



등록특허 10-2166229



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월15일

(11) 등록번호 10-2166229

(24) 등록일자 2020년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/198 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7005483(분할)

(22) 출원일자(국제) 2011년11월04일

심사청구일자 2019년03월27일

(85) 번역문제출일자 2019년02월25일

(65) 공개번호 10-2019-0025734

(43) 공개일자 2019년03월11일

(62) 원출원 특허 10-2013-7014385

원출원일자(국제) 2011년11월04일

심사청구일자 2016년11월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/059466

(87) 국제공개번호 WO 2012/061787

국제공개일자 2012년05월10일

(30) 우선권주장

PCT/US2010/055681 2010년11월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20060178379 A1\*

US20050261289 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

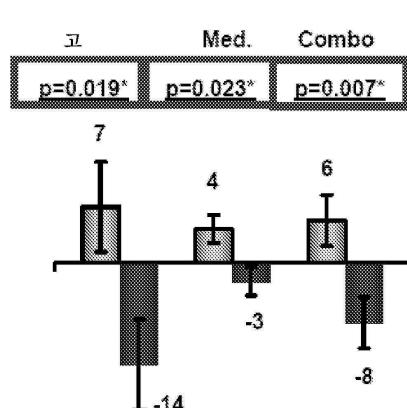
전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 관희찬

(54) 발명의 명칭 인지 및 운동 기능 증진제로서의 A2a 길항제

**(57) 요 약**

유효량의 아데노신 2a 길항제를 투여함으로써 파킨슨병을 앓는 환자에게서 인지 및 운동 기능 증진을 유발하기 위한 방법이 기술된다. 아데노신 2a 길항제는 경우에 따라 레보도파와 같은 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 병용 투여될 수 있다.

**대 표 도 - 도1**

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 25/16* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 및 치료 유효량의 도파민 전구체를 유효성분으로 포함하는, 파킨슨병을 갖는 환자의 시각적 자극에 대한 반응 시간을 개선하는 데 사용하기 위한 제약 조성물이며;

도파민 전구체는 레보도파 또는 레보도파 유도체를 포함하고, 여기서 레보도파 유도체는 레보도파 메틸 에스테르, L-메타-티로신, 레보도파 에틸 에스테르 및 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드는 치료 유효량의 도파민 전구체와 조합하여 투여되는 것이고,

4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드의 치료 유효량은 20 mg 1일 2회(bid)로 투여되는 양인, 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 데히드로에피안드로스테론 및 데히드로에피안드로스테론-술페이트 중 하나 이상의 동시 투여와 함께 사용하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 인간인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 치료 유효량의 도파민 수용체 효능제와 조합하여 사용되며, 여기서 도파민 수용체 효능제는 아포모르핀, 프라미택솔, 브로모크립틴, 카베골린, 로피니롤, 로티고틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 개시내용은 파킨슨병과 같은 신경변성 질환과 관련된 증상의 치료를 위한 방법 및 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드와 그것의 제약학상 허용되는 염 및 파킨슨병과 다른 관련 질환의 치료에 있어서 이들의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

파킨슨병은 일반적으로 50세가 넘은 사람에게 발생하는 불구의, 진행성 병이다. 파킨슨병의 발생 빈도는 연령에 따라 증가하며 질환에 걸릴 사람의 누적 평생 위험도는 대략 40분의 1이다. 파킨슨병은 주로 사지의 확연한 멀림, 운동둔화, 경직 및 체위 변화를 포함하는 그 운동 증상으로 정의되나, 환자의 삶의 질에 매우 영향을 미칠 수 있는 중요한 행동 변화도 있다 (문헌[Jankovic, 2008, J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 368-376]). 파킨슨병의 비운동 증상은 수면 장애, 우울증, 불안감, 정신병 및 인지 감퇴를 포함한다. 파킨슨병 환자는 뇌에서 신경 전달 물질 도파민이 부족하다. 흑질의 변성과 흑질선조체로의 후속적인 파괴는 운동 증상과 연관되어 있으며, 기저핵에서의 도파민 손실은 선조체흑질 영역에서의 변성과 함께 인지 감퇴 및 다른 비운동 증상과 관련되어 있다. 몇몇의 다른 신경 전달 물질계 역시 전두엽에서 파괴되어 파킨슨병에서 기술되는 전체적인 범위의 인지 장애에 기여하는 것이 가능하다.

[0003]

도파민의 직접적인 전구체인 레보도파(levodopa) (L-도파 또는 L-3,4-디히드록시페닐알라닌)는 파킨슨병의 치료에 가장 흔하게 처방되는 약이다. 레보도파의 생체이용률은 능동수송 경로의 포화 때문에 용량 의존적이다.

최적의 치료 활성을 얻기 위해 레보도파의 혈장 레벨(level)은 각 환자에 대하여 신중하게 적정되어야 한다. 레보도파의 농도가 혈장에서 (그리고 결과적으로 뇌에서) 너무 낮으면 환자는 파킨슨병 증상(예를 들어, 경직, 멀림, 및 운동둔화)이 되돌아오는 것을 경험할 수 있다. 한편, 혈장 약물 레벨이 너무 높은 경우 운동 요동(fluctuation)이 중요한 부작용이 될 수 있다. 제어되지 않는 혈장 레보도파 레벨 요동은 "개시-종료(on-off)"요동(운동이상증)의 발생에 크게 기여할 수 있다.

[0004] 또한, 레보도파는 말초조직에서 L-방향족 아미노산 탈카르복시화 효소 (AADC)에 의해 도파민으로 빠르게 탈카르복시화된다. 레보도파의 장 대사가 약물의 초회 통과 손실의 주요한 근원이며, 투여된 용량의 오직 1 %만이 뇌 혈관 장벽을 통하여 수송될 수 있다. 이러한 이유로, 레보도파는 보통 그 말초 탈카르복시화를 억제하기 위해 고안된 카르비도파 또는 벤세라지드와 같은 약물과 함께 투여된다. 카르비도파 및 벤세라지드 그 자체는 의미 있는 정도로 뇌혈관 장벽을 투과하지 않고, 그래서 뇌에서 요구되는 레보도파의 도파민으로의 전환을 억제하지 않는다.

[0005] 파킨슨병 및 관련 질환(그러한 신경변성 질환과 관련된 증상을 포함)을 가지는 환자 치료의 새로운 치료법에 대한 욕구가 계속해서 남아있다. 특히, 50 % 초과(>50 %)의 파킨슨 환자에 영향을 미칠 수 있는 비운동 증상의 치료는 이제 꽤 충족되지 않는 의료 욕구의 분야로 점차 인식된다. 본 개시내용은 이러한 욕구를 만족시킨다.

### 발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 A2a 길항제인 화합물, 그 화합물을 포함하는 조성물 및 아데노신 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료 및/또는 예방에서의 경우를 포함하여, 그 화합물을 이용하는 방법을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 신경 변성 질환과 관련된 증상을, A2a 길항제를 경우에 따라 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트(agonist)와 병용 투여함으로써 치료하는 방법 및 조성물을 제공한다.

[0007] 따라서 한 측면에서, 본 개시내용은 억제에 효율적인 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 유효량을 아데노신 수용체에 접촉하는 것을 포함하는 아데노신 수용체의 억제 방법을 제공한다. 그 방법은 시험관 내 또는 생체 내에서 실시할 수 있으며 아데노신 수용체와 관련된 질환의 치료 및/또는 예방으로의 치료적 접근으로써 이용될 수 있다.

[0008] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자의 신경변성 질환과 관련된 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 방법은 환자에게 치료 유효량의 하나 이상의 A2a 길항제와 치료 유효량의 도파민 전구체 또는 치료 유효량의 도파민 수용체 아고니스트를 동시에 투여하는 것을 포함한다. A2a 길항제는 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드일 수 있고, 도파민 전구체는 레보도파일 수 있으며 도파민 수용체 아고니스트는 아포모르핀, 프라미牝솔, 브로모크립틴, 카베골린, 로피니롤 또는 로티고틴일 수 있다.

[0009] 본 개시내용은 또한 신경변성 질환과 관련된 증상의 치료를 위한 제약 조성물 및 신경변성 질환과 관련된 증상의 치료에 이용되는 조성물에 관한 것이다. 조성물은 치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드와 치료 유효량의 도파민 전구체 또는 치료 유효량의 도파민 수용체 아고니스트를 포함한다.

[0010] 본 개시내용은 또한 그 조성물이 치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드와 치료 유효량의 도파민 전구체 또는 치료 유효량의 도파민 수용체 아고니스트를 포함하는, 신경변성 질환과 관련된 증상의 치료용 약제 제조에서의 조성물 용도에 관한 것이다.

[0011] 본 개시내용은 또한 그 조성물이 치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드와 치료 유효량의 도파민 전구체 또는 치료 유효량의 도파민 수용체 아고니스트를 포함하는, 신경변성 질환과 관련된 증상의 치료를 위한 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0012] 파킨슨병과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법 역시 제공되는데, 여기서 그 하나 이상의 증상은 인지 장해 또는 감퇴, 멀림, 근육 강직, 관절 강직, 경련, 근육 조절 저하, 움직임 장애, 팔의 경직, 다리의 경직, 감소된 보행성 활동 및 움직임 협응과 같은 운동 증상 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 그 방법은 치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드를 경우에 따라 레보도파와 같은 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 병용하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 파킨슨 증상과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법이 또한 제공되며, 그 하나 이상의 증상은 인지 장해

또는 감퇴, 떨림, 근육 강직, 관절 강직, 경련, 근육 조절 저하, 움직임 장애, 동측 선회운동, 팔의 경직, 다리의 경직, 감소된 보행성 활동 및 움직임 협응과 같은 운동 증상 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 그 방법은 치료 유효량의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드를 경우에 따라 레보도파와 같은 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 병용하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 반응/비반응(Go/No-Go) 검사 반응 시간에 대해 위약(밝은색 막대)과 비교하여 A2a 길항제(어두운색 막대)의 효과를 도시하며 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드로 치료한 환자의 경우에 실수가 더 적고 반응 시간이 더 빠르다는 것을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 본 발명의 다양한 실시태양의 기술은 도시의 목적으로 나타낸 것이며 총 망라한 것이거나 개시된 형태로 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 관련 분야의 지식을 가진 자는 실시태양의 교시를 고려하여 많은 수정과 변형이 가능함을 알 수 있다.

- [0016] 달리 언급되지 않는다면, 명세서 및 청구항을 포함하여 이 출원에서 사용되는 하기의 용어는 이하에 주어진 정의를 가진다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용될 때, 단수형의 "하나의(a)", "한(an)" 및 "그(the)"는 문맥상 분명하게 다르게 지시하지 않는다면 복수의 지시 대상을 포함한다는 것을 염두에 두어야 한다. 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg (1992) "Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed." Vols. A and B, Plenum Press, New York]을 포함하는 참고서에서 찾을 수 있다. 본 개시내용의 실시는 다르게 지시되지 않는다면, 질량 분광학, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 종래의 방법을 이용할 것이며 이 모두는 당업자의 기술 내에 있다.

- [0017] "제약학상 허용되는 산부가염"이라는 용어는 염산, 질산, 황산, 인산, 구연산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄-솔폰산, p-톨루엔솔폰산 등과 같은 무기 및 유기산의 염을 포함한다.

- [0018] "제약학상 허용되는 비히클(vehicle)"이라는 용어는 본 개시내용의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 캐리어(carrier)를 가리킨다.

- [0019] "보호기"라는 용어는 분자의 반응성 작용기에 부착했을 때, 작용기의 반응성을 차단, 감소 또는 예방하는 원자 단을 가리킨다. 통상적으로, 보호기는 합성의 과정 중 원하는 때에 선택적으로 제거할 수 있다. 보호기의 예는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY]과 문헌[Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾을 수 있다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐("CBZ"), tert-부톡시카르보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄솔포닐("SES"), 트리틸 및 치환된 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐("NVOC") 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 대표적인 히드록시 보호기는 그 히드록시기가 아실화(예를 들어, 메틸 및 에틸 에스테르, 아세테이트 또는 프로피오네이트기 또는 글리콜 에스테르) 또는 알킬 에테르, 테트라히드로파라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 (예를 들어, TMS 또는 TIPPS 기) 및 알릴 에테르 뿐만 아니라 벤질 및 트리틸 에테르와 같이 알킬화되는 것을 포함하나 이에 국한되지 않는다.

- [0020] 여기서 사용될 때, "피검자" 및 "환자"라는 용어는 교대해서 사용되며, 각각은 포유동물과 포유류가 아닌 동물을 아우른다. 포유동물의 예는 다음의 포유류강의 임의의 구성원을 포함하나 이에 국한되지 않는다: 인간, 침팬지와 같은 인간이 아닌 영장류 및 다른 유인원 및 원숭이종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 경작용 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축; 래트, 마우스 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험용 동물 등. 포유동물이 아닌 것의 예는 조류, 어류 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. "피검자" 및 "환자"라는 용어는 특정 연령 또는 성별을 의미하지 않는다.

- [0021] 여기서 사용될 때, "치료하다(treat)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 교대해서 사용되며 (i) 질환의 발병의 연기 및/또는 발병할 것이거나 발병할 것으로 예상되는 그러한 증상의 중증도의 감소 또는 (ii) 존재하는 증상을 개선, 부가적인 증상을 예방 및 증상의 근본적인 대사적 원인을 개선 또는 예방하는 것을 가리킨다. 치료

는 예방적 (질환의 시작을 예방하거나 미루는 것 또는 그것의 임상적 또는 준임상적 증상의 발현을 예방하는 것)이거나 질환의 발현 이후에 증상의 치료적 억제 또는 경감일 수 있다.

[0022] 도파민 (D2) 수용체는 아데노신 2a (A2a) 수용체와 선조체 및 시상에서 공존한다. 내인성 아데노신에 의한 A2a 수용체의 활성화는 D2 수용체의 활성의 저하 조절 및 운동 기능의 감소를 야기한다. A2a 수용체 길항제는 이러한 저하 조절을 예방함으로써 D2 수용체에 대한 도파민의 활성을 증진시키고 운동 기능을 촉진한다.

[0023] 아데노신 길항제는 또한 중추신경계 (CNS)의 활성을 자극하며 인지 증진제로서 유효함이 판명되었다. 문헌 [Shen & Chen, 2009, Current Neuropharmacology 7 195-206]. 선택적 A2a 길항제는 예를 들어 알츠하이머병에서처럼 치매의 다양한 형태의 치료에서 치료 능력을 가지며 신경보호제로서 유용하다.

[0024] 본 개시내용의 화합물은 A2a 수용체의 활성을 억제 또는 감소하기 위해 사용될 수 있다. 본 문맥에서, A2a 수용체의 활성의 억제 및 감소는 세포 또는 폐검자가 시험 화합물로 치료되지 않은 대조 실험에 대하여 측정된 활성이 더 낮은 수준인 것을 가리킨다. 구체적 측면에서, 측정된 활성의 억제 또는 감소는 10 % 이상의 감소 또는 억제이다. 당업자는 적어도 20 %, 50 %, 75 %, 90 % 또는 100 %, 또는 그 사이의 임의의 수의 측정된 활성의 감소 또는 억제가 특정 적용에서 바람직할 수 있다는 것을 알 것이다.

[0025] 본 개시내용은 신경변성 질환과 관련된 증상을 치료 또는 경감하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 신경변성 질환은 도파민-생성 신경과 같은 신경의 임의의 변성, 병변, 손상, 악화 또는 허탈을 일으키는 임의의 질환, 장애, 상태, 질병 또는 병일 수 있다. 신경변성 질환은 파킨슨병(PD), 알츠하이머병(AD), 루이소체 변이 알츠하이머병, 근위축성 측상 경화증, 치매, 다계통 위축증, 신경 핵내 봉입 질환 및 투렛 증후군(tourette syndrome) 중 임의의 것일 수 있다. 본 개시내용의 특정 측면에서 상기 질환은 파킨슨병이다.

[0026] 신경변성 질환의 증상을 치료함에 의해서는, 신경변성 질환과 관련된 증상을 경감, 완화, 치료, 치유, 감소 또는 개선하는 임의의 방식을 의미하는 것으로 의도된 것이며 증상의 전적인 또는 완전한 소멸로 한정되어서는 안 된다. 본 개시내용의 목적에 대해서 증상들은 일반적으로 신경변성 질환과 관련된 것들이며 인지 장해 또는 감퇴, 멀림, 근육 강직, 관절 강직, 경련, 근육 조절 저하, 움직임 장애, 동측 선회운동, 팔의 경직, 다리의 경직, 감소된 보행성 활동, 움직임 협응 또는 이러한 증상들의 조합을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법 및 제약 조성물의 용도는 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드가 레보도파 유도의 보행성 활동을 상당히 개선시킨다는 사실을 뒷받침한다.

[0027] 본 개시내용의 한 측면에서, 본 개시내용의 방법 및 제약 조성물은 파킨슨병을 앓는 환자에서의 인지의 증진을 위해 A2a 길항제를 포함한다. A2a 길항제는 예를 들어, 플로르(Flohr) 외의 미국 특허 제7,368,446호에 개시된 바와 같이 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드와 같은 당해 분야에 알려진 임의의 것일 수 있다.

[0028] 본 개시내용의 목적을 위해 사용되는 도파민 전구체는 다양한 측면에서 L-3,4-디히드록시페닐알라닌, L-도파로도 흔히 알려진 레보도파 또는 그것의 임의의 유도체일 수 있다. 그러한 레보도파 유도체는 레보도파 메틸 에스테르 (LDME, 미국 특허 제4,826,875호에 기술됨), 또는 L-메타-티로신 (미국 특허 제3,838,008호에 기술됨), 레보도파 에틸 에스테르 (LDEE, 미국 특허 제6,696,600호에 기술됨) 또는 이들의 염을 포함한다. 레보도파 유도체염은 이하를 포함하나 이에 국한되지 않는다: 푸마레이트염, 푸마레이트 이수화물염, 히드로클로라이드염, 히드로브로마이드염, 니트레이트염, 퍼클로레이트염, 포스페이트염, 술페이트염, 포르메이트염, 아세테이트염, 아코나이트(aconite)염, 아스코르베이트염, 벤조ulfone이트염, 벤조에이트염, 시나메이트염, 시트레이트염, 엠보네이트염, 에난테이트염, 푸마레이트염, 글루타메이트염, 글리콜레이트염, 락테이트염, 말레이트염, 말로네이트염, 만델레이트염, 메탄 술포네이트염, 미리스테이트염, 옥타노에이트염, 프탈레이트염, 살리실레이트염, 소르베이트염, 스테아레이트염, 숙시네이트염, 숙시네이트 이수화물염, 타르트레이트염 등. 이러한 염은 당해 분야에 알려진 절차에 따라 얻어질 수 있다.

[0029] 본 개시내용의 목적을 위해 사용되는 도파민 수용체 아고니스트는 다양한 측면에서 아포모르핀, 프라미페솔, 브로모크립틴, 카베골린, 로피니롤 또는 로티고틴, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0030] A2a 길항제는 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 동시에 투여될 수 있다. 동시 투여란, 신경변성 상태와 관련된 증상의 도파민 전구체 유도 치료의 상승작용을 가능하게 하는 임의의 투여 형태가 사용될 수 있는 것으로 의도되었다. 이러한 동시 투여는 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 및/또는 도파민 전구체가 제약 조성물 내에서 관련되어 있는 것과 같이 함께, 또는 별도로 투여되는 임의의 투여 형태를 포함할 수 있다. A2a 길항제와 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아

고니스트의 별도 투여는 이러한 화합물 각각 또는 이러한 화합물의 조합이 혈액 순환으로 들어가서, 혈액뇌장벽을 통과하고 뇌에 그것의/그것들의 작용을 발휘할 수 있게 하는 시간 프레임 내에서 바람직하게 수행되며 그곳에서 한 화합물의 작용은 다른 화합물(들)의 작용을 상승시킨다. 데히드로에피안드로스테론 및 데히드로에피안드로스테론-술페이트 중 하나 이상과 치료 유효량의 도파민 전구체의 동시 투여는 종래 기술에서 알려진 임의의 투여 경로로 수행될 수 있으며, 정맥내, 피하, 피내, 경피, 복강내, 경구, 비경구, 직장, 협측, 설하 및 국소 투여를 포함하나 이에 국한되지 않는다.

#### [0031] 용도 및 투여

A2a 길항제 및 그것의 제약학상 허용되는 염은, 경우에 따라 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 함께 약제로서, 예를 들어 제약학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 제약학적 제제는 경구로, 예를 들어, 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐제, 용액제, 에멀젼제 또는 혼탁액제의 형태로 투여될 수 있다. 그러나 투여는 직장으로 예를 들어, 좌제의 형태로, 비경구로 예를 들어, 주사 용액의 형태로도 이행될 수 있다.

치료에서 사용하기 위한 화합물은 제약학적 제제의 생산을 위해 제약학적 불활성의, 무기 또는 유기 캐리어와 함께 가공처리될 수 있다. 젖당, 옥수수 전분 또는 그것의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그 염 등이 예를 들어 정제, 코팅 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐제에 대한 그러한 캐리어로써 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐제에 대한 적절한 캐리어는 예를 들어, 식물성유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 활성물질의 성질에 따라, 연질 젤라틴 캡슐제의 경우에서 캐리어는 요구될 수도 있고 요구되지 않을 수도 있다. 용액제 및 시럽제의 생산을 위한 적절한 캐리어는 예를 들어, 물, 폴리올, 글리세롤, 식물성유 등이다. 좌제에 대한 적절한 캐리어는 예를 들어, 천연 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

더욱이, 제약학적 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 풍미제, 삼투압을 다양화하는 염, 완충액, 가리움제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이것은 여전히 다른 치료적으로 가치있는 물질도 함유할 수 있다.

화합물 또는 그것의 제약학상 허용되는 염 및 치료적으로 불활성인 캐리어를 함유하는 약제 역시 그 생산 과정이 그리하듯이 본 개시내용의 목적이며, 이는 하나 이상의 화합물 및/또는 제약학상 허용되는 산부가염 및, 원한다면 하나 이상의 다른 치료적으로 가치있는 물질을 하나 이상의 치료적으로 불활성인 캐리어와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함한다.

본 개시내용에 따라서 A2a 길항제 및 그 제약학상 허용되는 염인 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 분열증, 신경보호, 불안감, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 허혈, 발작, 물질남용, 수면 장애 및 인지 장애와 같은, 아데노신 수용체 길항 활성에 기초한 병의 조절 또는 예방에서 유용하다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 진정제, 근이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 및 심장보호제로서, 그리고 상응하는 약제의 생산에 대하여 유용할 수 있다.

특정 측면에서, 본 발명은 중추신경계의 장애 치료, 예를 들어 특정 우울 장애, 신경보호, 파킨슨병, 알츠하이머병, 수면 장애, 인지 장애 및 운동 장애의 치료 또는 예방에 관한 것이다.

투여량은 넓은 한도 내에서 다양화할 수 있으며 물론 각각의 특정 경우에서 개개인의 요건에 맞추어 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우에 성인 투여량은 A2a 길항제 화합물 또는 그것의 제약학상 허용되는 염의 상응하는 양을 하루에 약 0.01 mg 부터 약 1000 mg까지 다양화할 수 있다. 일일 투여량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있으며, 이에 덧붙여 상한은, 이것이 명시되어 있는 것으로 여겨질 때는 초과될 수도 있다.

#### [0039] 신경변성 질환에서의 인지 증진

본 개시내용의 한 측면에서, 피검자를 치료하는 방법이 제공되며 여기서 A2a 길항제, 또는 그것의 염 또는 용매 화합물은 치료에 필요한 충분한 시간동안 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트와 병용 투여된다.

[0041] 인지 증진은 손상된 영역 신경 기능의 변화가 행동 또는 행동 역량의 변화를 초래할 때 발생한다.

[0042] 신경변성 질환을 앓는 환자의 인지의 개선은 본 개시내용에 따르는 방법 및 조성물을 실시한 결과로서 예를 들어, 자세, 균형, 움켜쥔 또는 걸음걸이와 같은 환자의 운동 능력; 인지 능력; 언어; 및/또는 시력, 맛, 후각 및 고유 수용성 감각 개선을 포함하는 감각인식의 감각운동 및 반사 기능을 평가하는 기능/행동 검사를 이용하여 평가될 수 있다.

- [0043] 본 개시내용의 방법 및 조성물로 치료한 환자는 인지 증진 검사를 받을 수 있다. 인지 측정 시험의 예는 다음을 포함한다: 간이 정신병리 평가척도(Brief Psychiatric Rating Scale), 임상 전반적 인상척도(Clinical Global Impression), 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Symptoms Scale), 음성 증상 평가척도(Scale for Assessing Negative Symptoms), 조증 평가척도(Young Mania Rating Scale), 알츠하이머병 평가 척도의 인지 세부척도(Cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale), 임상의와의 인터뷰를 토대로 한 인상의 변화(Clinician's Interview Based Impression of Change), 간이 치매 평가 도구(Short Portable Mental Status Questionnaire), 폴스테인 간이 정신상태 검사(Folstein Mini-Mental Status Examination), 임상 치매 평가척도(Clinical Dementia Rating scale), 캠브리지 전산화 신경심리 검사(Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), 위스콘신 카드분류 검사(Wisconsin Card Sort Test), N-백 작업 기억 검사(N-back working memory test), 날씨 예측 확률 학습 시험(Weather prediction probabilistic learning test), 신경정신상태 평가를 위한 반복가능 전지(Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status) 또는 연속 수행검사 주의(Continuous Performance Test Vigilance).
- [0044] 경우에 따라, 뇌 활성을 또한 환자의 도파민 작용 상태를 제공하기 위해 기능적 자기공명영상 (fMRI), 또는 <sup>18</sup>F플루오로도파(fluorodopa)와 같은 방사성 의약품을 이용하는 PET 스캔 또는 파킨슨병에 대해 의도된 임의의 다른 시판 단일광자 단층촬영 (SPECT) 리간드와 같은 신경영상화 도구를 이용하여 동시에 평가될 수 있다.
- [0045] 연속 수행 검사가 다양한 형태에서 표준 임상 절차가 되었다. 일반적으로 말하면, 연속 수행 검사는 피검자가 반응하도록 지시하는 일련의 시각적 자극을 표시함으로써 피검자의 시각적 주의를 평가한다. 종종 "반응-비반응" 검사라고 불리는 통상적인 경우에서 자극은 두 가지 유형이다("반응" 및 "비반응" 자극); 피검자는 "반응" 자극에만 오직 반응하고 "비반응" 자극이 나타났을 때는 반응하지 않거나 "통과"하도록 지시받는다. 나타난 각각의 자극에 대해 수집된 자료는 자극의 종류; 피검자가 반응했는지 안했는지 여부; 및, 만일 그렇다면 반응하는 데 얼마나 걸렸는지로 구성된다. 연속 수행 검사는 1950년대부터 사용되었다.
- [0046] 본 개시내용의 조성물은 하나 이상의 절차에서 이용하기 위해 제공될 수 있다. 인지 장애 증상을 증진하는 데 사용되는 A2a 길항제 및 도파민 전구체 또는 도파민 수용체 아고니스트를 포함하는 제약 조성물로의 치료에 있어서, 본 개시내용의 조성물은 일 이상의 용량으로 사용되기 위해 키트로서 제공될 수 있다. 상기 키트는 사용에 앞서 더욱 희석될 수 있는 농축제(동결 건조된 조성물을 포함)로서의, 또는 그 바이알이 하나 이상의 투여량을 포함할 수 있고 사용 농도로 제공될 수 있는, 약제를 포함하는 조성물을 포함한다. 편리하게, 키트에서는 단일 투여량이 멀균 바이알에서 제공될 수 있어서 의사가 바이알을 바로 사용할 수 있게 하고, 여기서 이 바이알은 약제의 바람직한 양과 농도를 가질 것이다. 바이알이 즉시 사용을 위한 제제를 함유할 때, 대개 그 방법과 함께 사용하는 다른 시약은 필요하지 않을 것이다. 키트는 또한 단일 또는 다수 적용을 위한 경피 또는 경점막계의 형태일 수 있다. 대상 조성물은 그 대상 조성물이 인간의 인지 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것을 가리키는 표지를 포함하는 포장재에 포장될 수 있다.
- [0047] **실시예**
- [0048] 이하는 본 개시내용을 수행하기 위한 특정 실시태양의 실시예이다. 단지 도시의 목적으로 실시예를 제공하였으며 어떠한 방식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하도록 의도한 것이 아니다. 사용된 숫자 (예를 들어, 양, 온도 등)에 관하여 정확도를 확실히 하고자 노력하였으나, 일부 실험상 오류 및 편차는 물론 허용되어야 한다.
- [0049] **실시예 1**
- [0050] **A2a 길항제 및 도파민 전구체의 조합을 이용한 파킨슨病 환자의 치료**
- [0051] A2a 길항제와 도파민 전구체 공동 투여의 인지 및 운동기능에 대한 영향을 평가하기 위한 이중맹검, 교차 연구에 파킨슨병 (PD) 환자가 참여하였다. 상기 A2a 길항제는 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드였고 상기 도파민 전구체는 레보도파였다.
- [0052] 환자에게 무작위로 1주일의 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 및 레보도파, 1주일의 제거 (오직 레보도파만), 이후 1주일의 위약 플러스 레보도파 또는 그 역순을 할당하였다. 최적의 레보도파 용량은 각각의 환자에 대하여 표준 임상시험 지침(normal clinical practice)에 따라 설정하였다. 활성 약물을 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 60 mg 1일 2회(bid) (N=14) 또는 20 mg 1일 2회 (N=12)로 투여하였다. 각 치료 주간의 끝에 참가자들은 레보도파의 밤새 회수 이후 그리고 다시 레보도파의 최적에 준하는 수준의 정맥내 (IV) 주입

이후 운동 평가, 연속 수행 검사 (CPT), 반응/비반응(GNG) 검사 및 2-백(2-Back) 검사를 완료하였다.

[0053] 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 및 레보도파로 치료한 환자는 정확도의 감소없이 ( $p > 0.25$ ) 더 빠른 GNG 반응 시간 (60 mg 1일 2회:  $p < 0.01$ ; 20 mg 1일 2회:  $p = 0.05$ )을 보였다 (도 1). 도 1은 L-도파 치료 전으로부터 후까지의 반응 시간 (mS)의 평균 변화를 보여 준다 ( $\pm$ SE). 피검자는 단일 대문자가 숫자 "5"와 군데군데 섞인 채 한 번에 하나씩 나타나는 동안 시각적 표시를 관찰하였다. 참가자는 모든 문자 발생시에 표적 반응 버튼을 누르지만 (즉, "반응" 반응) 숫자 5에 대하여는 반응을 주지 않도록 (즉, "비반응" 반응) 지시받았다. 표적 빈도는 두 수준의 표적 빈도 (83 % 문자: 17 % "5"; 50 % 문자: 50 % "5")로 블럭화된(blocked) 방식으로 조작하였다.

[0054] 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 및 레보도파의 용량은 2-백 또는 CPT 검사에 의미 있는 영향이 없었다 (모든  $p$ 값  $> 0.05$ ). 참가자는 위약에 비하여 레보도파 전후에 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 60 mg 1일 2회로 더 적은 졸음을 보고하였으나 ( $p < 0.05$ ), 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르 폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 20 mg 1일 2회로는 의미 있는 차이가 없었다 ( $p > 0.05$ ). 레보도파 전후에 4-히드록시-4-메틸-피페리딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 60 mg 1일 2회는 누르는 속도(tapping speed)에 대해서는 의미 있는 운동 이점이 있고 ( $p \leq 0.05$ ) 4-히드록시-4-메틸-피페리 딘-1-카르복실산-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 60 mg 1일 2회와 레보도파는 UPDRS의 빠르게 교대하는 손 움직임 항목에 의미 있는 영향이 있다 ( $p = 0.03$ ).

[0055] 이러한 결과는 PD에서의 움직임 및 인지에 대한 A2a 길항제 및 레보도파 사이의 이로운 상호작용에 대한 용량 반응 곡선과 일치한다. 따라서, A2a 길항제 및 도파민 전구체는 신경변성 질환을 앓는 환자에게서 인지 및 운동 기능을 증진하기 위해 사용될 수 있다.

[0056] 관련 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 여기 기술된 방법 및 적용에 대해 다른 적절한 수정 및 각색이 적절하고, 발명 및 그것의 임의의 실시태양 범위로부터 멀어지지 않고도 이루어질 수 있다는 것이 쉽게 분명할 것이다. 본 발명이 특정 실시태양과 연관되어 기술되었어도 개진된 특정 형태로 발명을 제한하려는 의도가 아 니며, 오히려 다음 청구항에 의해 정의된 대로의 발명의 취지 및 범주 내에 포함될 수 있는 그러한 변경, 수정 및 등가물을 포괄하기 위한 의도이다.

[0057] 명세서 본문 내에 인용된 모든 참고문헌, 간행된 특허 및 특허 출원은 모든 목적에 대해 그 전체로서 여기서 참 고문헌으로 삽입되었다.

## 도면

### 도면1

