



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0031149
(43) 공개일자 2024년03월07일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4015 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/4015 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-0114561
(22) 출원일자 2023년08월30일
심사청구일자 2023년08월30일</p> <p>(30) 우선권주장
1020220110030 2022년08월31일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)</p> <p>(72) 발명자
심재호
서울특별시 서대문구 증가로20길 68-5, 402호 (북가좌동)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 무한</p> |
|---|--|

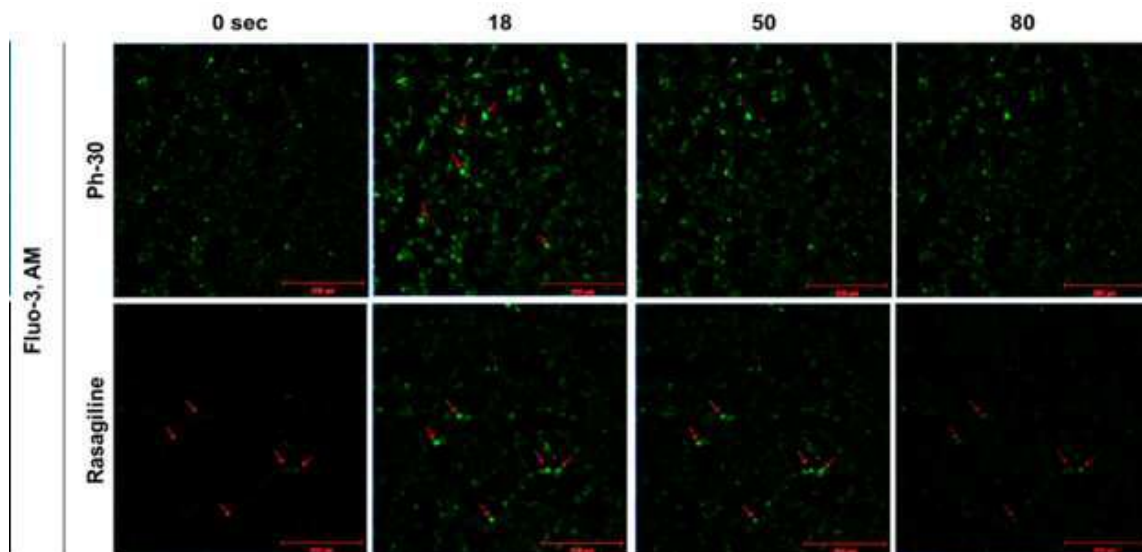
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 유기 키랄 촉매 화합물을 이용한 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법 및 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선, 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 MAO-B, MSTN 억제 효능을 가지고 D1-mC1u5를 타겟으로 하며, 근감소증을 비롯한 근육질환, 우울증을 비롯한 정신질환, 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 신경질환 등의 예방, 개선, 또는 치료에 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345341448
과제번호	2021R1A6A3A01087948
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	키랄성 유기촉매 합성기술 기반 파킨슨병 제어 비천연 아미노산 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2021.09.01 ~ 2022.08.31

명세서

청구범위

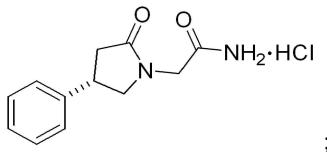
청구항 1

하기 [화학식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염;

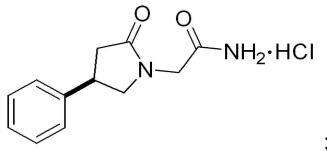
하기 [화학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염;

하기 [화학식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물;

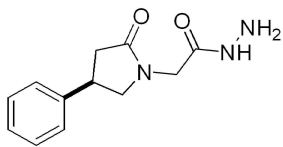
[화학식 1a]



[화학식 1b]



[화학식 1c]

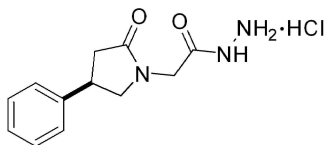


청구항 2

제1항에 있어서,

하기 [화학식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 [화학식 1d]로 표시되는 염인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[화학식 1d]



청구항 3

제1항에 있어서,

상기 근육질환은 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy),

근무력증, 악액질(cachexia), 경직성 척추 증후군(rigid spinesyndrome), 근위축성 측삭경화증(루게릭병, amyotrophic lateral sclerosis), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 근육 감소증(sarcopenia), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 정신질환은 우울증(depression), 조증(mania), 양극성장애(bipolar disorder), 정신분열증(schizophrenia), 섬망(delirium), 공황장애(panic disorder), 주의력 결핍 장애(Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), 인지장애(cognitive disorder), 불안장애(anxiety disorder), 외상 후 스트레스 장애(Post-traumatic Stress Disorder, PTSD), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

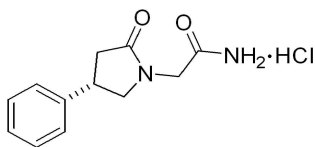
상기 퇴행성 신경질환은 알츠하이머병(alzheimer's disease), 파킨슨병(parkinson's disease), 헌팅턴병(huntington's disease), 피크병(pick's disease), 크로이츠펬트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 척수소뇌변성증(spino cerebellar degeneration), 척수소뇌 운동실조증(spino cerebellar ataxia), 프리드리히 운동실조증(Friedreich's ataxia), 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease), 근육긴장이상증(dystonia), 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy), 노인성 치매(senile dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 혈관성 치매(vascular dementia), 알코올성 치매(alcohol related dementia), 초로기 치매(pre-senile dementia), 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy), 다발성경화증(multiple sclerosis), 대뇌 아밀로이드 맥관병증(cerebral amyloid angiopathy), 전신성 아밀로이드병(systemic amyloidosis), 뚜렛 증후군(Tourette's disorder), 뇌졸중(stroke), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 약학적 조성물.

청구항 6

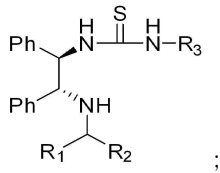
하기 단계를 포함하는 [화학식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법:

- (1) [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 3a]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 4a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (2) [화학식 4a]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (3) [화학식 5a]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- (4) [화학식 6a]로 표시되는 화합물을 수소화나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트($\text{BrCH}_2\text{COOEt}$), 및 암모니아(NH_3)를 처리하여 [화학식 1a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

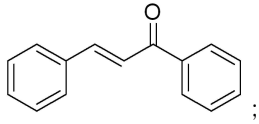
[화학식 1a]



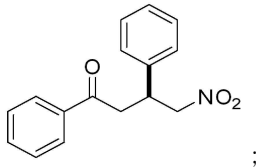
[화학식 2]



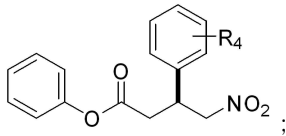
[화학식 3a]



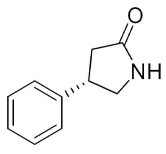
[화학식 4a]



[화학식 5a]



[화학식 6a]



상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C_3-C_8 의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R_3 은 C_3-C_8 의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1-C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

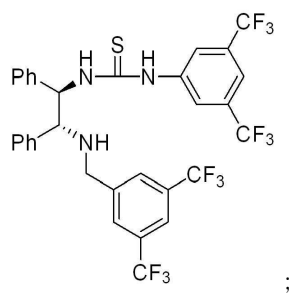
상기 화학식 5a에서, R_4 는 수소 또는 할로젠기임.

청구항 7

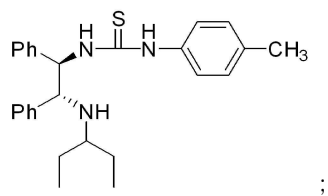
제6항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-11]로 표시되는 촉매 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 제조방법.

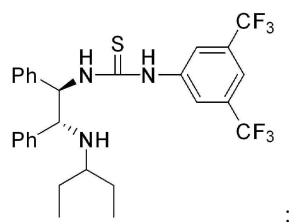
[화학식 2-1]



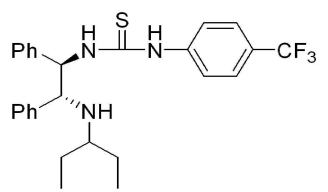
[화학식 2-2]



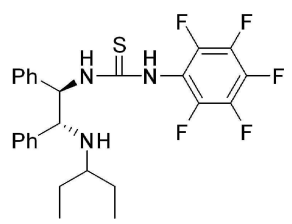
[화학식 2-3]



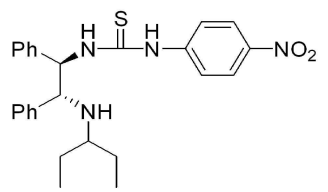
[화학식 2-4]



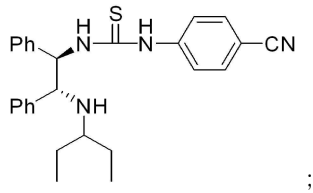
[화학식 2-5]



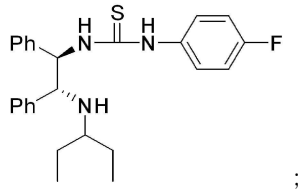
[화학식 2-6]



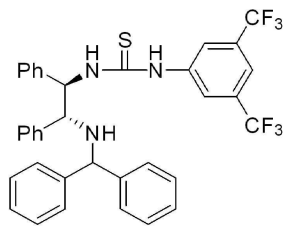
[화학식 2-7]



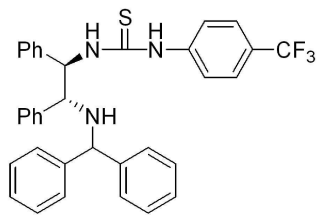
[화학식 2-8]



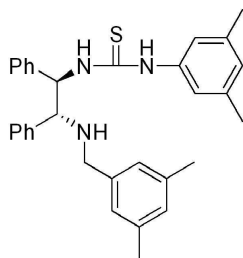
[화학식 2-9]



[화학식 2-10]



[화학식 2-11]

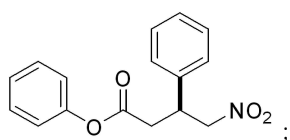


청구항 8

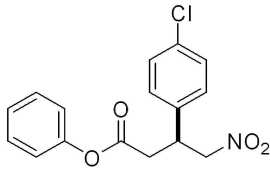
제6항에 있어서,

상기 [화학식 5a]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5a-1] 및 [화학식 5a-2]로 표시되는 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 제조방법.

[화학식 5a-1]



[화학식 5a-2]

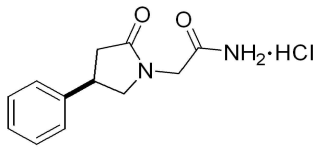


청구항 9

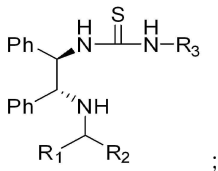
하기 단계를 포함하는 [화학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법:

- (1) [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 3b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 4b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (2) [화학식 4b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (3) [화학식 5b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- (4) [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 수소화나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트($\text{BrCH}_2\text{COOEt}$), 및 암모니아(NH_3)를 처리하여 [화학식 1b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

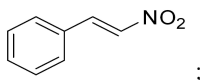
[화학식 1b]



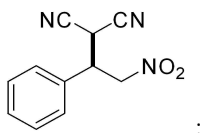
[화학식 2]



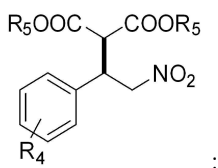
[화학식 3b]



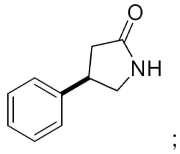
[화학식 4b]



[화학식 5b]



[화학식 6b]



상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C_3 - C_8 의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R_3 은 C_3 - C_8 의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

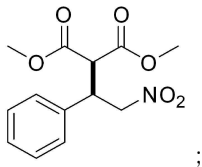
상기 화학식 5b에서, R_4 는 수소 또는 할로젠기이고, R_5 는 C_1 - C_6 의 알킬기 또는 벤질기임.

청구항 10

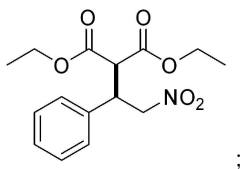
제9항에 있어서,

상기 [화학식 5b]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5b-1] 내지 [화학식 5b-8]로 표시되는 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 제조방법.

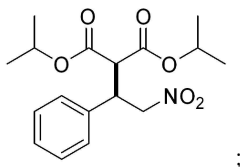
[화학식 5b-1]



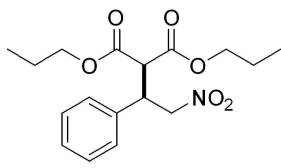
[화학식 5b-2]



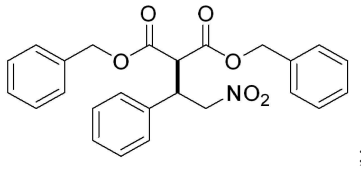
[화학식 5b-3]



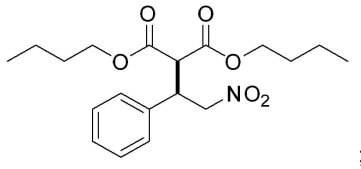
[화학식 5b-4]



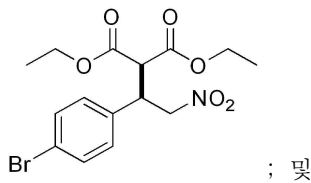
[화학식 5b-5]



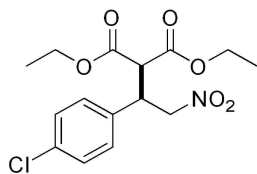
[화학식 5b-6]



[화학식 5b-7]



[화학식 5b-8]

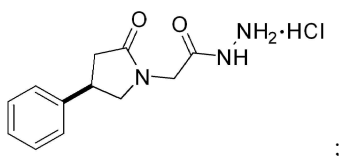


청구항 11

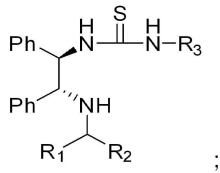
하기 단계를 포함하는 [화학식 1d]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법:

- (1) [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 3b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 4b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (2) [화학식 4b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- (3) [화학식 5b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- (4) [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 수소나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트($\text{BrCH}_2\text{COOEt}$), 및 히드라진 수화물(hydrazine hydrate)를 처리하여 [화학식 1d]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

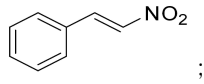
[화학식 1d]



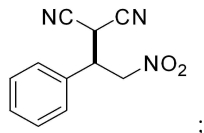
[화학식 2]



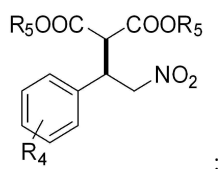
[화학식 3b]



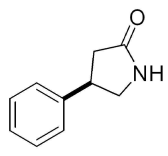
[화학식 4b]



[화학식 5b]



[화학식 6b]



상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C_3 - C_8 의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R_3 은 C_3 - C_8 의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고,

상기 화학식 5b에서, R_4 는 수소 또는 할로젠기이고, R_5 는 C_1 - C_6 의 알킬기 또는 벤질기임.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선, 또는 치료용 조성물 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 세계적으로 65세 이상 노인의 80% 이상이 1개 이상의 만성질환을 앓고 있으며, 68% 이상은 2개 이상의 만성질환을 앓고 있다. 상기 만성질환의 대표적인 예로 파킨슨병이 있다.

[0004] 파킨슨병(Parkinson's Disease)은 느린 운동, 정지 시 떨림, 근육 강직, 질질 끌며 걷기, 굽은 자세와 같은 증

상들을 특징으로 하는 진행형 퇴행성 신경질환으로, 파킨슨병은 뇌의 흑질(Substantia Nigra)에 존재하는 도파민성 뇌세포가 특이적으로 사멸하는 형태학적 특징을 보인다. 활성세포종(ROS)의 생성, 산화적 스트레스, 단백질의 비정상적인 구조형성, 미토콘드리아의 손상 등이 원인으로 밝혀지고 있지만 아직 정확한 원인은 밝혀지지 않았다.

[0005] 따라서, 파킨슨병 치료 시 환자의 연령, 증상의 정도 및 약물의 부작용 등을 고려하여 치료약물을 선택해야 한다. 초기 파킨슨병 치료에는 도파민 효현제(dopamine agonist)인 Mirapex나 Requip, MAO-B 억제제를 투여하고, 운동 동요 증상이 있는 후기 파킨슨병 치료에는 levodopa 성분 약물과 병용하여 도파민 효현제, MAO-B 억제제, COMT 억제제를 투여하는 것으로 알려져 있다.

[0006] 글로벌 제약회사들에 의해 파킨슨병 치료 약물 개발이 진행되고 있으나, 임상시험 단계에서 대부분 탈락하였다. 다른 대안으로 이들에 대한 수용체나 전사인자 수준에서 조절하려는 시도가 있으나 그 결과들은 아직 미진한 수준이다. 현재 사용되는 항파킨슨 약물의 경우 몇 가지 근본적 한계를 지니고 있다. 주로 파킨슨병 증세의 주요 원인인 도파민 부족을 단순히 양적으로 보충하거나(dopa therapy), 부작용이 큰 도파민 효현제를 사용하는 정도로서, 대부분의 약물이 치료개념이 아니라 증상악화를 지연시키는 정도이다.

[0007] 파킨슨병의 근본적인 병리현상은 중뇌 흑질의 신경세포가 사멸되는 현상이므로, 근본적 치료를 위해서는 도파민 신경세포 사멸을 억제하여 도파민 생성 경로를 정상화(신경세포 정상화)해주는 것이 가장 근본적이면서 완전한 치료방법이다. 반면, 기존 약물의 경우 운동이상증 및 여러 형태의 정신질환의 부작용을 지속적으로 나타내고 있다. 결과적으로 도파민 신경계에 대한 근본적 치료법이 되지 못하는 한계점을 지님을 알 수 있다.

[0008] 즉, 종래 파킨슨병 치료제는 도파민 효현제 및 MAO-B 억제제 기전을 위주로 개발되어 왔으나, 파킨슨병의 운동장애에 의해 유발되는 근위축 발생에 대해서는 전혀 연구가 이루어지지 않았고, 상기 근위축을 회복시키는 기전의 치료제는 국내외적으로 거의 전무한 실정이다.

[0009] 파킨슨병 환자는 세계적으로 약 630만명에 달하고 있고, 시장 규모는 약 4조원에 이르고 있다. 우리나라에서도 환자수는 10만명을 초과하고 있고 시장규모는 약 3000억원으로 추정된다. 특히 60세 이상의 노인인구에서 발병율이 높으며(약 1~2%), 고령화사회에 진입할수록 그 영향이 큰 질환 중 하나로서, 보건사회 구현을 위해서는 반드시 극복해야 할 과제이다.

[0011] 한편, 락탐(lactam)은 높은 생체 활성을 갖는 의약품이나 소재 화학의 주원료로 의학, 소재, 재료 화학, 합성화학 등에 매우 중요한 중간체로 사용되고 있다. 예를 들어 베타 락탐으로 인간이 최초로 발견한 페니실린과 심장혈관 질환에 탁월한 효능을 보이는 제티아가 있고, 감마 락탐 골격으로 이루어진 레비티라세탐은 뇌전증에 사용되고 있으며, 혈관형성을 억제하는 효능이 알려진 아자스파이렌은 자궁암 치료제로 응용되고 있다. 이처럼 락탐은 생리활성을 갖고 있어 실제 약으로 널리 쓰이고 있으며 신약 개발의 주요 원료로 활용되고 있다.

[0012] 락탐은 복잡한 유기분자의 핵심 구성 성분으로 의약품, 합성화학, 소재 등에 폭넓게 활용되는 기본 골격이나, 락탐 화합물 제조에 필요한 촉매 반응에 대한 연구 개발은 한동안 멈춰 있었다. 탄화수소에서 락탐 화합물로 만들기 위한 반응에서 핵심 중간체인 카보닐나이트렌(carbonylnitrene)이 상온에서 너무 쉽게 부산물로 분해되었기 때문이다. 즉, 커티우스 재배열 과정(Curtius rearrangement)은 락탐 제조의 가장 큰 걸림돌이었다. 따라서, 이를 해결할 수 있는 새로운 촉매 개발이 절실히 필요한 실정이다.

[0014] 이러한 배경 하에서, 본 발명자는 상술한 바와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하고자 예의 노력한 결과, 특정한 구조를 가지는 유기 키랄 촉매 화합물을 이용하는 경우, 적은 양의 촉매로 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 높은 순도로 대량 제조할 수 있음을 확인하고, 신경세포 사멸 억제, 신경보호, 도파민 경로 정상화, 운동성 증가, 항경련, 근육증가를 동시에 가능케 하는 치료제로 활용이 가능하다는 점을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

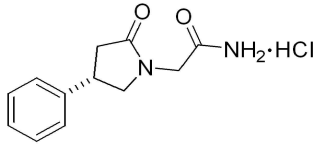
해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 다른 목적은 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선, 또는 치료를 위한 조성물을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

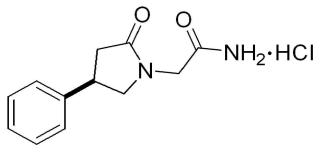
- [0021] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 하기 [화학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 하기 [화학식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공할 수 있다. 이 때, 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 이의 라세미체, 용매화물 등을 포함한다.

- [0022] [화학식 1a]



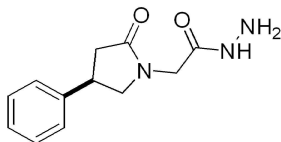
- [0023] ;

- [0024] [화학식 1b]



- [0025] ;

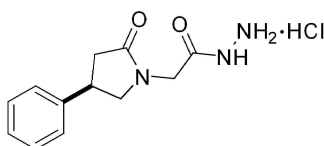
- [0026] [화학식 1c]



- [0027] .

- [0028] 본 발명의 일 구현예로서, 하기 [화학식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 캠퍼술폰산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 마그네슘염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 염산염일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 하기 [화학식 1d]로 표시되는 염일 수 있다.

- [0029] [화학식 1d]



- [0030] .

- [0031] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 근육질환은 긴장감퇴증(atony), 근위축증(muscular atrophy), 근이영양증(muscular dystrophy), 근무력증, 악액질(cachexia), 경직성 척추 증후군(rigid spinesyndrome), 근위축성 측

삭경화증(루게릭병, amyotrophic lateral sclerosis), 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease), 근육 감소증(sarcopenia), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 정신질환은 우울증(depression), 조증(mania), 양극성장애(bipolar disorder), 정신분열증(schizophrenia), 섬망(delirium), 공황장애(panic disorder), 주의력 결핍 장애(Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), 인지장애(cognitive disorder), 불안장애(anxiety disorder), 외상 후 스트레스 장애(Post-traumatic Stress Disorder, PTSD), 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 퇴행성 신경질환은 알츠하이머병(alzheimer's disease), 파킨슨병 (parkinson's disease), 헌팅턴병(huntington's disease), 피크병(pick's disease), 크로이츠펠트-야콥병 (Creutzfeldt-Jakob disease), 척수소뇌변성증(spino cerebellar degeneration), 척수소뇌 운동실조증 (spino cerebellar ataxia), 프리드리히 운동실조증(Friedreich's ataxia), 마카도-조셉병(Machado-Joseph disease), 근육긴장이상증(dystonia), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 노인성 치매 (senile dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 혈관성 치매(vascular dementia), 알코올성 치매(alcohol related dementia), 초로기 치매(pre-senile dementia), 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy), 다발성경화증(multiple sclerosis), 대뇌 아밀로이드 맥관 병증(cerebral amyloid angiopathy), 전신성 아밀로이드증(systemic amyloidosis), 뚜렛 증후군(Tourette's disorder), 뇌졸중(stroke), 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034] 또한, 본 발명은 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 [화 학식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 용도를 제공할 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명은 상기 [화학적식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 상기 [화 학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1c]로 표시되는 키랄 감 마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료방 법을 제공할 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명은 상기 [화학적식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 화장품학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 화장품학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선 택되는 어느 하나 이상을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 개선 용 화장료 조성물을 제공할 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 상기 [화학적식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 식품학적으로 허용가능한 염; 상기 [화 학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 식품학적으로 허용가능한 염; 상기 [화학적식 1c]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염; 및 이들의 조합으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공할 수 있다.

[0039] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학적식 1a]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능 한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조 성물의 제조방법을 제공한다.

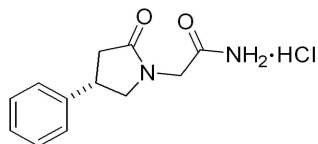
[0040] (1) [화학적식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학적식 3a]로 표시되는 화합물로부터 [화학적식 4a]로 표시 되는 화합물을 제조하는 단계;

[0041] (2) [화학적식 4a]로 표시되는 화합물로부터 [화학적식 5a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0042] (3) [화학식 5a]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

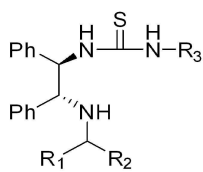
[0043] (4) [화학식 6a]로 표시되는 화합물을 수소화나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트($\text{BrCH}_2\text{COOEt}$), 및 암모니아(NH_3)를 처리하여 [화학식 1a]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0044] [화학식 1a]



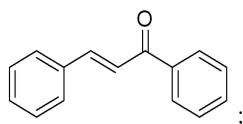
[0045] ;

[0046] [화학식 2]



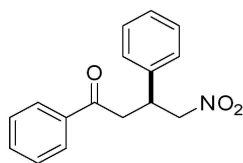
[0047] ;

[0048] [화학식 3a]



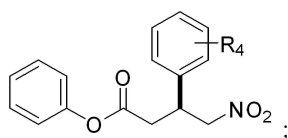
[0049] ;

[0050] [화학식 4a]



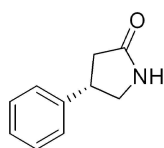
[0051] ;

[0052] [화학식 5a]



[0053] ;

[0054] [화학식 6a]



[0055] ;

[0056] 상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C_3 - C_8 의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R_3 은 C_3 - C_8 의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, 상기 화학식 5a에서, R_4 는 수소 또는 할로젠기일 수 있다.

[0057] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물은 하기 표 1에 기재된 촉매 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

표 1

[0058]

화학식 번호	화합물 번호	화합물명	화학식
2-1	1a	1-((1R,2R)-2-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea	
2-2	1b	1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-(p-tolyl)thiourea	
2-3	1c	1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea	
2-4	1d	1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thiourea	
2-5	1e	1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-(perfluorophenyl)thiourea	
2-6	1f	1-(4-Nitrophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea	
2-7	1g	1-(4-Cyanophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea	
2-8	1h	1-(4-Fluorophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea	

2-9	1i	1-((1R,2R)-2-(benzhydrylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea	
2-10	1j	1-((1R,2R)-2-(benzhydrylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiourea	
2-11	1k	1-((1R,2R)-2-(3,5-dimethylbenzylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-dimethylphenyl)thiourea	

[0059] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5a]로 표시되는 화합물은 하기 표 2에 기재된 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

표 2

화학식 번호	화합물 번호	화합물명	화학식
5a-1	4a	(S)-Phenyl 4-nitro-3-phenylbutanoate	
5a-2	4b	(S)-Phenyl 3-(4-chlorophenyl)-4-nitrobutanoate	

[0061] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1b]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법을 제공할 수 있다.

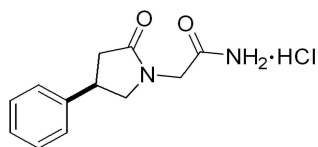
[0062] (1) [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 3b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 4b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0063] (2) [화학식 4b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0064] (3) [화학식 5b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

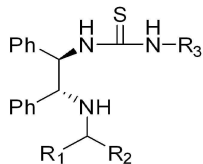
[0065] (4) [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 수소화나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트(BrCH₂COOEt), 및 암모니아(NH₃)를 처리하여 [화학식 1b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0066] [화학식 1b]



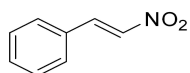
[0067] ;

[0068] [화학식 2]



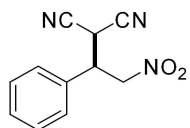
[0069] ;

[0070] [화학식 3b]



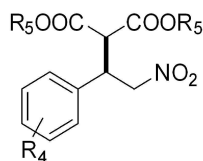
[0071] ;

[0072] [화학식 4b]



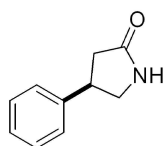
[0073] ;

[0074] [화학식 5b]



[0075] ;

[0076] [화학식 6b]



[0077] ;

[0078] 상기 화학식 2에서, R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C₁-C₆의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C₃-C₈의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R₃은 C₃-C₈의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환되거나 C₁-C₆의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, 상기 화학식 5b에서, R₄는 수소 또는 할로젠기이고, R₅는 C₁-C₆의 알킬기 또는 벤질기일 수 있다.

[0079] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물은 상기 표 1에 기재된 촉매 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0080] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5b]로 표시되는 화합물은 하기 표 3에 기재된 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

표 3

[0081]

화학식 번호	화합물 번호	화합물명	화학식
5b-1	2a	(R)-Dimethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate	
5b-2	2b	(R)-Diethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate	
5b-3	2c	(R)-Diisopropyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate	
5b-4	2d	(R)-Dipropyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate	
5b-5	2e	(R)-Benzyl-2-carbobenzyloxy-4-nitro-3-phenyl butyrate	
5b-6	2f	(R)-dibutyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate	
5b-7	2g	(R)-Diethyl 2-[1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl]malonate	
5b-8	2h	(R)-diethyl 2-(1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)malonate	

[0082]

또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1d]로 표시되는 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조방법을 제공할 수 있다.

[0083]

(1) [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 3b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 4b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0084]

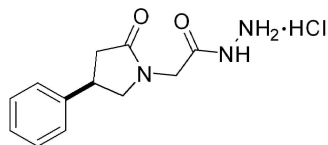
(2) [화학식 4b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 5b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0085]

(3) [화학식 5b]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

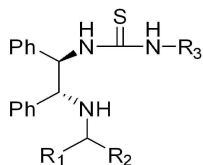
[0086] (4) [화학식 6b]로 표시되는 화합물을 수소화나트륨(NaH), 에틸 브로모아세테이트($\text{BrCH}_2\text{COOEt}$), 및 히드라진 수화물(hydrazine hydrate)를 처리하여 [화학식 1d]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0087] [화학식 1d]



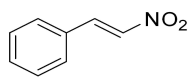
[0088] ;

[0089] [화학식 2]



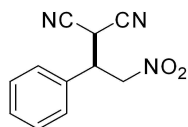
[0090] ;

[0091] [화학식 3b]



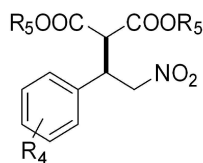
[0092] ;

[0093] [화학식 4b]



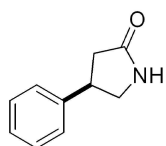
[0094] ;

[0095] [화학식 5b]



[0096] ;

[0097] [화학식 6b]



[0098] ;

[0099] 상기 화학식 2에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 수소, C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, C_3 - C_8 의 아릴기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, R_3 은 C_3 - C_8 의 아릴기이고, 상기 아릴기의 1 이상의 수소는 비치환이거나 C_1 - C_6 의 알킬기, 할로젠기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것이고, 상기 화학식 5b에서, R_4 는 수소 또는 할로젠기이고, R_5 는 C_1 - C_6 의 알킬기 또는 벤질기일 수 있다.

[0100] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 촉매 화합물은 상기 표 1에 기재된 촉매 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5b]로 표시되는 화합물은 상기 표 3에 기재된 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0103] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.
- [0104] 본 발명에서, 용어 “알킬기”는 특정된 수의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 원자가를 갖는 직쇄, 분지쇄, 또는 고리형 포화 지방족 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 2-부틸기, 3-부틸기, 펜틸기, n-헥실기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0105] 본 발명에서, 용어 “아릴기”는 단일링(예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합링(예를 들면 나프틸)을 갖는 탄소원자 수 6 내지 20의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴의 예로는 페닐기, 나프틸기 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0106] 본 발명에서, 용어 “알콕시기”는 알킬기에 산소원자가 결합하여 구성된 원자단 $C_nH_{2n+1}O$ -를 의미하는 것으로, 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 프톡시 등일 수 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0107] 본 발명에서, 용어 “할로젠기”는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린(F), 클로라이드(Cl), 브로민(Br), 또는 아이오딘(I) 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

- [0109] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 MAO-B, MSTN 억제 효능을 가지고 D1-mClu5를 타겟으로 하며, 근감소증을 비롯한 근육질환, 우울증을 비롯한 정신질환, 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 신경질환 등의 예방, 개선, 또는 치료에 활용될 수 있다. 특히, 약학적으로 허용가능한 염은 유도체와 비교하여 훨씬 우수한 파킨슨병 병증 제어 효능을 나타낼 수 있다.
- [0110] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법은 키랄성 소분자 화합물 기반 접근으로서, 도파민 효현제에 집중하고 있는 종래의 표적과 차별성이 있어, 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환에 대한 신규 치료제의 패러다임을 선제적으로 주도할 수 있다.
- [0111] 본 발명의 일 실시예에 따른 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법은 적당량의 유기 촉매 기반을 이용하여 높은 입체 선택성을 가지는 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조가 가능하다. 또한, 상기 키랄 감마 락탐 유도체는 핵심 바이오 소재로서 글로벌 바이오 의약품의 원천 핵심 소재로 발굴될 수 있다.
- [0112] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 제조방법의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0114] 도 1은 공초점 레이저 스캐닝 현미경(CLSM)을 이용하여 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-30(화학식 1b)의 칼슘 방출량을 확인한 결과이다.
- 도 2는 대조군인 라자질린(rasagiline)과 비교예인 (R)-페닐피라세탐(Ph-piracetam)의 칼슘 방출 속도를 확인한 결과이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)의 칼슘 방출 속도를 확인한 결과이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)가 GDF-8/Myostatin 발현 수준에 미치는 영향을 나타낸 것이다 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)가 (a) SMAD2 및 (b) SMAD3 발현 수준에 미치는 영향을 나타낸 것이다 (*p<0.05. **p<0.01).

도 6은 인간 신경모세포종인 SH-SY5Y 세포주에 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)를 처리한 결과이다. 도 6a는 SYP, GAP-43, MAO-B, 및 iNOS의 발현 수준을 확인한 것이고, 도 6b는 칼슘 방출과 초과산화물 음이온(superoxide anion)의 생산을 확인한 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염을 처리하여 오픈 필드 검사(open field test, OFT)를 수행한 결과를 나타낸 것이다. 도 7a는 Ph-30(화학식 1b)을 농도별로 처리한 경우 이동한 거리를 나타낸 것이고, 도 7b는 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)를 처리한 경우 이동한 거리를 나타낸 것이다(*p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001).

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)를 처리하여 강제 수영 검사(forced swim test, FST)를 수행한 결과를 나타낸 것이다(*p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001).

도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)를 처리하여 로타로드 검사(rotarod test)를 수행한 결과를 나타낸 것이다. 도 9a는 가속된 로타로드(accelerating rotarod, ARR)에서 떨어지는 시간이 얼마나 늦춰졌는지를 나타낸 것이고, 도 9b는 전경골근(tibialis anterior, TA)의 근육 무게를 나타낸 것이고, 도 9c는 긴발가락뿔근(extensor digitorum longus, EDL)의 근육 무게를 나타낸 것이다(*p<0.05. **p<0.01. ***p<0.001).

도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)를 처리한 경우, 경련성 발작(convulsive seizure)의 횟수를 분석한 것이다(**p<0.01).

도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)가 마우스 혈청 내 GDF-8/Myostatin 발현 수준에 미치는 영향을 나타낸 것이다(*p<0.05. **p<0.01).

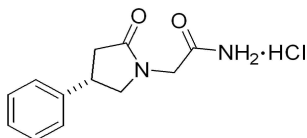
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

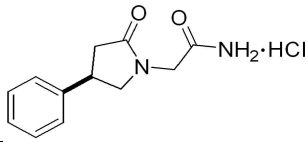
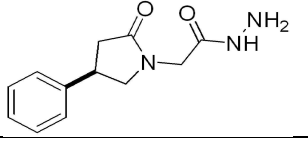
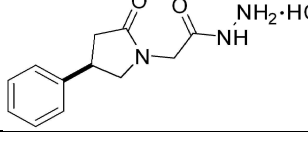
[0115] 본 발명자들은 기존의 키랄 촉매를 통한 감마 락탐 유도체의 합성에 있어서, 키랄 촉매 합성의 곤란성, 키랄 촉매의 과다한 사용량 문제 등을 해결하고, 반응시간의 단축을 통해 대량 생산의 문제를 해결하였다.

[0116] 구체적으로, 본 발명자들은 입체선택성이 우수한 이작용성 유기 카탈 촉매 화합물을 이용하여 니트로 화합물로부터 높은 입체 선택성을 갖는 비천연 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하였다. 또한, 상기 합성된 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 MAO-B, MSTN 억제 효능, 및 행동실험, 뇌활성변화 연구를 통해 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방, 개선, 또는 치료효과를 확인하였다.

[0117] 상기 결과로부터, 본 발명은 하기 표 4에 기재된 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공한다.

표 4

화학식 번호	화합물 번호	화합물명	화학식
1a	5a(Ph-20)	(S)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetamide hydrochloride	

1b	5b(Ph-30)	(R)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetamide hydrochloride	
1c		(R)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetohydrazide	
1d	5c(Ph-10)	(R)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetohydrazide hydrochloride	

[0119] 또한, 본 발명은 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공할 수 있다.

[0120] 또한, 본 발명은 상기 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 근육질환, 정신질환, 또는 퇴행성 신경질환의 예방 또는 치료방법을 제공할 수 있다.

[0121] 본 발명에서, 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다. 또한, 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0122] 본 발명에서 용어, “예방”은 본 발명의 조성물의 투여로 근질환, 우울증, 파킨슨병과 같은 노인성 질환의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, “치료”는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0123] 본 발명에서 용어, “약학적 조성물”은 상기 질환의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0124] 본 발명에서, “유효성분으로 포함”은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[0125] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.

[0126] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적절한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science(Mack Publishing

Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.

- [0127] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 “약학적으로 유효한 양”은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0128] 본 발명에서 용어, “개체”는 상기 질환의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0129] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를들면 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0130] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.
- [0131] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.
- [0132] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.
- [0133] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로서 상기 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 약제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다.
- [0135] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0136] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0137] 실시예의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제1, 제2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차

레 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0139] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

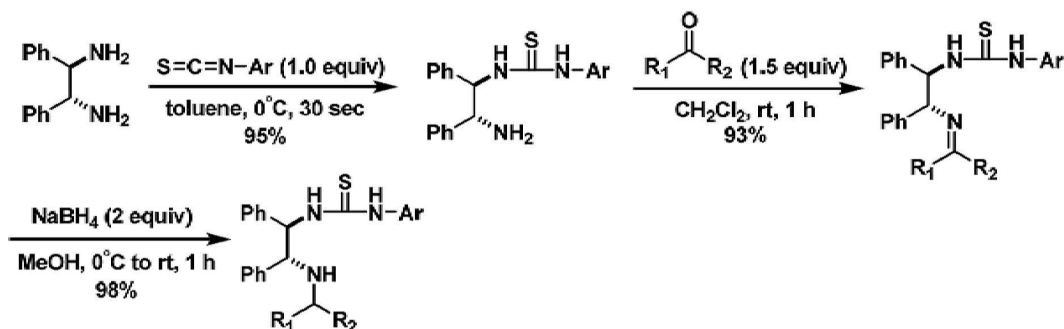
[0140] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0142] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0144] 실시예 1. 본 발명의 유기 키랄 촉매 화합물의 제조

[0145] 본 발명의 일 실시예에 따른 유기 키랄 촉매 화합물, 즉, 아릴화된(arylated) 티오우레아(thiourea) 촉매의 제조방법을 하기 반응식 1에 나타내었다.

[0146] [반응식 1]



[0147]

[0148] 톨루엔(0.5 M) 내 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(1.0 당량)의 현탁액에 티오우레아(0.95 당량)를 0 °C에서 첨가하고, 그 혼합물을 30초 동안 교반하였다. 생성물을 진공농축하고, 에틸(메탄올/메틸렌 클로라이드 1:20)을 포함하는 실리카 겔에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. CH₂Cl₂(0.1 M) 내의 티오우레아 치환된 DPEN(1.0 당량)에 알킬 케톤(1.1 당량)을 첨가하였고, 그 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. NaBH₄(2.0 당량) 및 에탄올을 0 °C에서 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 셀라이트 필터로 여과하고, 그 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(brine)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 진공 농축하였다. 생성물을 실리카 겔 칼럼(메탄올/메틸렌 클로라이드 1 : 20)에서 크로마토그래피로 정제하여, 갈색 발포 고체로서, 순수한 아마이드 생성물(정량적 수율)을 수득하였다.

[0149] 상기 유기 키랄 촉매 화합물의 구체적인 실시예는 하기 표 5와 같다.

표 5

[0150]

화학식 번호	화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₃
2-1	1a	H	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph
2-2	1b	ethyl	ethyl	4-CH ₃ -Ph

2-3	1c	ethyl	ethyl	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph
2-4	1d	ethyl	ethyl	4-CF ₃ -Ph
2-5	1e	ethyl	ethyl	C ₆ F ₅
2-6	1f	ethyl	ethyl	4-NO ₂ -Ph
2-7	1g	ethyl	ethyl	4-CN-Ph
2-8	1h	ethyl	ethyl	4-F-Ph
2-9	1i	phenyl	phenyl	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph
2-10	1j	phenyl	phenyl	4-CF ₃ -Ph
2-11	1k	H	3,5-(CH ₃) ₂ -Ph	3,5-(CH ₃) ₂ -Ph

[0151] (1)1-((1R,2R)-2-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea(**1a**, 화학식 2-1)

[0152] 93% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +0.45 (c=0.11, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (br, 3 H), 7.39~7.29 (m, 16 H), 4.54 (s, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 171.58, 157.99, 142.12, 131.46, 134.14, 129.17, 127.28, 125.67, 122.96, 112.29, 89.59, 89.05, 84.78; IR (KBr) 3032.6, 2871.3, 1663.5, 1386.6, 1275.9, 1117.5, 930.2, 700.2 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) for C₃₂H₂₃F₁₂N₃S [M+H]⁺ Calcd: 709.1421, Found: 709.1428

[0153] (2)1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-(p-tolyl)thiourea(**1b**, 화학식 2-2)

[0154] 86% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +0.19 (c=1.00, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (s, 1 H), 7.89 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.32~7.18 (m, 14 H), 5.44 (s, 1 H), 4.08 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 2.29 (s, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 1.39 (s, 1 H), 1.20~1.06 (m, 4 H), 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 0.41 (t, J=7.1 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 141.83, 141.55, 136.71, 134.88, 130.03, 128.67, 128.51, 127.49, 127.40, 124.67, 64.28, 63.77, 55.84, 26.71, 24.02, 21.20, 10.94, 8.30; IR (KBr) 3180.2, 2958.4, 1948.8, 1510.1, 1240.1, 821.6, 700.1, 565.1 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₃₄N₃S [M+H]⁺ Calcd: 432.2473, Found: 432.6537, pattern 432.5, 345.3, 266.4, 176.3, 106.01

[0155] (3)1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea(**1c**, 화학식 2-3)

[0156] 90% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +0.31 (c=0.11, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (br, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.40~7.19 (m, 10 H), 5.57 (br, 1 H), 4.18 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.24~1.20 (m, 4 H), 0.75 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 0.50 (t, J=6.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 142.49, 140.88, 130.96, 130.64, 128.70, 128.59, 128.56, 127.60, 125.22, 122.52, 122.19, 116.70, 64.34, 63.62, 56.48, 26.64, 23.90, 10.98, 8.54; IR (KBr) 3239.9, 2964.2, 1471.5, 1278.6, 1135.9, 885.2, 700.1 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺) for C₂₈H₃₀F₆N₃S [M+H]⁺ Calcd: 554.2065, Found: 554.2065

[0157] (4)1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-[4-(trifluoromethyl) phenyl]thiourea(**1d**, 화학식 2-4)

[0158] 88% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +45.5 (c=0.02, CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35~7.15 (m, 10H), 5.53 (br s, 1H), 4.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.30~1.15 (m, 4H), 0.73 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.49 (t, J=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 80.91, 143.97, 141.18, 128.64, 128.52, 127.69, 127.48, 126.29, 122.41, 64.43, 63.71, 56.32, 26.68, 23.98, 10.98, 8.53; IR(KBr) 3205.3, 2962.3, 1945.9, 1741.5, 1517.8, 1324.9, 1245.9, 1066.5,

840.9, 700.1, 597.9 cm^{-1} ; HRMS(FAB⁺) for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 486.2191, Found: 486.2190

[0159] (5)1-[(1R,2R)-2-(Pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]-3-(perfluorophenyl)thiourea(**1e**, 화학식 2-5)

[0160] 89% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80.4$ ($c=0.02$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.30~7.15 (m, 10 H), 5.48 (br s, 1 H), 4.13 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 1.54 (br, 1 H), 1.30~1.14 (m, 4 H), 0.74 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 0.55 (t, $J=6.3$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145.82, 143.43, 141.90, 140.77, 139.01, 138.84, 136.56, 129.39, 128.61, 128.43, 127.68, 127.60, 115.93, 64.77, 64.53, 56.37, 26.72, 24.16, 10.86, 8.58; IR (KBr) 3299.8, 2964.2, 1525.5, 1344.2, 1145.6, 991.3, 912.2, 700.1, 605.6 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 508.1846, Found: 508.1848

[0161] (6)1-(4-Nitrophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea(**1f**, 화학식 2-6)

[0162] 89% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.7$ ($c=0.02$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (s, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 7.90 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 7.37~7.15 (m, 10 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.16 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 1.30~1.15 (m, 4 H), 0.75 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 0.50 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 146.95, 142.46, 141.92, 140.92, 128.68, 128.56, 127.72, 125.16, 120.92, 64.35, 63.80, 56.35, 55.59, 26.70, 23.96, 11.03, 8.61; IR (KBr) 3330.5, 2960.2, 2599.6, 2456.4, 2345.0, 1951.6, 1743.3, 1496.5, 1346.1, 1110.8, 1072.2, 852.4, 700.0, 586.3 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 463.2168, Found: 463.2165

[0163] (7)1-(4-Cyanophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea(**1g**, 화학식 2-7)

[0164] 69% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.5$ ($c=0.02$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (br s, 1 H), 8.54 (br s, 1 H), 7.84~7.72 (m, 4 H), 7.35~7.17 (m, 10 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.14 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 2.07 (br s, 1 H), 1.56 (br s, 1 H), 1.21 (m, 4H), 0.74 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 0.49 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 144.83, 141.92, 141.05, 133.40, 128.67, 128.33, 127.68, 127.64, 127.51, 121.76, 119.76, 105.41, 64.41, 63.72, 60.43, 56.33, 26.74, 23.98, 21.42, 14.74, 11.02, 8.56; IR (KBr) 3317.0, 2960.2, 2360.4, 2225.5, 1949.7, 1739.5, 1508.1, 1315.2, 1176.4, 1072.2, 837.0, 700.0, 545.8 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 443.2269, Found: 443.2271

[0165] (8)1-(4-Fluorophenyl)-3-[(1R,2R)-2-(pentan-3-ylamino)-1,2-diphenylethyl]thiourea(**1h**, 화학식 2-8)

[0166] 84% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.9$ ($c=0.02$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (s, 1 H), 8.00 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H), 7.48~7.43 (m, 2 H), 7.31~7.16 (m, 11 H), 5.46 (br s, 1 H), 4.09 (d, $J=5.22$ Hz, 1 H), 2.03 (br s, 1 H), 1.44 (br s, 1 H), 1.14 (m, 4 H), 0.70 (t, $J=10.1$, 3 H), 0.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161.03, 158.62, 141.90, 141.44, 135.97, 128.65, 128.51, 127.57, 127.42, 126.49, 116.13, 115.90, 64.39, 63.76, 56.03, 26.72, 24.02, 10.98, 8.39; IR (KBr) 3193.7, 2962.3, 1889.9, 1511.9, 1218.8, 848.6, 701.9, 555.42 cm^{-1} ; HRMS (FAB⁺) for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 436.6172, Found: 436.2223. pattern 436.5, 349.3, 266.4, 176.3, 106.1

[0167] (9)1-((1R,2R)-2-(benzhydrylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea(**1i**, 화학식 2-9)

[0168] 95% yield; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.39$ ($c=0.16$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ .82~7.09 (m, 23 H), 5.72 (s, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.35 (s, 1 H), 2.47 (br, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.63, 153.35, 143.36, 142.03, 141.31, 138.68, 129.48, 129.34, 126.90, 125.59, 123.65, 122.55, 122.14, 70.83, 65.14, 55.50;

IR (KBr) 3239.9, 2964.2, 1471.5, 1278.6, 1135.9, 885.2, 700.1 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺) for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$ [M+H]⁺
Calcd: 649.1986, Found: 649.1932

[0169] (10)1-((1R,2R)-2-(benzhydrylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiourea(**1j**, 화학식 2-10)

[0170] 89% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +124 (c 0.10, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (br, 1H), 7.77~7.10 (m, 26H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.92 (s, 1H); IR(KBr) 3679.5, 3352.2, 2985.3, 1402.4, 1265.9, 1065.7, 726.8 cm^{-1} ; HRMS(FAB⁺) for $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ [M+H]⁺ Calcd: 581.2113, Found: 581.2133

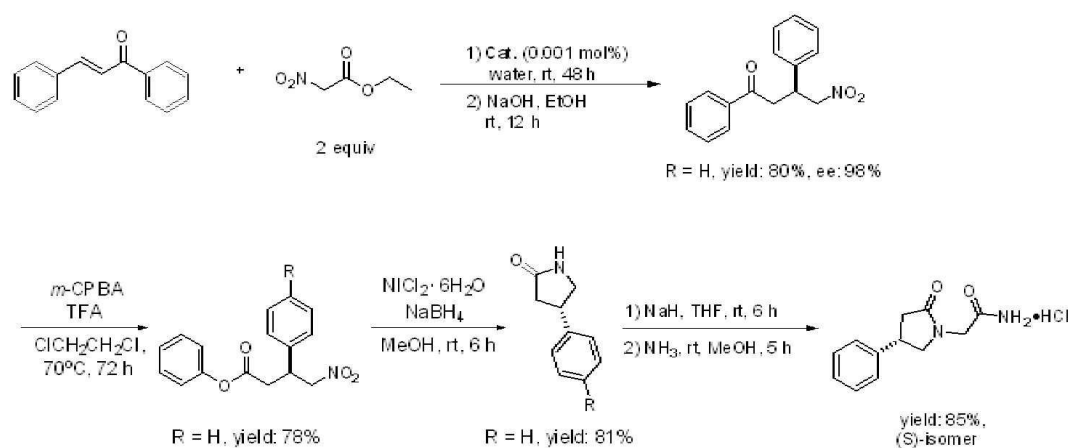
[0171] (11)1-((1R,2R)-2-(3,5-dimethylbenzylamino)-1,2-diphenylethyl)-3-(3,5-dimethylphenyl)thiourea(**1k**, 화학식 2-11)

[0172] 89% yield; $[\alpha]_D^{20}$ = +112 (c 0.13, CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (t, 6H), 7.32 (d, 2H), 7.27 (d, 4H), 7.00 (s, 4H), 4.54 (s, 4H), 2.21 (s, 12H), 1.25 (br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.71, 156.95, 143.07, 138.05, 131.22, 129.00, 128.93, 127.09, 127.03, 123.43, 118.64, 112.63, 70.28, 68.05, 67.38, 21.63; IR(KBr) 3155.0, 2960.2, 2360.4, 1951.6, 1735.6, 1469.5, 1294.0, 1241.9, 1006.7, 837.0, 700.0, 572.8 cm^{-1} ; HRMS(FAB⁺) for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ [M+H]⁺ Calcd: 454.2129, Found: 454.2133.

[0174] 실시예 2. (S)-페닐피라세탐 염산염(화학식 1a)의 제조

[0175] 본 발명의 일 실시예에 따른 (S)형 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 (S)-페닐피라세탐 염산염(화학식 1a)의 제조방법을 하기 반응식 2에 나타내었다.

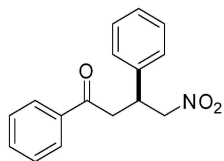
[0176] [반응식 2]



[0177]

[0178] 실시예 1에서 제조한 유기 키랄 촉매 화합물 중 1a를 이용하여, 용매로서 물의 존재 하에서, 니트로 에틸에스터와 마이클 첨가 반응을 수행하여, α , β -불포화 케톤 화합물의 반응시간 및 수율을 확인하였다. 구체적으로, 물(0.4 mL)에 α , β -불포화 케톤(1.0 당량), 니트로 에틸에스터(2.0 당량) 및 0.1 내지 0.001 mol%의 유기 키랄 촉매 화합물 1a를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온(rt)에서 교반하였다. 이후 TLC로 반응 전환을 모니터링하였다. 반응 완료 후에, 수산화나트륨(1.0 당량), 에탄올을 넣고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 이후 감압농축하여, 목적 생성물을 수득하였다. 생성물을 실리카-겔 칼럼(헥산/에틸렌아세테이트, 10 : 1)에서 크로마토그래피로 정제하였다.

[0179] 실시예 2.1. (S)-4-Nitro-1,3-diphenyl-butan-1-one(3a, 화학식 4a)

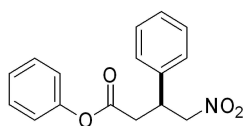


[0180]

[0181] $[\alpha]_D^{20}$ -18.5(c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.91~7.92(m, 2H), 7.59~7.26(m, 8H), 4.85~4.81(dd, 1H), 4.71~4.67(dd, 1H), 4.26~4.20(m, 1H), 3.51~3.46(dd, 1H), 3.45~3.40(dd, 1H) ppm; ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 196.87, 139.15, 136.39, 133.60, 129.09, 128.77, 128.04, 127.90, 127.48, 79.58, 41.54, 39.30 ppm; IR(KBr) 3058, 3029, 2920, 1687, 1544, 1440, 1367, 1268, 1224, 1084, 988, 764, 703, 623, 559 cm⁻¹; LRMS(ESI⁺) for C₁₆H₁₅NO₃ [M+Na]⁺ Calcd: 292.1, Found: 292.1; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times:(major) 12.8 min,(minor) 17.4 min]; *R*_f(SiO₂, EtOAc/*n*-hexane = 1/5) = 0.40

[0183] 실시예 2.2. (S)-페닐-4-니트로부타노에이트 유도체(화학식 5a)

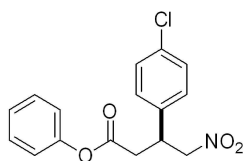
[0184] (1) (S)-Phenyl 4-nitro-3-phenylbutanoate(4a, 화학식 5a-1)



[0185]

[0186] $[\alpha]_D^{20}$ +7.7(c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.38~7.16(m, 8H), 6.87~6.85(m, 2H), 4.75~4.71(dd, *J* = 11.6, 6.6 Hz, 1H), 4.68~4.64(dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 4.10~4.04(m, 1H), 3.04~3.0(dd, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.99~2.94(dd, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 169.33, 150.33, 137.96, 129.50, 129.22, 128.29, 127.55, 126.12, 121.39, 79.38, 40.38, 37.87 ppm; LRMS(ESI⁺) for C₁₆H₁₅NO₄ [M+Na]⁺ Calcd: 308.1, Found: 308.1; *R*_f(SiO₂, EtOAc/*n*-hexane = 1/5) = 0.40

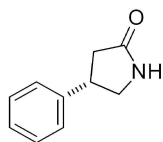
[0187] (2) (S)-Phenyl 3-(4-chlorophenyl)-4-nitrobutanoate(4b, 화학식 5a-2)



[0188]

[0189] $[\alpha]_D^{20}$ +20.8(c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.35~7.22(m, 7H), 6.92~6.90(m, 2H), 4.79~4.75(dd, *J* = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 4.71~4.67(dd, *J* = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 4.11~4.06(m, 1H), 3.08~3.03(dd, *J* = 14.7, 5.3 Hz, 1H), 3.01~2.96(dd, *J* = 14.7, 6.5 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ 169.01, 150.17, 136.37, 134.23, 129.53, 129.43, 128.88, 126.20, 121.26, 79.08, 39.70, 37.67 ppm; LRMS(ESI⁺) for C₁₆H₁₄ClNO₄ [M+Na]⁺ Calcd: 342.1, Found: 342.1; *R*_f(SiO₂, EtOAc/*n*-hexane = 1/5) = 0.31

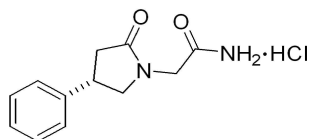
[0191] 실시예 2.3. (S)-4-Phenylpyrrolidin-2-one(4c, 화학식 6a)



[0192] $[\alpha]_D^{20} +33.3(c\ 1.0, \text{MeOH})$;

[0193] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.37~7.33(m, 2H), 7.29~7.27(m, 2H), 7.26~7.25(m, 1H), 5.92(br s, 1H), 3.81~3.77(m, 1H), 3.71(q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.45~3.41(dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.77~2.72(dd, $J = 16.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.54~2.49(dd, $J = 17.0, 8.5$ Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 177.93, 142.14, 128.88, 127.13, 126.79, 49.60, 40.31, 38.02 ppm; LRMS(ESI^+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 162.1, Found: 162.2; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times:(minor) 15.2 min,(major) 19.4 min]; $R_f(\text{SiO}_2, \text{EtOAc}) = 0.30$

[0195] 실시예 2.4. (S)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetamide hydrochloride(5a, 화학식 1a)



[0196] $[\alpha]_D^{20} = -7.3(c = 1.0, \text{MeOH})$;

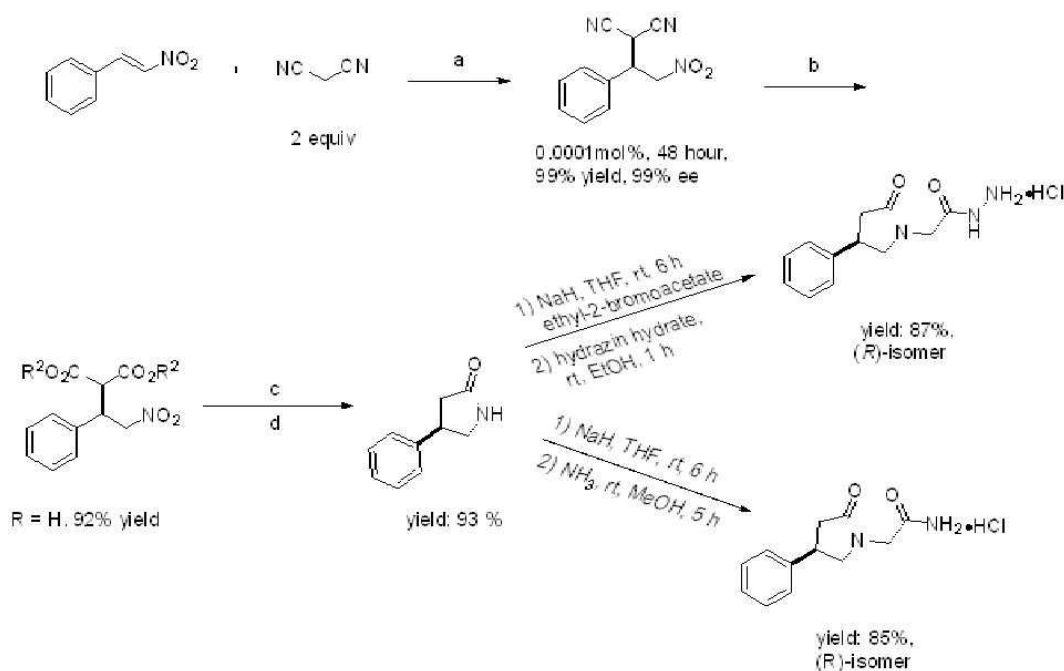
[0197] 1,4-디옥산(30 ml) 중 4-페닐-2-피롤리디논(1.0 당량)의 용액을 1,4-디옥산(30 ml) 중 수소화나트륨(1.1 당량) 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 에틸 브로모아세테이트(1.1 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 6시간 동안 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산 혼합물 1:1을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-에톡시 카르보닐 메틸-4-페닐-2-피롤리디논을 수득하였다. 메탄올(30 ml) 중의 N-에톡시 카르보닐 메틸-4-페닐-2-피롤리디논(250 mg, 1.01 mM)의 용액을 기체 암모니아 스트림으로 5시간 동안 포화시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트-헥산 혼합물 1:1 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 감압하에 농축하였다. 농축물을 6N HCl에 첨가하여 교반하여 녹인 후, 다시 감압농축 하여 N-카바모일 메틸-4-페닐-2-피롤리디논 염화물(85%)을 수득하였다.

[0198] ^1H NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.41 d.d(1H, 3-H), 2.72 d.d(1H, 3-H), 3.42 m(1H, 5-H), 3.59 m(1H, 4-H), 3.79 m(1H, 5-H), 4.00 d.d(2H, NCH_2CO); 7.24~7.36 m(5H, Ph). ^{13}C NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ C, ppm: 37.01, 38.48, 44.04, 54.55, 127.16, 127.35, 129.08, 143.35, 170.64, 173.84 pp; LRMS(ESI^+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 [\text{M}]^+$ Calcd: 254, Found: 254;

[0200] 실시예 3. (R)-페닐피라세탐 염산염(화학식 1b)의 제조

[0201] 본 발명의 일 실시예에 따른 (R)형 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 (R)-페닐피라세탐 염산염(화학식 1b) 및 (R)-페닐피라세탐 히드라이드 염산염(화학식 1d)의 제조방법을 하기 반응식 3에 나타내었다.

[0202] [반응식 3]



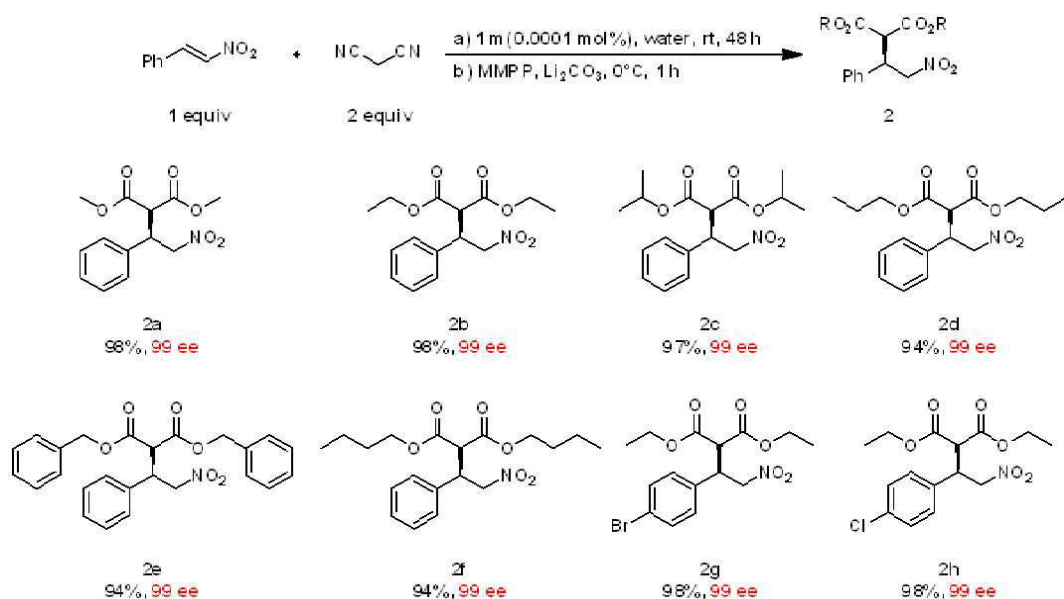
[0203]

[0204] a) 촉매 화합물 **1a** (0.0001 mol %), 물, 실온, 48시간; b) Magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate (MMPP), Li₂CO₃, MeOH, 0 °C, 1시간; c) NiCl₂6H₂O/NaBH₄, MeOH, 실온, 6시간; d) (1) NaOH, EtOH, 실온, 0.5시간, (2) Toluene, reflux, 0.5시간.

[0206] 실시예 3.1. (R)-말로네이트 유도체 (화학식 5b)

[0207] 상기 (R)-형 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위해 중간체인 (R)-말로네이트 유도체의 제조방법을 하기 반응식 4에 나타내었다.

[0208] [반응식 4]



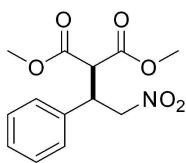
[0209]

[0211] α, β 불포화 나이트로 화합물을 말로나이트릴 (2.0 당량)과 실시예 1에서 제조한 유기 키랄 촉매 화합물 **1a** (0.001 mol %)의 존재 하에서, 물 (0.4 mL)을 용매로 사용하고 트랜스-β-니트로스티렌 (1.0 당량), 말로노니트

릴(2.0 당량)과 혼합하여 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 전환은 TLC로 모니터링하였으며, 반응완료 후, 6 N HCl을 첨가하고 2시간 동안 65 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 디알킬카보네이트(1.5 당량)를 첨가하고 용액을 100 °C에서 3시간 동안 교반하면서 가열하였다. 이후 균질한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10 % NaHCO₃ 수용액에 부었으며, 에틸아세테이트(0.2 ml)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 이 용액을 물(2 × 1.0 mL)로 2 회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. 이후 생성물을 실리카겔컬럼(헥산/메틸렌 클로라이드 2 : 1)상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

[0212] 아르곤 대기 하에서, MeOH(8.0 mL) 내 상기 수득된 마이클 첨가반응 생성물(1.0 당량, >99% ee)과 NiCl₂ · 6H₂O(1.0 당량)의 현탁액에 NaBH₄(10 당량)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 7.5시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 NH₄Cl로 담금질(quenching)하고, CHCl₃로 희석하였다. 유기층을 분리하고, MgSO₄로 여과하고, 진공농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(용제로서, MeOH/CHCl₃ = 1 : 20)에서 크로마토그래피로 하여, 무색 분말로서 목적 생성물을 수득하였다.

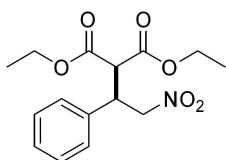
[0213] (1) (R)-Dimethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate(**2a**, 화학식 5b-1)



[0214]

[0215] $[\alpha]_D^{20} = -1.98(c\ 1.33, CH_2Cl_2)$; $^1H\ NMR(300\ MHz, CDCl_3)$ δ 7.40~7.15(m, 5H), 5.15~5.03(m, 1H), 4.93(dd, $J = 4.5, 12.8\ Hz, 1H$), 4.88~4.76(m, 2H), 4.20(td, $J = 4.5, 9.5\ Hz, 1H$), 3.76(d, $J = 9.5\ Hz, 1H$), 1.24(d, $J = 6.1\ Hz, 3H$), 1.07(d, $J = 6.4\ Hz, 3H$), 1.01(d, $J = 6.4\ Hz, 3H$) ppm; $^{13}C\ NMR(100\ MHz, CDCl_3)$ δ 167.1, 166.4, 136.3, 128.9, 128.3, 128.2, 77.9, 69.9, 69.5, 55.1, 42.9, 21.5, 21.4, 21.19, 21.17 ppm; IR(KBr) 3030, 2985, 1727, 1557 cm^{-1} ; HRMS(ESI) for C₁₃H₁₆N₁O₆[M+H]⁺ Calcd: 282.09721, Found: 282.09726; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254\ nm$, retention times:(major) 23.3 min,(minor) 38.0 min].

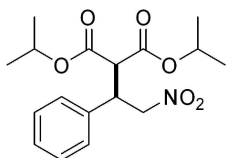
[0216] (2) (R)-Diethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate(**2b**, 화학식 5b-2)



[0217]

[0218] $[\alpha]_D^{20} = -4.61(c\ 0.23, CH_2Cl_2)$; $^1H\ NMR(300\ MHz, CDCl_3)$ δ 7.30~7.20(m, 5H), 4.93(dd, $J = 4.6, 13.1\ Hz, 1H$), 4.86(dd, $J = 9.2, 13.1\ Hz, 1H$), 4.24~4.17(m, 3H), 3.98~3.97(q, 2H), 3.81~3.79(d, 1H), 1.25(t, 3H), 1.03(t, 3H) ppm; $^{13}C\ NMR(100\ MHz, CDCl_3)$ δ 167.4, 166.8, 136.2, 128.8, 128.2, 77.4, 77.0, 76.7, 62.1, 61.8, 54.9, 42.9, 13.9, 13.7 ppm; IR(KBr) 2989, 2938, 1731, 1557 cm^{-1} ; HRMS(ESI) for C₁₅H₂₀N₁O₆[M+H]⁺ Calcd: 310.12851, Found: 310.12936; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/ethanol = 90/10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254\ nm$, retention times:(major) 11.5 min,(minor) 15.3 min].

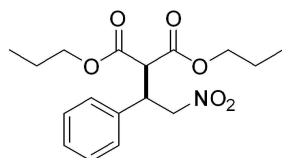
[0219] (3) (R)-Diisopropyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate(**2c**, 화학식 5b-3)



[0220]

[0221] $[\alpha]_D^{20} = -1.24$ (c 1.00, CH_2Cl_2); ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.32~7.22(m, 5H), 5.10(dd, $J = 5.0, 13.1$ Hz, 1H), 4.91~4.979(m, 3H), 4.21~4.19(m, 1H), 1.25(d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.07(dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 6H) ppm; ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 167.27, 166.54, 136.47, 129.07, 128.34, 127.9, 78.15, 70.15, 69.75, 55.35, 43.14, 21.80, 21.67, 21.48 ppm; IR(KBr) 3029, 2956, 1737, 1558 cm^{-1} ; HRMS(ESI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 338.15981 Found: 338.16336; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times:(major) 14.8 min,(minor) 34.4 min].

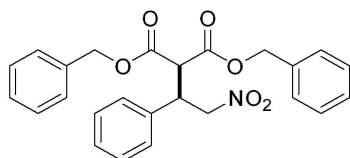
[0222] (4) (R)-Dipropyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate(**2d**, 화학식 5b-4)



[0223]

[0224] $[\alpha]_D^{20} = -1.73$ (c 0.10, CH_2Cl_2); ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.31~7.22(m, 5H), 4.92~4.87(t, $J = 5.0, 9.5$ Hz, 2H), 4.24(m, 1H), 4.15~4.09(m, 2H), 3.92~3.83(dd, s, $J = 6.6, 9.7$ Hz, 3H), 1.68~1.61(m, 2H), 1.49~1.42(m, 2H), 0.93~0.88(t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H), 0.82~0.77(t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 167.79, 167.17, 136.46, 129.14, 128.52, 128.17, 77.85, 67.86, 67.65, 55.17, 43.16, 21.97, 21.81, 10.48 ppm; IR(KBr) 3029, 2956, 1737, 1558 cm^{-1} ; HRMS(ESI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 338.15981 Found: 338.16336; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times:(major) 18.4 min,(minor) 38.9 min].

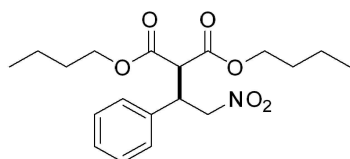
[0225] (5) (R)-Benzyl-2-carbobenzyloxy-4-nitro-3-phenylbutyrate(**2e**, 화학식 5b-5)



[0226]

[0227] $[\alpha]_D^{20} = -3.25$ (c 0.10, CH_2Cl_2); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.33~7.25(m, 10H), 7.17~7.07(m, 5H), 5.16(d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 5.18(d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 4.93(s, 1H), 4.84~4.82(m, 2H), 4.28~4.22(q, 1H), 3.94(d, 1H, 9.3 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 167.39, 166.78, 136.14, 134.85, 129.25, 128.90, 128.15, 77.63, 68.04, 67.86, 55.14, 43.16 ppm; IR(KBr) 3068, 3036, 2963, 1736, 1558, 1498, 1456, 1378, 1326, 1286, 1217, 1156, 1003, 975, 908, 562 cm^{-1} ; HRMS(EI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 433.1525 Found: 433.1525; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 70/30, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times:(major) 26.0 min,(minor) 24.1 min].

[0228] (6) (R)-dibutyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate(**2f**, 화학식 5b-6)

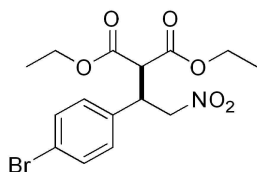


[0229]

[0230] $[\alpha]_D^{20} = -2.55$ (c 0.10, CH_2Cl_2); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.31~7.22(m, 5H), 4.92~4.87(t, $J = 5.0, 9.5$ Hz, 2H), 4.24(m, 1H), 4.15~4.09(m, 2H), 3.92~3.83(dd, s, $J = 6.6, 9.7$ Hz, 3H), 1.68~1.61(m, 2H), 1.49~1.42(m, 2H), 0.93~0.88(t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H), 0.82~0.77(t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ

167.79, 167.17, 136.46, 129.14, 128.52, 128.17, 77.85, 67.86, 67.65, 55.17, 43.16, 21.97, 21.81, 10.48 ppm; HRMS(EI) for $C_{17}H_{24}N_1O_6[M+H]^+$ Calcd: 338.15981 Found: 338.16336; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 95/5, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times:(major) 18.4 min,(minor) 38.9 min].

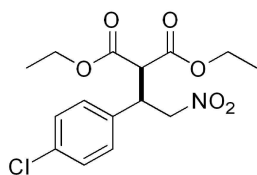
[0231] (7) (R)-Diethyl 2-[1-(4-bromophenyl)-2-nitroethyl]malonate(**2g**, 화학식 5b-7)



[0232]

[0233] $[\alpha]_D^{20} = -3.56(c\ 2.33, CH_2Cl_2)$; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44~7.42(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13~7.11(d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.88~4.81(m, 2H), 4.22~4.16 (m, 3H), 4.04~3.97(q, J = 7.1, 6.9 Hz, 2H), 3.78~3.75(d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.26~1.21(t, J = 7.2, 7.1 Hz, 3H), 1.08~1.03(t, J = 7.1, 7.1 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.42, 166.83, 135.52, 132.29, 130.00, 122.62, 77.55, 62.50, 62.26, 54.86, 42.60, 14.17, 13.99 ppm; IR(KBr) 2983, 2950, 1732, 1556, 1490, 1445 cm^{-1} HRMS(ESI) for $C_{15}H_{19}N_1O_6Br[M+H]^+$ Calcd: 388.03903 Found: 388.04495; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/ethanol = 95/5, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times:(major) 35.9 min,(minor) 44.4 min].

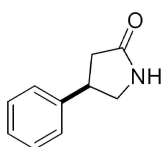
[0234] (8) (R)-diethyl 2-(1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)malonate(**2h**, 화학식 5b-8)



[0235]

[0236] $[\alpha]_D^{20} = -0.24(c\ 0.43, CH_2Cl_2)$; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29~7.17(dd, J = 20.6, 8.2 Hz, 4H), 4.88~4.81(m, 2H), 4.23~4.16(m, 3H), 4.04~3.97(q, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 3.78~3.75(d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.26~1.21(t, J = 7.1, 7.2 Hz, 3H), 1.08~1.03(t, J = 7.2, 6.8 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.44, 166.83, 134.98, 134.46, 129.69, 129.32, 77.63, 62.49, 62.23, 54.92, 42.55, 14.15, 13.97 ppm; IR(KBr) 2984, 1733, 1557, 1478, 1445, 1371 cm^{-1} HRMS(ESI) for $C_{15}H_{19}N_1O_6Cl[M+H]^+$ Calcd: 344.08954 Found: 344.09119; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/ethanol = 90/10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention times:(major) 17.9 min,(minor) 24.1 min].

[0238] 실시예 3.2. (R)-4-Phenylpyrrolidin-2-one(**4d**, 화학식 6b)



[0239]

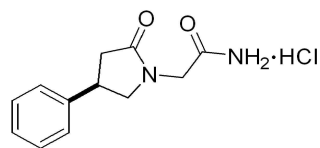
$[\alpha]_D^{20} -32.1(c\ 1.0, MeOH)$;

[0240]

1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37~7.33(m, 2H), 7.29~7.27(m, 2H), 7.26~7.25(m, 1H), 5.92(br s, 1H), 3.81~3.77(m, 1H), 3.71(q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.45~3.41(dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 2.77~2.72(dd, J = 16.8, 8.7 Hz, 1H), 2.54~2.49(dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ 177.93, 142.14, 128.88, 127.13, 126.79, 49.60, 40.31, 38.02 ppm; LRMS(ESI $^+$) for $C_{10}H_{11}NO[M+H]^+$ Calcd: 162.1, Found: 162.2; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, retention

times:(minor) 15.2 min,(major) 19.4 min]; $R_f(\text{SiO}_2, \text{EtOAc}) = 0.30$

[0242] 실시예 3.3. (R)-2-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)acetamide hydrochloride(5b, 화학식 1b)

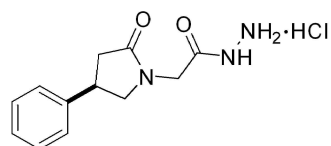


$$[\alpha]_D^{20} = +7.4 (c = 1.0, \text{MeOH});$$

[0244] 실시예 2.4.와 동일한 방법으로 합성하여 N-카바모일 메틸-4-페닐-2-피롤리디논 염화물(85%)을 수득하였다.

[0245] ^1H NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.41 d.d(1H, 3-H), 2.72 d.d(1H, 3-H), 3.42 m(1H, 5-H), 3.59 m(1H, 4-H), 3.79 m(1H, 5-H), 4.00 d.d(2H, NCH_2CO); 7.24-7.36 m(5H, Ph). ^{13}C NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ C, ppm: 37.01, 38.48, 44.04, 54.55, 127.16, 127.35, 129.08, 143.35, 170.64, 173.84 pp; LRMS(ESI^+) for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}]^+$ Calcd: 254, Found: 254;

[0247] 실시예 4. (R)-페닐피라세탐 히드라지드 염산염(화학식 1d)의 제조



[0249] 본 발명의 일 실시예에 따른 (R)형 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 (R)-페닐피라세탐 히드라지드 염산염(화학식 1d)의 제조방법은 상기 반응식 3과 같으며, 실시예 3과 동일한 방법으로 (R)-4-Phenylpyrrolidin-2-one(4d, 화학식 6b)를 수득하였다.

[0250] 이후, 1,4-디옥산(30 ml) 중 4-페닐-2-피롤리디논(1.0 당량)의 용액을 1,4-디옥산(30 ml) 중 수소화나트륨(1.1 당량) 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 30분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 에틸 브로모아세테이트(1.1 eq.)를 첨가하고, 반응 혼합물을 120 °C에서 6시간 동안 환류시켰다. 얻어진 혼합물을 감압 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산 혼합물 1:1을 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-에톡시 카르보닐 메틸-4-페닐-2-피롤리디논을 수득하였다. 메탄올(30 ml) 중의 N-에톡시 카르보닐 메틸-4-페닐-2-피롤리디논(250 mg, 1.01 mM)의 용액을 기체 암모니아 스트림으로 5시간 동안 포화시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트-헥산 혼합물 1:1 실리카겔로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 감압 하에 농축하였다. 농축물을 하이드라진 하이드레이트(1.1 당량)과 함께 에탄올(30 ml)에 용해시킨 후, 실온에서 1시간 동안 교반 후 농축하였다. 농축물을 6 N HCl에 첨가하여 교반하여 녹인 후, 다시 감압농축 하여 N-카바모일 메틸-4-페닐-2-피롤리디논 하이드라진 염화물(87%)을 수득하였다.

[0251] ^1H NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 2.51 d.d(1H, 3-H), 2.70 d.d(1H, 3-H), 3.43 m(1H, 5-H), 3.62 m(1H, 4-H), 3.77 m(1H, 5-H), 3.87 d.d(2H, NCH_2CO), 4.26 br.s(2H, $\text{NH}-\text{NH}_2$), 7.24-7.34 m(5H, Ph), 9.19 br.s(1H, CONH). ^{13}C NMR spectrum($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 36.47, 37.99, 43.54, 54.07, 126.68, 126.90, 128.61, 142.88, 170.20, 173.30 pp; LRMS(ESI^+) for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd: 270, Found: 270;

[0253] 실험예 1. 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 생체 외(in vitro) 효능 분석

[0254] 인간 신장, 골격근, 신경 세포주를 이용하여 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능

한 염의 근육질환, 정신질환, 및 퇴행성 신경질환 병증제어 효능을 분석하였다. 키랄성 조절 및 유도체화를 통해 칼슘 배출제어 기전 효과가 탁월함을 확인하였고, 세포 독성 분석을 통해 천연 아미노산과 타이가 없음을 확인하였다. 세포내 작용기전(mode of action)을 확인한 결과, 본 발명의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 D1-mGlu5 타겟으로서 MAO-B를 억제하고, 칼슘 채널을 조절함을 확인하였다. 또한, 근감소증 마커인 Myostatin 조절인자(TNF-베타) 제어 및 단백질 발현 억제를 확인하였다.

[0256] **실험예 1.1. 공초점 레이저 스캐닝 현미경(CLSM)을 이용한 세포 내 Ca^{2+} 농도 측정**

[0257] 세포 내 Ca^{2+} 수준을 감지하기 위해 인간 신장상피세포인 HEK293T 세포주를 실험 24시간 전에 직경 35 mm 공초점 접시에서 파종하고 40 ~ 60%까지 배양하였다. 37 °C에서 세포에 30분 동안 5 mM 형광 방사성 칼슘 지시약 Fluo-3-acetoxymethyl(Fluo-3-AM; Invitrogen)을 로딩하였다. Ca^{2+} 농도는 CLSM(Zeiss LSM 700 Meta; Zeiss, Oberkochen, Germany)을 사용하여 결정하였다. 배지로 세척한 후, 배양 플레이트를 온도 조절된 현미경 스테이지에 놓고 200X 현미경 배율에서 관찰하였다. 신호 검출을 위한 여기 및 방출 파장은 각각 488 및 515 nm였다. 세포 내 칼슘의 강도 분석은 Zen 소프트웨어(Carl Zeiss)를 사용하여 수행하였다.

[0258] 그 결과, 세포 내 칼슘의 강도는 18초일 때 가장 높았으며, 이후 칼슘이 방출되면서 서서히 감소하였다(도 1). 대조군인 라자질린(rasagiline)과 비교예인 (R)-페닐피라세탐(Ph-piracetam)과 비교하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 감마 락탐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염인 Ph-10(화학식 1d), Ph-20(화학식 1a), 및 Ph-30(화학식 1b)의 Ca^{2+} 방출 성능이 훨씬 우수하였다(도 2 및 도 3). 특히, (R)형인 Ph-30의 경우, (S)형인 Ph-20과 비교하여 약 2배 이상의 성능차이를 나타내었으며, 염산염이 치환된 경우, 약 1.5 ~ 3배 이상의 칼슘 방출 성능의 차이가 있음을 확인하였다. 이는 Ph-10, 20, 30 화합물의 경우 페닐피라세탐보다 분극성, 쌍극자 모멘트가 증가함에 따라 분자 극성 특성이 향상되어 약물-수용체 복합체에서 비결합 상호작용을 촉진하는 효과에 의한 결과로 예상된다.

[0261] **실험예 1.2. 인간 골격 근모세포(HSkM) 분화유도 시험**

[0262] 인간 골격 근모세포(Human Skeletal Myoblasts, HSkM) 분화유도 시험을 위하여 24-well plate에 준비된 인간 골격 근모세포(3×10^5 cells/well)에 시험물질을 처리하고 37 °C CO_2 인큐베이터에서 48시간 동안 배양하였다. 24시간 및 48시간 배양 후 세포 배양 상등액을 E-tube에 채취하여 deep freezer에 보관하고, ELISA 분석 시 상등액을 녹여서 시험을 수행하였다. ELISA 분석은 ELISA kit에서 제시하는 시험법에 기반하여 분석을 실시하였다.

[0263] 그 결과, GDF-8/Myostatin level을 가장 감소시킨 것은 Ph-30 화합물이었으며, IGF-1 처리군과 (R)-페닐피라세탐(Ph-pira) 처리군과 비교하여, Ph-10, 20 화합물의 경우 동등 이상의 성능을 나타내었다(도 4). 또한, Ph-30 화합물이 SMAD2, 3 level을 가장 낮추는 것을 확인하였으며, (R)-페닐피라세탐 처리군과 비교하여 Ph-10, 20 화합물 역시 유효한 성능을 보였다(도 5).

[0265] **실험예 1.3. 신경염증 및 세포사멸 관련 mRNA 발현 변화 확인**

[0266] 인간 신경모세포종인 SH-SY5Y 세포주에 MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 2.5 mM를 처리하여 염증반응을 유발한 후, SYP(synaptophysin), GAP-43(Growth-associated protein-43), MAO-B(Monoamine oxidase-B), 및 iNOS(inducible nitric oxide synthase)의 mRNA 발현을 실시간 PCR로 확인하였다.

[0267] SYP mRNA 발현을 확인한 결과, MPTP 단독 처리군에 비해 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(Ph-10, 20, 30)을 처리한 경우 mRNA 발현이 유의하게 증가하였다. GAP-43 mRNA 발현을 확인한 결과, MPTP 단독 처리군에 비해 Ph-10 화합물 처리군에서 mRNA 발현이 유의하게 증가하였다. iNOS와 MAO-B의 경우, MPTP 단독 처리군에 비해 Ph-10, 30 화합물 처리군에서 mRNA 발현이 유의하게 감소하였다(도 6a). 특히, Ph-30 화합물의 경우, MPTP 처리 후 증가된 Ca^{2+} 와 초과산화물 음이온(superoxide anion)을 유의하게 감소시키

는 것을 형광 현미경을 통해 확인하였다(도 6b).

[0269] **실험예 2. 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 생체 내(in vivo) 효능 분석**

[0270] 6개월령 정상 마우스를 1주일동안 적응시키고 행동테스트를 위해 훈련시킨 후, 무작위로 그룹을 나누었다. 파킨슨병 마우스 MPTP 모델을 구성하기 위해, 3일 동안 마우스에 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 처리(0.9% 식염수에 용해, 복강 주사(ip))하고, 이후 연속 5일동안 MPTP(0.9% 식염수에 용해, ip)하였다. MPTP 처리 시 소뇌 손상을 입어 근육 긴장 저하 및 운동 조절에 장애가 발생한다. 대조군의 경우, 동일한 부피의 생리 식염수(ip)를 제공하였다. 마지막 주사 2일 후, 오픈 필드 검사(open field test, OFT), 강제 수영 검사(forced swim test, FST), 로타로드 검사(rotarod test), Pilocarpine-유도 발작 평가를 통해 효능을 확인하였다.

[0271] 또한, 혈액 분석을 통해 근감소증 관련 마커인 혈액 내 Myostatin 양이 감소됨을 확인하였으며, 간기능, 신장기능, 심근 기능에 독성이 없음을 확인하였다. 골격근 조직 분석, 칼슘량, 운동성, 혈액검사를 통해 작용기전을 확인하였다.

[0273] **실험예 2.1. 오픈 필드 검사(OFT)**

[0274] 일반적인 운동 활동 수준과 행동 불안을 측정하기 위해, 오픈 필드 검사를 수행하였다. (1) 먼저 오픈 필드 검사를 수행하기 30분 전에 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 베히클(saline, 시험 약물)을 복강 주사하고 10분 동안 비디오로 기록하였다. (2) 비디오 분석으로 진정(sedation)이 없는지 확인하고 움직인 거리를 측정하였다.

[0275] Ph-30 화합물을 5, 10, 15 mg/kg 농도별로 처리한 결과, 모든 농도에서 대조군보다 움직인 거리가 증가하였다. 총 움직인 거리에는 농도별 차이가 있었지만 너무 낮은 농도에서는 효과가 없을 가능성이 있으므로 이후 실험에서는 10 mg/kg을 사용하였다(도 7a).

[0276] 음성대조군으로 MPTP 단독 처리군, 양성대조군으로 셀리길린(Selegiline) 처리군을 사용했으며, MPTP 단독 처리군, Sele 처리군은 물론, (R)-페닐피라세탐(Ph-pira) 처리군과 비교하여 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(Ph-10, 20, 30)을 처리한 경우 총 움직인 거리가 증가하였다. 특히, Ph-30 처리군의 경우 MPTP 단독 처리군에 비해 약 3배 이상 높은 수치를 나타냈다(도 7b). 이는 본 발명의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 운동성을 증가시키고 항불안장애 효과를 가짐을 시사한다.

[0278] **실험예 2.2. 강제 수영 검사(FST)**

[0279] 마우스의 우울행동을 유발하기 위해 강제 수영 검사(FST)를 수행하였다. (1) 먼저, 2L 비커에 물을($25 \pm 1^\circ\text{C}$) 10 cm 정도 채우고 마우스를 수영하게 두었다가, 6분 후 사육 케이지로 돌려주었다. (2) 구속 스트레스(restraint stress)가 있는 군은 강제 수영 검사를 수행하기 60분 전까지 구속 튜브(restraint tube)에 90분 동안 가두고, 이후 (1)과 같이 마우스를 수영하게 두었다가 사육 케이지로 돌려주었다. (3) 이 때, 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 강제 수영 검사를 수행하기 30분 전에 복강에 주사하였다(saline, 시험약물). 6분 중 4분의 부동행동시간(immobility time)을 측정하여 군간 비교하였다.

[0280] 그 결과, MPTP 단독 처리군은 아무것도 처리하지 않은 대조군(saline)과 비교하여 평균적으로 약 2배 이상의 부동행동시간을 나타내었다. 페닐피라세탐 처리군의 경우, MPTP 단독 처리군보다 부동행동시간이 감소하였으나, 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(Ph-10, 20, 30)을 처리한 경우, 그보다 더 낮은 부동행동시간을 보였다. 이는 통계적으로 유의미한 차이로서, 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 항우울 효과가 있음을 알 수 있다. 특히, Ph-30 화합물의 경우, 아무것도 처리하지 않은 대조군보다도 낮은 부동행동시간을 나타내는 경향이 있어, 항우울 효과가 특히 우수한 것으로 판단된다(도 8).

[0282] 실험예 2.3. 로타로드 검사

[0283] 하지의 보행 및 운동능력을 평가하기 위해, 5주간 로타로드(rotarod) 검사를 수행하였다. 회전하는 막대 위에 마우스를 올리고 떨어질 때까지의 시간(latency to fall)을 측정함으로써 운동 협응(motor coordination)과 균형(balance)을 평가하였다. MPTP를 연속 5일 동안 30 mg/kg의 농도로 마우스의 복강에 주사하였다. MPTP 주입 1주 후, 직경이 7 cm이며 15 cm 간격의 6개의 칸막이를 포함하는 높이 60 cm의 회전 가능한 원통형의 봉으로 구성된 로타로드에서 주2회 약물을(15 mg/kg) 복강내 투여 후, 180초 동안 속도를 5 rpm ~ 50 rpm(최대속도) 속도로 회전하는 로드 위에 마우스를 올려놓고 낙하하기까지 걸린 시간을 측정하였다. 이 때, 마우스를 충분히 훈련시켜 실험기간동안 적응할 수 있도록 하였다.

[0284] 그 결과, 대조군과 MPTP 단독 처리군과 비교하여 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(Ph-10, 20, 30)을 처리한 경우 모두 운동성이 증가하였다(도 9a). 또한, 5주 후 전경골근(tibialis anterior, TA)과 긴발가락편근(extensor digitorum longus, EDL)의 근육 무게 모두 통계적으로 유의한 수준에서 증가하였다(도 9b 및 도 9c). 특히, Ph-30 화합물의 경우, Ph-20 화합물과 비교하여 약 2배의 유효성을 보였으며, 이는 키랄성의 차이로 인한 효과로 판단된다.

[0286] 실험예 2.4. 필로카르핀(pilocarpine)-유도 발작 평가

[0287] 뇌활성변화를 연구하기 위해 필로카르핀(pilocarpine)-유도 발작 마우스 모델을 제작하였다. 필로카르핀은 신경 세포에 있는 무스카린성 콜린 수용체(muscarinic cholinergic receptor)에 결합하여 세포활성을 증가시키는 효현제로서, 근심 측두엽 간질(Mesial Temporal lobe epilepsy) 모델을 제작에 이용된다.

[0288] 수술된 수컷 마우스 C57BL/6J를 대상으로 일정 환경을 유지한 상태(24 ~ 25℃, 50 ~ 60% 습도, 12시간 light/dark cycle)에서 실험을 수행하였다. 전처치로서 필로카르핀의 부작용 억제를 위하여 methylscopolamine-bromide(1 mg/kg)을 필로카르핀 주사 30분 전에 복강 내 주사하였으며, 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(15 mg)은 필로카르핀 주사 25분 전에 복강 내 주사하였다. 필로카르핀(Sigma, Deisenhofen, Germany)은 1회에 330 mg/kg을 복강 내 주사하며 24시간 동안 행동상 및 전기생리학상 발작 양상을 관찰하였다. 몇 번의 경련 후 간질 지속증(status epilepticus, SE, 뇌전증 중첩)이 시작되었다.

[0289] 발작 양상은 다음과 같이 5가지로 구분하였으며, (4), (5)의 경우를 경련성 발작(convulsive seizure)으로 규정하고 횡수 및 기간을 분석하였다. (0) 경련성 행동(convulsive behavior)이 없는 경우; (1) 안면 간질(facial clonus); (2) 고개 끄덕임(head nodding); (3) 앞다리 클로누스(forelimb clonus); (4) 곧추서기(rearing; animal in a standing posture aided by tail and the laterally spread hindlimbs showing increased tone); (5) 곧추서기(rearing) 및 후퇴(falling back).

[0290] 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이, Ph-30 화합물의 경우 경련성 발작(convulsive seizure)의 총 횡수가 대조군에 비하여 현저히 적었고, Ph-10 화합물 역시 비슷한 유효성을 나타내었다. Ph-20 화합물의 경우, 그보다는 높은 횡수를 보였으나, 대조군이나 (R)-페닐피라세탐 처리군과 비교하여 횡수가 유효하게 감소함을 확인하였다.

[0292] 실험예 2.5. 근감소증 관련 마커 발현 변화 확인

[0293] MPTP를 연속 5일 동안 30 mg/kg의 농도로 마우스의 복강에 주사하였다. MPTP 주입 1주 후, 마우스에 5주간 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(Ph-10, 20, 30)을 15mg/kg로 주2회 복강 내 투여하였고, 마우스 혈청에서의 근감소증 관련 마커인 GDF-8/Myostatin 발현 수치 변화를 확인하였다.

[0294] 마우스 혈청 내 GDF-8/Myostatin 발현 수준은 IGF-1 처리군, (R)-페닐피라세탐 처리군과 비교하여 Ph-10, 20, 30 화합물 모두 통계적으로 유의한 수준에서 상대적으로 낮게 관찰되었다. 마우스 실험에서도 세포 실험(실험예 1.3.)과 마찬가지로 키랄성에 따른 차이를 확인할 수 있으며, Ph-30 화합물의 발현 수준이 가장 낮음을 확인하였다(도 11). 이는 본 발명의 키랄 감마 락탐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 근감소증과 같은 근육질환의 치료제로 활용될 수 있음을 시사한다.

[0296] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다

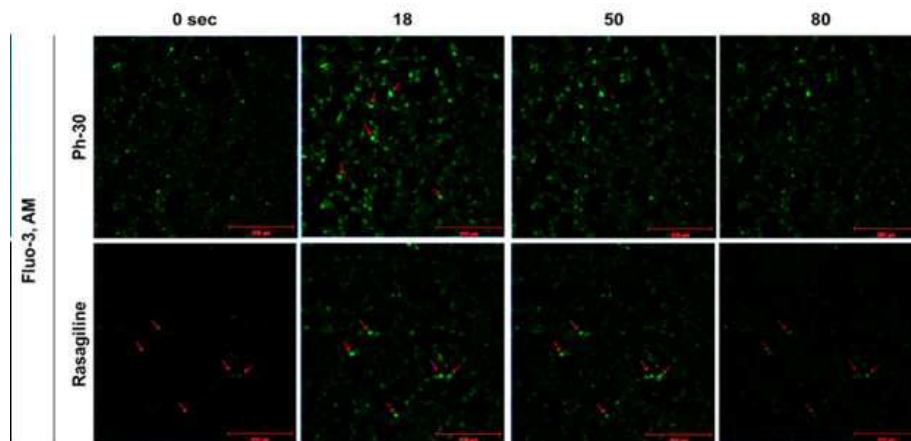
를 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0297]

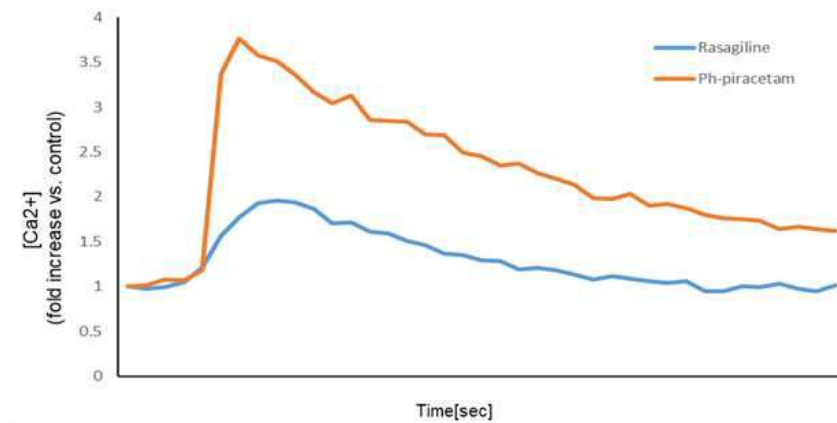
그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

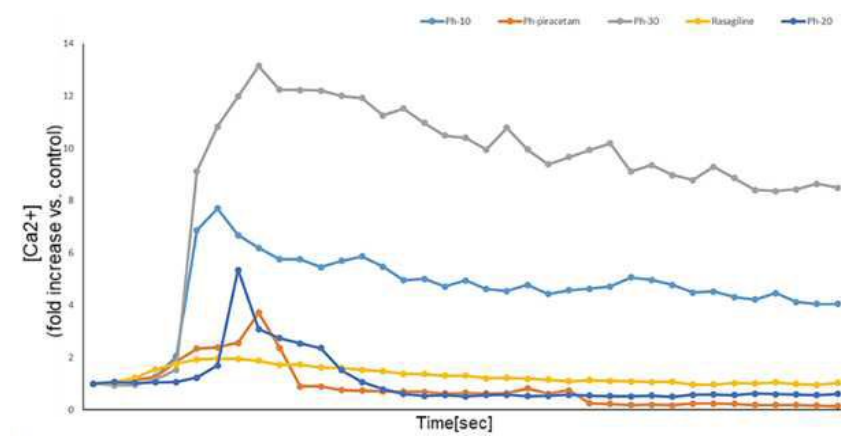
도면1



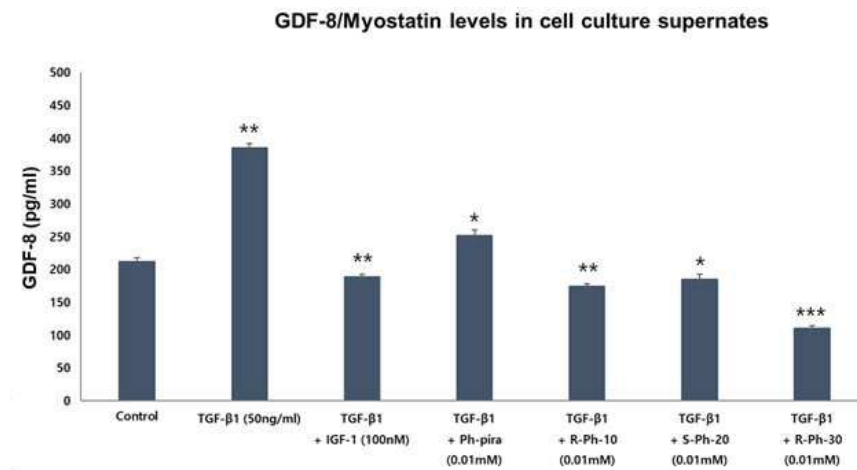
도면2



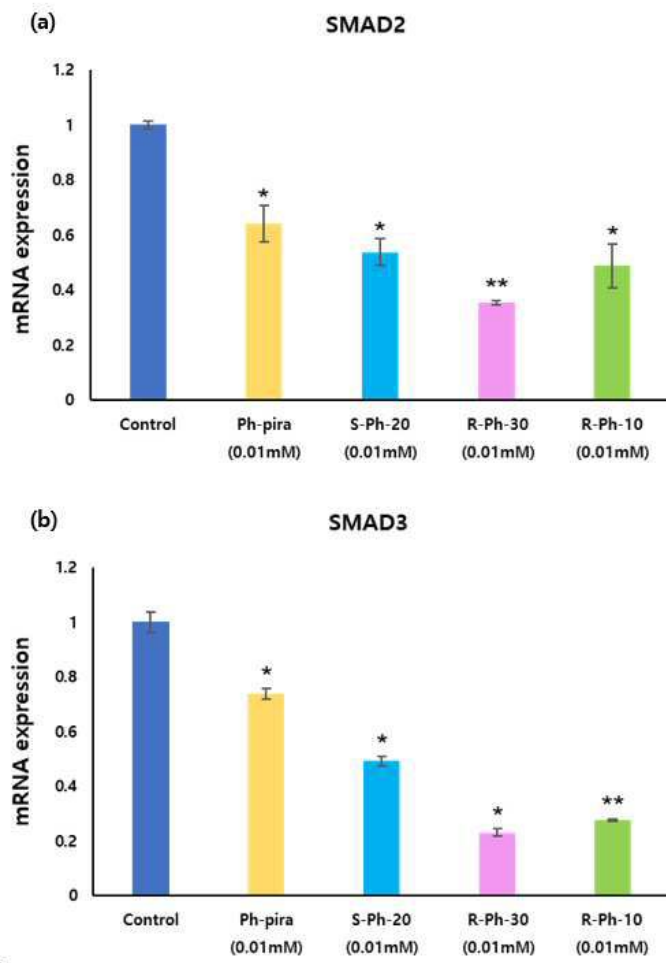
도면3



도면4

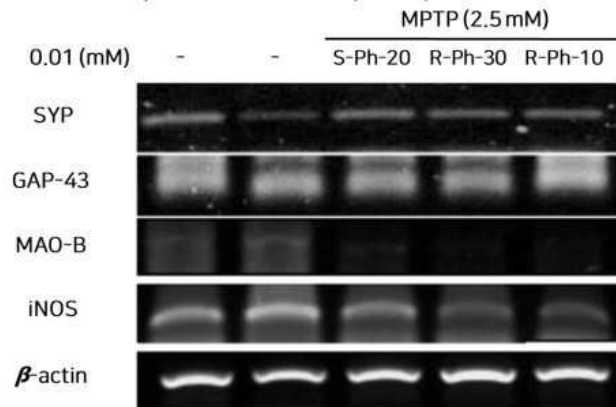


도면5



도면6

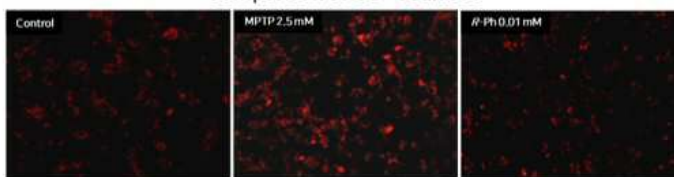
(a) mRNA expression were analyzed by real time PCR



(b) MPTP treatment in Human neuroblastoma SH-SY5Y cells

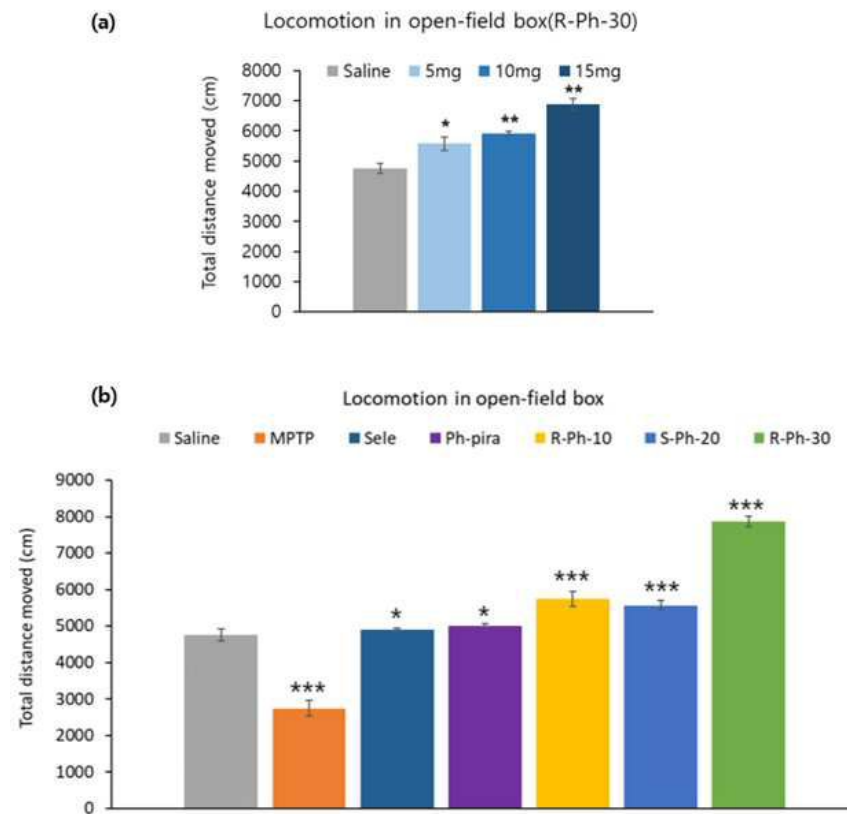


Comparison of Ca^{2+} release

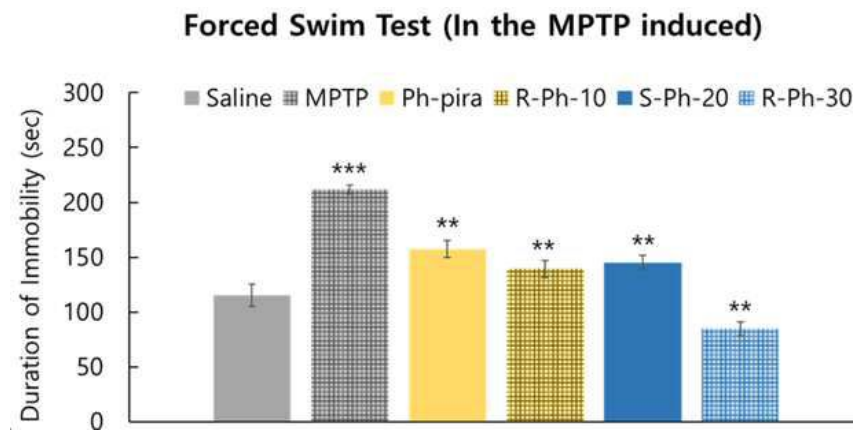


Production of superoxide anion

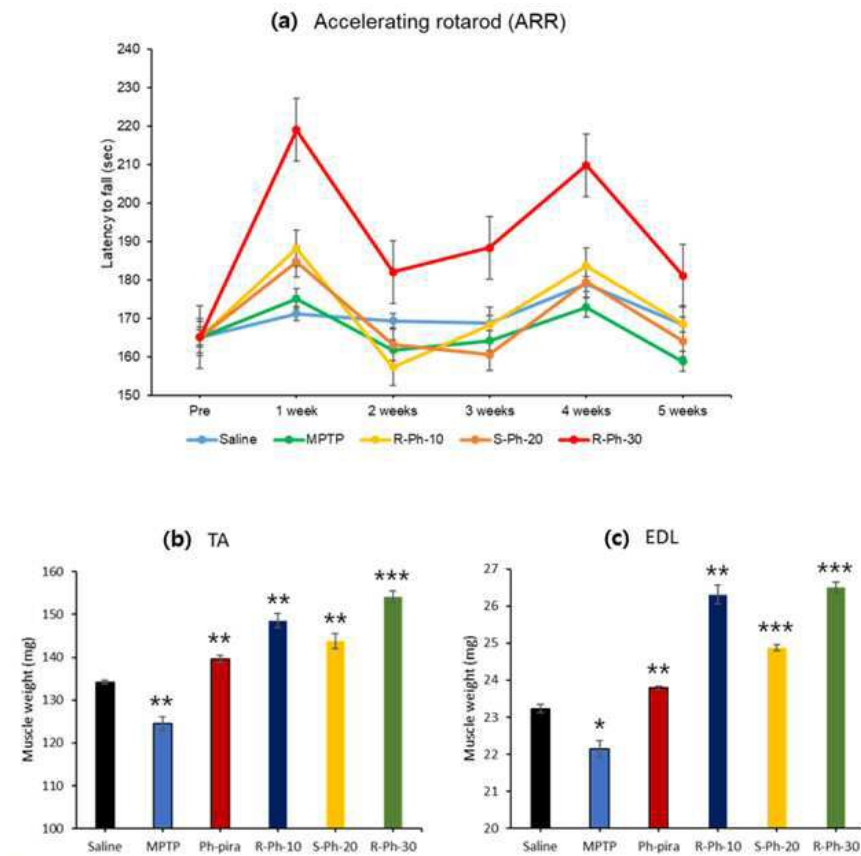
도면7



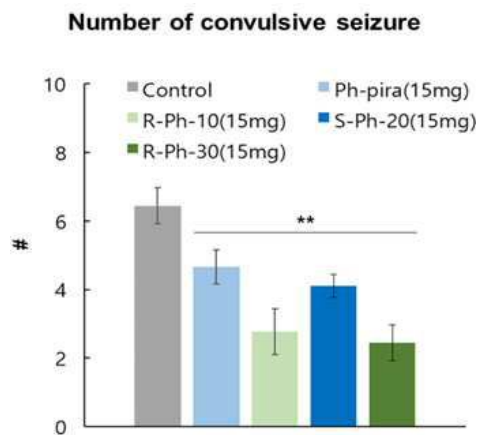
도면8



도면9



도면10



도면11

