥실아민,
- <83> 1-아미노-1-메틸-3(트랜스)-프로필시클로헥산,
- <84> 1-메틸-3(시스)-프로필시클로헥실아민,
- <85> 1-아미노-1-메틸-3(트랜스)-에틸시클로헥산,
- <86> 1-아미노-1,3,3-트리메틸-5(시스)-에틸시클로헥산,
- <87> 1-아미노-1,3,3-트리메틸-5(트랜스)-에틸시클로헥산,
- <88> 시스-3-프로필-1,5,5-트리메틸시클로헥실아민,
- <89> 트랜스-3-프로필-1,5,5-트리메틸시클로헥실아민,
- <90> N-에틸-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실아민,
- <91> N-메틸-1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <92> 1-아미노-1-메틸시클로헥산,
- <93> N,N-디메틸-1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <94> 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)에틸아민,
- <95> 2-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)프로필-2-아민,
- <96> 2-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실-1)-에틸아민 반수화물,
- <97> N-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)-피롤리딘,

- <98> 1-아미노-1,3(트랜스),5(트랜스)-트리메틸시클로헥산,
- <99> 1-아미노-1,3(시스),5(시스)-트리메틸시클로헥산,
- <100> 1-아미노-(1R,SS)트랜스-5-에틸-1,3,3-트리메틸시클로헥산,
- <101> 1-아미노(1S,SS)시스-5-에틸-1,3,3-트리메틸시클로헥산,
- <102> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-3(시스)-이소프로필-시클로헥산,
- <103> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-3(트랜스)-이소프로필-시클로헥산,
- <104> 1-아미노-1-메틸-3(시스)-에틸-시클로헥산,
- <105> 1-아미노-1-메틸-3(시스)-메틸-시클로헥산,
- <106> 1-아미노-5,5-디에틸-1,3,3-트리메틸-시클로헥산,
- <107> 1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <108> 1-아미노-1,5,5-트리메틸-3,3-디에틸시클로헥산,
- <109> 1-아미노-1-에틸-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산,
- <110> N-에틸-1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산,
- <111> N-(1,3,5-트리메틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <112> N-[1,3(트랜스),5(트랜스)-트리메틸시클로헥실]피롤리딘 또는 피페리딘,
- <113> N-[1,3(시스),5(시스)-트리메틸시클로헥실]피롤리딘 또는 피페리딘,
- <114> N-(1,3,3,5-테트라메틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <115> N-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <116> N-(1,3,5,5-테트라메틸-3-에틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <117> N-(1,5,5-트리메틸-3,3-디에틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <118> N-(1,3,3-트리메틸-시스-5-에틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <119> N-[(1S,SS)시스-5-에틸-1,3,3-트리메틸시클로헥실]피롤리딘 또는 피페리딘,
- <120> N-(1,3,3-트리메틸-트랜스-5-에틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <121> N-[(1R,SS)트랜스-5-에틸,3,3-트리메틸시클로헥실]피롤리딘 또는 피페리딘,
- <122> N-(1-에틸-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <123> N-(1-프로필-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)피롤리딘 또는 피페리딘,
- <124> N-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)피롤리딘.
- <125> 네라벡산(1-아미노-1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산)은 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 제 09/597,102 호 및 미국 특허 번호 제 6,034,134 호에 기재되어 있다.
- <126> 화학식 I 의 특정 1-아미노시클로헥산 유도체는 3 개의 축방향 알킬 치환기, 예를 들어, R^p , R^r 및 R^5 가 모두 함께 다리목을 형성하여 다음 화학식 IIb 및 IId 의 화합물(1-아미노아다만탄으로 명명됨)을 생성하는 경우를 포함한다 :

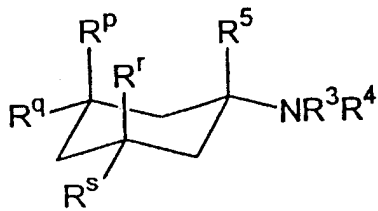
화학식 IIa



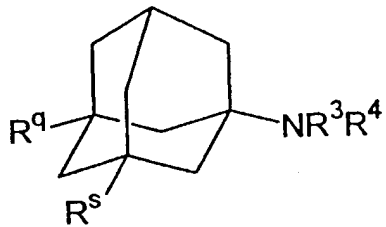
화학식 IIb



화학식 IIc

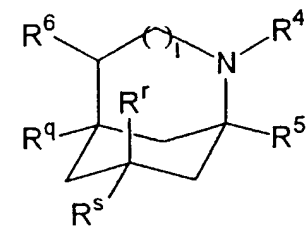


화학식 II d

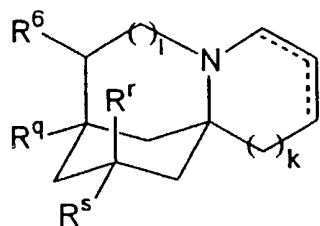


n + m = 0 이고 U, V, W, X, Y 및 Z 가 시클로헥산 고리를 형성하고 R³ 및 R⁴ 중 하나 또는 둘 다가 독립적으로 R^p, R^q, R^r, R^s 및 R⁵ 에 걸쳐 형성된 알킬렌 다리를 통해 상기 시클로헥산 고리에 결합한 화학식 I 의 특정 1-아미노시클로헥산 유도체를 하기 화학식 IIIa-IIIc 로 나타내었다 :

화학식 IIIa

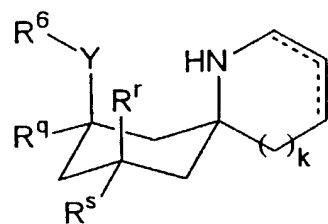


화학식 IIIb



<133>

화학식 IIIc



<134>

<135> 이 식에서, R^q , R^r , R^s 및 R^5 는 상기 화학식 I 에서 정의된 바와 같고 R^6 는 수소, 선형이나 가
 지난 저급 알킬(C_1-C_6), 선형이나 가지난 저급 알켄일(C_2-C_6), 선형이나 가지난 저급 알킨일(C_2-C_6),
 아릴, 치환된 아릴 또는 아릴알킬이고 Y 는 포화되었거나 R^6 과 결합하여 부착된 고리 탄소와 함께
 탄소-수소 결합을 형성할 수 있고 $l = 0$ 또는 1 이고 $k = 0, 1$ 또는 2 이며 ---- 는 단일 결합
 이나 이중 결합을 나타낸다.

<136> 본 발명에서 사용된 1-아미노시클로헥산 유도체의 비-제한 예는 다음 중에서 선택한 1-아미노 아다
 만탄 및 이의 유도체, 이의 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 수화물, N-메틸,
 N,N-디메틸, N-에틸, N-프로필 유도체, 약학적으로 용인가능한 이의 염 및 이의 혼합물을 포함한다
 :

<137> 1-아미노-3-페닐 아다만탄,

<138> 1-아미노-메틸 아다만탄,

<139> 1-아미노-3,5-디메틸 아다만탄(메만틴),

<140> 1-아미노-3-에틸 아다만탄,

<141> 1-아미노-3-이소프로필 아다만탄,

<142> 1-아미노-3-n-부틸 아다만탄,

<143> 1-아미노-3,5-디에틸 아다만탄,

<144> 1-아미노-3,5-디이소프로필 아다만탄,

<145> 1-아미노-3,5-디-n-부틸 아다만탄,

<146> 1-아미노-3-메틸-5-에틸 아다만탄,

<147> 1-N-메틸아미노-3,5-디메틸 아다만탄,

<148> 1-N-에틸아미노-3,5-디메틸 아다만탄,

<149> 1-N-이소프로필-아미노-3,5-디메틸 아다만탄,

<150> 1-N,N-디메틸-아미노-3,5-디메틸 아다만탄,

<151> 1-N-메틸-N-이소프로필-아미노-3-메틸-5-에틸 아다만탄,

<152> 1-아미노-3-부틸-5-페닐 아다만탄,

- <153> 1-아미노-3-펜틸 아다만탄,
- <154> 1-아미노-3,5-디펜틸 아다만탄,
- <155> 1-아미노-3-펜틸-5-헥실 아다만탄,
- <156> 1-아미노-3-펜틸-5-시클로헥실 아다만탄,
- <157> 1-아미노-3-펜틸-5-페닐 아다만탄,
- <158> 1-아미노-3-헥실 아다만탄,
- <159> 1-아미노-3,5-디헥실 아다만탄,
- <160> 1-아미노-3-헥실-5-시클로헥실 아다만탄,
- <161> 1-아미노-3-헥실-5-페닐 아다만탄,
- <162> 1-아미노-3-시클로헥실 아다만탄,
- <163> 1-아미노-3,5-디시클로헥실 아다만탄,
- <164> 1-아미노-3-시클로헥실-5-페닐 아다만탄,
- <165> 1-아미노-3,5-디페닐 아다만탄,
- <166> 1-아미노-3,5,7-트리메틸 아다만탄,
- <167> 1-아미노-3,5-디메틸-7-에틸 아다만탄,
- <168> 1-아미노-3,5-디에틸-7-메틸 아다만탄,
- <169> 1-N-피롤리디노 및 1-N-피페리딘 유도체,
- <170> 1-아미노-3-메틸-5-프로필 아다만탄,
- <171> 1-아미노-3-메틸-5-부틸 아다만탄,
- <172> 1-아미노-3-메틸-5-펜틸 아다만탄,
- <173> 1-아미노-3-메틸-5-헥실 아다만탄,
- <174> 1-아미노-3-메틸-5-시클로헥실 아다만탄,
- <175> 1-아미노-3-메틸-5-페닐 아다만탄,
- <176> 1-아미노-3-에틸-5-프로필 아다만탄,
- <177> 1-아미노-3-에틸-5-부틸 아다만탄,
- <178> 1-아미노-3-에틸-5-펜틸 아다만탄,
- <179> 1-아미노-3-에틸-5-헥실 아다만탄,
- <180> 1-아미노-3-에틸-5-시클로헥실 아다만탄,
- <181> 1-아미노-3-에틸-5-페닐 아다만탄,
- <182> 1-아미노-3-프로필-5-부틸 아다만탄,
- <183> 1-아미노-3-프로필-5-펜틸 아다만탄,
- <184> 1-아미노-3-프로필-5-헥실 아다만탄,
- <185> 1-아미노-3-프로필-5-시클로헥실 아다만탄,
- <186> 1-아미노-3-프로필-5-페닐 아다만탄,
- <187> 1-아미노-3-부틸-5-펜틸 아다만탄,
- <188> 1-아미노-3-부틸-5-헥실 아다만탄,

- <189> 1-아미노-3-부틸-5-시클로헥실 아다만탄.
- <190> 메만틴(1-아미노-3,5-디메틸 아다만탄)은 예를 들어 미국 특허 번호 제 4,122,193 호 및 제 4,273,774 호에 기재되어 있다.
- <191> 메만틴을 포함하는 화학식 IIb 및 II d 의 1-아미노 아다만탄 유도체는 일반적으로 할로겐화된 아다만탄, 바람직하게는 브로모아다만탄이나 클로로아다만탄을 알킬화시켜 제조하였다. 디- 또는 트리- 치환된 아다만탄은 부가적인 할로겐화 및 알킬화 과정에 의해 수득하였다. 아미노기를 크롬트리옥사이드와 함께 산화시키고 HBr 과 함께 브롬화시키거나, 또는 브롬과 함께 브롬화시키고 포름아미드와 반응시킨 후 가수분해하여 도입시켰다. 아미노 기능을 일반적으로 용인가능한 방법에 따라 알킬화시킬 수 있다. 메틸화는 예를 들어, 클로로메틸 포름에이트와의 반응 및 뒤이은 환원에 의해 이루어질 수 있다. 에틸기는 각각의 아세트아미드의 환원에 의해 도입될 수 있다. 합성에 대한 좀더 상세한 설명은 예를 들어 미국 특허 번호 제 5,061,703 호 및 제 6,034,134 호를 참조하라. 상기 화합물에 대한 부가적인 합성 기술은 2001 년 11 월 7 일자로 제출된 가출원 일련 번호 제 60/350,974 호, 2001 년 11 월 8 일자로 제출된 일련 번호 제 60/337,858 호 및 2002 년 3 월 21 일자로 제출된 일련 번호 제 60/366,386 호(모두 본원에 참고문헌으로 인용됨) 뿐만 아니라 하기 합성 실시예에 기재되어 있다.
- <192> 본 발명에 따라, 화학식 I 의 1-아미노시클로헥산 유도체를 그대로 또는 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 황산염, 아세테이트, 숙시네이트 또는 타르트레이트와 같은 산 부가염 또는 푸마르산, 말산, 시트르산 또는 인산을 수반하는 이의 산 부가염을 포함하는 약학적으로 용인가능한 이의 염 형태로 사용할 수 있다.
- <193> 게다가, 본 분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여, 본 발명의 화합물의 유사체 및 유도체를 생성할 수 있으며 이는 치매를 조절하는 개선된 치료 효능, 즉, 특히 표적 수용체 유형에서의 높은 효능 및/또는 선택성, 포유동물 혈액-뇌 관문을 통과하는 우수한 능력 또는 저하된 능력(예를 들어, 높거나 낮은 혈액-뇌 관문 통과율), 적은 부작용 등을 갖는다.
- <194> 본원에 열거된 약물의 다양한 염 및 이성질체(입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함함)를 사용할 수 있다. 용어 "염" 은 유리산이나 유리염기의 부가염을 포함할 수 있다. 약학적으로 용인가능한 산 부가염을 형성하기 위해 사용할 수 있는 산의 예는 염화수소산, 황산 또는 인산과 같은 무기산 및 아세트산, 말산, 숙신산 또는 시트르산과 같은 유기산을 포함한다. 이러한 모든 염(또는 그외 유사염)은 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 염 또는 이소형이 비독성이고 요구되는 약리학적 활성을 실질적으로 방해하지 않는다면 이들의 성질은 중요하지 않다.
- <195> 투여량 또는 양에 적용되는 용어 "치료학적으로 유효한" 은 필요에 따라 포유동물에게 투여했을 때 원하는 활성을 나타내기엔 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 의미한다. 1-아미노시클로헥산 유도체 및/또는 AChEI 를 포함하는 약학적 조성물에 관련하여 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료학적 유효량" 은 용어 "신경학적 유효량" 과 바뀌 쓸 수 있으며 포유동물에게 투여시 효과적인 신경학적 반응을 생성하기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양/투여량을 의미한다. 유효성분의 복합 제제를 투여하였을 때 유효량의 복합 제제는 각각 효과적인 양의 각 성분을 포함하거나 포함하지 않을 수 있음을 주의해야 된다.
- <196> 유효성분의 양에 관련된 용어 "역치하" 는 반응을 일어나게 하기에 충분하지 않은 양, 즉, 최소 유효량 이하의 양을 의미한다. 같은 문맥에서의 용어 "최적이하" 는 반응이 일어나게는 하지만 완전한 정도로는 반응이 일어나지 않는 유효성분의 양을 의미하며 완전한 정도의 반응은 더 많은 양의 유효성분에 의해 이루어진다.
- <197> 본 발명의 조성물과 관련하여 사용되는 용어 "약학적으로 용인가능한" 은 포유동물(예를 들어, 인체)에 투여시 생리학적으로 허용가능하며 일반적으로 부적당한 작용을 나타내지 않는 조성물의 분자체 및 그외 성분을 의미한다. 바람직하게, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 용인가능한" 은 미국 연방 정부 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인되었거나, 포유동물 및 좀더 특정하게 인체에서의 사용을 위한 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 그외 일반적으로 인지되는 약전에 기재되었음을 의미한다.

<198> 본 발명의 약학적 조성물에 적용되는 용어 "담체" 는 활성 화합물(예를 들어, 1-아미노시클로헥산 유도체 및/또는 AChEI)과 함께 투여되는 희석제, 보형약 또는 부형제를 의미한다. 이러한 약학적 담체는 물과 같은 멸균액, 염수 용액, 텍스트로스 수용액, 글리세롤 수용액 및 낙화생유, 콩기름, 팜유, 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물로부터의 오일 또는 합성 오일을 포함하는 오일 일 수 있다. 적절한 약학적 담체는 "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin, 18th Edition 에 기재되어 있다.

<199> 본원에서 사용된 용어 "피실험자" 는 포유동물(예를 들어, 마우스나 랫과 같은 설치류)이다. 특히, 이 용어는 인체를 나타낸다.

<200> 용어 "약" 또는 "대략" 은 일반적으로 주어진 수치나 범위의 20 % 이내, 더 바람직하게는 10 % 이내 및 가장 바람직하게는 5 % 이내이다. 선택적으로, 특히 생물계에서, 용어 "약" 은 로그(log, 즉, 크기 정도) 이내이고 바람직하게는 주어진 수치의 2 의 계수 이내이다.

<201> 약학적 조성물

<202> 본 발명의 방법에 관련하여, 치료학적 유효량의 1-아미노시클로헥산 유도체(예를 들어, 메만틴 또는 네라백산) 및/또는 치료학적 유효량의 아세틸콜린에스테라제 저해제(AChEI, 예를 들어 갈란타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민) 뿐만 아니라 임의로 부가적인 담체나 보형약(모두 약학적으로 용인가능함)을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 상기 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 는 단일 조성물로 또는 함께 투여할 수 있는 2 개의 분리된 조성물로 제형화할 수 있다. 바람직하게, 단일 조성물 또는 2 개의 분리된 조성물로 제형화하였으며 동시에 투여하는 것이 바람직하다. 1 일 1 회 투여 및 1 일 2 회 투여가 가능하도록 조성물을 제형화하였다. 그러므로, 아미노시클로헥산 유도체를 1 일 2 회 투여할 수 있으며 AChEI 를 각각의 투여 시 하나의 조성물이나 2 개의 상이한 조성물로 1 일 2 회 투여할 수 있다. 또는 아미노시클로헥산 유도체를 1 일 2 회 투여할 수 있고 AChEI 를 1 일 1 회 투여할 수 있다(또는 반대로 가능하다). 또는 이들을 하나 또는 2 개의 상이한 조성물로 각각 1 일 1 회 투여할 수 있다.

<203> 기재된 조성물에서, 바람직하게, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 둘 다 치료학적 유효량으로 존재한다. 최적의 치료학적 유효량은 정확한 방식의 투여, 투여되는 약물의 형태, 투여가 요구되는 징후, 피실험자의 상태(예를 들어, 체중, 건강 상태, 연령, 성별 등) 및 담당 의사 또는 수의사의 선택 및 경험을 고려하여 실험적으로 결정할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 인체 투여에서, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 둘 다 각 약물에서 1 일 당 약 1 내지 200 mg 범위의 투여량의 적절한 형태로 투여하였다. 보다 명확하게, 1-아미노시클로헥산 유도체는 5-60 mg/일 및 특히 10-40 mg/일의 투여량으로 투여하는 것이 바람직하며 ; AChEI 는 1-40 mg/일 및 특히 5-24 mg/일의 투여량으로 투여하는 것이 바람직하다. 최적이하 또는 역치하의 양으로 유효성분을 투여하는 특정한 경우도 또한 요구될 수 있으며 이러한 투여 또한 본 발명에 포함될 것이다.

<204> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 1-아미노시클로헥산 유도체 및/또는 AChEI 및 임의로 하나 또는 그 이상의 생리학적으로 용인가능한 담체 및/또는 보형약 및/또는 보조 물질을 혼합하여 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

<205> 투여

<206> 본 발명의 활성제는 통상적인 약학적으로 용인가능한 비독성 담체를 함유하는 투여량 단위 제형의 형태로 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로 또는 점막으로(예를 들어, 흡착으로, 흡입에 의해 또는 직장으로) 투여할 수 있다. 경구적 경로로 투여하는 것이 일반적으로 요구될 수 있다. 활성제를 캡슐, 정제 등의 형태로 경구적으로 투여할 수 있다(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 5 Publishing Co., Easton, PA 를 참조하라). 경구적으로 투여되는 약제를 확산-조절 시스템, 삼투 장치, 용해-조절 매트릭스 및 이침식성/분해성 매트릭스를 포함하는 서방성 부형제의 형태로 투여할 수 있다.

<207> 정제나 캡슐의 형태로 경구 투여시, 활성 약물 성분은 다음과 같은 약학적으로 용인가능한 비독성 보형약과 함께 투여할 수 있다 : 결합제(예를 들어, 전젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스) ; 충전제(예를 들어, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 소르비톨

및 그의 환원당 및 비환원당, 미세결정 셀룰로스, 황산칼슘 또는 칼슘 히드로젠 포스페이트); 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 칼슘 스테아레이트 등); 붕괴제(예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트), 착색제와 향미료, 겔라틴, 감미료, 천연검 및 합성검(예를 들어, 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산염), 완충염, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌글리콜, 왁스류 등. 액제로 경구 투여시, 약물 성분은 약학적으로 용인가능한 비독성의 불활성 담체(예를 들어, 에탄올, 글리세롤, 물), 현탁화제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방), 유화제(예를 들어, 렉시틴 또는 아카시아), 비수성 부형제(예를 들어, 아몬드유, 유성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분획화된 식물성 오일), 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산) 등과 함께 투여할 수 있다. 향산화제(예를 들어, BHA, BHT, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 나트륨, 시트르산)와 같은 안정제 또한 약제학적 제형을 안정화시키기 위해 첨가할 수 있다.

<208> 제제를 본 분야에 널리 공지된 방법으로 코팅시킬 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 미립구나 마이크로캡슐의 형태로 도입시킬 수 있으며, 예를 들어, 폴리글리콜산/락트산(PGLA)으로부터 제조할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,814,344 호; 제 5,100,669 호 및 제 4,849,222 호; PCT 공개 번호 제 W095/11010 호 및 제 W093/07861 호를 참조하라). 경구 투여용 액상 제제는 예를 들어, 용액, 시럽, 에멀전 또는 현탁액 형태일 수 있으며 사용하기 전에 물이나 그의 적절한 부형제로 재구성하는 건조 산물로서도 존재할 수 있다. 경구 투여용 제제는 활성 화합물의 서방성을 부여하기 위해 적절하게 제형화할 수 있다. 경구용 서방성 약학적 제형의 특정 예는 미국 특허 번호 제 5,366,738 호에 기재되어 있다.

<209> 활성 약물은 또한 소형 단일라멜라(unilamellar) 부형제, 대형 단일라멜라 부형제 및 다중라멜라(multilamella) 부형제와 같은 리포솜 수송체의 형태로 투여할 수 있다. 리포솜은 널리 공지된 바와 같이 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성할 수 있다.

<210> 본 발명의 약물은 또한 화합물 분자와 결합하는 개별 담체로서 모노클로날 항체를 사용하여 수송할 수 있다. 활성 약물은 또한 목표를 정할 수 있는(targetable) 약물 담체인 수용성 중합체와 결합시킬 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐-피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시-프로필 메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시-에틸-아스파르트아미드-페놀 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리 에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함할 수 있다. 게다가, 활성 약물을 약물에 서방성을 부여하기에 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 교차-결합 또는 양극성 블록 공중합체와 결합시킬 수 있다.

<211> 흡입에 의한 투여에서, 본 발명에 따른 치료제는 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 그의 적절한 가스와 같은 적절한 추진제를 사용하는 가압 팩(pressurized pack) 또는 분무기로부터 에어로졸 분무의 형태로 통상적으로 수송할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 정량을 수송하기 위해 밸브를 제공하여 결정할 수 있다. 흡입기 또는 통기기에 사용하는 예를 들어, 겔라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스의 분말 혼합물을 포함하도록 제형화할 수 있다.

<212> 본 발명의 제형은 비경구적으로, 즉, 정맥내(i.v.), 대뇌뇌실내(intracerebroventricular, i.c.v.), 피하내(s.c), 복강내(i.p.), 근육내(i.m.), 피하(subdermal, s.d.) 또는 피내(i.d.) 투여에 의해, 예를 들어 환과 주사나 연속 주입을 통한 직접 주사에 의해 수송할 수 있다. 주사용 제형은 예를 들어, 방부제가 첨가된 앰플 또는 다중-투여 용기와 같은 단위 약제학적 제형의 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 유성이나 수성 부형제 내에 용해된 보형약, 현탁액, 용액의 형태로 형성할 수 있으며 현탁화제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제(formulatory agent)를 포함할 수 있다. 선택적으로, 유효성분은 사용하기 전에 예를 들어, 발열인자가 없는 멸균수와 같은 적절한 부형제로 재구성하는 분말 형태일 수 있다.

- <213> 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어 좌약이나 잔류 관장제(retention enemas)(예를 들어, 코코아 버터나 그외 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 포함함)와 같은 직장 투여를 위한 제형으로 제형화할 수 있다.
- <214> 본원에 기재된 바와 같이, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 를 약학적으로 용인가능하고 유효성분과 양립할 수 있는 보형약과 혼합할 수 있다. 게다가, 요구되는 경우에, 제형은 또한 습윤제, 유화제, pH 완충제 및/또는 약학적 조성물의 효능을 증가시키는 제제와 같은 보조 물질을 소량 포함할 수 있다. 이러한 보조 물질은 단백질로서 전신적으로 또는 국소적으로 수송되거나 분자의 발현을 코딩하는 벡터의 발현에 의해 수송될 수 있다. 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 의 수송을 위해 상기 기재된 기술 또한 보조 분자의 수송을 위해 사용할 수 있다.
- <215> 본 발명의 활성제를 분배된 투여량으로, 예를 들어 1 일 2 회 또는 3 회 투여할 수 있지만, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 각각의 1 일 1 회 투여가 바람직하며 하나의 조성물 또는 동시에 투여되는 2 개의 분리된 조성물 내의 두 제제의 1 일 1 회 투여가 가장 바람직하다.
- <216> 본 발명은 또한 약학적으로 용인가능한 담체 및/또는 보형약과 1-아미노시클로헥산 유도체 및/또는 AChEI 를 혼합함을 포함하는, 약학적 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.
- <217> 본 발명의 단위 투여량에서 사용되는 1-아미노시클로헥산 유도체의 바람직한 특정량은 예를 들어, 메만틴은 5 mg, 10 mg, 15 mg 및 20 mg 이고 네라맥산은 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg 및 40 mg 이다. 본 발명의 단위 투여량에서 사용되는 AChEI 의 바람직한 특정량은 예를 들어, 리바스티그민은 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg 및 6 mg 이고 갈란타민은 4 mg, 8 mg 및 12 mg 이며 도네페질은 5 mg 및 10 mg 의 도네페질을 포함한다.
- <218> 본 발명은 또한 본 발명의 제형의 하나 또는 그 이상의 성분을 포함하는 하나 또는 그 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공한다. 관련 실시형태에서, 본 발명은 약학적 조성물의 제조를 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 1 차 용기 내의 1-아미노시클로헥산 유도체 및 2 차 용기 내의 AChEI 및 임의로 두 약물의 혼합 및/또는 조성물의 투여를 위한 지침서를 포함한다. 키트의 각 용기는 또한 임의로 하나 또는 그 이상의 생리학적으로 용인가능한 담체 및/또는 보형약 및/또는 보조 물질을 포함할 수 있다. 이러한 용기와 관련하여 의약품이나 생물학적 생산물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정되는 형태에서 경고가 있을 수 있으며 이러한 경고는 인체 투여를 위해 제조, 사용 또는 판매에 관한 기관에 의해 승인되었음을 나타낸다.
- <219> 요구되는 경우에, 조성물은 유효성분을 함유하는 하나 또는 그 이상의 단위 약제학적 제형을 포함하는 팩 또는 분배 장치 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 팩은 블리스터 팩(blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배 장치는 투여를 위한 지침서를 수반할 수 있다. 양립가능한 약학적 담체의 형태로 제형화된 본 발명의 조성물을 제조하고 적당한 용기 내에 넣고 나타나는 증상의 치료를 위한 라벨을 붙일 수 있다.

<220> 유효량 및 안정성 평가

- <221> 본 발명의 방법에 따라, 본원에 기재된 약학적 조성물을 바람직하게 최소 독성을 갖는 치료학적 유효량으로 환자에게 투여하였다. "정의" 라고 명명된 섹션에서 용어 "신경학적 유효량" 및 "치료학적 유효량" 을 정의하였다. 바람직하게, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 의 복합 제제를 투여했을 때, 증가된 효과를 제공하는 각각의 투여량으로 사용하였으며 가장 바람직하게, 각각의 제제를 단독으로 투여했을 때 발견되는 효과는 없었다.
- <222> 본 발명의 1-아미노시클로헥산 유도체의 효능을 랫이나 인체 뇌 조직에서의 [³H]MK-801 결합의 변위, 배양된 신경원 및 이중성 발현계에서의 NMDA 수용체 채널의 차단, 생체내 항경련 효과, 채널-차단 및 항경련 활동 사이의 상호관계, 대뇌 국소빈혈에 대한 보호, NMDA-유도 사망물에 대한 보호 등의 측정과 같은 생체의 생리학적 시험을 사용하여 결정할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,061,703 호를 참조하라).
- <223> 본 발명의 AChEI 의 효능은 Ellman 등의 문헌(Biochem. Pharmacol., 7:86-95, 1961 ; 또한 Wenk 등의

Life Sci., 2000, 66:1079-1083 을 참조하라)에 기재된 AChEI 활성의 분광광도 검정과 같은 널리 공지된 방법을 사용하여 생체외에서 결정할 수 있다.

<224> 본 분야에서 널리 확립된 방법을 실행한 후, 생체의 시험에서 잘 실행되는 본 발명의 화합물 및 조성물의 유효량 및 독성을 소형 동물 모델(예를 들어, 마우스 또는 랫)을 사용하는 임상전 연구로 결정하였으며 상기 동물 모델에서 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 둘 다 치료학적으로 유효함을 발견하였고 이러한 약물을 인체 임상 시도를 위해 제안된 동일한 경로로 투여할 수 있다.

본 발명의 바람직한 동물 모델은 하기 실시예 2 에 기재된 AD 를 앓고 있는 트랜스제닉 모델이다.

<225> 본 발명의 방법에서 사용된 약학적 조성물에서, 치료학적 유효량은 IC_{50} (즉, 뇌의 관련 영역에서의 NMDA 수용체 활성 및/또는 AChE 효소 활성의 반-최대 저해를 나타내는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 나타내기 위해 동물 모델로부터 초기에 평가하였다. 그런 다음 동물 시스템으로부터 유래된 투여량-반응 곡선을 인체에서의 초기 임상 연구에서의 시험 투여량을 결정하기 위해 사용하였다. 각 조성물에 대한 안정성 결정에서, 투여량 및 투여 빈도는 임상 시도에 사용하기 위해 예상되는 투여량 및 투여 빈도를 충족시키거나 초과할 것이다.

<226> 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 조성물 내의 성분의 투여량은 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되는 투여량이 시험 동물 및 환자의 각 증상에서의 결과를 고려한 후 결정된 양을 초과하지 않을 것이라는 것을 고려하여 결정되었다. 특정 투여량은 투여 과정, 연령, 체중, 성별, 감수성, 식이, 투여 기간, 복합 치료에 사용된 약물, 병의 심각성과 같은 환자나 피실험자 동물의 조건에 따라 다양하다. 특정 조건 하에서의 적절한 투여량 및 투여 시간은 상기 기재된 지침을 근거로 하는 시험에 의해 결정할 수 있으나 표준 임상 기술에 따른 의사의 판단 및 각 환자의 상태(연령, 일반 건강 상태, 증상의 심각성, 성별 등)에 따라 개량되고 최종적으로 결정될 것이다. 본원에 기재된 바와 같이, 1-아미노시클로헥산 유도체의 적절한 투여량은 일반적으로 체중 kg 당 0.05-1.00 mg 의 범위이며 AChEI 의 적절한 투여량은 체중 kg 당 0.015-0.57 mg 의 범위이다.

<227> 본 발명의 조성물의 독성 및 치료학적 효능을 실험 동물에서의 표준 약리학적 방법, 예를 들어, LD_{50} (집단의 50 % 가 사망하는 투여량) 및 ED_{50} (집단의 50 % 에서의 치료학적으로 유효한 투여량)을 측정하여 결정할 수 있다. 치료 효과 및 독성 효과 사이의 투여량 비율은 치료 지수이며 이는 ED_{50}/LD_{50} 의 비로 나타낼 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다.

<228> 동물 연구로부터 수득한 데이터를 인체에 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는데 사용할 수 있다. 인체에서의 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 의 치료학적 유효량은 독성이 거의 없거나 없는 ED_{50} 을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 포함되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 메만틴에 대한 이러한 치료학적으로 유효한 순환 농도는 1 μM 이고 타크린(AChEI)에 대한 농도는 8-30 nM 이다(Roberts 등의 Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 54:721-724). 투여량은 사용할 약제학적 제형 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변경할 수 있다. 이상적으로, 각 약물의 단일 투여량을 매일 투여할 수 있다.

<229> 본 발명의 약물 복합 제제는 상대적으로 적은 투여량에서 높은 효능을 나타낼 뿐만 아니라 낮은 독성을 나타내고 부작용이 거의 없다. 실제로, 본 발명에서 사용된 AChEI 에 대한 일반적인 부작용은 경미한 위 과민증(예를 들어, 구역질, 설사 또는 구토를 나타냄) 뿐이고 본 발명의 1-아미노시클로헥산 유도체로 인해 발생하는 대부분의 일반적인 부작용은 경미한 운동 및 인식 장애(예를 들어, 구역질, 구토, 어지럼증 또는 착란을 나타냄)이다.

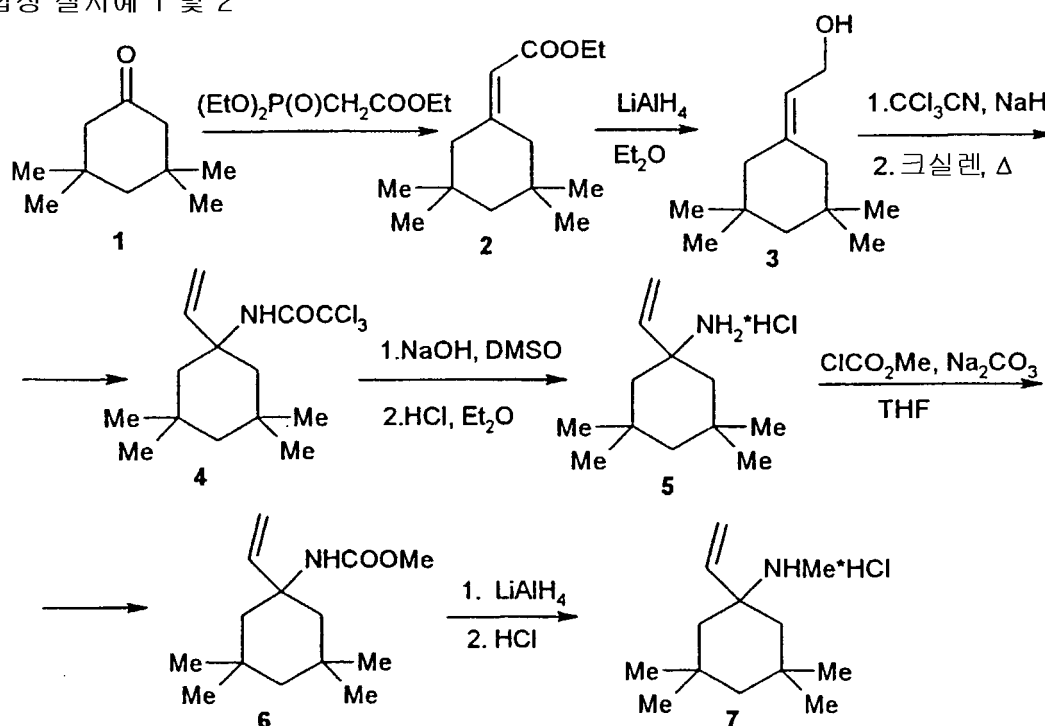
실시예

<230> A. 합성 실시예

<231> 하기 합성 실시예는 오직 설명하기 위한 것이며 이로 한정하려는 의미는 아니다.

반응식 1

합성 실시예 1 및 2



합성 실시예 1

3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥산아민 히드로클로라이드(5).

a) 에틸 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리텐)아세테이트(2).

얼음물로 냉각시키면서, 아르곤 하에서 건조 THF(180 ml)에 용해시킨 트리에틸 포스포노아세테이트 (49.32 g, 222 mmol)의 교반용액에 NaH(8.8 g, 222 mmol, 광유에 용해시킨 60 % 현탁액)을 소량 첨가하였다.

실온에서 1 시간 동안 교반을 지속하고 나서 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산온(30.85 g, 200 mmol)의 용액을 10 분 동안 첨가하고 결과적으로 생성된 혼합물을 22 시간 동안 환류시켰다.

그런 다음 이를 얼음(400 g)에 쏟아 넣고 그 산물을 디에틸 에테르(4x150 ml)로 추출하였으며 추출물을 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공에서 용매를 증발시킨 후에 유성 잔류물을 145 °C (11 mmHg)에서 증류시켜 36.8 g(86 %)의 화합물 2 를 오일 형태로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.96 및 0.98 (총 12H, 둘 다 s, 3,5- CH_3); 1.27 (3H, t, CH_3 -에틸); 1.33 (2H, m, 4 CH_2); 1.95 및 2.65 (총 4H, 둘 다 s, 2,6 CH_2); 4.14 (2H, q, CH_2 -에틸) 및 5.69 ppm (1H, s, =CH).

b) 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리텐)에탄올(3).

얼음물로 냉각시키면서 건조 에테르(60 ml)에 용해시킨 LiAlH_4 (1.7 g, 45 mmol)의 교반용액에 에테르(20 ml)에 용해시킨 아세테이트 2(3.2 g, 15 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하였다. 1 시간 동안 교반을 지속한 다음 잔류 LiAlH_4 를 물로 세척하여 제거하였다. 수성층을 분리한 다음 에테르(30 ml)로 두 번 추출하였다.

혼합된 추출물을 염수(50 ml)로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 진공에서 농축한 후에 유성 잔류물을 쿠겔로흐르 슛 패스 증류(Kugelrohr short path distillation, 150-170 °C, 11 mmHg)로 정제하여 오일 형태의 화합물 3(2.3 g, 89 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃

TMS) δ: 0.92 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.10 (1H, br s, OH); 1.28 (2H, s, 4CH₂); 1.87 및 1.94 (총 4H, 둘 다 s, 2,6-CH₂); 4.16 (2H, d, 7 Hz, CH₂O) 및 5.50 ppm (1H, t, 7 Hz, =C-H).

c) 2,2,2-트리클로로-N-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)아세트아미드(4).

디에틸 에테르(5 ml)에 용해시킨 알콜 3(0.8 g, 4.7 mmol) 용액에 NaH[광유(0.22 mmol)에 용해시킨 55 % 분산액의 0.22 g]를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10 °C 로 냉각시키고 디에틸 에테르(3 ml)에 용해시킨 트리클로로아세트니트릴(0.68 g, 4.7 mmol) 용액을 점적하여 첨가하였다. 용액을 실온으로 향온한 다음 용매를 증발시켰다. 메탄올(0.018 ml)을 포함하는 펜탄(8 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 증발시켰다. 잔류 오일을 크실렌(10 ml)에 용해시켜 10 시간 동안 환류시켰다. 대부분의 크실렌은 환산압력(11 mmHg) 하에서 증류시켜 제거하고 잔류물은 실리카 겔(헥산, 헥산-아세트산 에틸, 10:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제시켜 오일 형태의 4(0.98 g, 66 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.95 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.18 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.1-1.5 (2H, m, 4CH₂); 1.32 (2H, d, 15 Hz, 2,6CH₂); 2.15 (2H, d, 15 Hz, 2,6-CH₂); 5.08 (1H, d, 11 Hz, =CH₂); 5.13 (1H, d, 18 Hz, =CH₂); 5.85 (1H, dd, 18 및 11 Hz, -HC=) 및 6.7 ppm (1H, br s, NH).

d) 3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥산아민 히드로클로라이드(5).

DMSO(3 ml)에 용해시킨 아미드 4(0.32 g, 1 mmol) 및 분말화된 NaOH(0.4 g, 10 mmol)의 혼합물을 실온에서 7 일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(20 ml)로 희석한 다음 실온에서 밤새 교반시켰다. 산물을 헥산(3x10 ml)으로 추출하였다. 혼합된 추출물은 염수(20 ml)로 세척하고 NaOH 로 건조시킨 다음 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 건조 에틸 에테르(0.5 ml)에 용해시킨 4 M HCl 을 수득된 용액에 첨가하고 용매는 증발시켰다. 잔류물에 아세트니트릴(10 ml)을 처리하고 침전물은 필터로 수집하고 진공에서 P₂O₅ 로 건조시켜 무색 고형의 화합물 5(0.12 g, 53 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.98 및 1.01 (총 12H, 둘 다 s, 3,5-CH₃); 1.19 및 1.29 (총 2H, 둘 다 d, 14 Hz, 4CH₂); 1.62 (2H, d, 13.5 Hz, 2,6CH₂); 1.72 (2H, br s, H₂O); 2.16 (2H, d, 13.5 Hz, 2,6-CH₂); 5.46 및 5.73 (2H, 둘 다 d, 18 및 11 Hz, =CH₂); 6.16 (1H, dd, 18 및 11 Hz, =CH) 및 8.24 ppm (3H, br s, NH₃⁺).

합성 실시예 2

N,3,3,5,5-펜타메틸-1-비닐시클로헥실아민 히드로클로라이드(7).

a) 메틸 3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실카르바메이트(6).

THF(6 ml) 에 용해시킨 아민 히드로클로라이드 5(0.25 g, 1.2 mmol) 및 Na₂CO₃(0.73 g, 6.9 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 메틸 클로로포르메이트(0.27 ml, 3.45 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르(20 ml)로 희석시키고 여과시킨 다음 증발시켜 건조시켰다. 가공하지 않은 산물을 실리카 겔(휘발유 에테르-아세트산에틸, 10:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제시켜 녹는점 61-63 °C 를 갖는 무색 고형의 화합물 6(0.24 g, 87 %)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.92 및

1.15 (총 12H, 둘 다 s, 3,5-CH₃); 1.00-1.40 (4H, m, 4-CH₂ 및 2,6-CH); 2.00 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 3.62 (3H, s, CH₃N); 4.72 (1H, br s, NH); 5.00 및 5.06 (총 2H, 둘 다 d, 10.5 및 17 Hz, =CH₂) 및 5.83 ppm (1H, dd, 10.5 및 17 Hz, =CH).

<251>

<252>

b) N,3,3,5,5-펜타메틸-1-비닐시클로헥실아민 히드로클로라이드(7).

<253>

THF(22 ml)에 용해시킨 LiAlH₄(0.28 g, 7.4 mmol) 및 카르바메이트 6(0.22 g, 0.92 mmol)의 혼합물을 12 시간 동안 환류시켰다. 그런 다음 얼음 욕조에서 냉각시키고 물(20 ml)을 점적하여 첨가하였다. 결과적으로 생성된 현탁액을 헥산(3x20 ml)으로 추출하였으며 혼합된 추출물은 염수(20 ml)로 세척하였다. 추출물을 NaOH 로 건조시키고 여과시킨 다음 디에틸 에테르(1 ml)에 용해시킨 2.4 M HCl 용액으로 처리하였다. 결과적으로 생성된 현탁액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르(10 ml) 및 아세토니트릴(1 ml)로 처리하였다. 침전물을 필터로 수집하고 진공에서 B₂O₅ 으로 건조시켜 무색 고형의 화합물 7(0.11 g, 52 %)을 수득하였다.

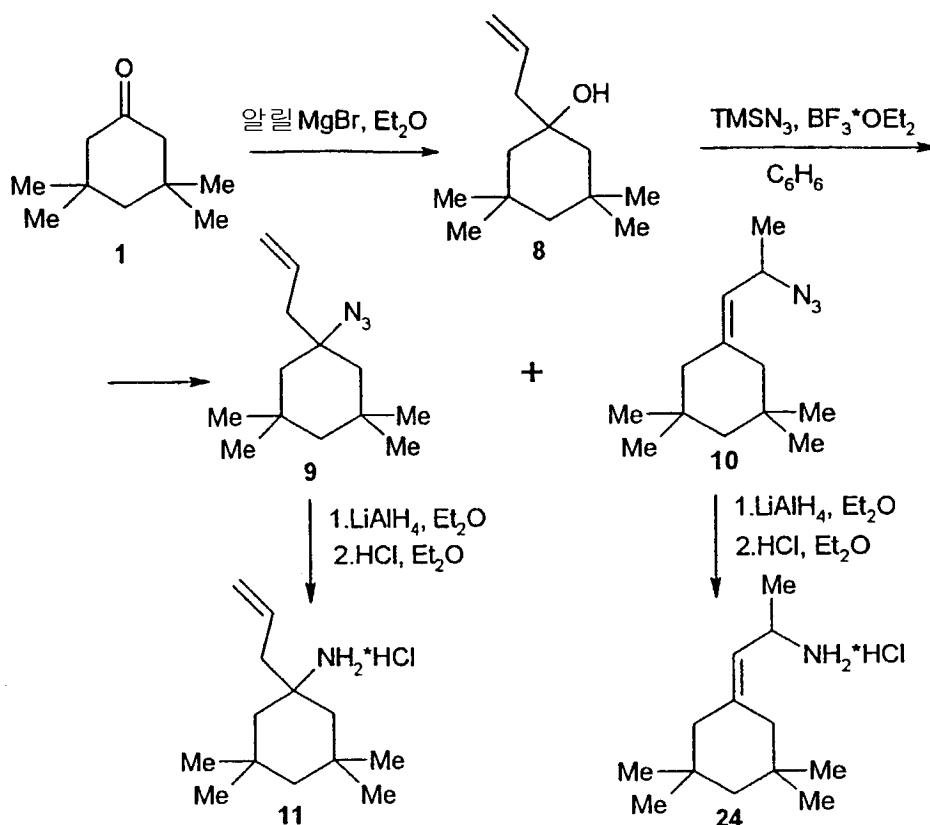
¹H-NMR

(CDCl₃, TMS) δ: 1.00 및 1.02 (총 12H, 둘 다 s, 3,5-CH₃); 1.23 및 1.32 (총 2H, 둘 다 d, 15 Hz, 4-CH₂); 1.72 (2H, d, 13 Hz, 2,6-CH); 2.15 (2H, d, 13 Hz, 2,6-CH); 2.45 (3H, t, 5 Hz, CH₃N); 5.64 및 5.69 (총 2H, 둘 다 d, 11 및 17 Hz, =CH₂); 5.98 (1H, dd, 11 및 17 Hz, =CH) 및 9.30 ppm (2H, br s, NH₃⁺).

<254>

반응식 2

합성 실시예 3 및 4



<255>

<256>

합성 실시예 3

<257> 1-알릴-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(11).

<258> a) 1-알릴-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산올(8).

<259> 알릴마그네슘 브로마이드(60 ml, 60 mmol)의 1 M 에테르 교반용액에 건조 에테르(20 ml)에 용해시킨 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산올(3.86 g, 25 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 주위온도에서 1 시간 동안 교반시킨 다음 10 분 동안 환류시키면서 가열하였다. 그런 다음 얼음물로 냉각시키고 포화된 수성 NH_4Cl (40 ml)을 조심스럽게 처리하였다. 유기층을 분리한 다음 물 및 염수로 세척하였다. 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후에, 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 환산압력에서 분별증류시켜 끓는점 98-100 °C/12 mmHg 를 갖는 3.5 g(72 %)의 화합물 8 을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.88 (6H, s, 3,5- CH_3 eq); 1.20 (6H, s, 3,5- CH_3 ax); 0.95-1.60 (6H, m, 2,4,6- CH_2); 2.15 (2H, d, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 4.95-5.30 (2H, m, $=\text{CH}_2$) 및 5.65-6.20 ppm (1H, m, $=\text{CH}$).

<260>

<261> b) 1-알릴-1-아지도-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산(9) 및 1-메틸-2-(3,3,5,5-테트라메틸-시클로헥실리덴)에틸아지드(10).

<262> 아르곤 하에서 건조 벤젠(20 ml)에 용해시킨 시클로헥산올 8(1.96 g, 10 mmol) 용액에 아지도트리메틸실란(12 mmol)을 첨가하였다. 20 분 이내에 냉각시킨(5 °C) 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12 mmol)을 주입기로 천천히 첨가하였다. 혼합물을 6 시간 동안 교반시킨 다음 물을 천천히 첨가하였다. 유기층을 분리한 다음 포화된 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 온도를 25 °C 이하로 유지시키면서 용매를 여과 및 증발시켜 수득한 오일을 실리카 겔(휘발유 에테르) 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리하였다. Rf 0.85(헥산)를 갖는 분획을 수집하였다. 용매를 증발시켜 무색 오일 형태의 화합물 9(0.26 g, 11.7 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 (6H, s, 3,5- CH_3 eq); 0.90 (1H, d, 14 Hz, 4- CH_3 ax); 1.05 (2H, d, 14 Hz, 2,6- CH_3 ax); 1.18 (6H, s, 3,5- CH_3 ax); 1.37 (1H, d, 14 Hz, 4- CH_3 eq); 1.60 (2H, d, 14 Hz, 2,6- CH_3 eq); 2.29 (2H, d, 7 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 4.95-5.25 (2H, m, $=\text{CH}_2$) 및 5.65-6.15 ppm(1H, m, $=\text{CH}$).

<263>

<264> 부가적인 분획[Rf 0.65(헥산)]을 증발시켜 0.425 g(20.3 %)의 아지드 10 을 무색 오일 형태로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (6H, s), 0.94 (3H, s) 및 0.96 (3H, s, 3',5'- CH_3); 1.23 (3H, d, 6.5 Hz, 1- CH_3); 1.26 (2H, s, 4'- CH_2); 1.89 (2H, s) 및 1.96 (2H, s, 2',6'- CH_2); 4.31 (1H, dq, 6.5 및 9.5 Hz, 1-CH) 및 5.21 ppm (1H, dm, 9.5 Hz, $=\text{CH}$).

<265>

<266> c) 1-알릴-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(11).

<267> 건조 에테르(4 ml)에 용해시킨 아지드 9(0.221 g, 1.0 mmol) 용액을 10 분 이내에 에테르(10 ml)에 용해시킨 리튬 알루미늄 히드라이드(0.152 g, 4 mmol)의 교반시킨 현탁액에 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반시킨 다음 20 % 수성 NaOH(8 ml)를 처리하였다. 수성층을 분리하고 디에틸 에테르(2x15 ml)로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 세척한 다음 NaOH 로 건조시켰다. 여과시킨 용액을 디에틸 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하고 증발시켰다. 건조 디에틸 에테르를 고형 잔류물에 첨가하고 필터로 수집한 다음 건조 에테르로 세척하여 무색 고형의 화합물 11(0.105 g, 47 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.03 (6H, s, 3,5- CH_3 _{eq}); 1.06 (6H, s, 3,5- CH_3 _{ax}); 1.29 (2H, s, 4- CH_2); 1.63 (2H, d, 13 Hz, 2,6- CH_{ax}); 1.80 (2H, d, 13 Hz, 2,6- CH_{eq}), 2.71 (2H, d, 7 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$); 5.10-5.40 (2H, m, $=\text{CH}_2$); 5.75-6.25 (1H, m, $=\text{CH}$) 및 8.25 ppm (3H, br s, NH_3^+).

합성 실시예 4

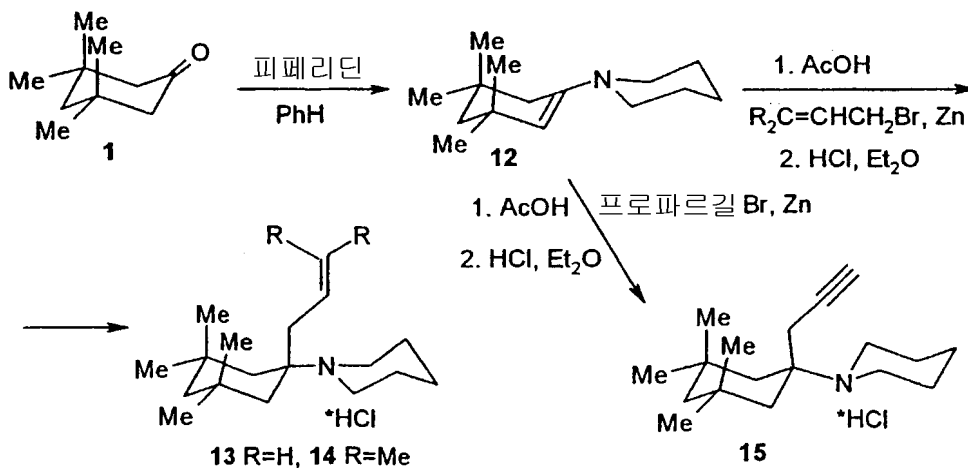
1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)-2-프로판아민 히드로클로라이드 (24).

건조 디에틸 에테르(4 ml)에 용해시킨 1-메틸-2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)에틸 아지드(10)(0.33 g, 1.5 mmol) 용액을 10 분 이내에 에테르(15 ml)에 용해시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.152 g, 4 mmol)의 교반시킨 현탁액에 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 교반시킨 다음 20 % 수성 NaOH(8 ml)로 처리하였다. 수성층을 에테르(2x15 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 혼합하여 염수로 세척한 다음 NaOH 로 건조시켰다. 여과시킨 용액을 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하고 진공에서 증발시켰다. 건조 에테르를 고형 잔류물에 첨가하고 필터로 수집한 다음 건조 에테르로 세척하여 무색 고형의 화합물 24(0.18 g, 54 %)를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 (6H, s), 0.92 (3H, s) 및 0.98 (3H, s, 3',5'- CH_3); 1.27 (2H, s, 4'- CH_2); 1.47 (3H, d, 6.5 Hz, 3- CH_3); 1.84 (1H, d, 13.5 Hz, 2'- CH); 1.87 (2H, s, 6'- CH_2), 2.06 (1H, d, 13.5 Hz, 2'- CH); 4.17 (1H, dq, 6.5 및 9.5 Hz, 2- CH); 5.35 (1H, d, 9.5 Hz, $=\text{CH}$) 및 8.25 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 3

합성 실시예 5,6 및 7



합성 실시예 5

1-(1-알릴-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)피페리딘 히드로클로라이드 (13).

a) 1-(3,3,5,5-테트라메틸-1-시클로헥센일-1)피페리딘(12).

물이 공비제거된 벤젠 내에서 가열시키면서 피페리딘(1.2 당량) 및 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산온을 축합하여 제조하였다. 가공하지 않은 산물은 진공 증류 조건(100 $^{\circ}\text{C}$ /10 mmHg)에서 출발물질을

제거하여 수득하였다. 앰버 오일.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.94 (6H, s) 및 0.97 (6H, s, 3',5'- CH_3); 1.25 (2H, s, 4'- CH_2); 1.40-1.70 (6H, m, 피페리딘 3,4,5- CH_2); 1.76 (2H, s, 6'- CH_2); 2.60-2.85 (4H, m, 피페리딘 2,6- CH_2) 및 4.40 ppm (1H, s, =CH).

b) 1-(1-알릴-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실)피페리딘 히드로클로라이드 (13).

THF(20 ml)에 용해시킨 엔아민 12(2.1 g, 9 mmol) 용액에 아세트산(0.675 g, 11.25 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반시킨 다음 아연 분말(0.74 g, 11.25 mmol)을 첨가하였다.

그런 다음 THF(5 ml)에 용해시킨 알릴브로마이드(1.63 g, 13.5 mmol)의 용액을 점적하여 첨가하고 혼합물을 주위온도에서 6 시간 동안 교반시켰다. 수성 Na_2CO_3 를 첨가한 다음 결과적으로 생성된 혼합물을 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조

시킨 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(헥산, 헥산 내의 5 % EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다. Rf 0.85(헥산-EtOAc, 13:2)를 갖는 분획을 수집하고 증발시킨 다음 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하였다. 침전물을 여과시키고 헥산-EtOAc 혼합물로 세척하여 무색 고형의 화합물 13(0.79 g, 29 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.07 (6H, s, 3',5'- CH_3), 1.10 (6H, s, 3',5'- CH_3), 1.34 (1H, d, 12.2 Hz) 및 1.45 (1H, d, 12.2 Hz, 4'- CH_2); 1.70-1.95 (6H, m, 2',6'- CH_2 및 피페리딘 3,5- CH , 4- CH_2); 2.37 (2H, d, 13.4 Hz, 2',6'- CH_2); 2.40-2.70 (2H, m, 피페리딘 3,5- CH); 2.76 (2H, d, 7.2 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 2.75-3.00 (2H, m, 피페리딘 2,6- CH); 3.64 (2H, d, 11.6 Hz, 피페리딘 2,6- CH); 5.13 (1H, d, 9.6 Hz) 및 5.24 (1H, d, 17.8 Hz, = CH_2); 5.85-6.15 (1H, m, =CH) 및 10.72 ppm (1H, br s, NH).

합성 실시예 6

1-[3,3,5,5-테트라메틸-1-(3-메틸-2-부테닐)시클로헥실]피페리딘 히드로클로라이드(14).

알릴브로마이드 대신에 4-브로모-2-메틸-2-부텐을 사용하여 화합물 13 을 제조하는 방법(합성 실시예 5 의 b)에 따라 피페리딘 12 로부터 제조하였다. 수득물 : 20 %.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.07 및 1.08 (총 12H, 둘 다 s, 3',5'- CH_3), 1.32 및 1.44 (2H, 둘 다 d, 14.2 Hz, 4'- CH_2); 1.69 및 1.76 (6H, 둘 다 s, = $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.68-1.96 (4H, m, 3,5- CH 및 4- CH_2); 1.84 (2H, d, 13.4 Hz, , 2',6'- CH_2); 2.31 (2H, d, 13.4 Hz, , 2',6'- CH_2); 2.40-2.80 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 3,5- CH); 2.60 (2H, d, 7.2 Hz, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 3.63 (2H, d, 10.4 Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 5.31 (1H, t, 6.8 Hz, =CH) 및 10.55 ppm (1H, br s, NH).

합성 실시예 7

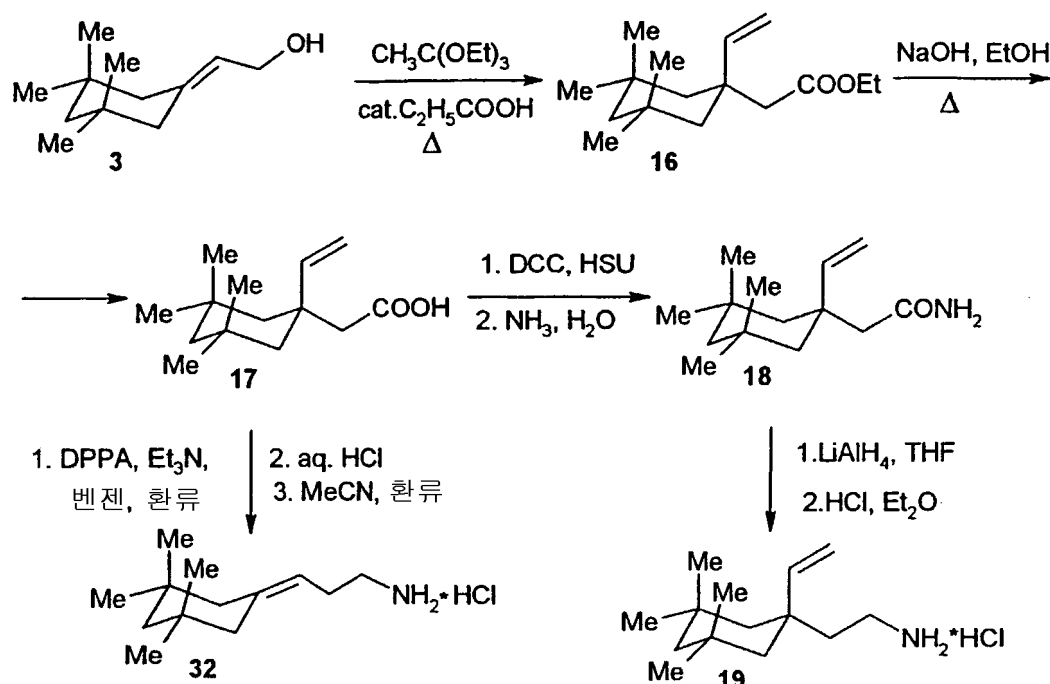
1-[3,3,5,5-테트라메틸-1-(2-프로펜일)시클로헥실]피페리딘 히드로클로라이드(15).

알릴브로마이드 대신에 3-브로모프로펜을 사용하여 화합물 13 을 제조하는 방법(합성 실시예 5 의 b)에 따라 피페리딘 12 로부터 제조하였다. 수득물 : 6 %.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.07 (6H, s, 3',5'- CH_3 eq), 1.11 (6H, s, 3',5'- CH_3 ax); 1.23 및 1.44 (총 2H, 둘 다 d, 14.3 Hz, 4'- CH_2); 1.75- 2.00 (4H, m, 피페리딘 3,5- CH_2 , 4'- CH_2); 1.91 (2H, d, 13.2 Hz, 2',6'- CH_2 ax); 2.28 (1H, s, HCC); 2.34 (2H, d, 13.2 Hz, 2',6'- CH_2 eq); 2.40 - 2.70 (2H, m, 피페리딘 3,5- CH_2); 2.81 (2H, s, CH_2CC); 2.85-3.10 (2H, m, 피페리딘 2,6- CH); 3.69 (2H, d, 10.2 Hz, 피페리딘 2,6- CH) 및 11.12 ppm (1H, br s, NH).

반응식 4

합성 실시예 8 및 9



합성 실시예 8

2-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)에탄아민 히드로클로라이드

(19).

a) 에틸 2-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)아세테이트(16).

트리에틸 오르토아세테이트(18.6 g, 102 mmol), 2-(3,3,5,5-테트라메틸-시클로헥실리텐)에탄올(3)(4.63 g, 25.4 mmol) 및 프로피온산(0.19 ml, 2.5 mmol)의 혼합물을 10 시간 동안 145 °C 에서 가열하였다.

반응 과정 중에 혼합물로부터 에탄올을 증류시켜 제거하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물(100 ml)에 부었다.

수성상을 헥산(2x50 ml)으로 추출하고 혼합된 유기상을 5 % 수성 KHSO_4 (50 ml) 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 여과시킨 다음 증

발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르 및 휘발유 에테르-아세트산에틸, 100:2) 상에서

속성 크로마토그래피로 정제시켜 오일 형태의 화합물 16(4.64 g, 73 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ:

0.91 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.01 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.23 (3H, t, 7 Hz, 에틸 CH₃); 1.00-1.30 (4H, m, 4-CH₂ 및 2,6-CH); 1.86 (2H, d, 13 Hz, 2,6-CH); 2.22 (2H, s, CH₂C=O); 4.08 (2H, q, 7 Hz, 에틸 CH₂); 5.06 및 5.07 (총 2H, 둘 다 d, 11 및 17.5 Hz, =CH₂) 및 5.95 ppm (1H, dd, 11 및 17.5 Hz, -CH=).

b) 2-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)아세트산(17).

메탄올(26 ml)에 용해시킨 아세테이트 16(1.3 g, 5.15 mmol) 및 NaOH(1.03 g, 25.8 mmol)의 용액을 3 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(100 ml)에 부었다. 수성상을 농축시킨 수성 HCl 로 산성화시키고 헥산(3x30 ml)으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고 CaCl₂ 로 건조시킨 다음 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르-아세트산에틸, 10:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제시켜 녹는점 92-94 °C 를 갖는 무색 고형의 화합물 17(0.7 g, 71 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ:

0.92 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.02 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.00-1.30 (4H, m, 4-CH₂ 및 2,6-CH); 1.90 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 2.27 (2H, s, CH₂C=O); 5.11 및 5.13 (총 2H, 둘 다 d, 11 및 18 Hz, =CH₂); 5.99 (1H, dd, 18 및 11 Hz, =CH) 및 10.80 ppm (1H, br s, COOH).

c) 2-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)아세트아미드(18).

N-히드록시숙신이미드(0.25 g, 2.2 mmol) 및 N,N'-디시클로헥실 카르보디이미드(0.45 g, 2.2 mmol)를 THF(5 ml)에 용해시킨 시클로헥실아세트산 17(0.45 g, 2 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시킨 다음 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 25 % 수성 NH₄OH(2 ml)를 약간 첨가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과시켜 제거한 다음 디에틸 에테르(30 ml)로 세척하였다. 여과물의 유기상을 분리하고 5 % 수성 KHSO₄(10 ml) 및 염수로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고 여과시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르-아세트산에틸, 4:1 내지 1:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제시켜 녹는점 44-46 °C 를 갖는 무색 고형의 화합물 18(0.34 g, 76 %)을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ:

0.91 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.02 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.00-1.30 (4H, m, 4-CH₂ 및 2,6-CH); 1.85 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 2.13 (2H, s, CH₂C=O); 5.18 및 5.19 (총 2H, 둘 다 d, 18 및 11 Hz, =CH₂); 5.40 및 5.60 (총 2H, 둘 다 br s, NH₂) 및 6.03 ppm (1H, dd, 18 및 11 Hz, =CH).

d) 2-(3,3,5,5-테트라메틸-1-비닐시클로헥실)에탄아민 히드로클로라이드 (19).

THF(18 ml)에 용해시킨 LiAlH₄(0.41 g, 11 mmol) 및 아미드 18(0.30 g, 1.4 mmol)을 17 시간 동안 환류시켰다. 그런 다음 얼음 욕조에서 냉각시키고 물(30 ml)을 점적하여 첨가하였다. 결과적으로 생성된 현탁액을 헥산(3x30 ml)으로 추출하고 혼합된 유기상을 염수로 세척하였다. 추출물을 NaOH 로 건조시키고 여과시킨 다음 ~10 ml 까지의 부피가 되도록 농축시켰다. 디에틸 에테르(1 ml)에 용해시킨 4.8 M HCl 용액을 첨가하고 결과적으로 생성된 현탁액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 아세트니트릴(5 ml)로 처리하고 침전물을 필터로 수집한 다음 진공에서 NaOH 로 건조시켜 무색 고형의 화합물 19(0.16 g, 50 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.02 (6H, s, 3,5- CH_3); 0.90-1.80 (8H, m, 고리 양성자 및 에탄아민 - 2- CH_2); 2.92 (2H, br s, CH_2N); 5.05 및 5.15 (2H, 둘 다 d, 18 및 11 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.77 (1H, dd, 18 및 11Hz, $=\text{CH}$) 및 8.10 ppm (3H, br s, NH_3^+).

합성 실시예 9

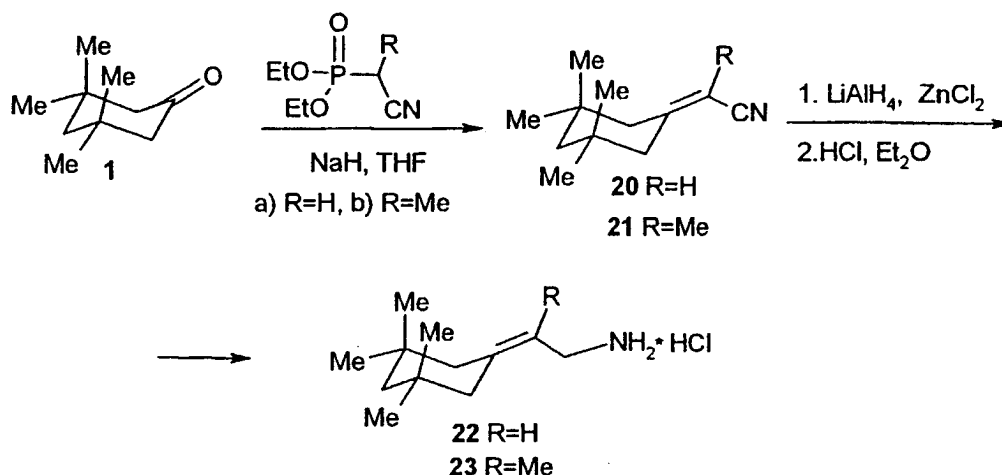
3-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리텐)프로판아민 히드로클로라이드 (32).

트리에틸아민(0.25 ml, 1.76 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(0.38 ml, 1.76 mmol)를 벤젠(6 ml)에 용해시킨 산 17(0.36 g, 1.6 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고 실온으로 냉각시킨 다음 증발시켜 건조시켰다. 농축시킨 차가운($\sim 5^\circ\text{C}$) 수성 HCl(3 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시키고 10 % 수성 NaOH를 첨가하여 강한 알칼리성으로 만들었다. hexan(20 ml)을 혼합물에 첨가한 다음 두 개의 상을 여과시켰다. 침전물을 hexan(2x5 ml) 및 물(2x5 ml)로 세척하였다. 여과물의 유기상을 분리하였다. 수성상을 hexan(2x10 ml)으로 세척하였다. 혼합된 유기상을 염수(10 ml)로 세척하고 NaOH로 건조시킨 다음 여과시켰다. 디에틸 에테르(1 ml)에 용해시킨 4.8 M HCl 용액을 첨가하고 결과적으로 생성된 현탁액을 증발시켰다. 잔류물을 아세토니트릴로부터 재결정화시킨 다음 진공에서 B_2O_3 로 건조시켜 무색 고형의 화합물 32(0.1 g, 43 %)를 수득하였다.

^1H -NMR: (CDCl_3 , TMS) δ : 0.90 및 0.92 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.23 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.86 및 1.92 (총 4H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2); 2.49 (2H, q, 7 Hz, 프로판아민 - 2- CH_2); 2.98 (2H, t, 7 Hz, 프로판아민 - 1- CH_2); 5.15 (1H, t, 7 Hz, $=\text{CH}$ -) 및 8.30 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 5

합성 실시예 10 및 11



합성 실시예 10

2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리텐)에탄아민 히드로클로라이드(22).

a) 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리텐아세토니트릴(20).

광유(0.96 g, 24 mmol)에 용해시킨 60 % NaH 분산액을 얼음물로 냉각시키면서 THF(30 ml)에 용해시킨 디에틸 시아노메틸포스포네이트(4.25 g, 24 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반시키고 THF(10 ml)에 용해시킨 3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산온(3.08 g, 20 mmol) 용액을 점적하여 첨가하였다. 냉각 욕조를 제거하고 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반시켰다. 이를

얼음물(100 ml)에 부은 다음 디에틸 에테르(3x50 ml)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 로 건조시킨 다음 여과시키고 증발시켰다. 가공하지 않은 산물을 실리카 겔(휘발유 에테르-아세트산에틸, 10:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제시켜 무색 오일의 화합물 20(2.38 g, 71 %)을 수득하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ : 0.97 및 1.01 (총 12H, 둘 다 s, 3',5'- CH_3); 1.36 (2H, s, 4'- CH_2); 2.01 (2H, s, 2'- CH_2); 2.26 (2H, s, 6'- CH_2) 및 5.14 ppm (1H, s, =CH).

b) 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)에탄아민 히드로클로라이드 (22).

디에틸 에테르(30 ml)에 용해시킨 $LiAlH_4$ (0.68 g, 18 mmol) 현탁액을 얼음 욕조에서 냉각시키고 디에틸 에테르(9 ml, 9 mmol)에 용해시킨 1 M $ZnCl_2$ 용액을 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 15 분 동안 교반시키고 디에틸 에테르(30 ml)에 용해시킨 니트릴 20(1 g, 6 mmol)의 용액을 0-5 $^{\circ}C$ 온도를 유지시키면서 점적하여 첨가하였다. 그런 다음 얼음 욕조를 제거하고 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 물(30 ml) 및 20 % 수성 NaOH(20 ml)를 얼음 욕조에서 냉각시키면서 첨가하였다. 수성상을 디에틸 에테르(4x50 ml)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 염수(50 ml)로 세척하고 NaOH 로 건조시킨 다음 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 160 $^{\circ}C$ /20 mmHg 에서 쿠젤로흐르 쏿 패스 증류로 정제하였다. 증류물을 디에틸 에테르로 희석시킨 다음 디에틸 에테르(3 ml)에 용해시킨 4.8 M HCl 용액을 첨가하였다. 결과적으로 생성된 침전물을 필터에서 수집하고 디에틸 에테르(3x5 ml)로 세척한 다음 진공에서 NaOH 로 건조시켜 무색 고형의 화합물 22 를 수득하였다.

1H -NMR ($CDCl_3$, TMS) δ : 0.91 및 0.92 (총 12H, 둘 다 s, 3',5'- CH_3); 1.28 (2H, s, 4'- CH_2); 1.89 및 1.93 (총 4H, 둘 다 s, 2',6'- CH_2); 3.62 (2H, d, 7 Hz, CH_2N); 5.41 (1H, t, 7 Hz, -C=CH) 및 8.3 ppm (3H, br s, NH_3^+).

합성 실시예 11

2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)프로판아민 히드로클로라이드(23).

a) 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)프로피오니트릴(21).

디에틸 (1-시아노에틸)포스포네이트를 사용하여 화합물 20 을 제조하는 방법(합성 실시예 10 의 a)에 따라 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태의 니트릴 21 을 41 % 수득률로 수득하였다.

1H -NMR: ($CDCl_3$, TMS) δ : 0.96 및 1.00 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.34 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.91 (3H, s, 프로피오니트릴-3- CH_3); 2.04 및 2.28 ppm (총 4H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2).

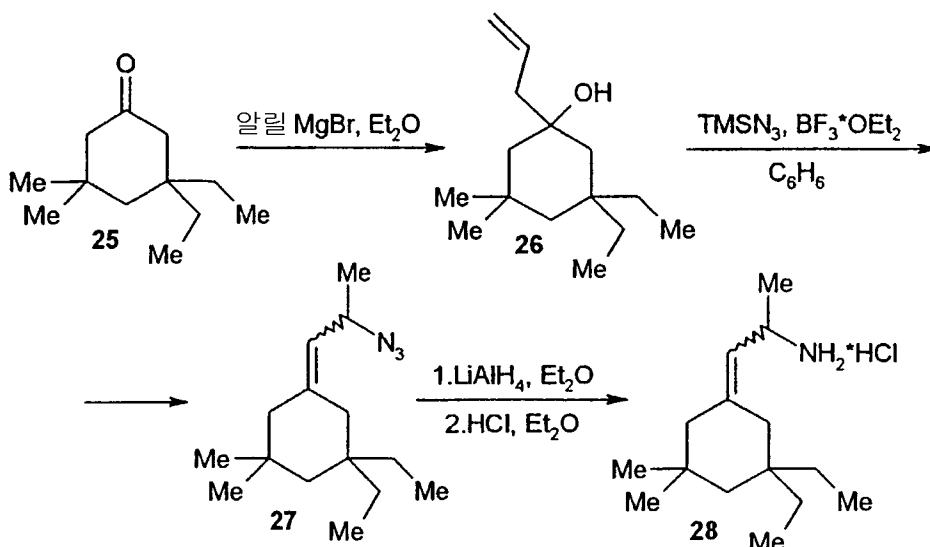
b) 2-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)프로판아민 히드로클로라이드(23).

화합물 22 를 제조하는 방법(합성 실시예 10 의 b)에 따라 니트릴 21 로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 23 을 수득하였다.

1H -NMR: ($CDCl_3$, TMS) δ : 0.92 및 0.93 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.27 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.89 (3H, s, 프로판아민-3- CH_3); 1.99 및 2.01 (총 4H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2); 3.64 (2H, br s, 프로판아민-1- CH_2) 및 8.40 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 6

합성 실시예 12



합성 실시예 12

(E, Z)-1-(3,3-디에틸-5,5-디메틸시클로헥실리덴)-2-프로판아민 히드로클로라이드(28).

a) 1-알릴-3,3-디에틸-5,5-디메틸시클로헥산올(26).

건조 에테르(5 ml)에 용해시킨 3,3-디에틸-5,5-디메틸시클로헥산올(25)(1.47 g, 8.06 mmol) 용액을 교반된 아틸마그네슘 브로마이드(20 ml, 20 mmol)의 1M 에테르 용액에 점적하면서 첨가하였다. 혼합물을 주위온도에서 1 시간 동안 교반시키고 10 분 동안 환류시키면서 가열하였다. 그런 다음 혼합물을 얼음물로 냉각시키고 포화된 수성 NH₄Cl(40 ml)로 처리하였다. 유기층을 분리하여 물 및 염수로 세척하였다. 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 후에, 용액을 진공에서 농축시켰다.

잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. R_f 0.7(헥산 : EtOAc, 13 : 2)를 갖는 분획을 수집하였다. 용매를 증발시켜 무색 오일 형태의 화합물 26(1.35 g, 74 %)을 산출하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.74 (6H, t, 7 Hz, 에틸의 2CH₃); 0.88 (3H, s, 5-CH₃_{eq}); 1.19 (3H, s, 5-CH₃_{ax}); 0.80-2.05 (10H, m, 2,4,6-CH₂ 및 에틸의 2CH₂); 2.14 (2H, d, 7 Hz, CH₂C=); 4.95-5.30 (2H, m, =CH₂) 및 5.65-6.20 ppm (1H, m, =CH).

b) (E,Z)-1-메틸-2-(3,3-디에틸-5,5-디메틸시클로헥실리덴)에틸 아지드(27).

화합물 9 및 10 을 제조하는 방법(합성 실시예 3 의 b)에 따라 시클로헥산올 26 으로부터 상기 화합물을 제조하였다. 15 % 의 수득물을 갖는 무색 오일 형태의 아지드 27 을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.73 및 0.74 (총 6H, 둘 다 t, 7 Hz, 2CH₃ 에틸); 0.91, 0.94 및 0.97 (총 6H, 모두 s, 5',5'-CH₃); 1.10-1.45 (4H, m, 2CH₂ 에틸); 1.22 (3H, d, 6.5 Hz, 1-CH₃); 1.26 (2H, s, 4'-CH₂); 1.89 (2H, s) 및 1.97 (2H, m, 2',6'-CH₂); 4.08-4.48 (1H, m, 1-CH) 및 5.18 ppm (1H, dm, 9.5 Hz, =CH).

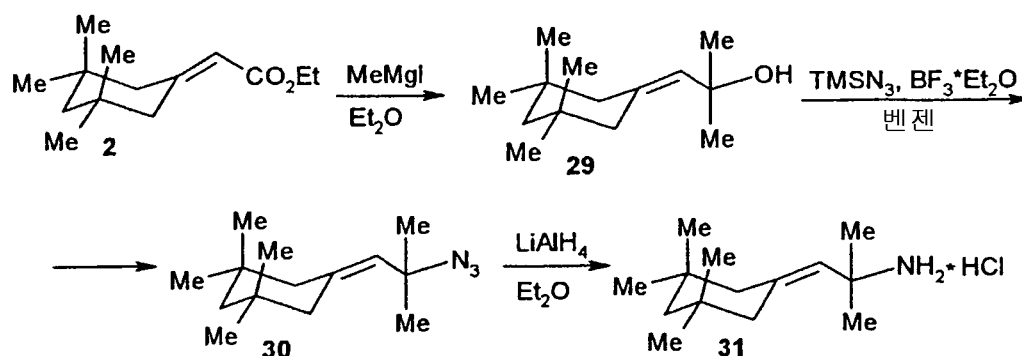
c) (E,Z)-1-(3,3-디에틸-5,5-디메틸시클로헥실리덴)-2-프로판아민 히드로클로라이드(28).

화합물 24 를 제조하는 방법(합성 실시예 4)에 따라 아지드 27 로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 28 을 16 % 의 수득물로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.72 (6H, br t, 7 Hz, 2CH_3 에틸), 0.90, 0.92 및 0.98 (총 6H, 모두 s, $5', 5'-\text{CH}_3$); 1.25 (6H, m, $4'-\text{CH}_2$ 및 2CH_2 에틸); 1.47 (3H, d, 6.5 Hz, $2-\text{CH}_3$); 1.70-2.25 (2H, br AB q, 13 Hz, $2'-\text{CH}_2$); 1.87 (2H, s, $6'-\text{CH}_2$), 4.18 (1H, m, $2-\text{CH}$); 5.34 (1H, br d, 9.5 Hz, $=\text{CH}$) 및 8.38 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 7

합성 실시예 13



합성 실시예 13

2-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)-2-프로판아민 히드로클로라이드(31).

a) 2-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)-2-프로판올(29).

디에틸 에테르(20 ml)에 용해시킨 아세이트 2(2.14 g, 10 mmol) 용액을 디에틸 에테르(26 ml, 40 mmol)에 용해시킨 1.6 M MeLi 용액에 얼음 욕조에서 냉각시키면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 얼음 욕조에서 냉각시킨 다음, 포화된 수성 NH_4Cl (20 ml)을 점적하면서 첨가하였다. 디에틸 에테르(2x30 ml)로 수성상을 추출하였다. 혼합된 유기상을 염소(30 ml)로 세척하고 MgSO_4 로 건조시킨 다음, 이를 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 쿠겔로흐르 쏿 패스 증류(100 $^{\circ}\text{C}$ /4 mm Hg)로 정제하여 무색 오일 형태의 화합물 29(1.86 g, 86%)를 수득하였다.

^1H -NMR: (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 및 0.96 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.25 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.38 (6H, s, - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$); 1.79 및 2.23 (둘 다 2H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2) 및 5.39 ppm (1H, s, $=\text{CH}$).

b) 2-아지도-2-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실리덴)프로판(30).

3 분 동안 얼음 욕조에서 냉각시키면서 벤젠(4.5 ml)에 용해시킨 TMSN_3 (0.31 ml, 2.4 mmol) 및 알콜 29(0.42 g, 2 mmol)의 용액을 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0.3 ml, 2.4 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 5 - 10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반시키고 단(short) 실리카 겔 컬럼을 통해 여과시켰다. 용액을 증발시키고 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 형태의 화합물 30(0.30 g, 64%)을 수득하였다.

^1H -NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.92 및 0.98 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.27 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.40 (6H, s, - $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}_3$); 1.85 및 2.23 (둘 다 2H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2) 및 5.27 ppm (1H, s, $=\text{CH}$).

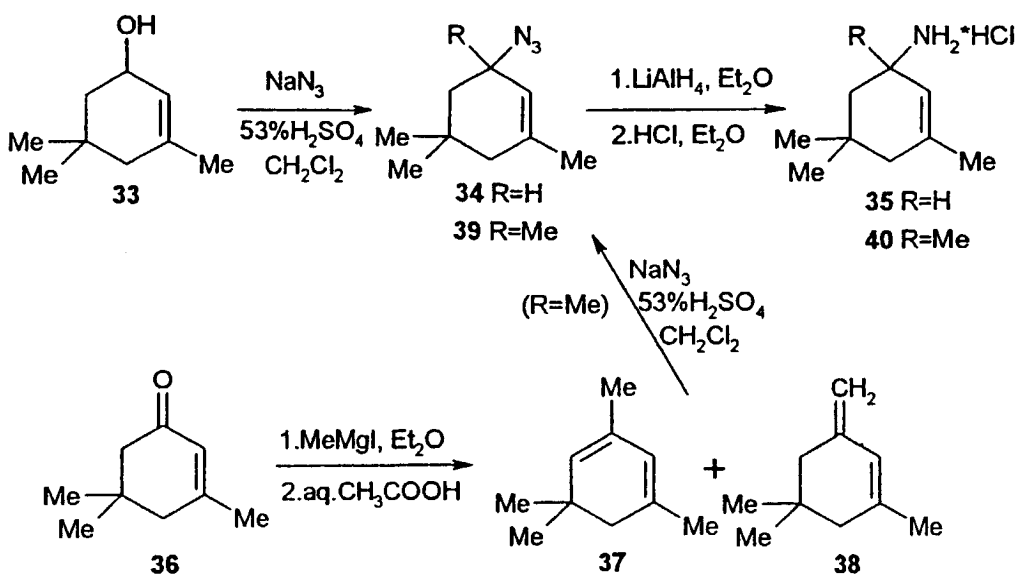
c) 2-메틸-1-(3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실렌)-2-프로판아민 히드로클로라이드(31).

아민 24 를 제조한 것과 동일한 방법(합성 실시예 4)으로 아지드 30 으로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 31 을 69 % 의 수득률로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 및 0.98 (총 12H, 둘 다 s, c-Hex-3,5- CH_3); 1.26 (2H, s, c-Hex-4- CH_2); 1.68 (6H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1.84 및 2.10 (둘 다 2H, 둘 다 s, c-Hex-2,6- CH_2); 5.15 (1H, s, $=\text{CH-}$) 및 8.5 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 8

합성 실시예 14 및 15



합성 실시예 14

3,5,5-트리메틸-2-시클로헥센-1-아민 히드로클로라이드(35).

a) 3-아지도-1,5,5-트리메틸-1-시클로헥센(34).

CH_2Cl_2 (5 ml)에 용해시킨 냉각된 (0 °C) 아지드나트륨 현탁액 (0.81 g, 12.5 mmol)에 53 % 의 수성 H_2SO_4 (8 ml)를 점적하면서 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반시킨 다음, CH_2Cl_2 (8 ml)에 용해시킨 3,5,5-트리메틸-2-시클로헥센올(33) (0.70 g, 5 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 시간 동안 교반시키고, 얼음 물에 쏟아 넣은 다음, 수성 NH_4OH 로 중화시키고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다. 온도를 25 °C 이하로 유지시킨 용매를 여과 및 증발시켜 실리카 겔(휘발유 에테르) 상의 컬럼 크로마토그래피로 분리시킨 오일을 수득하였다. R_f 0.8(헥산)인 분획을 수집하였다. 용매를 증발시켜 무색 오일 형태의 화합물 34 (0.365 g, 44 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 및 1.01 (총 6H, 둘 다 s, 5,5- CH_3); 1.34 (1H, m, c-4-CH); 1.55-1.95 (3H, m, 4-CH, 6- CH_2); 1.71 (3H, s, 1- CH_3); 3.90 (1H, m, 3-CH) 및 5.39 ppm (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$).

b) 3,5,5-트리메틸-2-시클로헥센-1-아민 히드로클로라이드(35).

화합물 11 을 제조하는 방법(합성 실시예 3 의 c)에 따라 아지드 34 로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 35 를 57 % 의 수득률로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 및 1.03 (총 6H, 둘 다 s, 5,5- CH_3); 1.25-2.15 (4H, m, 4,6- CH_2); 1.72 (3H, s, 3- CH_3); 3.88 (1H, m, 1-CH); 5.41 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$) 및 8.40 ppm (3H, br s, NH_3^+).

합성 실시예 15

1,3,5,5-테트라메틸-2-시클로헥센-1-아민 히드로클로라이드(40).

a) 1,3,5,5-테트라메틸-1,3-시클로헥사디엔(37)과 1,5,5-트리메틸-3-메틸렌-1-시클로헥센(38)의 혼합물.

교반된 요오드화메틸마그네슘(15 ml, 30 mmol)의 2 M 에테르 용액에 건조 에테르(15 ml)에 용해시킨 3,5,5-트리메틸-2-시클로헥센-1-온(36)(1.38 g, 10 mmol)을 점적하면서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고 얼음 물로 냉각시켰으며 15 % 수용 CH_3COOH (15 ml)로 조심스럽게 처리하였다.

혼합물을 추가 시간 동안 교반시켰다. 유기층을 분리시키고 물 및 포화된 수성 NaHCO_3 로 세척하였다. MgSO_4 로 건조시킨 후에, 용액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 속성 크로마토그래피[휘발유 에테르, Rf 0.95(헥산)]로 정제하여 화합물 37 및 화합물 38의 혼합물(0.955 g, 70 %)(GC 를 기준으로 7 : 10)을 오일 형태로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89, 0.98 및 1.03 (총 10.2H, 모두 s, 5,5- CH_3); 1.55-2.20 (총 12.6H, m, $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$ 및 $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$); 4.69 (2H, dm, 4 Hz, $=\text{CH}_2$); 5.06 (0.7H, m, $=\text{CH}$); 5.50 (0.7H, sept, 1.5 Hz, $=\text{CH}$) 및 5.92 ppm (1H, m, $=\text{CH}$).

b) 3-아지도-1,5,5,5-테트라메틸-1-시클로헥센(39).

화합물 34 를 제조하는 방법(합성 실시예 14 의 a)에 따라 화합물 37 및 화합물 38 의 혼합물로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태의 아지드 39 를 43 %의 수득률로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.93 및 0.99 (총 6H, 둘 다 s, 5,5- CH_3); 1.31 (3H, s, 1- CH_3); 1.36 및 1.62 (총 2H, 둘 다 d, 13 Hz, 4- CH_2); 1.72 (5H, s, 1- CH_3 , 6- CH_2); 5.32 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$).

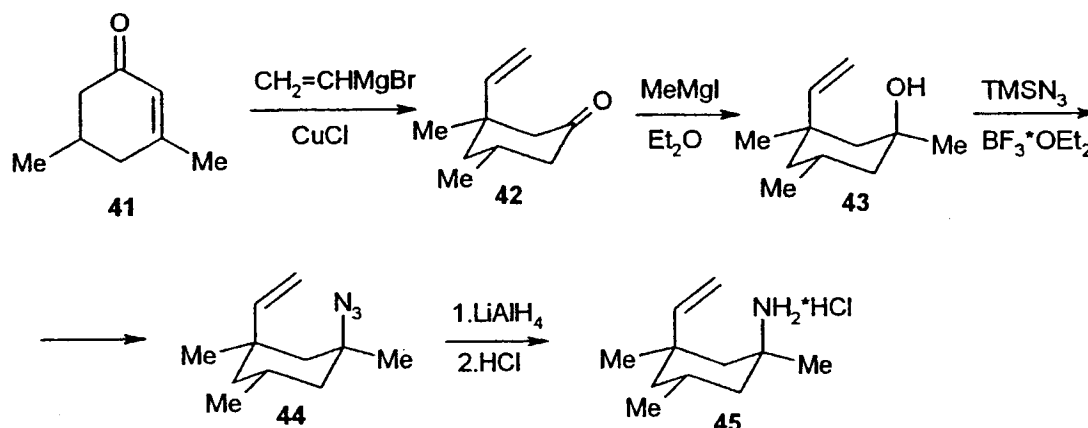
c) 1,3,5,5-테트라메틸-2-시클로헥센-1-아민 히드로클로라이드(40).

화합물 11 을 제조하는 방법(합성 실시예 3 의 c)에 따라 아지드 39 로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 40 을 60 %의 수득률로 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.96 및 1.07 (총 6H, 둘 다 s, 5,5- CH_3); 1.56 (3H, s, 1- CH_3); 1.73 (3H, s, 3- CH_3); 1.60-2.05 (4H, m, 4,6- CH_2); 5.49 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$) 및 8.27 ppm (3H, br s, NH_3^+).

반응식 9

합성 실시예 16



합성 실시예 16

1,3,트랜스-5-트리메틸-시스-3-비닐시클로헥산아민 히드로클로라이드(45).

a) 3,5-디메틸-3-비닐시클로헥산온(42).

THF(90 ml, 90 mmol)에 용해시킨 1 M 의 비닐마그네슘 브로마이드 용액을 비활성 대기 하의 드라이 아이스-아세톤 욕조에서 -20 °C 로 냉각시키고 CuCl(4.45 g, 45 mmol)을 소량 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반시키고 반응 온도를 -20 °C 로 유지시키면서 THF(40 ml)에 용해시킨 3,5-디메틸-2-시클로헥센-1-온(41)(3.73 g, 30 mmol) 용액을 점적하면서 첨가하였다. 냉각 욕조를 제거하고 2 시간 동안 반응 혼합물을 실온으로 향온하였다. 얼음 욕조로 냉각시키면서 포화된 수성 NH₄Cl(50 ml)을 충분히 첨가하였다. 헥산(150 ml)을 첨가하고 수성층을 분리시킨 후 헥산(2x100 ml)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 20 % 의 수성 아세트산(100 ml) 및 포화된 수성 NaHCO₃(3x200 ml)로 세척하였다. 추출물을 MgSO₄ 로 건조시키고 여과시키고 증발시켰다. 정제하지 않은 산물을 실리카 겔(휘발유 에테르 - 아세트산에틸, 20 : 1) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 형태의 화합물 42(2.4 g, 52 %)를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.99 (3H, d, 6 Hz, 5-CH₃); 1.11 (3H, s, 3-CH₃); 1.2-2.6 (7H, m, 고리 양성자); 4.94 및 5.01 (총 2H, 둘 다 d, 17 및 10.5 Hz, CH₂=) 및 5.64 ppm (1H, dd, 17 및 11Hz, =CH).

b) 1,3,트랜스-5-트리메틸-시스-3-비닐시클로헥산올(43).

얼음 욕조에서 냉각시키는 동안 디에틸 에테르(12 ml, 19.6 mmol)에 용해시킨 1.6 M 의 메틸리튬 용액에 디에틸 에테르(10 ml)에 용해시킨 케톤 42(1 g, 6.6 mmol) 용액을 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 0 - 5 °C 에서 1 시간 동안 교반시키고 포화된 수성 NH₄Cl(10 ml)를 충분히 첨가하였다. 수성층을 분리시키고 디에틸 에테르(2x15 ml)로 추출하였다. 결합된 유기 상을 염수(20 ml)로 세척하고 MgSO₄ 로 건조시켰다. 추출물을 여과하고 증발시켰다. 정제하지 않은 산물을 실리카 겔(휘발유 에테르에 용해시킨 3 % 의 아세트산에틸) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하였다. 특성화 없이 다음 단계에 사용되는 무색 오일 형태의 시클로헥산올 43(0.82 g, 74 %)을 수득하였다.

c) 1-아지도-1,3,트랜스-5-트리메틸-시스-3-비닐시클로헥산(44).

화합물 9 를 제조하는 방법(합성 실시예 3 의 b)에 따라 시클로헥산올 43 으로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태의 아지드 44 를 17 % 의 수득률로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.94 (3H, d, 6.5 Hz, 5-CH₃); 0.97 (3H, s, 3-CH₃); 1.27 (3H, s, 1-CH₃); 0.7-2.0 (7H, m, 고리 양성자); 4.95 및 4.97 (총 2H, 둘 다 d, 18 및 11 Hz, =CH₂) 및 5.77 ppm (1H, dd, 18 및 11 Hz, =CH).

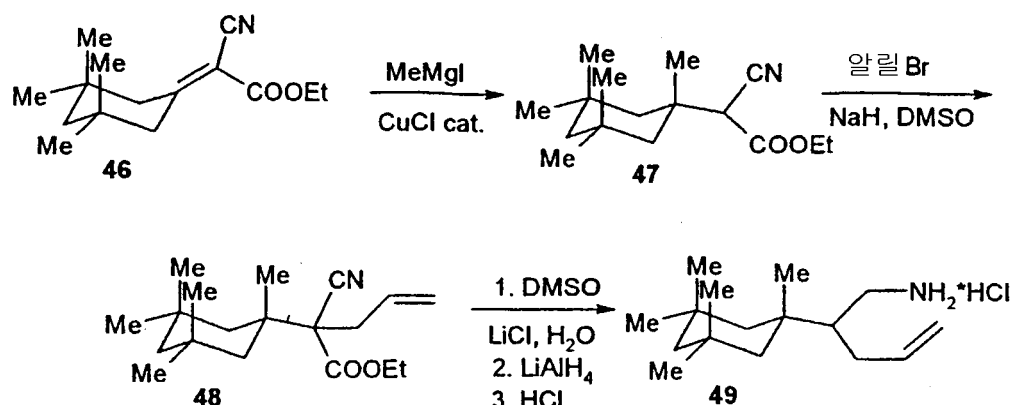
d) 1,3,트랜스-5-트리메틸-시스-3-비닐시클로헥산아민 히드로클로라이드(45).

화합물 11 을 제조하는 방법(합성 실시예 3 의 c)에 따라 아지드 44 로부터 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고체 형태의 아민 히드로클로라이드 45 를 32 % 의 수득률로 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.92 (3H, d, 6.5 Hz, 5-CH₃); 0.96 (3H, s, 3-CH₃); 1.45 (3H, s, 1-CH₃); 0.8-2.1 (9H, m, 2,4,6-CH₂, 5-CH 및 H₂O); 4.94 및 4.97 (2H, 둘 다 d, 18 및 11 Hz, =CH₂); 5.76 (1H, dd, 18 및 11 Hz, =CH) 및 8.26 ppm (3H, br s, NH₃⁺).

반응식 10

합성 실시예 17



합성 실시예 17

2-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)-4-펜텐일아민 히드로클로라이드(49).

a) 에틸 2-시아노-2-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)아세테이트(47).

염화구리(I)(0.05 g, 0.5 mmol)을 아르곤 대기 하에서 냉각된(-10 °C) 에틸 에테르(15 mL, 15 mmol)에 용해시킨 1 M 의 요오드화메틸마그네슘에 첨가하고 5 분 동안 교반시켰다. 그런 다음 온도를 0 °C 이하로 유지시키면서 THF(25 mL)에 용해시킨 아세테이트 46(2.5 g, 10 mmol) 용액을 20 분 내에 점적하면서 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반시키고 포화된 수성 NH₄Cl 로 퀀칭시켰으며(quenched) 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 무수 MgSO₄ 로 건조시킨 다음 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르 - 아세트산에틸, 20 : 1) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하여 화합물 47(1.5 g, 56.5 %)을 무색 오일 형태로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 1.01, 1.07 및 1.09 (총 12H, s, 3',5'-CH₃); 1.00-1.85 (6H, m, 고리 CH); 1.30 (3H, s, 1'-CH₃); 1.33 (3H, t, 7 Hz, CH₃-에틸); 3.44 (1H, s, 2-CH) 및 4.27 ppm (2H, q, 7 Hz, OCH₂).

b) 에틸 2-시아노-2-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)-4-펜텐오에이트(48).

무수 DMSO(10 mL)에 용해시킨 시아노아세테이트 47(1.25 g 4.71 mmol) 용액에 수산화나트륨(0.284 g, 7.09 mmol ; 60 % 의 광유 분산)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C 에서 30 분 동안 교반시키고

20 °C 로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 알릴브로마이드(0.86 g, 7.1 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시킨 다음, 50 °C 에서 30 분 동안 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고 물로 처리하고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 무수 MgSO₄ 로 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르 - 아세트산에틸, 20 : 1) 상의 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 형태의 화합물 48(0.92 g, 63.7 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.98 (6H, s, 3',5'-CH_{3eq});

1.11 (6H, s, 3',5'-CH_{3ax}); 1.00-1.85 (6H, m, 고리CH); 1.31 (3H, t, 7 Hz, CH₃-에틸);

1.33 (3H, s, 1'-CH₃); 2.42 및 2.86 (총 2H, 둘 다 dd, 13 및 7 Hz, 3-CH₂); 4.02 (2H,

q, 7 Hz, OCH₂); 5.05-5.37 (2H, m, =CH₂) 및 5.55-6.05 ppm (1H, m, =CH).

<399>

<400>

c) 2-(1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실)-4-펜텐일아민 히드로클로라이드(49).

<401>

DMSO(10 ml)에 용해시킨 에스테르 48(0.9 g, 2.95 mmol) 용액에 물(0.53 ml, 2.95 mmol) 및 염화리튬(0.25 g, 5.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 175 - 180 °C 에서 3 시간 동안 교반시킨 다음, 냉각시키고 물(30 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 무수 MgSO₄ 로 건조시키고 여과시킨 후 부피가 10 ml 가 되도록 농축하였다. 수득한 용액을 디에틸 에테르(15 ml)에 용해시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.25 g, 6.6 mmol)의 현탁액에 점적하면서 첨가하고 3 시간 동안 환류시키면서 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고 20 % 의 수성 NaOH 로 처리한 다음, 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고 NaOH 로 건조시키고 여과시킨 다음 디에틸 에테르에 용해시킨 무수 HCl 용액으로 처리하였다. 용매를 증발시킨 후에, 잔류물을 실리카 겔(클로로포름 - 메탄올, 20 : 1) 상의 크로마토그래피로 정제하여 무색 고형의 화합물 49(0.245 g, 31 %)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-D₆, TMS) δ: 0.92, 0.96 및 1.04 (총 15H,

모두 s, 3',5'-CH₃ 및 1'-CH₃); 1.00-1.65 (총 6H, m, 고리-CH₂); 1.85-2.40 (3H, m, 3-

CH₂, 4-CH); 2.60-3.10 (2H, m, CH₂N); 4.90-5.25 (2H, m, =CH₂); 5.62-6.10 (1H, m,

=CH) 및 7.92 ppm (3H, br s, NH₃⁺).

<402>

<403>

합성 실시예 18

<404>

1,엑소-3,5-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-1).

<405>

a) 1,엑소-3,5-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥트-6-엔(5-1).

<406>

건조 벤젠(125 ml)에 용해시킨 1,3,3,트랜스-5-테트라메틸시클로헥산아민(4-1)(3.88 g, 25 mmol), K₂CO₃(28 g, 0.2 mmol) 및 납 테트라아세테이트(22.2 g, 50 mmol)의 혼합물을 환류시키면서 가열하는 동안 3 시간 동안 교반시켰다. 그런 다음 얼음 욕조로 냉각시키고 여과하였다. 침전물을 디에틸 에테르로 세척하고 여과물을 환산압력 하에서 증발시켰다. 유성 잔류물을 실리카 겔(디클로로메탄-이소-프로필 알콜, 20 : 1, 10 : 1) 상의 컬럼 크로마토그래피로 분리시켰다. Rf 0.7(EtOAc)을 갖는 분획을 수집하고 환산압력 하에서 농축시켜 앰버 오일 형태의 1.0 g(26 %) 이민 5-1 을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.86

(3H, d, 6 Hz, 3-CH₃); 0.90-1.80 (7H, m, 고리CH); 1.12 (3H, s, 1-CH₃); 1.34 (3H, s, 5-

CH₃) 및 7.36 ppm (1H, s, HC=).

<407>

<408>

b) 1,엑소-3,5-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-1).

MeOH(2 ml)에 용해시킨 이민 5-1(0.8 g, 5.3 mmol) 용액을 MeOH(6 ml)에 용해시킨 소듐 보로하이드라이드(0.4 g, 10.6 mmol)의 현탁액에 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후 10 ml 의 5 % 수성 NaOH 를 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 NaOH 펠렛으로 건조시켰다. 여과시킨 용액을 디에틸 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하고 환산압력 하에서 증발시킨 후 잔류물을 건조 CH₃CN 으로부터 재결정화하여 무색 고형의 화합물 1-1(0.33 g, 35 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.96 (3H, d, 6 Hz, 3-CH₃), 0.95-1.15 (1H, m, 2-CH); 1.11 (3H, s, 1-CH₃); 1.41 (1H, d, 12.4 Hz, 8 -CH); 1.55-1.70 (1H, m, 2-CH); 1.57 (3H s, 5 -CH₃); 1.70 -1.90 (2H, m, 4-CH 및 8-CH); 2.00 -2.30 (2H, m, 3-CH 및 4CH); 3.00 -3.25 (2H, m, 7-CH₂) 및 9.30 -9.85 ppm (2H, br s, NH₂⁺).

합성 실시예 19

5-에틸-1,엑소-3-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-2).

a) 1-아지도-1-에틸-3,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥산(7).

클로로포름(50 ml)에 용해시킨 1-에틸-3,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥산올(6)(3.3 g, 18.1 mmol), 소듐 아지드(2.36 g, 36.3 mmol) 및 트리플루오로아세트산(10.7 ml)의 냉각된(~0 °C) 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 희석된 수성 암모니아를 첨가하여 염기성으로 만들었다. 유기상을 분리하고 물로 세척한 후 K₂CO₃ 로 건조시켰다. 여과하고 환산압력 하에서 용매를 증발시킨 후 휘발유 에테르로 용출시키는 실리카 겔 상의 속성 크로마토그래피로 유성 잔류물을 분리하여 무색의 경유 형태의 아지도 7(2.0 g, 56 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.64 (1H, d, 14 Hz, 고리 CH); 0.85-2.15 (8H, m, 고리CH 및 Et-CH₂); 0.90 (3H, d, 7 Hz, 5-CH₃); 0.92 (3H, s, 3-CH_{3eq}); 0.97 (3H, t, 7.5 Hz, Et-CH₃) 및 1.10 ppm (3H, s, 3-CH_{3ax}).

b) 1-에틸-3,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥산아민(4-2).

디에틸 에테르(10 ml)에 용해시킨 아지도 7(1.97 g, 10 mmol)을 디에틸 에테르(30 ml)에 용해시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.13 g, 30 mmol)의 현탁액에 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 10 % 수성 NaOH 로 조심스럽게 퀀칭시켰다. 유기상을 분리하고 수성상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 NaOH 로 건조시켰다. 여과하고 환산압력 하에서 용매를 증발시켜 오일 형태의 아민 4-2(1.36 g, 80 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.55-2.15 (9H, m, 고리 CH 및 Et-CH₂); 0.88 (3H, s, 3-CH_{3eq}); 0.89 (3H, d, 6.5 Hz, 5-CH₃); 0.89 (3H, t, 7 Hz, Et-CH₃) 및 1.12 ppm (3H, s, 3-CH_{3ax}).

c) 5-에틸-1,엑소-3-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-2).

실시예 18b 에 기재된 방법에 따라 이민 5-2 로부터 30 % 의 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.95-1.15 (7H, m, 고리 CH, 3- CH_3 및 CH_3 -Et); 1.12 (3H, s, 1- CH_3); 1.48 (1H, d, 13.6 Hz, 8-CH); 1.55-1.76 (3H, m, 고리 CH 및 CH_2 -Et); 1.84-2.04 (2H, m, 고리 CH) 및 2.042.28 (2H, m, 4,8-CH); 3.14 (2H, m, 7- CH_2) 및 9.40 ppm (2H, br s, NH_2^+).

d) 5-에틸-1, 엑소-3-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥트-6-엔(5-2).

실시예 18a 에 기재된 제조방법에 따라 아민 4-2로부터 32 % 수득물로 제조하였다. 오일 형태.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.82-0.95 (1H, m, 고리 CH); 0.91 (3H, d, 6 Hz, 3- CH_3), 0.94 (3H, t, 7.5 Hz, Et- CH_3); 1.15-1.75 (6H, m, 고리 CH); 1.15 (3H, s, 1- CH_3); 1.71 (2H, q, 7.5 Hz, Et- CH_2) 및 7.38 ppm (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$).

합성 실시예 20

엑소-3-에틸-1,5-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-3).

a) 3차-부틸 트랜스-5-에틸-1,3,3-트리메틸시클로헥실카르바메이트(8-1).

THF(20 ml)에 용해시킨 1,3,3-트리메틸-트랜스-5-에틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(4-3)(1.54 g, 7.5 mmol) 용액에 Na_2CO_3 (3.18 g, 30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반시켰다. 얼음물로 냉각시킨 다음 디-3차-부틸 디카르보네이트(1.7 g, 7.65 mmol)을 첨가하고 20 시간 동안 계속 교반시켰다. 물을 첨가하고 혼합물을 디에틸 에테르로 두 번 추출하였다. 혼합된 추출물을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 MgSO_4 로 건조시킨 다음 증발시켰다. 고형의 잔류물을 헥산으로 처리하고 여과시킨 다음 헥산으로 세척하여 카르바메이트 8-1 을 수득하였다. 여과물을 증발시킨 후에 부가적인 양의 화합물 8-1 을 분리하고 아세토니트릴로 처리하였다. 녹는점 70-71 $^{\circ}\text{C}$ 를 갖는 무색 고형의 카르바메이트 8-1(1.18 g, 57 %)를 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.65-1.65 (7H, m, CH_2 -Et 및 고리 CH); 0.88 (3H, t, 6.5 Hz, CH_3 -Et); 0.88 및 0.99 (둘 다 3H, s, 3,3- CH_3); 1.42 (9H, s, t-Bu); 1.85 (1H, dq, 13.5 및 2.5 Hz, 6-CH eq); 2.24 (1H, d, 14 Hz, 2-CH eq) 및 4.30 ppm (1H, br s, NH).

b) 3차-부틸 엑소-3-에틸-1,5-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-카르복실레이트(9-1).

건조 벤젠(35 ml)에 용해시킨 카르바메이트 8-1(1.05 g, 3.85 mmol) 및 요오드(1.95 g, 7.7 mmol)의 혼합물에 일부의 테트라아세트산(3.92 g, 8.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 환류시키면서 끓이는 동안 교반시키고 난 다음 얼음물로 냉각시키고 여과시켰다. 침전물을 디에틸 에테르로 세척하고 여과물을 포화된 수성 메타중아황산칼륨으로 조심스럽게 세척한 다음 포화된 수성 NaHCO_3 로 세척하였다. 유기상을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 MgSO_4 로 건조시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔(휘발유 에테르-에틸 아세테이트, 20:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 형태의 화합물 9-1(0.76 g, 73 %)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.86 (3H, t, 6.5 Hz, CH_3 -Et); 1.00 (3H, s, 1- CH_3); 1.00-1.80 (7H, m, CH_2 -Et 및 고리 CH); 1.46 (12H, s, t-Bu 및 5- CH_3); 1.95-2.45 (2H, m, 고리-CH); 3.06 및 3.36 ppm (둘 다 1H, d, 11 Hz, 7- CH_2).

<433> c) 엑소-3-에틸-1,5-디메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-3).

<434> 카르바메이트 9-1(0.73 g, 2.7 mmol)을 디클로로메탄(15 ml)에 용해시킨 트리플루오로아세트산(3 ml)에 첨가하고 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반시켰다. 용액을 환산압력 하에서 증발시키고 잔류물을 10 % 수성 NaOH(5 ml)로 처리하고 디에틸 에테르로 추출하였다. 추출물을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 NaOH 로 건조시켰다. 여과된 용액을 디에틸 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하였다. 용매를 환산압력 하에서 증발시키고 잔류물을 건조 아세트니트릴로 처리하여 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 1-3(0.34 g, 62 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS)

δ: 0.85-2.45 (9H, m, 2,4,8-CH₂, 3-CH 및 CH₂-Et); 0.90 (3H, t, 7 Hz, CH₃-Et); 1.12 (3H, s, 1-CH₃); 1.59 (3H, s, 5-CH₃); 3.13 (2H, t, 6 Hz, 7-CH₂) 및 9.55 ppm (2H, br s, NH₂⁺).

<435>

<436> 합성 실시예 21

<437> 1,3,3,5-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-4).

<438> a) 3차-부틸 1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실카르바메이트(8-2).

<439> 실시예 20a 에 기재된 제조방법에 따라 1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(4-4)로부터 70 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 실리카 겔(휘발유 에테르-에틸 아세테이트, 20:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하였다. 무색 오일 형태.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.87 (6H, s, 3,5-CH₃_{eq}); 0.90-1.45 (4H, m, 4-

CH₂ 및 2,6-CH_{ax}); 1.12 (6H, s, 3,5-CH₃_{ax}); 1.27 (3H, s, 1-CH₃); 1.42 (9H, s, t-Bu); 2.24 (2H, d, 15 Hz, 2,6-CH_{eq}) 및 4.30 ppm (1H, br s, NH).

<440>

<441> b) 3차-부틸 1,3,3,5-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-카르복실레이트(9-2).

<442> 실시예 20b 에 기재된 제조방법에 따라 카르바메이트 8-2 로부터 48 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.91, 0.94 및

0.99 (총 9H, 모두 s, 1,3,3-CH₃); 0.80-1.75 (5H, m, 고리 CH); 1.34 및 1.52 (총 3H, 둘 다 s, 5-CH₃); 1.41 및 1.44 (총 9H, 둘 다 s, t-Bu); 1.91 및 2.09 (총 1H, 둘 다 d, 14.5 Hz, 6-CH); 3.00 및 3.28 (하나의 회전 이성질체); 및 3.03 및 3.33 (다른 회전 이성질체; 총 2H, 모두 dd, 11 및 2 Hz, 7-CH₂).

<443>

<444> c) 1,3,3,5-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-4).

<445> 실시예 20c 에 기재된 제조방법에 따라 카르바메이트 9-2 로부터 68 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 1.00, 1.13 및

1.29 (총 9H, s, 1,3,3-CH₃); 1.25-1.65 (4H, m, 2-CH₂ 및 4,8-CH); 1.64 (3H, s, 5-CH₃); 1.81 (1H, dt, 12.4 및 2.3 Hz, 4-CH); 2.21 (1H, d, 14.5 Hz, 8-CH); 3.10-3.40 (2H, m, 7-CH₂), 9.10 및 9.90 ppm (총 2H, 둘 다 br s, NH₂⁺).

<446>

<447> 합성 실시예 22

<448> 1,3,3,5,6-펜타메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-5).

<449> a) 메틸 1,3,3,5-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-카르복실레이트(11).

<450> 실시예 20b 에 기재된 제조방법에 따라 메틸 1,3,3,5,5-펜타메틸시클로헥실카르바메이트(10)로부터 50 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.87 및 0.96 (총 9H, 둘 다 s, 1,3,3- CH_3); 1.00-1.70 (4H, m, 2- CH_2 및 4,8-CH); 1.33 및 1.46 (총 3H, 둘 다 s, 1- CH_3); 1.70-1.20 (2H, m, 4,8-CH); 3.04 및 3.34 (다수의 회전 이성질체) 및 3.10 및 3.39 (소수의 회전 이성질체; 총 2H, 모두 dd, 11.5 및 1.5 Hz, 7- CH_2); 3.59 (다수) 및 3.64 (총 3H, 둘 다 s, OCH_3).

<451>

<452> b) 1,3,3,5,6-펜타메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-5).

<453> 디에틸 에테르(10 ml)에 용해시킨 카르바메이트 11(1.0 g, 4.44 mmol) 용액에 디에틸 에테르(25 ml)에 용해시킨 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.34 g, 9 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반시켰다. 얼음물로 냉각시킨 다음에 10 % 수성 NaOH 로 조심스럽게 킁칭하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디에틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 NaOH 로 건조시켰다. 여과된 용액을 디에틸 에테르에 용해시킨 과량의 건조 HCl 용액으로 처리하였다. 용매를 환산압력 하에 증발시키고 잔류물을 건조 아세토니트릴 및 디에틸 에테르(2:1)로 처리하고 냉각장치에서 24 시간 동안 냉각시켰다. 침전물을 여과시키고 디에틸 에테르로 세척하여 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 1-5(0.25 g, 26 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.03, 1.09, 1.16 및 1.22 (총 9H, 모두 s, 1,3,3- CH_3); 1.44 (3H, s, 5- CH_3); 1.50-2.50 (6H, m, 2,4,8- CH_2); 2.73 (d, 5 Hz) 및 2.80 (총 3H, d, 5.5 Hz, N- CH_3); 2.55 (m) 및 2.94 (총 1H, dd, 12 및 6 Hz, 7-CH); 3.73 (dd, 12 및 8.5 Hz) 및 4.07 (총 1H, dd, 13 및 7 Hz, 7CH); 9.50 및 10.80 ppm (총 1H, br s, NH^+).

<454>

<455> 합성 실시예 23

<456> 5-에틸-1,3,3-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-6).

<457> a) 5-에틸-1,3,3-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-엔(5-3).

<458> 실시예 18a 에 기재된 제조방법에 따라 1-에틸-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥산아민(4-5)으로부터 28 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 오일 형태.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.93 (3H, s, 3- CH_3); 0.94 (3H, t, 7.4 Hz, Et- CH_3); 0.98 (3H, s, 3- CH_3); 1.15 (3H, s, 1- CH_3); 1.20-1.50 (5H, m, 고리 CH); 1.57 (1H, dt, 12.4 및 2 Hz, 고리 CH); 1.69 (2H, dq, 7.5 및 2.8 Hz, Et - CH_2) 및 7.47 ppm (1H, s, $\text{HC}=\text{C}$).

<459>

<460> b) 5-에틸-1,3,3-트리메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-6).

<461> 실시예 18b 에 기재된 제조방법에 따라 이민 5-3로부터 33 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.01 (3H, s, 3-
CH₃); 1.03 (3H, t, 7.5 Hz, CH₃-Et); 1.13 및 1.31 (둘 다 3H, s, 1,3-CH₃); 1.25-1.35
(1H, m, 고리 CH); 1.35-1.65 (4H, m, CH₂-Et 및 고리 CH); 1.69 (1H, d, 12 Hz, 2-CH);
1.92-2.12 (2H, m, 4,8-CH); 3.05-3.45 (2H, m, 7-CH₂); 9.05 및 9.65 ppm (둘 다 1H, br
s, NH₂⁺).

합성 실시예 24

1, 엑소-3,5,엑소,엔도-7-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-7).

a) 3차-부틸 시스-3-에틸-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥실카르바메이트(8-3).

실시예 20a 에 기재된 제조방법에 따라 1,3,5-트리메틸-시스-3-에틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(4-6)로부터 81 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 실리카 겔(휘발유 에테르-에틸 아세테이트, 20:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하였다. 무색 오일 형태.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.63 (1H, d, 12.5 Hz, 고리 CH); 0.70- 0.90
(1H, m, 고리 CH); 0.79 (3H, t, 7.5 Hz, CH₃-Et); 0.86 (3H, d, 6.4 Hz, 5-CH₃); 1.28 (3H,
s, 3-CH₃); 1.25-1.85 (6H, m, 고리 CH 및 CH₂-Et); 1.41 (9H, s, t-Bu); 1.52 (3H, s, 1-
CH₃); 2.35 (1H, d, 12.5 Hz, 2-CH) 및 4.31 ppm (1H, br s, NH).

b) 3차-부틸 1,엑소-3,5,엑소,엔도-7-테트라메틸 6-아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-카르복실레이트(9-3).

실시예 20b 에 기재된 제조방법에 따라 카르바메이트 8-3로부터 57 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.60-1.85 (6H,
m, 고리 CH); 0.85-1.15 (6H, m, 1,3-CH₃); 1.35-1.55 (6H, m, 5,7-CH₃); 1.45 (9H, s, t-
Bu); 2.06 및 2.27 (총 1H, m, 고리 CH); 3.36 및 3.51 ppm (총 1H, m, 7-CH).

c) 1,엑소-3,5,엑소,엔도-7-테트라메틸-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-7).

실시예 20c 에 기재된 제조방법에 따라 카르바메이트 9-3로부터 70 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.96 (3H, d,
5.8 Hz, 3-CH₃); 1.00 (3H, s, 1-CH₃); 1.00-1.15 (1H, m, 2-CH); 1.36 (1H, d, 12 Hz, 8-
CH); 1.43 (3H, d, 7.4 Hz, 7-CH₃); 1.55-1.75 (2H, m, 2-CH 및 4-CH); 1.62 (3H, s, 5-
CH₃); 1.90 (1H, d, 12.6 Hz, 8-CH); 2.15-2.35 (2H, m, 3-CH 및 4-CH); 3.65 (1H, m, 7
-CH); 9.00 및 9.95 ppm (총 2H, 둘 다 br s, NH₂⁺).

합성 실시예 25

1,엑소-3,5,5-트리메틸-엑소,엔도-7-페닐-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-8).

a) 3-벤질-3,5-디메틸시클로헥산온(13).

아르곤 하에서 디에틸 에테르(50 ml)에 용해시킨 냉각된(-20 °C) 1 M 벤질마그네슘 브로마이드 용액에 CuCl(0.52 g, 5.3 mmol)을 첨가하고 혼합물을 5 분 동안 교반시켰다. 디에틸 에테르(15 ml)에 용해시킨 3,5-디메틸-2-시클로헥센-1-온(12)(4.4 g, 35.1 mmol) 용액을 10 °C 이하의 온도를 유지하면서

점적하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반시키고 10 % 수성 아세트산(40 ml)로 원침하였다. 유기층을 분리하고 물, 포화된 수성 NaHCO₃ 및 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 MgSO₄ 로 건조시켰다. 여과하고 진공에서 농축하여 오일 형태의 잔류물을 수득하였고 이를 실리카 겔(휘발유 에테르-에틸 아세테이트, 10:1) 상에서 속성 크로마토그래피로 분리하였다. 무색 오일 형태의 시클로헥산은 13(4.0 g, 53 %)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.92 (3H, s, 3-CH₃); 1.06 (3H, d, 6 Hz, 5-CH₃), 1.10-2.45 (7H, m, 고리 CH); 2.42 및 2.56 (총 2H, 둘 다 d, 13 Hz, CH₂Ph) 및 7.05 - 7.35 ppm (5H, m, Ph).

b) 시스-3-벤질-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥산올(14).

디에틸 에테르(10 mL)에 용해시킨 케톤 13(3.9 g, 18.1 mmol) 용액에 디에틸 에테르(40 mL)에 용해시킨 1 M MeMgI 를 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그리냐르 반응을 위한 전통적인 정밀검사 후에 수득한 에테르성 추출물을 Na₂SO₄ 로 건조시키고 여과시킨 다음 증발시키고 실리카 겔(휘발유 에테르-에틸 아세테이트) 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 오일 형태의 잔류물을 수득하였다. 무색 오일 형태의 시클로헥산올 14(3.2 g, 76 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.75 (3H, s, 3-CH₃); 0.95-1.25 (3H, m, 고리 CH); 0.92 (3H, d, 6.6 Hz, 5-CH₃), 1.23 (3H, s, 1-CH₃); 1.45-1.75 (3H, m, 고리 CH); 2.05-2.25 (1H, m, 5-CH); 2.77 및 3.04 (둘 다 1H, d, 13 Hz, CH₂Ph) 및 7.05 - 7.35 ppm (5H, m, 아릴 CH).

c) N-(시스-3-벤질-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥실)-2-클로로아세트아미드(15).

황산(2.1 mL, 3.83 g, 39 mmol)에 얼음물로 냉각시키면서 아세트산(2.1 ml)에 용해시킨 시클로헥산올 14(3.0 g, 13 mmol) 및 클로로아세트아미드(4.0 g, 52 mmol)의 용액을 교반시키면서 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반시키고 난 다음에 얼음물(10 ml)에 넣었다. 혼합물을 20 % 수성 NaOH 로 중성화시키고 디에틸 에테르(3x15 ml)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 MgSO₄ 로 건조시켰다. 추출물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 휘발유 에테르 및 에틸 아세테이트(10:1)의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 형태의 아미드 15(1.32 g, 33 %)를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.73 (3H, s, 3-CH₃); 0.90-1.40 (3H, m, 고리 CH); 0.98 (3H, d, 6.6 Hz, 5-CH₃), 1.42 (3H, s, 1-CH₃); 1.63 (1H, m, 고리 CH); 1.80-2.05 (1H, m, 5-CH); 2.12 (1H, dq, 13.8 및 3 Hz, 6-CH); 2.33 (1H, d, 12.7 Hz, CH₂Ph); 2.51 (1H, dt, 15 및 2.2 Hz, 2-CH); 3.17 (1H, d, 12.7 Hz, CH₂Ph); 3.95 및 3.96 (총 2H, 둘 다 s, CH₂CO); 6.52 (1H, br s, NH) 및 7.00-7.35 ppm (5H, m, 아릴 CH).

d) 시스-3-벤질-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥산아민 히드로클로라이드(4-7).

에탄올(5 ml) 및 아세트산(1 ml)의 혼합물에 용해시킨 아미드 15(0.62 g, 2 mmol) 및 티오요소(0.18 g, 2.4 mmol)의 용액을 10 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 20 ml 의 10 % 수성 NaOH 를 교반시키면서 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 디에틸 에테르(3x10 ml)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 포화된 수성 NaCl 로 세척하고 NaOH 로 건조시키고 여과시킨 다음 디에틸 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액으로 처리하였다. 용매를 환산압력 하에서 증발시키고 잔류물을 건조 디에틸 에테르로 처리하여 무색 고형의 아민 히드로클로라이드

이드 4-7(0.33 g, 35 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.68

(3H, d, 6.5 Hz, 5- CH_3); 0.70-1.30 (3H, m, 고리CH); 0.73 (3H, s, 3- CH_3); 1.28 (3H, s, 1- CH_3); 1.50 (1H, d, 15.4 Hz, 고리CH); 1.60-1.85 (1H, m, 고리CH); 2.05 (1H, d, 16 Hz, 고리CH); 2.15-2.50 (1H, m, 5-CH); 2.47 및 3.33 (둘 다 1H, d, 12.8 Hz, CH_2Ph); 7.00-7.35 (5H, m, 아릴CH) 및 8.42 ppm (3H, br s, NH_3^+).

e) 1, 엑소-3,5-트리메틸-7-페닐-6-아자비시클로[3.2.1]옥트-6-엔(5-4).

실시예 18a 에 기재된 제조방법에 따라 유리 아민 4-7로부터 40 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 오일 형태.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.94 (3H, d, 6.6 Hz, 3-

CH_3); 0.90-1.15 (2H, m, 고리CH); 1.26 (3H, s, 1- CH_3); 1.30-1.90 (5H, m, 고리CH); 1.43 (3H, s, 5- CH_3) 및 7.30-7.65 ppm (5H, m, 아릴CH).

f) 1, 엑소-3,5-트리메틸-엑소, 엔도-7-페닐-6-아자비시클로[3.2.1]옥탄 히드로클로라이드(1-8).

실시예 18b 에 기재된 제조방법에 따라 아민 5-4로부터 33 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.75-1.95 (4H,

m, 고리CH); 0.86 (3H, d, 5,8 Hz, 3- CH_3); 1.20 (3H, s, 1- CH_3); 1.56 (3H, s, 5- CH_3); 1.99 (1H, d, 14.4 Hz, 8-CH); 2.05-2.15 (1H, m, 고리CH); 2.20-2.30 (1H, m, 고리CH); 4.57 (1H, m, 7-CH); 7.24 및 7.65 (총 5H, 둘 다 br s, Ph); 9.15 및 10.40 ppm (총 2H, 둘 다 br s, NH_2^+).

합성 실시예 26

1,5, 엑소-7-트리메틸-2-아자비시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드(1-9).

a) 2-{시스-3-[(2-클로로아세틸)아미노]-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥실} 아세트산(16).

아세트니트릴(16 ml), 테트라클로로메탄(16 ml) 및 물(23 ml)의 혼합물에 용해시킨 1.5 g(4.9 mmol)의 N-(시스-3-벤질-1,3,트랜스-5-트리메틸시클로헥실)-2-클로로아세트아미드 실시예 25c 의 화합물 15 의 합성 후에 분리된 Rf 0.7-0.8(헥산-EtOAc, 2:1)을 갖는 분획으로부터 수득함] 용액에 과요드산나트륨(10.5 g, 49 mmol) 및 이산화루테늄(7 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72 시간 동안 실온에서 교반시키고 난 다음에 이를 여과하고 필터 케이크(filter cake)를 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기상의 여과물을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기상을 CaCl_2 로 건조시키고 여과시킨 다음 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름으로 용출시키는 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 오일 형태의 산 16(0.55 g, 41 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ : 0.8-2.6 (7H, m, 고리CH); 0.84 및 0.85

(총 3H, d, 6 Hz, 5- CH_3); 0.92 및 1.01 (총 3H, s, 1- CH_3); 1.21 및 1.22 (총 3H, s, 3- CH_3); 2.19 및 2.39 (총 2H, 둘 다 d, 13.5 Hz, CH_2CO); 3.97 ppm (2H, s, CH_2Cl); 7.57 및 7.70 (총 1H, 둘 다 br s, NH) 및 12.05 ppm (1H, br s, COOH).

b) 에틸 2-{시스-3-[(2-클로로아세틸)아미노]-1,3,트랜스-5-트리메틸클로로헥실}아세테이트(17).

<500> 염화티오닐(0.73 ml, 10 mmol)에 얼음물에 냉각시키면서 건조 에탄올(5 ml)에 용해시킨 산 16의 용액(0.55 g, 1.99 mmol)을 점적하여 첨가하였다. 결과적으로 생성된 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반시키고 난 다음 환산압력 하에서 증발시켰다. 잔류물을 휘발유 에테르 및 에틸 아세테이트(6:1)의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 오일 형태의 에틸 에스테르 17(0.32 g, 54 %)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.7-1.6 (4H, m, 고리CH); 0.88-0.94 (3H, m, 5-CH₃); 1.04 및 1.14 (총 3H, s, 1-CH₃); 1.25 (2H, t, 7 Hz, CH₃-에틸); 1.35 및 1.36 (총 3H, s, 3-CH₃); 1.6-1.8 (1H, m, 5-CH); 2.05-2.35 (2H, m, 고리CH); 2.16 및 2.79 (총 2H, d, 13 Hz, CH₂CO); 3.92 및 3.95 (총 2H, s, CH₂ Cl); 4.12 (2H, q, 7 Hz, CH₂O); 6.42 및 7.28 ppm (총 1H, br s, NH).

<501>

<502> c) 1,5,엑소-7-트리메틸-2-아자비시클로[3.3.1]노난-3-온(18).

<503> 에탄올(5 ml) 및 아세트산(1.2 ml)의 혼합물에 용해시킨 에틸 에스테르 17(0.32 g, 1.07 mmol) 및 티오요소(0.098 g, 1.3 mmol)의 용액을 20 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 10 % 수성 NaOH를 첨가하고 혼합물을 클로로포름(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 CaCl_2 로 건조시키고 여과시킨 다음 증발시켰다.

잔류물을 휘발유 에테르 및 에틸 아세테이트(6:1, 3:1)의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하였다. Rf 0.4(헥산-EtOAc, 2:1)를 갖는 분획을 수집하여 녹는점 176-177 °C를 갖는 무색 고형의 락탐 18(0.12 g, 39 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.89 (3H, d, 5.8 Hz, 7CH₃); 0.75-1.05 (3H, m, 고리CH); 0.99 (3H, s, 5-CH₃); 1.20 (3H, s, 1-CH₃); 1.24-1.36 (1H, m, 고리CH); 1.45-1.60 (2H, m, 고리CH); 1.60-1.84 (1H, m, 7-CH); 2.14 (2H, s, 4-CH₂) 및 5.40 ppm (1H, br s, NH).

<504>

<505> d) 1,5,7-트리메틸-2-아자비시클로[3.3.1]노난 히드로클로라이드(1-9).

<506> 테트라히드로푸란(2 ml, 2 mmol)에 용해시킨 1 M 보란 용액에 테트라히드로푸란(2 ml)에 용해시킨 락탐 18(0.07 g, 0.385 mmol) 용액을 첨가하고 15 시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시킨 수성 HCl을 첨가하여 산성화시켰다. 환산압력 하에서 용매를 증발시키고 잔류물에 헥산(10 ml) 및 20 % 수성 NaOH(10 ml)를 첨가하였다. 유기상을 분리시키고 수성상을 헥산(2x5 ml)로 추출하였다. 혼합된 유기상을 포화된 수성 NaCl(10 ml)로 세척하고 NaOH로 건조시켰다. 추출물을 여과하고 디에틸 에테르에 용해시킨 건조 HCl 용액을 첨가하였다.

용매를 증발시키고 잔류물을 디에틸 에테르(5 ml)로 처리하였다. 침전물을 필터로 수집하여 무색 고형의 아민 히드로클로라이드 1-9 (0.02 g, 25 %)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.80-1.85 (7H, m, 고리CH); 0.88 (3H, d, 6.5 Hz, 7-CH₃); 0.96 (3H, s, 5-CH₃); 1.50 (3H, s, 1-CH₃); 2.10-2.40 (2H, m, 7-CH 및 8-CH); 3.15-3.35 및 3.30-3.55 (둘 다 1H, m, 3-CH₂); 9.15 및 9.55 ppm (둘 다 1H, br s, NH₂⁺).

<507>

<508> 합성 실시예 27

<509> 7,7,9,9-테트라메틸-1-아자스피로[4.5]데칸 히드로클로라이드(3-1).

<510> a) 3,3,5,5-테트라메틸-1-(2-페닐에틸)시클로헥산을(20-1).

<511> 디에틸 에테르(10 ml)에 용해시킨 3,3,5,5-펜타메틸시클로헥산온(19)(1.54 g, 10 mmol)의 용액에 얼음

욕조에서 냉각시키면서 디에틸 에테르(25 ml, 20 mmol)에 용해시킨 0.85 M 용액의 페닐에틸마그네슘 브로마이드를 첨가하였다. 결과적으로 생성된 혼합물을 0.5 시간 동안 교반시키고 포화된 수성 NH_4Cl (30 ml)을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고 수성상을 디에틸 에테르(2x20 ml)로 세척하였다. 혼합된 유기상을 포화된 수성 NaCl 용액(20 ml)로 세척하고 MgSO_4 로 건조시켰다.

용액을 여과시키고 증발시켜 수득한 잔류물을 휘발유 에테르 및 에틸 아세테이트(10:1)의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 오일 형태의 시클로헥산을 20-1(2.1 g, 82 %)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.23 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.0-1.6 (7H, m, 고리 양성자 및 OH); 1.6-1.8 (2H, m, PhCH_2CH_2); 2.6-2.8 (2H, m, PhCH_2CH_2) 및 7.0-7.4 ppm. (5H, m, Ph).

<512>

<513>

b) 2-클로로-N-[3,3,5,5-테트라메틸-1-(2-페닐에틸)시클로헥실]아세트아미드(21-1).

<514>

실시예 25c 에 기재된 제조방법에 따라 시클로헥산을 20-1로부터 96 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색의 오일 형태.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.93

(6H, s, 3,5- CH_3); 1.17 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.0-1.5 (4H, m, 4- CH_2 , 2,6-CH); 2.0-2.2 (2H, m, PhCH_2CH_2); 2.24 (2H, d, 14 Hz, 2,6-CH); 2.5-2.6 (2H, m, PhCH_2CH_2); 3.90 (2H, s, CH_2Cl); 6.60 (1H, br s, NH) 및 7.1-7.3 ppm (5H, m, Ph).

<515>

<516>

c) 3-{1-[(2-클로로아세틸)아미노]-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실}프로판산(22-1).

<517>

실시예 26a 에 기재된 제조방법에 따라 아미드 21-1로부터 53 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 녹는점 130-131 °C 를 갖는 무색 결정형태.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

TMS) δ : 0.92 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.17 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.0-1.5 (4H, m, 4- CH_2 , 2,6-CH); 2.0-2.4 (6H, m, OCCH_2CH_2 , 2,6-CH); 3.97 (2H, s, CH_2Cl) 및 6.6 ppm (1H, br s, NH).

<518>

<519>

d) 에틸 3-{1-[(2-클로로아세틸)아미노]-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실}프로파노에이트(23-1).

<520>

실시예 26b 에 기재된 제조방법에 따라 산 22-1로부터 82 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 오일 형태.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (6H, s, 3,5- CH_3);

1.14 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.25 (3H, t, 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0.8-1.6 (4H, m, 4- CH_2 , 2,6-CH); 2.0-2.4 (6H, m, OCCH_2CH_2 , 2,6-CH); 3.95 (2H, s, CH_2Cl); 4.11 (2H, q, 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) 및 6.50 ppm (1H, br s, NH).

<521>

<522>

e) 7,7,9,9-테트라메틸-1-아자스피로[4.5]데칸-2-온(24-1).

<523>

실시예 26c 에 기재된 제조방법에 따라 에스테르 23-1로부터 54 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 녹는점 158-160 °C 를 갖는 무색 고형.

¹H-NMR (CDCl₃,

TMS) δ: 1.01 (12H, s, 7,9-CH₃); 1.19 (1H, d, 14 Hz, 8-CH); 1.27 (1H, d, 14 Hz, 8-CH); 1.45 (4H, s, 6,10-CH₂); 2.02 (2H, t, 7.5 Hz, 4-CH₂); 2.36 (2H, t, 7.5 Hz, 3-CH₂) 및 5.8 ppm (1H, br s, NH).

<524>

<525>

f) 7,7,9,9-테트라메틸-1-아자스피로[4.5]데칸 히드로클로라이드(3-1).

<526>

실시예 26d 에 기재된 제조방법에 따라 스피로락탐 24-1 로부터 76 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 1.01 (6H, s,

7,9-CH₃); 1.08 (6H, s, 7,9-CH₃); 1.23 (1H, d, 14 Hz, 8CH); 1.35 (1H, d, 14 Hz, 8-CH); 1.8 (4H, br s, 6,10-CH₂); 2.0-2.2 (4H, m, 3,4-CH₂); 3.3 (2H, br s, 2-CH₂) 및 9.4 ppm (2H, br s, NH₂⁺).

<527>

<528>

합성 실시예 28

<529>

8,8,10,10-테트라메틸-1-아자스피로[5.5]운데칸 히드로클로라이드(3-2).

<530>

a) 3,3,5,5-테트라메틸-1-(3-페닐프로필)시클로헥산올(20-2).

<531>

실시예 27a 에 기재된 제조방법에 따라 케톤 19 로부터 90 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.86 (6H, s, 3,5

-CH₃); 1.19 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.0-1.8 (11H, m, 고리 양성자, OH 및 PhCH₂CH₂CH₂); 2.60 (2H, t, 7.5 Hz, PhCH₂CH₂CH₂) 및 7.1-7.4 ppm (5H, m, Ph).

<532>

<533>

b) 2-클로로-N-[3,3,5,5-테트라메틸-1-(3-페닐프로필)시클로헥실]아세트아미드(21-2).

<534>

실시예 25c 에 기재된 제조방법에 따라 시클로헥산올 20-2 로부터 37 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 녹는점 83-85 °C 를 갖는 무색 고형.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS)

δ: 0.89 (6H, s, 3,5 -CH₃); 1.13 (6H, s, 3,5-CH₃); 0.9-1.9 (8H, m, 4 -CH₂ 2,6 -CH 및 PhCH₂CH₂CH₂); 2.15 (2H, d, 14.5 Hz, 2,6 -CH); 2.56 (2H, t, 8 Hz, PhCH₂CH₂CH₂); 3.93 (2H, s, CH₂ Cl); 6.5 (1H, br s, NH) 및 7.1 -7.4 ppm. (5H, m, Ph).

<535>

<536>

c) 4-{1-[(2-클로로아세틸)아미노]-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실}부탄산(22-2).

<537>

실시예 26a 에 기재된 제조방법에 따라 아미드 21-2 로부터 74 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 녹는점 140-141 °C 를 갖는 무색 고형.

¹H-NMR (CDCl₃,

TMS) δ: 0.91 (6H, s, 3,5-CH₃); 1.15 (6H, s, 3,5 CH₃); 0.9-1.8 (8H, m, 4 -CH₂ 2,6 -CH, OCCH₂CH₂CH₂); 2.17 (2H, d, 14.2 Hz, 2,6 CH); 2.33 (2H, t, 7.2 Hz, OCCH₂CH₂CH₂); 3.97 (2H, s, CH₂ Cl) 및 6.6 ppm (1H, br s, NH).

<538>

<539>

d) 에틸 4-{1-[(2-클로로아세틸)아미노]-3,3,5,5-테트라메틸시클로헥실}부타노에이트(23-2).

<540> 실시예 26b 에 기재된 제조방법에 따라 산 22-2 로부터 98 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 오일 형태.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.14 (6H, s, 3,5- CH_3); 1.25 (3H, t, 7 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 0.9-1.8 (4H, m, 4- CH_2 , 2,6- CH , $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.18 (2H, d, 15 Hz, 2,6- CH); 2.26 (2H, t, 8.4 Hz, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.95 (2H, s, CH_2Cl); 4.13 (2H, q, 7 Hz, CH_3CHO) 및 6.52 ppm. (1H, br s, NH).

<541>
<542> e) 8,8,10,10-테트라메틸-1-아자스피로[5.5]운데칸-2-온(24-2).

<543> 실시예 26c 에 기재된 제조방법에 따라 에스테르 23-2 로부터 76 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 녹는점 126-128 $^{\circ}\text{C}$ 를 갖는 무색 고형.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.01 (6H, s, 8,10- CH_3); 1.09 (6H, s, 8,10- CH_3); 1.19 및 1.30 (둘 다 1H, d, 14 Hz, 9- CH_2); 1.39 및 1.46 (둘 다 2H, d, 14 Hz, 7,11- CH_2); 1.63-1.90 (4H, m, 4,5- CH_2); 2.33 (2H, t, 6 Hz, 3- CH_2) 및 5.8 ppm. (1H, br s, NH).

<544>
<545> f) 8,8,10,10-테트라메틸-1-아자스피로[5.5]운데칸 히드로클로라이드(3-2).

<546> 실시예 26d 에 기재된 제조방법에 따라 스피로락탐 24-2 로부터 45 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 1.01 (6H, s, 8,10- CH_3); 1.09 (6H, s, 8,10- CH_3); 1.0-2.1 (12H, m, 3,4,5,7,9,11- CH_2); 3.1 (2H, br s, 2- CH_2) 및 9.1 ppm. (2H, br s, NH_2^+).

<547>
<548> 합성 실시예 29

<549> 8,10,10-트리메틸-6-아자트리시클로[6.3.1.0^{1,6}]도데칸 히드로클로라이드(2).

<550> (a) 8,10,10-트리메틸-6-아자트리시클로[6.3.1.0^{1,6}]도데칸-5-온(25).

<551> 실시예 20b 에 기재된 제조방법에 따라 스피로락탐 24-2 로부터 20 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 오일 형태.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS) δ : 0.95 (3H, s, 10- CH_3); 1.00 (3H, s, 10- CH_3); 1.08 (3H, s, 8- CH_3); 1.20 (1H, d, 12 Hz) 및 1.25-1.70 (5H, m, 9,11,12- CH_2); 1.75-1.90 (4H, m, 2,3- CH_2); 2.25-2.40 (2H, m, 4- CH_2); 3.14 및 3.43 ppm (둘 다 1H, d, 12.0 Hz, 7- CH_2).

<552>
<553> b) 8,10,10-트리메틸-6-아자트리시클로[6.3.1.0^{1,6}]도데칸 히드로클로라이드(2).

<554> 실시예 26d 에 주어진 제조방법에 따라 락탐 25 로부터 36 % 수득물로 상기 화합물을 제조하였다. 무색 고형.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ: 0.85-2.45 (12H, m, 2,3,4,9,11,12-CH₂); 0.99 (3H, s, 10-CH₃); 1.05 (3H, s, 10-CH₃); 1.19 (3H, s, 8-CH₃); 3.12 (2H, m, 5-CH₂); 3.20-3.75 (2H, m, 7-CH₂) 및 9.05 ppm. (1H, br s, NH⁺).

B. 치료 실시예

다음의 치료 실시예는 본 발명을 설명하나 이로 발명의 범위를 제한하지 않는다.

치료 실시예 1 : 대규모의 인체 임상 실험에서 아세틸콜린에스테라제 저해제와 메만틴의 복합 치료는 잘 받아들일 수 있으며 효과적이다.

본 발명자는 독일 의사로 본 연구를 실행하였다. 본 연구는 AChEI 와 메만틴의 복합 제제를 처리한 평균 연령이 74 세인 158 명의 치매환자를 대상으로 하였다. 메만틴을 일일 투여량(5-60 mg/일, 평균 20 mg/일)의 넓은 범위로 처방하고 도네페질의 경우 84 % 는 AChEI 와 복합 제제로 처방하였다. 복합 치료는 안정된 투여량을 처방한 4 달의 평균 관찰 기간 동안에 거의 모든 환자(98 %)에게 잘 받아들여졌다. 대부분의 환자(각각 96 % 및 80 %)의 혈액 화학에서 심각한 부작용 또는 변화가 없었다; 후유증 및 두 약물 중 하나의 중단 없이 보고된 모든 6 가지의 부작용이 해결되었다. 대부분 환자의 전체적인 임상 상태가 개선되었거나(54 %) 안정하게 유지되었다(39 %). 이러한 데이터는 AChEIs 와 메만틴의 공동 약물치료가 안전하고 잘 받아들일 수 있으며 효과적임을 나타낸다.

방법

다음의 약물을 본 연구에서 사용하였다 : 메만틴(AXURA[®], 독일 프랑크푸르트에 소재하는 메르츠 파마 슈티컬즈 게엠베하에서 입수 ; 이전의 상표명 AKATINOL[®]) ; 도네페질(ARICEPT[®], 독일 카를수루에 소재하는 아이사이 게엠베하, 프랑크푸르트 및 프피저 게엠베하에서 입수) ; 리바스티그민(EXELON[®], 독일 뉘른베르크에 소재하는 노바티스 파마 게엠베하에서 입수) ; 타크린(COGNEX[®], 프랑스 파리에 소재하는 OTL 파마에서 입수).

본 연구를 독일에서 적용할 수 있는 규정된 법칙에 따라 실행하였다. 본 연구를 독일에서 개인 병원 및 기억력 클리닉(memory clinics)을 통해 수행하였다. 기본 인구통계학, 투여량, 전체적인 임상 비율, 잘 받아들일 수 있는 능력, 실험 화학 및 공동의 약물치료에서의 변화를 포함하여 정보를 얻었다. 데이터를 두 약물 각각의 최적 투여량에 따라 적정한 환자 및 적어도 4 주 동안 안정한 일일 투여량으로 적정한 환자로부터 수집하였다. 환자 대부분의 경우에서, 4 달의 관찰 기간 동안 공동 약물치료를 하였다. 관찰 간격의 시작 및 종결시에서 수집한 변수를 임상적인 효과 및 이전/이후의 변화 평가의 분석에 의해 통계적으로 평가하였다.

조사한 158 명 환자 중 81 명(51 %)은 여성이며 69 명(44 %)은 남성이다 ; 8 명 환자의 성별 정보는 누락되었다. 연령은 26 살부터 100 살까지이며 평균 연령은 74 세이다. 26 살의 환자는 추가 기재사항이 없는 기질성 인식 장애를 치료하기 위한 환자이다. 진단[ICD 10 코드로 주어짐]은 알츠하이머병(AD)[F 00 및 G 30](121 명 환자, 77 %), 혈관성 치매[F 01](14 명 환자, 9 %), 지정되지 않은 치매[F 03](14 명 환자, 9 %), 퇴행성 신경계 질환[G 31](2 명 환자, 1 %) 및 그의 질환에 의한 치매[F 02 및 G 04](2 명 환자, 1 %)를 포함하며 ; 5 명 환자(3 %)는 진단이 기재되지 않았다. 많은 환자에서 수반된 질환은 없었지만(43 명 환자, 27 %) 순환계 질환은 일반적으로 나타났다(58 명 환자, 37 %).

일일 메만틴 투여량은 5 내지 60 mg 의 범위이다 ; 권고된 평균 투여량은 20 mg/일이다(72 명 환자, 46 %). 대부분의 환자(132 명, 84 %)에게 도네페질을 부수적으로 투여하였다 ; 투여된 다른 AChEIs 은 리바스티그민 및 타크린이다 ; 갈란타민은 이때에 완전히 유통되지 않았다 ; 2 명의 환자에게 투여한 AChEI 는 의사에 의해 특정되지 않았다(표 1).

표 1

메만틴 및 AChEIs 의 일일 투여량

메만틴 (mg/일)	n(%)	AChEI	n(%)	투여량(mg/일)/범위
5	7(4)	도네페질	132(84)	10.0 / 2.5 - 10
10	47(30)	리바스티그민	23(15)	4.5 / 1.5 - 12
15	13(8)	특정되지 않음	2(1)	10.0 / 10 - 10
20	72(46)	타크린	1(<1)	160.0 / 160 - 160
30	12(8)			
40	6(4)			
60	1(<1)			

AChEI 의 투여량은 중앙값이다. 약어: n = 환자의 수

통계적인 분석을 위한 기준일에서, 치료 지속 기간을 중간값으로서 계산하였다 ; 메만틴의 0.5 년의 중간값(0.09-7.27, n=157) 및 AChEIs 의 0.6 년의 중간값(0.1-4.99, n=141)에서 투여하였다. 140 명의 환자에서, 메만틴 및 AChEIs 의 치료를 위한 시작 순서를 각각 다음과 같이 주어졌다(표 2).

표 2

치료 순서

치료 순서	n (N = 140)	%
AChEI 투여후에 메만틴 투여	70	50
메만틴 및 AChEI 동시 투여	11	8
메만틴 투여후에 AChEI 투여	59	42

결과

공동 약물치료의 잘 받아들일 수 있는 능력에 대한 의사의 평가는 대부분의 환자(89 명, 56 %)에서 “매우 좋음”으로 나타났고 나머지의 대부분 환자(66 명, 42 %)에서 “좋음”으로 나타났다. 잘 받아들일 수 능력에 대한 평가에서 2 명은 누락되었고 환자 1 명에서 “불충분함”으로 판단되었다. 복합 치료를 받은 158 명의 환자 중에서, 6 가지의 부작용이 나타났다 ; 모든 부작용은 후유증 및 약물 중단 없이 해결되었다. 6 가지의 부작용 중의 5 가지는 메만틴 및 도네페질의 복합 치료 동안에 나타난 반면에, 한가지는 메만틴 및 리바스티그민의 공동 약물치료 후에 나타났다. 이러한 6 가지의 부작용 중에서, 2 가지의 부작용은 고려되었으며 대개 메만틴과 연관되어 있다(심각한 정도가 경미함) ; 한가지 부작용은 대개 도네페질과 연관되어 있으며(심각한 정도가 보통임), 나머지는 인과관계 평가가 주어지지 않았다. 심각하거나 예상하지 못한 부작용은 없었다.

복합 치료의 효능을 결정하기 위해, 의사에 의한 전체적인 임상 효과의 평가를 위한 4 가지 분류된 단계(매우 좋음/좋음/나쁨/보다 나쁨)를 포함하여 문서화하였다. 이러한 평가는 155 명의 환자에서 실시되었다. 환자의 대다수는 개선되거나(84 명, 54 %) 또는 안정되었다(60 명, 39 %). 나머지 11 명의 환자의 경우에, 임상적인 상태는 악화되거나(9 명, 6 %) 기재되지 않았다

(2 명, >1 %). 이러한 관찰에 의한 형태의 비조직화된 자유 논평 부문에서, 의사는 개선된 의사소통 능력 및 완화된 분위기와 관련된 설명을 주로 첨가하였다.

<571>

고찰

<572>

일반적으로, AD 에 효과적인 허가된 치료학적 원리는 2 가지가 있다 : AChE 저해 또는 NMDA 수용체 길항작용. 다양한 신경전달물질 시스템에 영향을 미치고 이러한 연구로부터의 데이터에 의해 뒷받침되는 AD 의 성질로 인해, 본 발명자는 최적의 약물요법 및 임상적인 효능이 몇몇 복합 제제에 의해 증진될 수 있음을 가정하였다. 이러한 연구 전에, 인체에서 치료학적 제제 둘 다를 포함하는 복합된 중재의 유효성, 안정성 및 잘 받아들일 수 있는 능력은 알려지지 않았다.

<573>

AChEIs 는 콜린작용성 전달을 증진시키고 몇몇의 경우에서 AD 를 경미하게 완화시켰다(Farlow 등의 Arch. Neurol. 2001, 58:417-422 ; Knapp 등의 JAMA, 1994, 271:985-991 ; Mohs 등의 Neurology, 2001, 14:481-488 ; Zurad, Drug Benefit Trends, 2001, 13:27-40). 메만틴은 신경원성 독성자극성을 유도하는 글루타메이트를 줄이며 또한 진행된 AD 에서 유효하다(Winblad 및 Poritis, 1999 의 상기문헌 참조). 이는 유럽 연합 승인을 위한 CPMP 에 의해 긍정적인 의견을 최근에 얻었다. 메만틴은 알츠하이머병 및 다른 치매를 포함하는 “치매 증후군” 지시약으로 수년 동안 독일 시장에서 이미 존재하였다.

<574>

본 연구는 AChEIs 와 메만틴 복합 제제의 유익한 효과를 처음으로 증명함으로써 AD 에서 합리적인 복합 제제 약물요법을 처음으로 제공한다. 조사한 환자의 반 이상이 임상적으로 개선됨이 의사에 의해 평가되었다. 이러한 결과의 유형은 이전에 관찰된 적이 없었다. 이전의 치료는 증상의 악화를 둔화시키기만 하였다. 본 발명의 치료는 중요하게 특정 증상에서 진행을 상당히 둔화시키고 그외 증상은 개선시켰다(즉, 악화의 전환). 게다가, 임상적인 데이터에서 어떠한 심각한 부작용 또는 약물 반응이 없음이 본원에 나타났다 : 대부분의 환자가 복합 제제를 잘 받아들였다. 통제된 실험적인 설정과 대조적으로, 본 발명은 실생활에서의 조건을 기초로 몇몇의 예에서 권고된 20 mg 일일 투여량 이상의 메만틴의 현저한 넓은 투여량 범위를 발견하였다 ; 반면에 실제로 기재된 AChEI 일일 투여량은 특히 리바스티그민과 같은 이러한 물질의 투여량 범위의 보다 좀더 낮은 범위로 나타났다.

<575>

이러한 결과에 의해 AChEI 와 메만틴의 복합 치료는 독성자극성으로 부터 신경보호를 제공함으로써 질환 진행을 늦출 수 있으며 글루타메이트성 신경전달 및 콜린작용성 신경전달 둘 다를 개선시킴으로써 인식 능력을 향상시킬 수 있다(Jacobson, Evidence Based Mental Health, 1999, 2:112-113 ; Parsons 등의 1999 의 상기문헌, Danysz 등의 2000의 상기 문헌).

<576>

치료 실시예 2 : 1-아미노시클로헥산 유도체/AChEI 복합 치료의 다양

한 파라미터의 평가에서의 세포 배양물의 사용 및
모델의 사용

알츠하이머병의 동물

<577>

인체에서 AD 의 임상적인 징후는 기억력, 인지 능력 및 성격에 대해 결정적인 뇌 영역에서 신경원 세포의 선택적인 퇴화를 야기한다. 이러한 신경원 세포의 역기능 및 죽음은 이들의 표적 부분에서 시냅스의 마커 수의 감소를 유도한다 ; 시냅스 전달의 파괴는 정신적인 장애 및 최종적으로 심각한 치매를 나타낸다.

<578>

뇌에서 발견되는 두 가지 유형의 단백질 응집은 AD 의 병리상의 특징이다 : 세포내의 신경원섬유 엉킴 및 세포외의 아밀로이드 플라크(최근의 Wong 등의 Nature Neurosci, 2002, 5:633-639 를 참조하라). 엉킴 및 플라크 둘 다는 우선적으로 피질, 해마 및 편도체에 위치한다. 신경원섬유 엉킴은 세포체 및 근위의 수상돌기 내에 위치한 불합체이고 축삭돌기 및 시냅스의 말단에서 섬유상의 용기 내에 위치한 불합체이다. 잘 용해되지 않는 쌍을 이루는 나선의 필라멘트로 이루어진 미세소관-관련된 단백질 타우(tau)의 과인산화된 이소형은 신경원섬유 엉킴의 중요한 특징이다(Goedert 등의 Curr. Opin. Neurobiol. 1998, 8:619-632). 세포외의 플라크는 β -아밀로이드 펩티드(β AP) 또는 때때로 $A\beta$, $A\beta P$ 또는 $\beta/A4$ 로 명명된 약 39-43 개 아미노산으로 이루어진 대략 4.2 kD 단백질의 증가된 수준을 야기한다(예를 들어, Glenner 및 Wong, Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885-890, 1984 ; 미국 특허 번호 제 4,666,829 호를 참조하라). 분자적인 생물학적 분석 및 단백질 화학적 분석은 β AP 가 β -아밀로이드 전구체 단백질(APP)로 언급된 보다 큰

전구체 단백질의 작은 단편임을 나타낸다. APP 는 많은 상이한 세포 유형에서 일반적으로 발현되는 제 I 형 트랜스멤브레인 단백질이며 특히 신경원 세포에 풍부하다. β AP 단량체는

프로토피라멘트로 내로 조립된 후 원섬유내로 조립된 올리고머 및 다합체(multimers)를 형성한다. 결국에는, β AP 원섬유는 또한 이영양증의 신경돌기, 정상세포 및 미세아교세포를 포함하는 복합 구조인 신경염의 플라크 또는 노화한 플라크의 아밀로이드 코어(아밀로이드증)로 침전되었다.

<579> 병원성 β AP 펩티드는 α -, β - 및 γ -세크레타제(secretases)로 명명된 세 가지의 상이한 단백질 분해 효소에 의한 APP 의 절단을 통해 생성된다. α -세크레타제는 A β 내에서 APP 를 절단하여 A β 의 형성을 방해하는 분비된 유도체 sAPP α 를 생산한다. 대조적으로, β - 및 γ -세크레타제에 의한 APP 의 분열은 아밀로이드 침착을 유도하는 β AP 생산을 야기한다(Wong 등의 2002 의 상기문헌을 참조하라).

<580> AD 가 초기에 발병한 몇몇 개체에서, 이러한 질병은 상염색체의 우성으로 유전될 수 있다(즉, 돌연변이체 유전자의 단일 복제만으로도 질환을 일으킬 수 있다). 이러한 돌연변이는 적어도 세 가지 상이한 유전자로 확인한다: APP, 프리세닐린 1(PS1, presenilin 1) 및 프리세닐린 2(PS2)(Price 등의 Annu. Rev. Genet., 1998, 32 : 461-493 ; Hardy 등의 Science, 1998, 282 : 1075-1079 ; Tanzi, Neuron, 2001, 32:181-184 ; Selkoe, ibid., pp. 177-180 ; Sherrington 등의 Nature, 1995, 375:754-760 ; Levy-Lahad 등의 Science, 1995, 269:973-977 ; Rogaev 등의 Nature, 1995, 376:775-778).

<581> FAD(가족성 AD)의 경우에 보고된 다양한 APP 돌연변이는 β AP 의 형성에 관련된 절단 부위 근처에서 발생하였다(예를 들어, Goate 등의 1991, Nature, 349:704-706 ; Harlan 등의, 1991, Nature, 353:844-846 ; Murrell 등의 1991, Science, 254:97-99 ; 및 Mullan 등의, 1992, Nature Genet., 1:345-347 을 참조하라). APP717 돌연변이는 β AP 의 C-말단에 가까이 위치하며 보다 길고 보다 독성이 있는 β AP 펩티드인 β AP₄₂ 의 분비를 증가시키는 β -세크레타제 활성을 촉진한다.

보다 긴 β AP₄₂ 펩티드는 β AP 응집 및 아밀로이드 플라크의 형성을 촉진한다. β AP 의 N-말단에서의 이중 돌연변이인 APP_{swe} 돌연변이는 BACE1 절단을 증진시키고 β AP₄₂ 를 포함하는 β AP 펩티드의 증가된 수준과 관련되어 있다. 대조적으로, β AP 펩티드 도메인(예를 들어, APP-E693Q, A692G 또는 E693G)내에서 APP 돌연변이는 β AP 의 수준을 증가시키지는 않으나 β AP 올리고머 또는 원섬유 형성을 증가시킴으로써 아밀로이드증을 일으킨다.

<582> PS1 및 PS2 는 안정한 N-말단 및 C-말단 단편으로 프로세싱되는 동종의 43 내지 50 kD 멀티패스(multipass) 트랜스멤브레인 단백질을 코딩하며 광범위하게 발현되지만 중추신경계에서 적게 존재한다. PS1 은 APP 프로세싱에 영향을 미친다(Borchelt 등의 Neuron, 1997, 19:939-945 ; Wong 등의 2002 의 상기문헌). PS1 유전자는 80 가지 이상의 상이한 FAD 돌연변이를 나타내는 것으로 보고되었으나(AD 돌연변이 데이터베이스, <http://molgen-www.uia.ac.be> 를 참조하라), 적은 수의 돌연변이만이 PS2-연관된 과에서 발견된다. PS 유전자에서의 대다수의 이상성(abnormality)은 일반적으로 세크레타제 활성에 영향을 미치고 β AP₄₂ 펩티드의 발생을 증가시키는 단일 아미노산 치환을 야기하는 미스센스 돌연변이이다.

<583> AD 에서 현행의 치료학적의 전력 중의 하나는 독성의 β AP 의 수준을 감소시키는 것이다.

<584> AChEIs 는 APP 프로세싱에 영향을 미칠 수 있다고 여겨져왔다. 예를 들어, 타크린은 검출 가능한 모든 세포 손상 또는 독성 없이 인체 신경아세포종 세포에서 APP, sAPP α 및 총 β AP, β AP₄₀ 및 β AP₄₂ 의 분비된 형태의 방출을 감소시킴을 보여준다(Lahiri 등의 Mol. Brain Res. 1998, 62:131-140 을 참조하라).

<585> NMDA 수용체는 APP 프로세싱에 의해 영향을 받는 신호전달 캐스케이드에 또한 영향을 미친다. 따라서, 배양된 해마의 신경원 세포에서 sAPP α 는 NMDA-매개된 흐름을 선택적으로 억제함을 보여준다(Furukawa 및 Mattson, Neuroscience, 1998, 83:429-438 을 참조하라). 본 발명자 및 공동 협력자는 배양된 인체 신경아세포종 세포 SK-N-SH 에서의 APP 의 프로세싱에서 메만틴(NMDA 수용체 길항물질)의 영향을 연구하였다. 세포를 메만틴(1-4 μ M) 또는 부형제로 처리하고, 조절된 배지에서 sAPP 및 β AP₄₀ 의 수준 및 총 세포내의 APP 를 특정 항체를 사용하는 웨스턴 이뮤노블로팅 또는 ELISA 를 사용하여 측정하였다. 메만틴(1-4 μ M)의 치료학적 농도로 처리한 인체 신

경아세포종 세포는 총 세포내 APP의 수준에 영향을 미치지 않고 조정 배지에서 sAPP 및 β AP₄₀ 수준을 감소시켰다. MTT 및 LDH 검정에 의해 측정된 세포 생존도 및 독성은 상기 농도의 메만틴에 의해 영향을 받지 않았다. 메만틴에 의해 세포의 APP 수준의 부수적인 증가없이 발생하는 sAPP 및 β AP₄₀ 수준의 관찰된 감소는 메만틴이 아밀로이드 형성(amyloidogenic) 경로를 잠재적으로 저해함을 나타낸다. 따라서, 이는 메만틴이 뇌에서 원섬유형성 A β 펩티드의 침착을 감소시키는 잠재력이 있음을 나타낸다.

<586> 본 발명자는 생체외 세포 배양에서 다양한 APP 유도체(sAPP α 및 총 β AP, β AP₄₀ 및 β AP₄₂)의 분비 및 프로세싱에서 1-아미노시클로헥산 유도체(예를 들어, 메만틴 또는 네라맥산) 및 AChEI(예를 들어, 갈라타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민)의 다양한 농도의 복합 제제를 투여하였을 때의 효과를 측정하기 위해 또한 결정하였다.

<587> 적절한 세포주는 인체 신경아세포종 세포주(예를 들어, SK-N-SH), 인체 신경교 세포주, 인체 HeLa 세포, 인체 신장 세포주 HEK-293, 1 차 인체 내피세포(예를 들어, HUVEC 세포), 1 차 인체 섬유아세포 또는 림프아세포, 혼합된 1 차 인체 뇌세포(primary human mixed brain cells)(신경원 세포, 신경교상세포 및 신경교세포를 포함함) 및 차이니스햄스터 난소(CHO) 세포 등과 같은 인체 및 동물 세포주를 포함한다. 본 발명에 따른 바람직한 세포주는 예를 들어, β AP 절단 부위의 N-말단에 직접적으로 하나 또는 몇몇의 아미노산 치환을 갖는 APP 변이체를 발현시키거나 β AP를 과잉 생산하는 인체 세포주이다(예를 들어, 이중 돌연변이(Lys⁵⁹⁵→Asn⁵⁹⁵ 및 Met⁵⁹⁶→Leu⁵⁹⁶)가 발현된 APP DNA가 발현된 K293 세포는 APP가 정상적으로 발현하는 세포보다 대략 6 배 내지 8 배의 β AP를 생산하는 스웨덴 사람의 FAD 가족에서 발견됨, 미국 특허 번호 제 6,284,221 호를 참조하라).

<588> 세포 배양에서 아밀로이드 형성 β AP의 프로세싱 및/또는 분비를 치료학적으로 상당히 감소시키는 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI의 농도를 FAD-연관된 APP 돌연변이체(예를 들어, swe 또는 717)를 코딩하는 APP 미니유전자를 발현시키는 마우스 동물 모델(예를 들어, 미국 특허 번호 제 5,912,410 호를 참조) 또는 Borchelt 등의 참조문헌(Neuron, 19:939-945, 1997)에 기재된 이중 돌연변이체 마우스 모델과 같은 AD의 트랜스제닉 동물 모델에서 β AP 수준을 모니터링함으로써 생체내에서 추가로 실험하였다. 후자의 트랜스제닉 마우스는 스웨덴 사람의 FAD 혈연과 연관된 돌연변이(APP^{swe})를 갖는 초기에 발병하는 가족성의 AD(FAD)-관련된 인체 프리세닐린 1(PS1) 변이체(A246E) 및 키메라 마우스/인체 APP를 공동발현한다. 이러한 마우스는 APP^{swe}를 발현하는 나이에 대등한 마우스 및 야생형 인체 PS1보다 빨리 수많은 아밀로이드 침착이 발생한다. FAD-연관된 APP 돌연변이체 및 특히 돌연변이체 인체 PS1 A246E 및 APP^{swe}의 공동-발현을 코딩하는 APP 미니유전자의 발현은 뇌에서 β AP의 수준을 높이고, 이러한 마우스는 해마 및 피질에서 수많은 확산된 β AP 침착이 발생한다(Calhoun 등의 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96:14088-14093).

이러한 플라크는 신경돌기(과인산화된 타우 면역반응성이 나타나는 몇몇의 신경돌기), 정상세포 및 미세아교세포를 포함한다; 그러나 신경원섬유 엉킴은 나타나지 않는다. 플라크 및 엉킴 둘 다 모두 나타나는 마우스를 생성하기 위해, 과민증상을 갖는 가족성의 전두측두 치매(FTDP)와 연관된 돌연변이인 P301L 타우 돌연변이체(Lewis 등의 Science, 2001, 293:1487-1491를 참조)를 발현하는 마우스와 돌연변이체 APP 트랜스제닉 마우스를 교배시킬 수 있다. AD의 이러한 트랜스제닉 동물 및 다른 트랜스제닉 동물 모델은 신경원의 손실, 학습능력 결핍, 사물 인식 기억력에서의 문제 및 교차-공간 조화(alternation-spatial reference) 및 작업 기억력의 문제와 같은 다양한 인식 결함에 의해 특징지어진다(Chen 등의 Nature, 2000, 408:975-979을 참조). 이러한 결함의 개선은 부가 효과 및 상승 효과의 측정을 포함하는 본 발명의 복합 치료의 유효성을 평가하기 위해 또한 사용된다.

<589> 특히, 트랜스제닉 동물을 4 가지 그룹으로 나누어 연구하였다: 치료를 받지 않은 대조군 I, 1-아미노시클로헥산 유도체(예를 들어, 메만틴 또는 네라맥산)로 치료받은 대조군 II, AChEI(예를 들어, 갈라타민, 타크린, 도네페질 또는 리바스티그민)로 치료받은 대조군 III 및 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI의 복합 치료를 받은 실험군 IV. 약물 투여를 정해진 기간의 시간 동안 실시하고 약물 투여 후에 예를 들어, (i) 학습능력, (ii) 기억력, (iii) 체액에서 β AP₄₀ 또는 β AP₄₂ 단편의 수준, (iv) 뇌내에서 β -아밀로이드 플라크의 양 및 (v) 뇌내에서 과인산화된 타우 면역반응성을 실험하였다. 대조군과 비교하여 실험군 IV에서 (i) 및 (ii)의 기준 중에 하나의 개선

및 (iii), (iv) 및 (v)의 기준 중에서 하나의 감소를 본 발명의 복합 치료의 유효성의 측정으로 사용하였다. 트랜스제닉 동물 모델은 본 발명의 복합 치료와 관련된 부작용 뿐만 아니라 최적의 투여량, 효능, 독성을 측정하기 위해 추가로 사용하였다.

<590> **치료 실시예 3 : 건강한 — 젊은 — 피실험자에게 — 도입한 — 메만틴 — 및 ARICEPT® 의 약동학의 상호작용의 연구**

<591> 인체에 경구 투여 후에, 메만틴이 완전하게 흡수되었음이 나타났다(대략 100 %의 절대 생체내이용효율). ¹⁴C 메만틴의 투여 후에, 주로 뇨에서 투여량의 84 %를 되찾았다. 10 내지 40 mg 메만틴의 경구 투여 후에 최대의 플라스마 농도의 시간(T_{max})은 3 시간 내지 8 시간 사이의 범위에 걸쳐있다. 20 mg의 단일 경구 투여한 후에 플라스마 농도의 피크(C_{max})는 22 내지 46 ng/mL 사이의 범위에 걸쳐있다. 메만틴의 AUC 및 C_{max} 수치는 5 내지 40 mg의 투여 범위에 걸쳐 투여량에 비례하여 증가한다. 메만틴의 반감기는 대략 60-80 시간이다. 생체외 연구는 사이토크롬 P450 시스템을 통해 물질대사되는 메만틴 및 약물 사이의 낮은 잠재력을 갖는 약물 상호작용을 나타낸다.

<592> 도네페질 HCl(ARICEPT®)은 피페리딘을 기초로하고 미국에서 현재 승인받은 아세틸콜린에스테라제(AChE)의 특정한 저해제이며 완화시킬 수 있을 정도로 증상이 경미한 알츠하이머병(AD)의 치료에 사용된다. 경구 투여 후에 도네페질의 약동학은 투여량에 선형으로 비례한다. 건강한 피실험자에게 28 일 동안 5 mg/일의 도네페질을 투여한 후에, 플라스마 농도 피크(C_{max}=34.1 ng/mL)를 대략 투여 후 3 시간에 얻었다[Tiseo 등의 Br. J. Clin. Pharmacol. 46(Suppl. 1):13-18, 1998을 참조]. 도네페질은 대략 70 시간의 반감기를 갖는다.

<593> 본 발명자는 (i) 생체내에서 메만틴 및 도네페질 사이의 약동학의 상호작용이 있는지를 알아보기 위해 실험하였고 (ii) AChE 활성을 저해하기 위해 메만틴의 공동투여가 도네페질의 능력에 끼치는 영향을 측정하기 위해 실험을 설계하였다.

<594> **연구 설계**

<595> **피실험자 집단 :**

<596> 피실험자에게 정보를 알려주고 동의를 받은 후에 실험을 실시하였다. 24 명의 젊은 건강한 피실험자(16 명 남성 및 8 명 여성)를 대상으로 실험하였다. 평균 연령은 27.6 세(18 세-35 세)이고, 평균 몸무게는 73.6 kg이며 평균 신장은 171.4 cm이다. 6 명의 피실험자는 백인이며 18 명은 흑인이다. 표준적인 신체검사, 활력 징후(vital signs)(확장기 혈압 및 수축기 혈압, 맥박수, 호흡수, 체온 및 몸무게), 혈청 화학, 혈액학, 뇨분석, 음성 항-HIV 1 및 2, HbsAg, 항-HCV 및 VDRL/RPR 이 등록 및 완성을 위해 필요하다. 여성 피실험자는 실험을 시작하기 전에 음성 혈청 임신 검사 및 실험 첫날에 음성 뇨 임신 검사를 해야하고, 스크리닝 전에 적어도 30 일 동안 의학적으로 허용된 산아제한 방법(경구 피임약은 포함하지 않음)을 사용하여 실험하는 동안 이를 계속해서 사용해야 한다. 피실험자는 과거 2 년 이내에 흡연하지 않은 비흡연자이다.

<597> 19 명의 피실험자에 대한 실험을 완료하였다. 피실험자 8, 12 및 21 은 동의를 취소하였고 피실험자 9 는 실험에 따르지 않아 제외되었으며 피실험자 22 는 실험에 영향을 받지 않았다.

<598> **연구 순서**

<599> 피실험자에게 연구 첫째 날 하나의 10 mg 메만틴 정제를 투여하였다. 메만틴의 혈액 샘플 프로파일을 첫째 날부터 수득한 후에 14 일째에 세척 기간을 가졌다. 15 일째부터 7 일 동안 피실험자에게 하루에 한 번 5 mg ARICEPT® 정제 하나를 투여하였다. 22 일째부터 22 일 동안 피실험자에게 하루에 한 번 5 mg ARICEPT® 정제 두 개(10 mg 도네페질)를 투여하였다. 42 일째에, 피실험자에게 도네페질을 투여하기 전에 혈액을 채취하였다. 도네페질 농도 및 적혈구 세포(RBC) AChE 활성도의 약동학의 프로파일을 위한 혈액 샘플을 채취하였다. 43 일째에, 아침에 피실험자에게 10 mg 메만틴과 부가적으로 10 mg의 도네페질을 마지막으로 투여하였다.

도네페질 및 메만틴 농도의 약동학의 프로파일 및 RBC AChE 활성도의 약역학적 프로파일을 위한 혈액 샘플을 연구 43 일 동안에 채취하였다.

<600> 혈액 시료 수집 및 처리

<601> 약물동태학 및 약력학적 분석을 위해 연구를 하는 동안 43 개의 혈장 시료를 수집하였다. 메만틴 농도를 측정하기 위해 1 일에 투여한 다음 0 시(투여 전), 투여 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 및 192 시에 혈액 시료를 수집하였다. 투여 전 도네페질 농도를 측정하기 위해 각각의 피실험자로부터 15, 40 및 41 일 0 시에 혈액 시료를 수집하였다.

도네페질 농도를 측정하기 위해 42 일 0 시(투여 전), 투여 후 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 12 시에 혈액 시료를 수집하였다. 도네페질 및 메만틴의 농도를 측정하기 위해 43 일에 투여한 후에 48, 72, 96, 120, 144, 168 및 192 시에 부가적인 혈액 시료를 수집하였다. 15 일(0 시), 42 일(0, 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 12 시) 및 43 일(0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24 시)에 수득한 혈액 시료를 사용하여 RBC 내에서의 AChE 활성도를 측정하였다.

<602> 메만틴 및 도네페질에 대한 혈액 시료 처리 : 대략 7 mL 의 혈액을 미리 냉각시킨 7 mL 또는 10 mL 의 녹색 탑 Vacutainer® 튜브(헤파린 나트륨 포함)로 직접 수집하였다. 채혈한 지 30 분 이내에 혈액 시료를 4 °C 에서 10 분 동안 2500 g 로 원심분리하고 혈장을 수득한 다음 미리 냉각시키고 코드화한 폴리프로필렌 튜브로 옮겼다. 그런 다음 시료를 이소프로필 알콜/드라이아이스 욕조에서 속성 냉동시키고 70 °C 냉동기에 저장하였다.

<603> RBC AChE 활성도에 대한 혈액 시료 처리 : 15, 42 및 43 일에 혈장을 수득한 후에 남아있는 혈액 잔류물로부터, 백혈구 연층(buffy coat, RBC 및 혈장 사이에 남아있는 원심분리한 혈액의 상층 부분) 부분을 제거하였다. 남아있는 RBC 를 나사마개가 있는 폴리프로필렌 튜브에 넣고 이소프로필렌 알콜 욕조에서 속성 냉동시킨 다음 70 °C 냉동기에 두었다. RBC 시료는 채혈한 지 20 분 이내에 냉동시켜야 한다.

<604> 분석방법

<605> 메만틴

<606> 메만틴 혈장 농도는 질량분석적 검출 방법을 사용하는 고성능 액체크로마토그래피 분리(LC/MS/MS)를 사용하여 측정하였다. [²H₆]메만틴 내부 표준을 사용하였다. 혈장 시료는 70 µL 의 0.01 N 염산으로 산성화하였다. 0.5 M 중탄산나트륨 완충용액을 첨가하고, 화합물은 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 실온의 진공에서 증발시켰다. 건조 잔류물은 이동상에서 재구성한 다음 분석하였다. 재구성한 시료의 성분은 조르박스(Zorbax) SBC8 컬럼(4.6 × 150 µm, 3.5 gm)으로 분리하고 양이온 방식으로 선택 반응 모니터링(SRM, selected reaction monitoring)을 수반하는 대기압 화학이온화(APCI, atmospheric pressure chemical ionization)로 검출하였다. SRM 은 메만틴 및 이의 내부 표준을 각각 모니터링하기 위해 m/z 180-163 및 m/z 186→169 의 전구물질 양성 산물 이온을 사용하였다. 메만틴 및 [²H₆]메만틴의 양성자 첨가 분자 이온은 SRM 방법용 전구 이온이다. 메만틴 산물 대 이의 내부 표준의 피크 높이 비율을 정량화시키는 반응에 사용하였다. 인체 혈장 내의 메만틴 품질관리 시료에 대한 정밀도 및 정확도는 각각 이상점을 포함하여 7.7 % 이내 및 0.4 와 6.9 % 사이이다. 정량값의 하한은 0.5 ng/mL 이다.

<607> 도네페질

<608> 인체 혈장 내의 도네페질을 측정하기 위한 분석적 방법은 액체/액체 추출 및 LC/MS/MS 를 포함한다.

<609> 아세틸콜린에스테라제 저해 검정

<610> 방사성효소 검정(radioenzyme assay)으로 적혈구(RBC) 내의 AChE 활성도의 측정 및 RBC 내의 도네페질에 의한 AChE 활성도의 저해를 측정하였다. 대조 및 연구 시료 RBC 균질액의 분취량을 RBC 시료 내의 AChE 에 의해 가수분해된 [³H]아세틸콜린 요드화물과 함께 항온하였다. 클로

로아세트산을 첨가하여 효소 반응을 정지시킨 다음 가수분해 산물인 [³H]아세트산염은 액체 섬광 각 테일로 추출하고 계수하였다. AChE 활성도(분 당 나노몰의 가수분해되는 아세틸콜린)는 분 당 수에 기초하여 계산하였다. 15 일(첫 번째 도네페질 투여 전)의 활성도 측정치를 100 % 활성도로 하였다.

<611> 약물동태학 및 약력학적 데이터 분석

<612> 약물동태학적 분석

<613> 메만틴을 단독 및 도네페질과 복합하여 단일 투여량으로 투여한 후에 혈장 메만틴 농도로부터 다음의 파라미터를 측정하였다 : 혈장 농도 대 시간 곡선하 영역($AUC_{0 \rightarrow t}$ 및 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$), 최대 혈장 농도(C_{max}), 최대 혈장 농도 시간(T_{max}), 소실 반감기($T_{1/2}$), 평균 잔류 시간(MRT), 구강 청소율(CL/F) 및 분포 겉보기 부피(V_z/F).

<614> 도네페질을 단독 및 메만틴과 복합하여 다중 투여량으로 투여한 후에, 혈장 도네페질 농도 데이터로부터 다음의 파라미터를 측정하였다 : C_{max} , T_{max} , $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 및 CL/F.

<615> 메만틴 및 도네페질에 대한 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 최대 농도 시간(T_{max})은 관찰하여 측정하였다.

<616> 약력학적 분석

<617> RBC AChE 활성도는 기준선(도네페질 투여 전) 및 도네페질을 단독으로(42 일) 및 메만틴과 함께(43 일) 투여한 후에 측정하였다. AChE 활성도 데이터에서 다음의 약력학 파라미터를 측정하였다 : A_{max} , A_{min} , AUC_A , 저해율(%), I_{max} 및 AUC_I .

<618> 첫 번째 도네페질 투여 전 15 일에 측정한 AChE 활성도는 기준선 활성도 수치를 나타내며, 이를 100 % 활성도로 하였다.

<619> A_{max} 는 최대 AChE 활성도이고, 이는 기준선 백분율(대조)로 나타내며 42 및 43 일 사이에 0-24 시간 동안 관찰한 것이다.

<620> A_{min} 은 최소 AChE 활성도이며, 이는 기준선 백분율로 나타내며 42 및 43 일 사이에 0-24 시간 동안 관찰한 것이다.

<621> AUC_A 는 0-24 시간 동안의 AChE 활성도(기준선 %) 대 시간 곡선하 면적이다.

<622> 저해율(%)은 도네페질에 의한 AChE 활성도의 저해를 투여 전 수치로부터의 변화율로 나타낸 것이다.

<623> I_{max} 는 42 및 43 일 사이에 0-24 시간 동안 관찰한 최대 저해율이다.

<624> AUC_I 는 선형 사다리꼴 공식으로 계산한 저해율(%) 대 시간 곡선 하 면적이다.

<625> 통계학적 평가

<626> 연구가 완료되지 않은 피실험자는 약물동태학 및 약력학적 파라미터를 평가하는데 포함되지 않는다.

<627> T_{max} 를 제외한 모든 약물동태학 및 약력학적 파라미터에 관하여 복합 약물 처리 대 단독 약물 처리를 어널리시스 오브 베리언스(ANOVA, Analysis of Variance)를 사용하여 통계학적으로 비교하였다. T_{max} 파라미터는 윌콕슨(Wilcoxon) 시험으로 비교하였다.

<628> 메만틴 및 도네페질 사이의 약물동태학 및 약력학적 상호작용의 가능성은 다음의 일차 약물동태학 및 약력학적 파라미터에 대하여 두 단층의 90 % 신뢰구간을 구성하여 평가하였다 :

<629> 도네페질을 수반하는 메만틴 투여 대 메만틴 단독 투여 후의 메만틴 C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ 및 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 파라미터.

<630> 메만틴을 수반하는 도네페질 투여 대 도네페질 단독 투여 후의 도네페질 C_{max} 및 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 파라미터.

- <631> 메만틴을 수반하는 도네페질 투여 대 도네페질 단독 투여 후의 $AChE_{max}$ 및 AUC_t 파라미터.
- <632> PK 및 PD 파라미터에 대한 통계적 추측은 로그-변형 수치를 기초로 하였다. $T_{1/2}$ MRT 및 T_{max} 를 기존의 데이터와 비교하였다.
- <633> 로그-변형된 일차 PK 및 PD 파라미터에 대한 90 % 신뢰구간이 80 % 내지 125 % 범위 이내인 경우에, 단일 투여 메만틴 및 다중 투여 도네페질 사이의 약물동태학 및 약력학적 상호작용은 발생하지 않는다.
- <634> 도네페질에 대한 안정상태를 40, 41 및 42 에 투여 전 도네페질 농도의 선형회귀로 평가하였다. 회귀선의 기울기에 대한 p 값이 0.05 보다 큰 경우에, 안정상태에 도달하였다.

<635> **결과**

메만틴 및 도네페질에 대한 노출 정도

약물	피실험자의 수	총 시험 기간(일)	평균 기간(일)
메만틴	24	43	1.8
도네페질	22	601	27.3

<636>

<637> **부작용**

- <638> 연구가 중단된 피실험자에게는 부작용이 나타나지 않았다. 심각한 부작용이 보고된 적이 없었다. 24 명의 피실험자 중 20 명(83.3 %)에게서 총 27 가지의 부작용이 보고되었다. 대부분의 부작용은 피실험자에게 도네페질을 단독으로 투여한 경우에 발생하였다. 상기 부작용은 일반적으로 심각성을 완화시킬 수 있을 정도로 증세가 경미하다. 가장 일반적인 부작용(즉, 3 명 또는 그 이상의 피실험자에게서 발병함)은 두통, 구역, 피로, 쇠약, 현기, 설사, 구토 및 어지럼증이다.

<639> **메만틴 약물동태학적 파라미터**

- <640> 10 mg 경구 투여용 정제를 단일 투여한 후의 메만틴 흡수율은 도네페질을 수반하든 수반하지 않든 6.5 시간에 달성되는 피크 혈장 농도를 갖도록 완화되었다. 메만틴의 최대 농도(C_{max})는 메만틴을 단독 투여(12.8 ng/mL)한 경우 및 도네페질과 공동 투여(13.0 ng/mL)한 경우가 유사하다. 말기의 반감기, MRT 및 부피의 분배값은 메만틴을 단독 투여한 경우와 도네페질을 함께 투여한 경우가 유사하다. 경구 투여용 메만틴 평균 청소율은 도네페질과 메만틴을 공동 투여하는 동안 5.6 % 감소하였다. 로그 변형된 C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ 및 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 의 비교에 대한 90 % 신뢰구간은 80-125 % 범위 이내이며, 이는 10 mg 도네페질의 일일 다중 투여가 10 mg 메만틴의 단일 투여의 흡수율 또는 흡수 정도를 현저하게 변화시키지 않는다는 것을 나타낸다.

<641> **도네페질 약물동태학적 파라미터**

- <642> 도네페질을 다중 투여한 후의 안정상태는 40, 41 및 42 일에 투여 전 도네페질 농도의 선형회귀 분석으로 평가하였다. 회귀선의 기울기에 대한 p-값을 기초로 하여, 총 15 명의 피실험자($P < 0.05$)에게서 안정상태에 도달하였으나, 연구가 완료된 4 명의 피실험자($P < 0.05$)는 안정상태에 도달하지 않았다. 피실험자 1, 5, 6 및 17 에서는 유의한 안정상태가 나타나지 않았다($P < 0.05$). 10 mg 의 도네페질을 일일 다중 투여로 1 회 투여한 후의 도네페질의 흡수율은 메만틴을 수반하든 수반하지 않든 각각의 경우에 3.4 및 3.5 시에 달성되는 피크 혈장 농도를 갖도록 완화되었다. 도네페질의 평균 최대 농도(C_{max})는 도네페질을 단독으로 투여한 경우보다 메만틴과 도네페질을 함께 투여한 경우에 13 % 높다. 도네페질을 단독으로 투여하는 경우보다 도네페질을 메만틴과 함께 투여한 경우에, 평균 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 는 9 % 증가하고 CL/F 는 15 % 감소하였다.

<643> 로그-변형된 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 에 대한 90 % 신뢰구간은 80-125 % 범위 이내이며, 이 범위는 10 mg 메만틴의 단일 투여가 다중 투여한 도네페질의 흡수 정도를 변화시키 않는다는 것을 나타낸다. 로그 변형된 C_{max} 에 대한 90 % 신뢰구간은 80-125 % 범위를 약간 벗어난다(104.2-126.5 %).

<644> 안정상태($P < 0.05$)에 이르지 않은 4 명의 피실험자(피실험자 1, 5, 6 및 17)에게서 수득한 도네페질의 약물동태학적 파라미터 데이터를 통계학적으로 비교한 값을 제외하고, 로그-변형된 C_{max} 및 $AUC_{0 \rightarrow 24}$ 의 비교에 대한 90 % 신뢰구간은 80-125 % 범위 이내이다.

<645> AChE 측정

<646> 기준선 수치로부터의 AChE 활성도의 최대 저해율(I_{max})은 도네페질을 단독 투여 한 경우 및 도네페질과 메만틴을 함께 투여한 경우에 각각 평균적으로 77.8 % 및 81.1 % 이다. 로그-변형된 I_{max} 및 AUC_1 에 대한 90 % 신뢰구간은 80-125 % 범위 이내이며, 이는 RBC AChE 활성도의 저해가 도네페질을 단독으로 투여한 경우에 비해 도네페질과 메만틴을 공동 투여 하는 경우에도 현저하게 변화하지 않음을 나타낸다.

<647> 결론

<648> 본 연구에서, 단일 투여량의 10 mg 메만틴을 단독 투여하고 다중 일일 투여량의 10 mg 도네페질과 복합하여 투여하는 것이 안전하고 잘 받아들여질 수 있다는 것을 밝혀냈다. 메만틴 및 도네페질 사이에서는 약물동태학 및 약력학적 상호작용이 발생하지 않으며, 이로 인해 상기 두 약물은 안전하게 공동 투여할 수 있다.

<649> 치료 실시예 4 : 메만틴 및 도네페질(ARICEPT®)을 포함하는 복합 치료로 알츠하이머병을 치료하는 경우의 치료학적

잠재력의 평가

<650> 알츠하이머병(AD)에 걸린 환자를 치료하는 목적은 기억 및 인식의 손실을 개선시키거나 적어도 손실 속도를 늦추고, 독립 능력을 유지시키는 것이다. 콜린작용성 경로가 저하되고 기억 장애와 관련되어 있으므로, AD에 대해 징후 치료는 콜린작용성 신경전달을 향상시키는 데 초점을 맞춘다. 완화시킬 수 있을 정도로 증세가 경미한 AD에 대해 현재 입증된 약물 치료는 다양한 AChEIs(타크린, 도네페질, 리바스티그민 및 갈란타민)을 포함하며, 이들은 AChEIs를 통해 아세틸콜린의 대사를 저해함으로써 콜린작용성 신경전달을 증가시킨다. 그러나, 미국에서 발생한 보다 심각하게 증세를 나타내는 AD에 관해서는 현재 입증된 치료가 없다. 인지되고 기능적이며 전체적인 저하와 관련된 질환의 진행 속도를 낮춤으로써, 보다 진행된 단계의 AD에 대한 효과적인 약물요법은 환자 복지 및 삶의 질을 향상시킬 뿐만 아니라 간병인의 삶의 질을 향상시키고 지연되는 요양원 투자로 인한 병에 관한 경제적 충격을 감소시켰다.

<651> 메만틴은 독일 및 41 개의 다른 국가에서 치매, 경련성 및 파킨슨병을 치료하기 위해 이미 시판되고 있으며, 최근에는 모든 유럽 연합 국가에서도 꽤 심각한 AD를 치료한다는 것이 입증되었다. 현재, 완화시킬 수 있을 정도로 증세가 경미한 AD에 대하여 입증된 미국에서 사용되고 있는 유일한 치료는 AChEIs를 사용하는 단일 치료이다. 적당한 친화도를 가지며 비경쟁적인 NMDA 수용체 길항물질로서의 메만틴은 상기 질환을 치료하는 데 있어서 부가적인 치료학적 선택을 제공한다.

<652> 연구 설계

<653> 본 연구는 메만틴 및 도네페질(ARICEPT®)을 포함하는 복합 치료로 AD를 치료하는 데 있어서 치료학적 잠재성을 평가하는 것을 목적으로 하였다. 특히, 메만틴(위약과 관련)의 안정성 및 효능은 안정한 투여량의 도네페질로 동시에 치료를 받은, 완화시킬 수 있을 정도로 심각한 알츠하이머 유형의 치매에 걸린 외래환자에서 평가하였다.

<654> 본 연구는 다중심적이고 임의적이고 이중-맹검적이며 평형 압 및 위약-대조적이다. 연구 기준은 다음을 포함한다 : NINCDS-ADRDA 기준에 의한 발병가능한 AD의 진단, 5 내지 14의 간이 정신상태 검사 스코어(MMSE, Mini Mental State Exam Score) 발병가능한 AD의 진단에 적합한 MRI 또는 CT 스캔 및 지난 6 개월 동안의 일일 도네페질 치료(지난 3 개월 동안의 안정 투여).

- <655> 본 연구는 1 주의 단일-맹검적 위약 선별 기간을 거친 후에 24 주의 이중-맹검적 처리 기간을 갖는다. 도네페질 치료와 함께 하루 당 20 mg 의 메만틴(10 mg 씩 1 일 2 회 ; 4 주에 걸쳐 적정함) 또는 위약으로 6 개월 동안 처리하기 위해 환자들을 무작위화하였다. 치매에 의한 인식에 대한 치료 효과를 평가하기 위해, 환자들에게 극심한 장애 배터리(SIB)(Schmitt 등의 Alzheimer Dis. Assoc. Dis., 11[Suppl.2] : S51-S56, 1997 참조), 확립된 민감성 및 유효성을 갖는 수 행을 토대로 하는 목적 인지 평가 및 알츠하이머병 협동 연구-일일 생활의 활동 조사 목록(ADCS-ADL)(Galasko 등의 Alzheimer Dis. Assoc. Dis., 11[Suppl. 2] : S33-S39, 1997 참조), 일일 기능 측정을 수행하였다. 의사의 전체적인 평가를 위해 또한 임상가들의 인터뷰를 토대로 한 인상의 변화-플러스(CIBIC-Plus)(Schneider 등의 Alzheimer Dis. Assoc. Dis., 11[Suppl. 2] : S22-S32, 1997 참조)를 수행하였다.
- <656> 연구 집단
- <657> 대략 200 명의 환자를 포함하는 각각의 이중-맹검적 처리 그룹(메만틴 또는 위약)을 갖도록 403 명의 환자에게 본 연구를 실시하였다. 본 연구 집단은 적어도 50 세인 여성 및 남성 외래환자로 이루어져 있다. 심각성이 보통인 증상에서부터 심각한 증상까지를 이르는 AD 심각성은 간이 정신상태 검사 스코어(MMSE)(≥ 5 및 ≤ 14)를 근거로 평가할 수 있다. 적합한 환자에 대하여, 스크리닝 관찰(Screening visit)을 하는 동안 신체검사의 결과, 실험실 평가 및 ECG 는 정상이었다(또는 임상적으로 현저하지 않은 이상한 결과가 나타날 수 있다). 모든 적합한 환자는 적어도 지난 6 개월 동안 일일 도네페질(ARICEPT®) 치료를 받아왔으며 지난 3 개월 동안 안정한 투여량(5-10 mg/일)으로 치료를 받아왔다.
- <658> 연구 과정
- <659> 효능 평가
- <660> 극심한 장애 배터리(SIB) 시험은 기준선에서 시작하여 임상 관찰을 수행하는 것이다. SIB 시험으로 인식 즉, 기억, 언어, 습관, 적응력 및 주의력을 평가하였다. 시험 결과는 0-100(가장 나쁜 결과를 100 으로 나타냄)의 스코어로 나타내었다.
- <661> 알츠하이머병 협동 연구-일일 생활의 활동(ADCS-ADL) 조사 목록을 사용하여 연구 피실험자의 기능적 능력을 측정하였다. 상기 목록은 전체 42-항목 목록 중에서 선택한 완화시킬 수 있을 정도로 심각한 치매에 걸린 환자에게 적합한 19-항목으로 이루어져 있다. Galasko 등의 Alzheimer's Disease and Associated Disorders 11, Suppl.2 : S33, 1997 을 참조하라. ADCS-ADL 은 기준선에서 시작하여 임상 관찰을 수행하였다.
- <662> 임상가와 인터뷰를 토대로 한 인상의 변화-플러스 버전(CIBIC-플러스)은 프로토콜의 부분으로서 수행된 다른 모든 정신측정학적 시험 스코어의 지식을 배제하고 임상가에 의해 환자와 간병인의 독립적이고 포괄적인 인터뷰를 통해 유도되는 전체적인 활성화도 평가이다. 참고자료로서 기준선으로부터의 결과를 사용하여, 임상가는 "인상의 변화" 평가를 수득하기 위해 4, 8, 12, 18 및 24 주의 끝(또는 다소 이른 말기)에 환자 및 간병인과 인터뷰하였다. 이러한 규모에 관한 구성은 알츠하이머병 협동 연구-임상가의 전체적인 인상의 변화(ADCS-CGIC)[Schneider 등의 Alzheimer's Disease and Associated Disorders, 1997, Vol. 11(2) : S22-S32 참조]에 따른 것이다.
- <663> 치매를 평가하는데 사용되는 방법(RUD, Resource Utilization in Dementia)은 AD 에 걸린 환자를 책임지고 있는 간병인에 대하여 간병인 부담을 평가하도록 설계한다(Wimo 등의 Evaluation of the healthcare resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials : a quantitative battery. In : The Health Economics of Dementia., eds. Wimo 등의 Wiley press London, 1998 을 참조하라). 평가는 연구 환자의 간병인과 수행한 인터뷰로 이루어진다. RUD 는 두 부분으로 나누어진다 : A 부분은 기준선에서 수행된 설문지이고, B 부분은 이후에 수행된 설문지이다. 기본적인 인구 통계학적인 정보에 더하여, RUD 는 이전 설문지를 수행했을 때 발생한 현저한 건강 상태를 확인하기 위해 간병인에게 요구되었다. 설문지에는 또한 환자와 함께 지낸 시간 중 변화, 간병인의 일 환경에서의 변화 및 건강관리 이용시 변화가 질문되어 있다. RUD 는 기준선 및 24 주의 끝(또는 다소 이른 말기)에 수행되었다.
- <664> 기능적인 평가의 스테이징(FAST, Functional Assessment Staging)은 AD 에 걸린 환자의 진행적인 기능

저하를 평가하도록 설계한다(Reisberg, Psychopharmacol. Bull., 24 : 653-659, 1998 참조). 이는 일일 생활 활동 및 필요 생활 활동을 수행할 수 있는 환자의 능력을 평가한다. FAST는 "정상"(단계 1)에서 "심각함(단계 7)까지 7 개의 주요 단계로 나누어진다. 단계 6 및 7은 다시 11 개의 아단계(6a 내지 6e 및 7a 내지 7f)로 세분화된다. 각각의 단계는 기능적 능력에서 특정한 특징을 기초로 한다. FAST는 기준선 및 24 주의 끝(또는 다소 이른 말기)에 이루어졌다.

<665> 노인환자에 대한 행동 평가 척도(BGP, Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients)는 간병인에 의해 완성되는, 관찰자에 의해 평가되는 척도이다. 상기 척도는 스톡턴 노인 척도(Stockton Geriatric Scale)에서 변형된 것이며, 치매에 걸린 노인 환자의 기능 장애 및 행동 장애를 측정하는 믿음직하며 효과적인 방법이라고 입증되었다(Diesfeldt, Gerontologie, 11:205-212, 1980 참조). 이 척도는 35 개의 항목으로 구성되어 있다. BGP는 24 주(또는 이른 종결에서)의 기준선 및 마지막에서 산출하였다.

<666> 연구 의약 및 투여 섭생

<667> 메만틴(5 mg 정제) 및 위약 의약은 동일한 외형으로 필름-코팅된 정제로 제공된다. 기준선에 서 적합한 환자에게 이중-맹검적 의약을 분배하였다. 치료를 시작한 1 번째 주 동안, 5 mg/일의 메만틴 치료를 받은 환자를 무작위한 다음 2 번째 주 동안 10 mg/일을 투여하고 3 번째 주 동안에는 15 mg/일을 투여하였다. 4 번째 주 초에, 일일 약물치료는 4 개의 위약 정제 또는 4 개의 메만틴 정제로 이루어졌다. 이중-맹검적 치료로 4 번째 주에 시작하여 표적 투여량 20 mg/일을 투여(하루에 10 mg 씩 2 회 투여)한 다음 연구를 계속 진행하였다. 이중-맹검적 치료 기간 동안, 환자에게 일일 의약으로 4 개의 정제를 투여하였다.

<668> 통계학적 평가

<669> 일차 효능 파라미터는 24 주에 측정한 SIB 및 ADCS-ADL 목록 스코어의 기준선으로부터의 변화이다.

<670> 이차 효능 목적은 메만틴의 효능과 위약을 비교하는 것이다. 파라미터는 24 주에 CIBIC-플러스 평가로 측정하였다.

<671> 양방향 공분산 분석(ANCOVA)으로 일차 효능 파라미터에 대하여 메만틴 그룹 및 위약 그룹을 비교하였다. 일차 효능은 24 주 끝에 수득한 스코어에 초점을 두고 분석하며, 이는 SIB 및 ADCS-ADL 에 대한 기준선으로부터의 변화를 시험한 것이다. CIBIC-플러스 스코어에 대하여, 변형된 리딩 스코어(반 엘트렌 시험 ; van Elteren test)를 사용하는 코크란-멘틀-헨젤 통계로 메만틴 및 위약 그룹 간의 분포를 비교하였다.

<672> 적어도 1 회 투여량의 연구 의약을 처리하고 적어도 1 회의 기준선 일차 효능을 평가한 환자를 무작위로 선택하여 모든 효능에 대한 분석을 수행하였다. 모든 통계학적 시험은 양측 시험이며, ≤ 0.05 인 p 값은 통계학적으로 중요하게 고려된다. 일차 분석은 24 주 정도에 이후에 수행된 최종 측정(LOCF, Last Observation Carried Forward)으로 ITT 집단에서 수행하였다. 이러한 분석에 있어서, 분실값 전의 최종 측정값은 분실값을 귀속시키기 위해 나중에 수행하였다. 관측된 증례(OC, observed cases) 접근으로 보조분석을 하였으며, 여기에서 각각의 관찰시 측정된 수치만을 분석용으로 사용하였다. LOCF 접근은 또한 각각의 관찰시 보조분석을 하기 위해 사용되었다.

<673> 24 주에 측정한 총 SIB 및 ADCS-ADL 목록 스코어에서 기준선으로부터의 변화에 대해, 메만틴 및 위약 그룹 사이를 처리 그룹 및 두 인자로서의 중심, 및 공변량으로서 기준선 스코어를 갖는 양방향 공변성 분석(ANCOVA)을 수행하였다. 기술통계학은 관찰하여 계산하였다. CIBIC-플러스 평가는 연구 중심을 조절하는 CMH 시험으로 분석하였다. 기술통계학은 관찰하여 계산하였다.

<674> 통계학적 분석은 UNIX 작동 시스템 하의 SAS(6.12 버전 또는 최신 버전)로 수행하였다.

<675> 결과

<676> 연구 그룹

<677> 배경 도네페질(ARICEPT®) 치료학적 섭생과 함께 10 mg 씩 1 일 2 회의 메만틴(n=202) 또는 위약(n=201)을 수반하는 37 중심에서 처리하고 무작위한, 완화시킬 수 있을 정도로 심각한 AD 에 걸린 403 명의 환자 중, 85 % 의 메만틴-처리 환자 및 75 % 의 위약-처리 환자에게서 실험이 완료되었다. 투여를 시작한 이후에 발생하는 부작용은 투여를 중지하는 가장 일반적인 이유이다.

<678> 평균 MMSE 는 10 이다. 무작위적으로 선택한 처리 그룹 사이에서 환자 인구 통계학적 특징에 있어서 임상적으로 중요한 차이점은 없었다.

표 6

환자의 인구 통계학적 특징 및 기준선 특징

	위약 (N=201)	메만틴 (N=202)	총 (N=403)
평균 연령 (SD)	75.5 (8.7)	75.5 (8.5)	75.5 (8.6)
성별			
남성 n (%)	67 (33.3)	74 (36.6)	141 (35.0)
여성 n (%)	134 (66.7)	128 (63.4)	262 (65.0)
인종			
코카서스인 (%)	186 (92.5)	182 (90.1)	368 (91.3)
비-코카서스인 (%)	15 (7.5)	20 (9.9)	35 (8.7)
기준선 MMSE, 평균 (SD)	10.2 (3.0)	9.9 (3.1)	10.1 (3.1)

효능

<679> 24 주에, 도네페질 단독 치료에 비해 메만틴/도네페질 복합 치료에 대한 임상적 및 통계학적으로 현저하게 뛰어난 효능은 3 개의 모든 주요 연구 끝점에서 증명되었다. 따라서, 메만틴 및 도네페질로 치료한 환자는 도네페질 및 위약으로 치료한 환자에 비해 인식 기능(SIB)에서 임상적으로 및 통계학적으로 현저하게 향상되었음을 나타내고(도 1) 일일 기능(ADCS-ADL)에 있어서는 현저하게 덜 감소(P=0.028)되었음을 나타낸다(도 2). 메만틴/도네페질에 이익이 되는 현저한 차이점은 총괄적인 평가(CIBIC-플러스)(P=0.027, 도 3)로 확인할 수 있다.

안정성

<682> 메만틴 20 mg/일(10 mg 씩 1 일 2 회) 및 도네페질의 복합 치료는 안전하고 잘 받아들여질 수 있다. 일반적으로, 치료시 발병하는 부작용은 메만틴/도네페질 또는 위약/도네페질로 치료한 환자에게서 유사하게 나타났다.

표 7

부작용(메만틴에 관하여 >3%). 도네페질 5-10 mg 및 메만틴 5-20mg 의 일일 투여량. 메만틴은 일일 투여량을 20 mg 으로 유지함.

부작용	Donep+Mem, n=202		Donep+Plc, n=201	
	n	(%)	n	(%)
모든 AE 를 수반하는 Pat.	158	(78.2)	144	(71.6)
초조	19	(9.4)	24	(11.9)
혼란	16	(7.9)	4	(2.0)
낙상 (Fall)	15	(7.4)	14	(7.0)
인플루엔자-유사 증상	15	(7.4)	13	(6.5)
어지럼증	14	(6.9)	16	(8.0)
두통	13	(6.4)	5	(2.5)
요로 감염	12	(5.9)	10	(5.0)
요실금	11	(5.4)	6	(3.0)
가해로 인한 손상 (Inflicted injury)	10	(5.0)	16	(8.0)
말초 부종	10	(5.0)	8	(4.0)
상기도 감염 (Upper resp. tract infection)	10	(5.0)	13	(6.5)
설사	9	(4.5)	17	(8.5)
고혈압	9	(4.5)	3	(1.5)
우울증	8	(4.0)	6	(3.0)
졸음	7	(3.5)	7	(3.5)
구토	7	(3.5)	6	(3.0)
피로	6	(3.0)	7	(3.5)
동통	6	(3.0)	1	(0.5)
보행 이상	6	(3.0)	2	(1.0)
변비	6	(3.0)	3	(1.5)
기침	6	(3.0)	2	(1.0)

<684>

표 8

완화시킬 수 있을 정도로 심각한 알츠하이머병에 걸린 환자에 대한 연구
약물치료와의 관련성을 무시한 도네페질 + 메만틴 대 도네페질 + 위약의
≥ 3% 차이점을 갖는 가장 빈번하게 발생하는 부작용. 도네페질
5-10 mg 및 메만틴 5-20mg 의 일일 투여량 범위. 메만틴은 일일
투여량을 20 mg 으로 유지함.

부작용	Donep+Mem, n=202		Donep+Plc, n=201	
	n	(%)	n	(%)
혼란	16	(7.9)	4	(2.0)
두통	13	(6.4)	5	(2.5)
가해로 인한 손상 (Inflicted injury)	10	(5.0)	16	(8.0)
설사	9	(4.5)	17	(8.5)
고혈압	9	(4.5)	3	(1.5)

<685>

<686>

메만틴 및 도네페질로 치료한 환자의 백분율 대 도네페질 및 위약으로 치료한 환자의 백분율 사이의 차이가 일반적으로 최소 3 % 임을 근거로 할 때, 복합 제제 및 도네페질과 위약 그룹 사이의 발생빈도의 차이가 ≥ 3 % 인 5 가지 유형의 부작용(혼란, 두통, 가해로 인한 손상, 설사 및 고혈압)만이 발병하였다.

<687>

상기 5 가지 유형의 부작용 중에서 오직 3 가지 유형의 부작용(혼란, 두통, 고혈압)이 도네페질을 단독 투여한 경우보다 메만틴과 함께 투여한 경우에 보다 높은 빈도수로 관찰되었다. 공지되고 예상되는 메만틴의 부작용은 < 10 % 범위이다. 2 가지 유형의 부작용(가해로 인한 손상 및 설사)에 대하여, 이러한 부작용은 도네페질-메만틴 복합 제제로 치료하는 경우보다 도네페질에 위약을 첨가하여 치료한 경우에 보다 높은 빈도수로 관찰되었다.

<688>

총괄적으로, 복합 치료는 고려되는 2 가지 약물을 단독으로 처리했을 때 발생하는 공지된 모든 부작용을 증가시키지는 않는다. 또한, 메만틴을 포함하는 복합 제제는 다수의 환자에게서 확립된 바와 같이 콜린작용성 약물 도네페질의 일반적인 위장 내의 부작용을 감소시킨다. 증세가 심한 병에 걸린 환자에게서 설사 및 때때로 발생하는 분설금이 나타날 경우에는, 필요한 요원으로 보내야 한다.

<689>

따라서, 각각의 약물을 단독으로 투여한 경우의 공지된 부작용의 프로필을 근거로 할 경우, 본 결과는 부작용이 비례적으로 더 발생한다는 증거를 나타내지 않는다. 반대로, 공지되어 있는 메만틴 부작용은 근본적으로 성질 및 발병률 관점에서 동일한 반면에 AChEI 부작용은 조절될 수 있음을 나타낸다. 또한, 본 실시예에 기재되어 있는 결과는 메만틴을 포함하는 복합 치료로 인해 발생할 수 있는 AChEI 의 두드러진 위장 내의 부작용을 치료할 수 있는 능력이 향상되었음을 제안한다. 또한, 성질 및 인지적 이점의 효과는 신규하고 예상할 수 없으며, 복합적 접근에 대한 치료학적 우수성을 제공한다.

<690>

고찰

<691>

상기에 기재한 결과는 완화시킬 수 있을 정도로 심각한 AD 에 걸린 환자에 대한 메만틴 치료의 안정성 및 효능을 제공하고 도네페질과 메만틴에 의한 복합 치료가 도네페질 단독 치료보다 우수함을 나타낸다. 도네페질의 섭생에 메만틴을 첨가함으로써 인한 유익한 효과는 인식, 일일 기능 및 총체적인 임상적 상태를 측정하여 관찰하였다. 복합 치료의 우수성은 무작위화한 후 4 주 이내에 나타났으며 방문 연구의 6 개월 끝에서의 모든 측정치에 대한 증거이다. 도네페질과 동시에 20 mg/일의 투여량으로 제공된 메만틴은 완화시킬 수 있을 정도로 심각한 AD 에 걸린

환자에게 안전하며 잘 받아들여질 수 있다.

<692>

결론

<693>

메만틴/도네페질에 의한 치료는 기준선에 비해 인지적 수행을 향상시키는 반면에 도네페질 단독 치료는 계속적으로 인식 저하와 관계가 있다. 다시 말해서, 현재 시행되는 AD 치료와는 대조적으로, 본 연구에서 밝혀진 복합 치료는 6 개월 연구 기간 이내에 AChEI 와 메만틴의 복합 제제가 인식 능력을 개선시킨다는 것을 나타낸다. 이러한 결과는 메만틴에 의한 단일 치료에서는 관찰되지 않는다. 따라서, 이러한 결과는 놀랍고 기대하지 못했던 결과이다.

<694>

본 발명은 본원에 기재되어 있는 특정 실시형태에 의한 범주로 제한되지 않는다. 실제로 본 발명의 다양한 변형물 뿐만 아니라 본원에 기재되어 있는 변형물도 앞서 기재한 상세한 설명으로부터 본 분야의 숙련자들에게 자명해질 것이다. 이러한 변형물은 첨부한 청구의 범위의 범주 내에 포함된다.

<695>

본원에 기재되어 있는 모든 특허 문헌, 출원, 공개 문헌, 시험 방법, 문헌 및 다른 자료는 본원에 참고자료로 인용한 것이다.

도면의 간단한 설명

<17>

도 1 은 도네페질 단독과 비교하여 메만틴/도네페질 복합 치료의 우수한 유효성을 입증하는 인식의 극심한 장애 배터리(Severe Impairment Battery, SIB) 분석을 나타낸 것이다. 기준선에서부터 끝점까지의 변화(LOCF) : LS 평균 변화(SE)는 위약 그룹의 경우에는 -2.5(0.69)이고 메만틴 그룹의 경우에는 0.9(0.67)이다 ; P 수치 < 0.001.

<18>

도 2 는 도네페질 단독과 비교하여 메만틴/도네페질 복합 치료의 우수한 유효성을 입증하는 일일 기능(daily function)의 알츠하이머병 협동 연구-일상 생활의 활동 조사 목록(Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL) 측정을 나타낸 것이다. 기준선에서부터 끝점까지의 변화(LOCF) : LS 평균 변화(SE)는 위약 그룹의 경우에는 -3.4(0.51)이고 메만틴 그룹의 경우에는 -2.0(0.50)이다 ; P 수치 < 0.028.

<19>

도 3 은 도네페질 단독과 비교하여 메만틴/도네페질 복합 치료의 우수한 유효성을 입증하는 임상가와 의 인터뷰를 토대로 한 인상의 변화-플러스(Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus, CIBIC-플러스)의 총괄적인 평가를 나타낸 것이다. 기준선에서부터 끝점까지의 변화(LOCF) : LS 평균(SD)은 위약 그룹의 경우에는 4.7(1.05)이고 메만틴 그룹의 경우에는 4.4(1.05)이다 ; P 수치 < 0.027.

<20>

발명의 요약

<21>

본 발명은 포유동물에서 중추신경계(CNS) 장애와 관련된 치매 발병을 치료하고, 예방하고, 정지시키며 지연시키고/시키거나 치매 발생의 위험을 감소시키는데 유용한 신규한 복합 약물을 제공한다.

다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 목적에 효과적인 유효량의 1-아미노시클로헥산 유도체와 아세틸콜린에스테라제 저해제(AChEI)를 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기한 것 중 하나 또는 그 이상을 실행하기 위한 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 복합 치료에 유용한 1-아미노시클로헥산 유도체는 메만틴 또는 네라맥산이고, AChEI 는 갈란타민, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 후페르진 A, 자나페질(zanapezil), 간스티그민(ganstigmine), 펜세린, 펜에틸노르심세린(phenethylnorcymsersine, PENC), 심세린(cymserine), 티아심세린(thiacymserine), SPH 1371(갈란타민 플러스), ER 127528, RS 1259 또는 F3796 이다. 바람직하게 포유동물은 인체이며, CNS 장애는 알츠하이머병(AD), 대뇌혈관 질환(VaD) 또는 다운증후군이다.

<22>

좀더 특징적인 실시형태에서, 본 발명은 인식 장애 또는 치매를 지연시키고, 또는 다른 인식 감퇴나 또는 인식 장애의 위험을 감소시키며, 또는 치매로 인한 인식 감퇴나 또는 인식 장애를 정지시키고, 또는 전환시키거나 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

<23>

따라서, 본 발명의 하나의 목적은 인식 장애 또는 AD 의 임상적 징후를 아직은 나타내지 않았지만 AD 발생의 위험이 있는(예를 들어, 아포리포단백질 E 이소형에서 동형접합 또는 이형접합의 돌연변이체에서 기인함 ; 또는 genetic screening 및 clinical analysis described in Goate, 1991, Nature,

349:704-706 참조하라) 인체 피실험자, 또는 경미한 인식 장애의 징후를 이미 나타냈거나 상기 장애의 위험에 처한 개체(예를 들어, 하기의 실시예 2 에 기재된 바와 같이 β -아밀로이드 펩티드[β AP]의 상승된 수치를 갖는 개체 ; 본원에 인용된 참고문헌을 또한 참조하라)에게 상기-기재한 복합 제제(combination)를 투여하는 것이다. 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 를 포함하는 복합 제제를 제공함으로써, 본 발명은 상기 개체에서 AD 발생의 위험을 감소시키거나 또는 AD 발병을 지연시키는 조성물 및 방법을 제공한다. 게다가, 본원에 기재된 바와 같이, 상기 복합 치료는 치료 기간 동안에 적어도 하나의 마커(marker) 또는 방법에 의해 측정된 바와 같이 다른 인식 장애 감퇴 및 가역적 인식 감퇴 속도를 정지시키거나 또는 감소시킬 것이다.

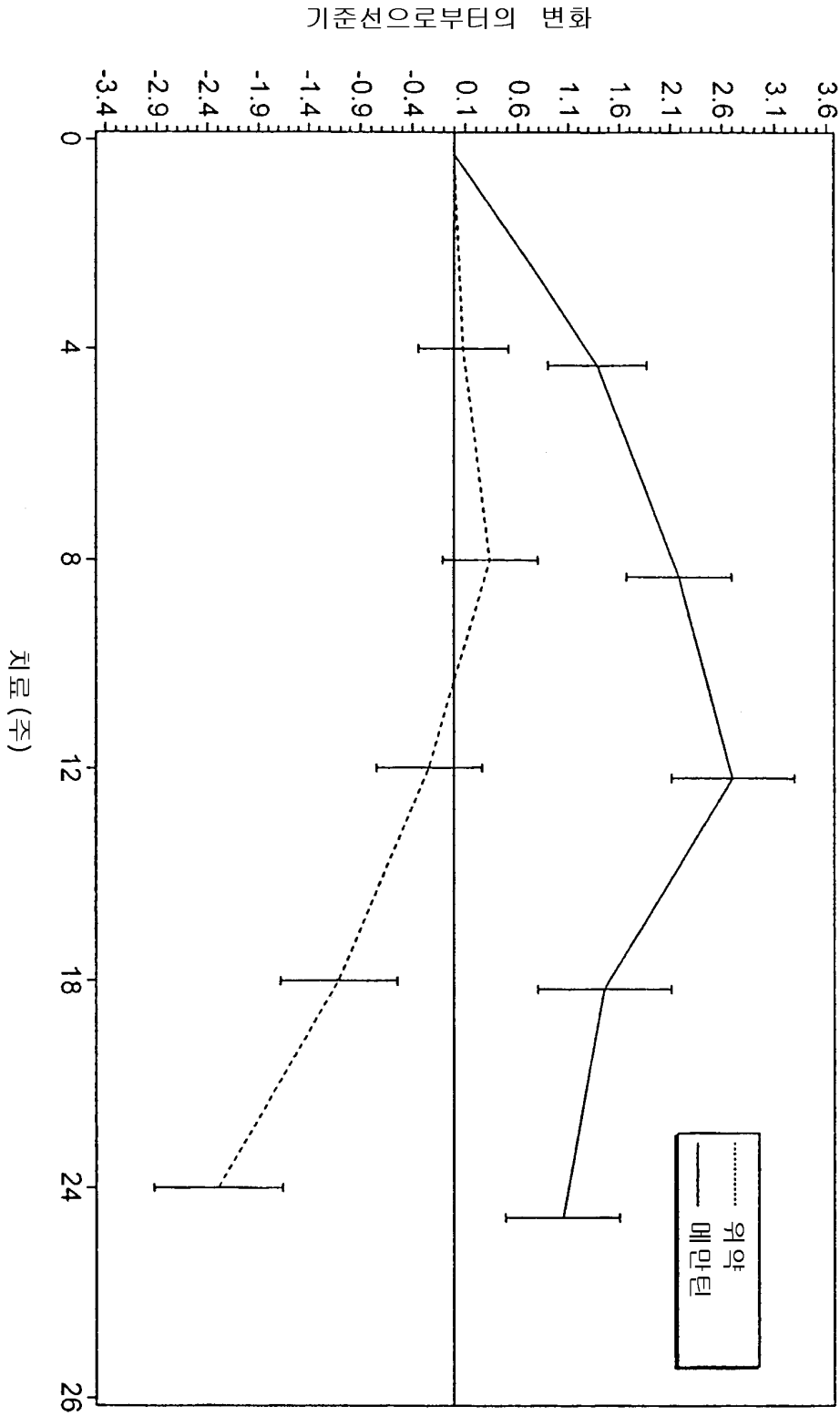
<24> 본 발명의 다른 목적은 인식 장애의 임상적 징후를 이미 갖고 있거나 임상적으로 AD 가 나타난 사람에게 상기 언급한 복합 치료를 제공하는 것이다. 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 의 투여를 포함하는 복합 치료를 제공함으로써, 본 발명은 상기 사람에게서 AD 의 진행을 정지시키거나 또는 늦추며, 치료기간 동안에 상기 사람에게서 AD 의 적어도 하나의 마커 또는 징후에서의 감퇴를 전환시키기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 상기 증상 또는 마커(표지)의 예로는 환자의 ADL, SIB 또는 CIBIC 스코어가 있다.

<25> 본원에 기재된 바와 같이, 바람직하게, 1-아미노시클로헥산 유도체 및 AChEI 를 공동으로 투여하고, 가장 바람직하게는 동시에, 및 더욱 바람직하게는 하나의 조성물 형태로 투여한다. 바람직하게, 이러한 약물은 치료학적으로 유효한 투여량으로 투여되고, 이 투여량의 범위는 각각의 약물에 대하여 1-200 mg/일이다. 가장 바람직하게, AChEI 는 1-40 mg/일, 특히 5-24 mg/일로 투여될 것이다. 가장 바람직하게, 1-아미노시클로헥산 유도체는 5-60 mg/일, 특히 10-40 mg/일로 투여될 것이다.

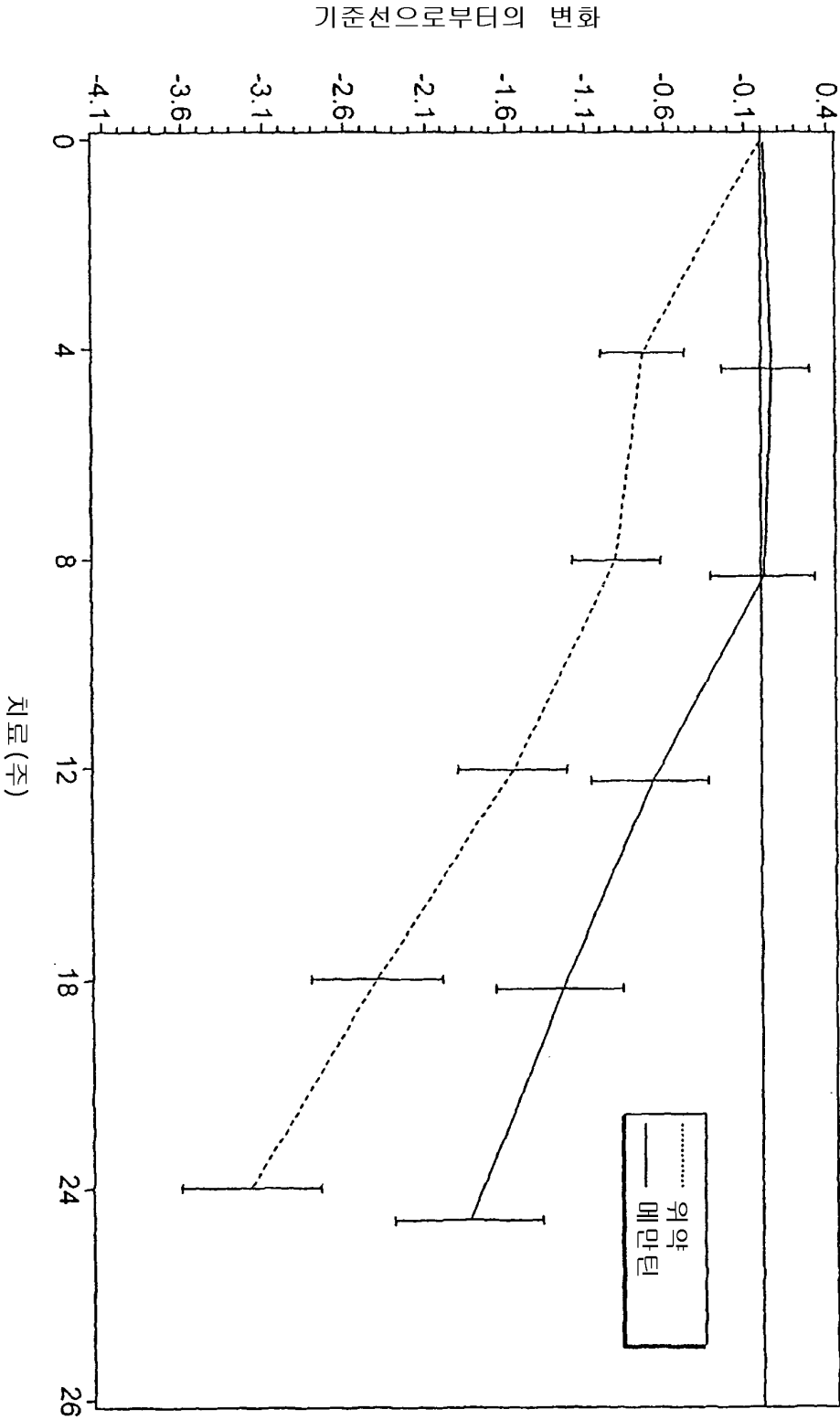
<26> 본원에서 본 발명은 또한 1-아미노시클로헥산 유도체와 AChEI 뿐만 아니라 선택적으로 적어도 하나의 담체 또는 부형제(약학적으로 용인가능한)의 치료학적 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또한 본 발명은 각각의 유효성분과 약학적으로 용인가능한 담체 또는 부형제를 혼합함을 포함하는 상기 조성물의 제조방법을 제공한다. 본 발명은 또한 1-아미노시클로헥산 유도체를 제 1 투여량으로 포함하는 제 1 조성물(first composition) 및 AChEI 를 제 2 투여량으로 포함하는 제 2 조성물(second composition)을 포함하는 키트를 제공하며, 상기 투여량은 CNS 장애와 관련된 치매를 치료하는데 치료학적으로 유효한 복합 제제 내에 포함되어 있다. 바람직한 실시형태에서, 하나 또는 다른 유효성분 또는 이 둘 다의 양은 최적이하(suboptimal)이거나 또는 역치하(subthreshold)이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 각 성분의 양은 두 가지의 유효성분을 공동으로 투여했을 때, 적어도 하나의 징후 또는 마커의 전환을 야기하는데 충분하다.

도면

도면1



도면2



도면3

