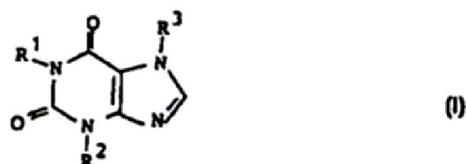


**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/52	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년02월01일 10-0237945 1999년10월12일	
(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-1992-0012268 1992년07월10일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	특1993-0001911 1993년02월22일
(30) 우선권주장	P4122884.7 1991년07월11일 P4217639.5 1992년05월28일	독일(DE) 독일(DE)	
(73) 특허권자	헥스트 악티엔게젤샤프트 차우너 라피체		
(72) 발명자	독일 데-65926 프랑크프루트 암 마인 한스-페터 슈베르트 독일연방공화국 데-8921 압펠도르프 플로이서스트라세 4 존 제이. 그롬 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 프리츠-로이터-스트라세 1 바르바라 컷트너 독일연방공화국 데-6200 비스바덴 라인스트라세 107 카를 루돌피 독일연방공화국 데-6500 마인츠 카푸치너스트라세 19 울리히 게베르트 독일연방공화국 데-6246 슬로스보른 암 회헨스트라우흐 14		
(74) 대리인	이병호		

**심사관 : 어호선****(54) 두개-뇌 외상후의 이차 뇌 손상을 치료하기 위한 크산틴 유도체 함유 약제학적 조성을****요약**

두개-뇌 외상후에 발생할 수 있는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 하기 일반식(I)의 크산틴 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도가 기술되어 있다:



상기식에서, R<sup>1</sup>은 옥소알킬, 하이드록시알킬 또는 알킬이고, R<sup>2</sup>는 수소 또는 알킬이며, R<sup>3</sup>은 수소, 알킬, 옥소알킬 또는 탄소수 6이하의 알킬(이의 탄소쇄는 산소원자에 의해 차단된다)이다.

**명세서**

## [발명의 명칭]

두개-뇌 외상후의 이차 뇌 손상을 치료하기 위한 크산틴 유도체 함유 약제학적 조성을

## [발명의 상세한 설명]

다수의 옥소알킬-및 하이드록시알킬크산틴은 혈류-촉진 작용을 하고, 또한 뇌순환 장애에 사용될 수 있다[참조 : US 제4,289,776호, PCT 제86/00401호, US 제3,737,433호]. 따라서, 1-(5-옥소헥실)-3-메틸-7-n-프로필크산틴(화합물 1)은, 이의 낮은 독성과 함께 혈관 확장 작용으로 인해 동맥 순환 장애로 부터 고통받는 환자의 치료에 적합하다. 이들 화합물의 제조방법은 또한 하기에 기술되어 있다[참조 : US 제4,289,776호].

미합중국 특허 제4,719,212호에는, 기억력 장애의 치료를 위한 1-(5-옥소헥실)-3-메틸-7-n-프로필크산틴의 용도가 기술되어 있다.

두개-뇌 외상(CCT)은 우발적 사망 또는 영구적 뇌 손상의 원인으로서 통계학적으로 중요하다. 도로 교통사고에서 모든 부상당한 사람의 약 30%가 입원치료를 요하는 CCT로 고통받는다. 독일연방공화국에서 해마다 어떠한 유형의 사고에서도 약 150,000명의 CCT 환자가 예상되고, 사망자수는 약 14,000명이다. 미합중국에서의 CCT로 인한 사망률은 약 34,000명/년이다. 생존하는 CCT 희생자의 다수는, 장기간-지속되는 건강 장애 또는 영구적인 무력증으로 고통받으며, 결국 생계비를 벌수 없게되고 영구적으로 간호받아

야 한다. 의학 및 국민 경제에 대한 효과는 막대하고, 환자의 다수가 비교적 젊은 나이의 교통사고 희생자인 경우에 특히 그러하다. 진단학적으로, 개방 및 폐쇄(차폐) CCT 사이에는 차이점이 있다. '개방'은 뇌수막(경막)이 개방되고, 뇌가 이 개방구를 통해 외부 환경과 접촉되는 모든 외상을 의미하는 것으로 이해된다. 본 출원은 이러한 유형의 개방 CCT에 관한 것이라기 보다는 폐쇄 CCT에 관한 것이다. 이 경우에, 국소성 병변(예를 들어, 좌상 또는 혈종) 및 산재 뇌 조직 손상이 일어난다. 후자는 초기의 외상 영역으로부터 다른 뇌 영역으로 확장되고, 국소화 및 중증도에 따라 감각, 운동 또는 지능형의 뇌기능의 가역적 또는 영구적 장애가 초래될 수 있다. 종종, CCT후에 혼수상태로 변화될 수 있는 의식의 상실이 일어난다. 뇌에서의 조직 파괴후의 일차적 손상은 치료불가능하고, 드문 경우에는 치명적인 결과의 원인이 된다. 영구적 무능력 또는 사망의 주요 원인은 오히려 이차 뇌손상의 형성 및 그의 정도이며, 이는 가역적이며 치료학적으로 영향받을 수 있다. CCT로 인해 사망한 모든 환자들중 90%에서 이차 병변을 발견할 수 있다.

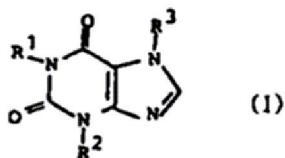
지금까지, 이차 뇌 손상의 형성을 방지하기 위한 효율적인 보호를 제공하는 공지된 약제는 없다. 바르비투르산염 및 칼슘 길항제를 사용한 임상실험은 성공적이지 못했다. 그러므로, 현재, 심각한 CCT를 지닌 환자의 치료는 심장 혈관계 및 호흡의 안정화 및 경우에 따라 이뇨제 또는 침투요법을 이용한 뇌 내압 조절과 같은 통상적인 강력한 간호법으로 제한된다. 후에, 물리치료법 및 언어교정 간호법을 시작한다.

외상후의 이차 뇌손상의 중증도 및 정도는 일차 외상의 정도 및 의학적 간호의 유형 및 시기에 따른다. 외상 후의 이차 손상의 병인학은 복잡하며, 특히 궁극적으로는 두개내압을 증가(산재 뇌부종)시키고, 극히 손상입기 쉬운 신경 세포의 고사를 초래한다.[참조 : Pfenninger, E. 1988, Cranio-cerebral Trauma. In : H.Bergmann(편집자) Anaesthesiologie und Intensivmedizin(Anesthesiology and Intensive Medicine) Vol. 203, Springer-Verlag, Berlin and Head Injury : Hope through research, 1984, U. S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication No. 84-2478].

보다 최근의 문헌에서 논의된 조직사에 대한 필수 발병학적 인자는 다수의 조직독성 물질, 특히 산소 유리 라디칼을 방출하는 대식 세포의 형성이다. 대식세포는 면역계의 활성에 의해 형성된다. 이들은 자극된 혈구 형성 유리 라디칼로부터 뿐만 아니라, 뇌에서의 활성화된 소교세포로부터 형성되며, 이에 더하여 단백질 분해 효소는 특히 많은 정도로 유리 라디칼을 생성한다[참조 : Banati et al. ; Glia, 1991]. 증가된 유리 라디칼 형성은 명백하게 세포 기능의 손상을 초래할 수 있고, 대식 세포의 신경독성 작용은 신경세포사와 관련하여 주의 깊게 논의되기 때문에, 뇌의 대식세포에서 유리 라디칼 형성을 억제하는 화합물은 신경학적 클리닉실에서 치료학적으로 사용될 수 있다. 소교 세포의 활성 및/또는 대식 세포의 출현은 뇌 조직사를 수반하는 다수의 신경병리학적 방법[참조 : Streit et al., Glial, (1988), 301]에서, 특히 외상후의 이차 뇌 손상에서 관찰된다.

놀랍게도, 하기 일반식(I)의 크산틴 유도체는, 정확하게는 말초(복막) 대식세포 및 뇌의 활성화된 소교 세포의 배양물 들다에서 유리 라디칼 형성을 강력하게 억제한다.

그러므로, 본 발명은 두개-뇌 외상후에 발생할 수 있는 장애 치료용 약제를 제조하기 위한 하기 일반식(I)의 크산틴 유도체 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다 :



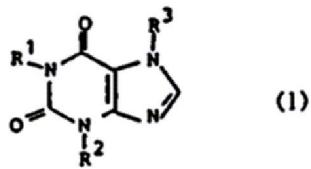
상기식에서, R<sup>1</sup>은 a) 탄소수 3 내지 8의 옥소알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다), b) 탄소수 1내지 8의 하이드록시알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있고, 이의 하이드록실 그룹은 1급, 2급 또는 3급 알콜 작용성이다) 또는 c) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이고, R<sup>2</sup>는 a) 수소 또는 b) 탄소수 1 내지 4의 알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이며, R<sup>3</sup>는 a) 수소, b) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다), c) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 산소원자에 의해 차단된다) 또는 d) 탄소수 3 내지 8의 옥소알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이다.

바람직하게는, R<sup>1</sup>이 a) 탄소수 4 내지 6의 옥소알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이다) 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 알킬이고, R<sup>2</sup>가 탄소수 1 내지 4의 알킬이며, R<sup>3</sup>가 a) 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 옥소알킬인 일반식(I)의 크산틴 유도체가 사용된다.

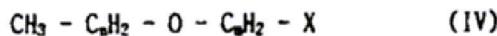
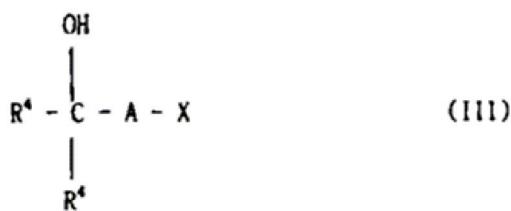
특히 바람직하게는, 1-(5-옥소헥실)-3-7-n-프로필크산틴이 사용된다. 하기와 같은 일반식(I)의 화합물을 예로 언급할 수 있다 : 1-(5-하이드록시-5-메틸-헥실)-3-메틸크산틴, 7-(에톡시메틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-헥실)-3-메틸크산틴, 1-(5-옥소헥실)-3,7-디메틸크산틴, 7-(2-옥소프로필)-1,3-디-n-부틸크산틴 또는 1-헥실-3,7-디메틸크산틴.

일반식(I)의 크산틴 유도체의 생리학적으로 허용가능한 적합한 염은, 예를 들어 생리학적으로 허용가능한 유기 암모늄 염기의 염을 포함하여, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 또는 암모늄염이다.

본 발명은 또한 하기 일반식(I)의 신규한 크산틴 유도체에 관한 것이다 :



상기식에서, R<sup>1</sup>은 a) 탄소수 3 내지 8의 옥소알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다), b) 탄소수 1 내지 8의 하이드록시알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있고, 이의 하이드록실 그룹은 1급, 2급 또는 3급 알콜 작용성이다) 또는 c) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이고, R<sup>2</sup>는 수소이며, R<sup>3</sup>은 a) 수소, b) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다), c) 탄소수 1내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 산소원자에 의해 차단된다) 또는 d) 탄소수 3 내지 8의 옥소알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일 수 있다)이다. 바람직한 일반식(I)의 크산틴 유도체는 R<sup>1</sup>이 탄소수 1 내지 8의 하이드록시알킬(이의 탄소쇄는 직쇄이거나 측쇄일수 있고, 이의 하이드록실 그룹은 1급, 2급 또는 3급 알콜 작용성이다)이고, R<sup>2</sup>는 수소이며, R<sup>3</sup>은 a) 수소, b) 탄소수 1 내지 6의 알킬(이의 탄소쇄는 산소원자에 의해 차단된다)인 크산틴 유도체이다. 일반식(I)의 크산틴 유도체는 (a) 3-모노알킬- 또는 1,3- 또는 3,7-디알킬크산틴의 알칼리 금속염과 하기 일반식(II)의 화합물을 염기성 조건하에서 반응시키거나, (b) 3-모노알킬- 또는 3,7-디알킬크산틴을 하기 일반식(III)의 화합물과 염기성 조건하에서 반응시키거나, (c) 3-모노알킬- 또는 1,3- 또는 3,7-디알킬크산틴의 알칼리 금속염을 적합한 알킬 할라이드와 용매중에서 염기성 조건하에서 반응시키거나, (d) 3-모노알킬- 또는 1,3-디알킬크산틴의 알칼리 금속염을 하기 일반식IV의 화합물과 염기성 조건하에서 반응시키거나, (e) R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>에서 보호된 크산틴을 하기 일반식(II) 또는 일반식(III)의 화합물 또는 탄소수 60이하의 알킬 할라이드와 염기성 조건하에서 반응시킨 다음, 보호그룹을 제거하거나, (f) 3-모노알킬크산틴의 알칼리 금속염 또는 R<sup>2</sup>에서 보호된 크산틴의 알칼리 금속염을 하기 일반식(II) 또는 일반식(IV)의 화합물 또는 탄소수 60이하의 알킬 할라이드와 반응시켜 상응하는 3,7-치환된 크산틴을 형성시킨 후, 이를 하기 일반식(II) 또는 일반식(III)의 화합물 또는 탄소수 60이하의 알킬 할라이드와 반응시킨 다음, 존재할 수 있는 보호 그룹을 제거함으로써 제조할 수 있다 :



상기식에, A는 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이고, X는 할로겐, 예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이며, R<sup>4</sup>는 수소 및/또는 메틸이고, n은 0 내지 40이 정수이며, m은 1 내지 5의 정수이고, 단, n과 m의 합은 50이하이다.

상기한 반응은 공지된 방식[참조 : US 제 4,289,766호, PCT/EP 86/00401,US 제 3,737,433호]으로 표준 조건하에서 수행한다.

R<sup>2</sup>에서 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>에서 보호된 크산틴은 R<sup>2</sup> 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>의 위치에서 벤질, 디페닐메틸 또는 4-메톡시 벤질과 같은 보호 그룹을 수반하는 크산틴을 의미하는 것으로 이해된다. 보호 그룹은, 예를 들어 US 제 4,833,146호에서 기술된 바와 같이 제거된다.

반응을 위한 출발물질은 공지되어 있거나 문헌에 공지된 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

본 발명은 또한 1개 이상의 일반식(I)의 크산틴 유도체 및/또는 1개 이상의 생리학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하고, 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 외에 기타 활성물질 및 보조제를 함유하는 약제에 관한 것이다.

본 발명은 또한 1개 이상의 일반식(I)의 크산틴 유도체를, 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용가능한 부형제 및 경우에 따라 기타 적합한 활성 물질, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 적합한 투여형으로 제형화하는 단계를 포함하여, 본 발명에 따른 약제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제는 경구로, 국소로, 직장으로, 정맥내로 또는, 경우에 따라 또한 비경구로 투여할 수 있다. 투여는 CCT후에 행한다.

적합한 고체 또는 액체 약제학적 투여 제형은, 예를 들어 입체, 산제, 제피정제, 정제, (미세) 캡슐제, 좌제, 시럽제, 액제, 혼탁제, 유제, 점적제 또는 주사가능한 용액 및 활성 물질의 서방성 제제이고, 이러한 제제에서는 통상의 보조제, 예를 들어 부형제, 봉해제, 결합제, 피복제, 팽윤제, 윤활제, 향미제, 감미료 또는 가용화제를 사용한다. 언급할 수 있는 통상적으로 사용되는 보조제에는, 예를 들어 탄산 마그네슘, 이산화 티탄, 락토오즈, 만니톨 및 기타의 당, 활석, 우유 단백질, 젤라틴, 전분, 셀룰로오즈 및 이의 유도체, 동물성 및 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매, 예를 들어 멜균수 및 일가 또는 다가 알콜(예 : 글리세롤)이 있다.

바람직하게는, 약제학적 제제는 투여량 단위로 제조되고 투여되며, 각각의 단위는 활성 성분으로서 특정 용량의 1개 이상의 일반식(I)의 크산틴 유도체 및/또는 1개 이상의 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 정제, 캡슐제, 제피정제 또는 좌제와 같은 고체 투여 단위의 경우에, 이 투여량은 약 300mg 이하, 바람직하게는 약 10 내지 100mg일 수 있다. CCT로 고통받는 환자(70kg)의 치료를 위해, CCT 후의 초기 반응시기에 화합물(1) 및/또는 화합물(1)의 상응하는 염을 1일당 1200mg이하로 정맥내 주사 치료하고, 후기 회복 반응시기에는 1일당 300mg을 3회 경구투여하는 것이 필요하다.

그러나, 특정 환경하에서 보다 많은 투여량 또는 적은 투여량이 또한 적합할 수 있다. 이 투여량은 각각의 투여 단위 또는 그렇지 않으면 수개의 보다 작은 투여 단위의 형태로 투여하거나 특정 간격으로 세분된 투여량을 반복 투여함으로써 투여할 수 있다.

최종적으로, 일반식(I)의 크산틴 유도체 및/또는 이의 상응하는 염은, 기타 적합한 활성 물질, 예를 들어 산소 유리 라디칼을 함유하는 활성 물질(예 : 4H-파라졸로-[3,4-d]-피리미딘-4-온-1,5-디하이드로) 또는 효소 과산화물 분자변위보효소(dismutase)와 함께 상기한 약제학적 투여형을 제조하기 위해 제형화될 수 있다.

### [실시예 1]

#### [약물학적 시험 및 결과]

복막 대식세포 및 활성화된 소교세포의 배양물에서 산소 유리 라디칼의 세포내 생성을 측정하기 위해, 하기 문헌에서와 같은 유동-혈구 계산법을 사용한다[참조 : Rothe, Oser, Valet, Naturwissenschaften, 75, 354, 1988]. 구체적으로, 각각의 생존할 수 있는 세포에서의 유리 라디칼 형성은 막-투과성 및 비-형광성 디하이드로다민(Dihydrorhodamine) 123(DHR; 유진(Eugene), 미합중국 오리건 소재)의 막-불투과성 및 세포내로 “포획된” 초록색 형광 로다민(Rhodamine) 123으로의 세포내 산화를 측정함으로써 결정한다.

DHR를 N,N-디메틸포름아이드(DMF ; 머크(Merck), 독일연방공화국 다클슈타트 소재)중의 43.3mM 원액에 용해시킨다. 이 방법은 또한 비균질 세포 집단내에서 다양한 소집단을 각각 및 동시에 측정하기 위해 적합하므로 ; 이 방법으로 인해 오염 집단을 제거할 수 있다. 또한, 또 다른 일련의 시험에서, 각 경우에 측정될 세포 유형은 특정 면역세포 화학적 항체 염색에 의해 유동-혈구계산 측정중에 동시에 확인된다.

복막 대식세포는 생후 12주된 백색 숏컷 위스타(Wistar) 래트의 복막을 HBS-Hanks(세르바 파인바이오케미카(Serva Feinbiochemica), 하이델베르크) 10mL로 세척함으로써 수득한다. 이 세포를 200g 및 20°C에서 5분동안 침강시키고, HBS-Hanks 중에 혼탁시킨다( $4 \times 106$ 개 세포/mL). 모든 세포를 4°C에서 유동-혈구계산 분석할 때까지 제조후 2시간 이하 동안 저장한다.

측정을 시작하기 전에, 모든 세포(대식 세포 혼탁액( $10\mu\text{L}$ ))를 HBS-Hanks 1mL로 추가로 희석시킨다)를 37°C에서 DMF 중의 43.3mM DHR 용액  $1\mu\text{L}$ 로 염색시킨다. 화합물(1)의 효과를 시험하기 위해, 시험 그룹에서 DHR-총전된 세포를 본 발명에 따른 화합물  $10\mu\text{M}$  또는  $50\mu\text{M}$ 와 함께 15, 25, 35, 45 및 60분 동안, 정확성을 위해서는 화합물 콘카나발린 A[시그마 케미에(Sigma Chemie), 다이젠 호펜, conA,  $100\mu\text{M}/\text{mL}$ ]에 의한 유리 라디칼 형성을 동시에 자극하거나 자극하지 않으면서 배양시킨다. 각각의 대조 그룹에는 활성 물질을 가하지 않는다.

신생 래트의 뇌로부터 소교세포 배양물을 제조한다.[참조 : Giulian & Baker, J. Neuroscience, 1986, 6: 2163-2178]. 둘백코(Dulbecco)의 개질된 이글(Eagle)의 배지(시그마 케미에 DMEM)에서 조직을 기계적으로 분해시킨 후에,  $\text{NaHCO}_3$  2g/L 및 20% 열-비활성화된 태아 송아지 혈청을 추가로 가하고, 1차 배양률을 3%  $\text{pCO}_2$  및 37°C에서 75cm<sup>3</sup> 배양 플라스크에 2 내지 4주동안 위치시킨다. 연속 세포 층의 표면상에서 성장하는 세포를 진탕에 의해 제거시키고, 펠릿화시킨 후, Hepes Hanks 완충 염 용액(5mM Hepes, 0.15M NaCl, pH 7.35; 세르바 파인바이오케미카, 독일연방 공화국 하이델베르크)에 재현탁시킨다( $3 \times 106$ 개의 세포/mL). 화합물(1)의 효과를 시험하기 위해, 시험 그룹에서 DHR-총전된 세포를 본 발명에 따른 화합물  $50\mu\text{M}$ 과 함께 15, 25, 35, 45 및 60분 동안, 정확성을 위해서는 콘카나발린 A(con A,  $100\mu\text{M}/\text{mL}$ )에 의한 유리 라디칼 형성을 동시에 자극하거나 자극하지 않으면서 배양시킨다. 각각의 대조 그룹에는 활성 물질을 가하지 않는다.

세포 용적 및 2개의 형광성을 FACScan 유동 혈구계산기(베크톤 딕킨슨(Becton Dickinson), 미합중국 캘리포니아 산 조우스(San Jose))를 사용하여 샘플 1개당 약 10,000개의 세포에서 동시에 측정한다. 로다민 123 녹색 형광(500 내지 530nm) 및 프로피odium 요오다이드 적색 형광(590 내지 700nm)을 파장이 488nm인 아르곤 레이저로 여기시켜 측정한다. 유동 혈구 계산기는 4.3μm 직경의 표준 황록색-형광성 미소구(Polysciences, St. Goar, 독일연방공화국)로 검정한다.

각각의 측정은 샘플에 함유된 세포(약 10,000개)의 개개의 측정을 기준으로 한다. 실험 경계 조건을 가능한한 일정하게 유지시키기 위해, 동일한 날에 수회의 실험을 성공적으로 수행시킨다. 이러한 일련의 시험에서, 각각의 경우에 시험 그룹 및 이의 대조부의 4개의 상이한 샘플을 다양하게 정하여진 시간에서

유동 혈구 계산법으로 측정한다. 대체로, 실험 그룹 1개당 3 내지 4회의 일련의 시험을 행한다.

[**(A) 복막 대식세포에 대한 작용]**

복막 대식세포를 콘카나발린 A(conA, 100 $\mu$ g/ml)로 자극하면 산소 유리 라디칼의 생성이 상당히 증가되고, 이는 디하이드로로다민 123 (DHR)의 로다민 123에로의 산화후에 녹색 형광의 증가%로서 측정된다. 복막 대식 세포를 화합물(1) 50 $\mu$ M의 존재 하에 실현하는 경우, conA의 자극 효과는 차단된다(표 1). 화합물(1)의 효과는 15분에 걸친 배양시간에서 모든 측정의 경우에 유의성이 있다(t-시험에서 p < 0.05). conA-자극된 복막 대식세포의 형광%를 측정하면, 비-자극된 대식세포의 대조 측정시 보다 50 $\mu$ M 화합물(1)의 존재 하에서 보다 더 낮다. 유리 라디칼 형성에 대한 화합물(1)의 억제 효과는 투여량-의존 성이고, 10 $\mu$ M 화합물(1)의 농도에서 또한 상당히 큰 효과가 성취될 수 있다. 이 경우에, conA-자극된 대식세포에 대한 10 $\mu$ M 화합물(1)의 억제%는 최대 conA 활성화시에 측정한다. 이는 35분에 21%가 되고, 이는 유의성이 있다.(t-시험에서 p < 0.05).

[표 1]

**conA-자극된 대식세포에 의한 유리 라디칼 형성에 대한 50 $\mu$ M 화합물(1)의 효과**

**효과**

분	대조부	conA	conA±화합물(1)	억제 %
15	4.5025 (0.897)	7.7775 (1.487)	9.0875 (0.742)	-
25	9.025 (2.658)	20.2 (7.883)	8.0867 (6.159)	60*
35	28.988 (2.64)	40.47 (0.837)	25.5 (1.87)	37*
45	40.015 (4.54)	46.253 (3.12)	31.755 (1.59)	32*

수치(평균값 ± 표준편차)는 장치-특성 단위로서 형광치를 나타낸다.

\* 통계학적으로 대조부와 유의성 있는 차이가 있다, p < 0.05, t-시험.

[**(B) 소교세포에 대한 작용]**

배양된 소교세포에서, 유리 라디칼 형성(로다민 형광으로 측정함)은 복막 대식세포에서보다 상당히 높다(약 50 내지 100배). 상기 기술된 바와 같이[참조 : Banati et al. Glia, 1991], 이러한 소교세포에서의 대량의 유리 라디칼의 형성은 conA로 자극함으로써 추가로 증가될 수 없다. 소교세포를 50 $\mu$ M 화합물(1)과 배양시키면 유리 라디칼 형성이 명백히 억제된다. 50 $\mu$ M 화합물(1)중에서 35분 동안 배양시킨 후, 세포의 로다민 123 형광의 저하는 최고치에 달하고, 이는 화합물(1)이 없는 대조치의 약 1/3에 해당한다(표 2). 15분에 걸친 배양 시간에서 화합물(1)의 효과는 모든 측정의 경우에 유의성이 있다(t-시험에서 p < 0.05).

[표 2]

**배양된 소교세포에 의한 유리 라디칼 형성에 대한 50 $\mu$ M 화합물(1)의 효과**

분	대조부	화합물(1)	억제 %
15	2190.4 (19.5)	2060.6 (102.3)	-
25	2626.7 (227.4)	2121.3 (21.4)	19*
35	1602.2 (125.1)	1170.4 (27.3)	27*
45	2029.5 (283.5)	1556.9 (151.9)	23*
60	1239.2 (108.1)	910.4 (24.4)	27*

수치(평균값 ± 표준편차)는 장치-특성 단위로서 형광치를 나타낸다.

\* 통계학적으로 대조부와 유의성 있는 차이가 있다, p < 0.05, t-시험.

[**실시예 2**]

[**1-(5-옥소헥실)-3-메틸-7-n-프로필크산틴(화합물1)의 제조]**

메탄올 240g과 물 321g의 혼합물중에 혼탁된 3-메틸-7-프로필크산틴 437.2g을 50% 농도 수산화나트륨 용액 160g를 사용하여 승온에서 용액으로 제조한 후, 1-브로모-5-헥사논 358g을 비점하에서 가하고, 혼합물을 4 1/2시간동안 환류하에서 가열한다. 냉각시킨 후, 반응하지 않는 3-메틸-7-프로필크산틴을 분리

제거하고, 알콜을 증류에 의해 제거한다. 수용액의 pH를 수산화나트륨 용액을 사용하여 11로 조정하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 디이소프로필 에테르 5.2ℓ로부터 재결정화시킨 후에, 융점이 69 내지 70°C인 1-(5-옥소헥실)-3-메틸-7-프로필크산틴을 메틸렌 클로라이드 용액의 잔사로 부터 약 90%의 수율(반응한 3-메틸-7-프로필크산틴을 기준으로 하여)로 수득한다.

#### [실시예 3]

##### [7-에톡시메틸-1-(5-하이드록시-5-메틸헥실)크산틴의 제조]

(a) 3-벤질크산틴 48.4g(0.02mol)을 물 200mℓ 중의 수산화나트륨 8g(0.2mol)의 용액에 고온 용해시킨다. 여과시킨 후, 혼합물을 진공중에서 농축시키고, 메탄올을 수회에 걸쳐 증류시킨 후, 나트륨 염을 고진공 하에서 건조시킨다.

무수 염을 디메틸포름아미드(DMF) 0.6ℓ 중에 혼합시키고, 에톡시메틸 클로라이드 18.92g(0.2mol)을 교반하면서 가한 후, 혼합물을 110°C에서 18시간 동안 교반한다. 이어서 고온 여과시키고, 여액을 진공중에서 증발시킨 후, 잔사를 2N 수산화나트륨 용액 500mℓ에 용해시키고 용액을 클로로포름과 함께 진탕시켜 추출하여 부산물로서 형성된 1,7-디알킬화된 3-벤질크산틴을 제거한다. 알칼리성 수용액의 pH를 2N 염산을 사용하여 교반하면서 pH 9로 조정하고, 형성된 결정화물을 흡인여과시키고, 염소가 제거될 때까지 물로 우선 세척한 후 메탄올로 세척하고, 진공중에서 건조시킨다.

융점 : 136 내지 138°C

$C_{15}H_{16}N_4O_3$ (분자량 : 300.3).

(b)(a)에서 수득된 7-에톡시메틸-3-벤질크산틴 15g을 DMF 300mℓ 중의 탄산칼슘 7.5g(0.054mol) 및 1-클로로-5-하이드록시-5-메틸헥산(US 제 4,833,146호에서와 같이 제조됨) 8.2g(0.054mol)과 혼합하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하면서 110°C로 가열한다. 혼합물을 고온 흡입여과시키고 농축시킨 후, 잔사를 클로로포름중에 용해시키고, 용액을 우선 1N 수산화나트륨 용액으로 세척한 후, 중성이 될 때까지 물로 세척하고, 황산 나트륨을 통해 건조시킨다. 용매를 감압하에서 증류시켜 제거하고, 잔사를 디이소프로필 에테르로부터 에틸 아세테이트를 가하면서 재결정화시킨다.

수율 : 19.1g(이론치의 92.3%)

융점 : 96 내지 97°C

$C_{22}H_{30}N_4O_4$ (분자량 414.5)

(c)(b)에서 수득된 7-에톡시메틸-1-(5-하이드록시-5-메틸헥실)-3-벤질크산틴 4.14g(0.01mol)을 60°C 및 3.5bar에서 에탄올 100mℓ, 물 75mℓ 및 농축  $NH_4OH$  용액 5mℓ 중에서 진탕하면서 활성 탄소상 팔라듐(10%) 1.5g을 통해 198시간 동안 수소화 시킨다. 냉각시킨 후, 혼합물에 질소를 제공하고, 촉매를 여과하고, 여액을 농축시킨 후 고체 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킨다.

수율 : 2.6g(이론치의 80.1%)

$C_{15}H_{24}N_4O_4$ (분자량 : 324.4)

#### [실시예 4]

##### [1-(5-하이드록시-5-메틸)크산틴의 제조]

(a) 3-벤질크산틴 36.3g(0.15mol) 및  $NaH$  3.6g(0.15mol)을 DMF 500mℓ 중에서 45°C에서 교반한다. DMF 45mℓ에 용해된 벤질 브로마이드 25.6g을 적가하고, 혼합물을 100 내지 110°C에서 5시간동안 가열한다. 이어서, 생성물을 실시예 3(a)에서와 같이 추가로 정제한다.

(b) DMF 350mℓ 중의 (a)에서 수득된 3,7-디벤질크산틴 19.9g(0.06mol), 탄산칼륨 8.3g 및 1-클로로-5-하이드록시-5-메틸헥산 10g(0.065mol)을 8시간동안 교반하면서 110 내지 120°C에서 가열하고, 실시예 3(b)에서 기술한 바와 같이 추가로 정제한다.

(c)(b)에서 수득된 3,7-디벤질-1-(5-하이드록시-5-메틸헥실) 크산틴 4.46g(0.01mol)을 실시예 3(c)에서 기술한 바와 같이 163시간 동안 반응시키고, 상용하게 추가로 정제한다.

수율 : 1.53g(이론치의 57.5%)

융점 : 238 내지 239°C

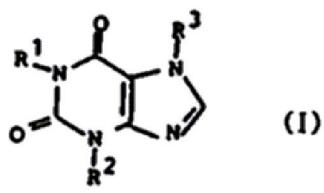
$C_{12}H_{18}N_4O_3$ (분자량 : 266.3)

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

유효량의 1개 이상의 하기 일반식(I)의 크산틴 유도체 또는 1개 이상의 이의 생리학적으로 허용가능한

염을 포함하는, 두개-뇌 외상후에 발생하는 이차 뇌 손상을 치료하기 위한 약제학적 조성물.



상기식에서,  $R^1$ 은 a) 탄소수 3 내지 8의 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 옥소알킬, b) 하이드록실 그룹이 1급. 2급 또는 3급 알콜 작용성인 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 1내지 8의 하이드록시알킬 또는 c) 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 1내지 6의 알킬이고,  $R^2$ 는 a) 수소 또는 b) 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 1내지 4의 알킬이며,  $R^3$ 은 a) 수소 b) 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 1내지 6의 알킬 c) 산소원자에 의해 차단된 탄소수 1내지 6의 알킬 또는 d) 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 3내지 8의 옥소알킬이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 a) 탄소수 4 내지 6의 직쇄 또는 흑쇄 옥소알킬 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 알킬이고,  $R^3$ 가 a) 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 옥소알킬인 1개 이상의 일반식(I)의 크산틴 유도체 또는 1개 이상의 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 a) 탄소수 4 내지 6의 직쇄 옥소알킬 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 알킬이고,  $R^2$ 가 탄소수 1 내지 4의 알킬이며,  $R^3$ 가 a) 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 b) 탄소수 3 내지 6의 옥소알킬인 1개 이상의 일반식(I)의 크산틴 유도체 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 크산틴 유도체가 1-(5-옥소헥실)-3-메틸-7-n-프로필크산틴 또는 1개 이상의 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 생리학적으로 허용가능한 부형제 및 추가의 적합한 활성성분, 첨가제 또는 보조제를 사용하는 적합한 투여형인 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 이차 뇌 손상이 조직 독성 물질을 방출하는 대식세포로 인한 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 이차 뇌 손상이 소교 세포의 활성화로 인한 것인 약제학적 조성물.