



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년09월12일
(11) 등록번호 10-0858232
(24) 등록일자 2008년09월05일

(51) Int. Cl.

A61K 31/325 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7011271

(22) 출원일자 2003년08월27일

심사청구일자 2007년02월16일

번역문제출일자 2003년08월27일

(65) 공개번호 10-2003-0074847

(43) 공개일자 2003년09월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2002/005542

국제출원일자 2002년02월21일

(87) 국제공개번호 WO 2002/67926

국제공개일자 2002년09월06일

(30) 우선권주장

60/271,683 2001년02월27일 미국(US)

10/081,501 2002년02월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US 6103759

US 3265728

전체 청구항 수 : 총 5 항

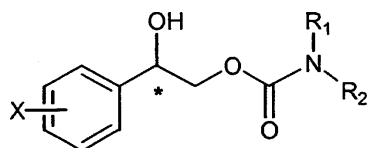
심사관 : 강춘원

(54) 카바메이트 화합물을 포함하는 거동 장애 예방 또는 치료용 약제학적 조성물

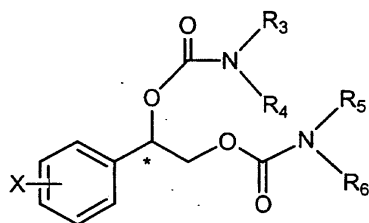
(57) 요약

본 발명은 거동 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 투여함을 포함하여, 거동 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

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

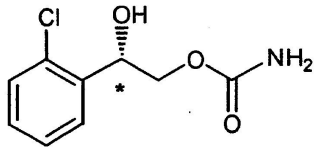
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, C₁-C₄ 알킬은 페닐 (여기서, 페닐은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된다)에 의해 임의로 치환된다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 Ib의 화합물을 포함하는, 거동 장애 예방 또는 치료용 조성물.

화학식 Ib



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항에 있어서, 거동 장애가 양성 본태성 진전, 파킨슨 질환에서의 진전, 파킨슨병 진전(Parkinsonism tremor), 기타 비-관련 본태성 진전, 기타 비-관련 파킨슨병 진전, 약물 유도 진전 및 거동 장애, 하지 불안 증후군, 팔 불안 증후군, 헌팅톤 질환에서 무도병, 다발성 경화증 또는 뚜렛 증후군(Gilles de La Tourette's syndrome)과 관련된 진전, 후-척수 손상 경련, 후-무산소 경련, 특발성 회선 근육긴장이상, 국소 회선 근육긴장이상, 간대성근경련증, 무정위운동, 발작 근육긴장이상, 발작 조화운동불능 또는 발작 진전으로부터 선택된 발작 거동 장애, 및 윌슨 질환(Wilson's disease)으로부터 선택된 비정상 거동으로부터 선택되는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 거동 장애가 양성 본태성 진전, 파킨슨 질환에서의 진전, 파킨슨병 진전, 기타 비-관련 본태성 진전, 기타 비-관련 파킨슨병 진전, 약물 유도 진전 및 거동 장애, 하지 불안 증후군, 헌팅톤 질환에서 무도병, 다발성 경화증 또는 뚜렛 증후군과 관련된 진전, 및 후-척수 손상 경련으로부터 선택되는 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 기타 비-관련 본태성 진전 또는 비-관련 파킨슨병 진전이 중추 진전 또는 비-전형적 진전(여기서, 중추 및 비-전형적 진전은 머리/사지 안정 진전, 단순 운동 진전(simple kinetic tremor), 의도 진전, 기립 진전, 증강된 생리적 진전, 정신성 진전, 소뇌 진전, 적색핵 진전 및 자세, 위치, 목소리 또는 노역과 관련된 진전으로부터 선택된다)으로부터 선택되고, 약물 유도 진전 및 거동 장애가 자세 진전, 급성 근육긴장이상, 무도병, 정좌불능증, 지연운동이상증 또는 파킨슨병 유사 증후군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물을 0.01 내지 100mg/kg/용량의 치료학적 유효량으로 포함하는 조성물.

명세서

<1> 관련 출원에 대한 참조

<2> 본 출원은 본원에 참조문헌으로 인용되는 2001년 2월 27일자로 출원된 미국 가출원 제60/271,683호의 우선권을 주장한다.

기술 분야

<3> 본 발명은 거동 장애의 예방 또는 치료에 있어서 카바메이트 화합물의 사용방법에 관한 것이다. 구체적으로는,

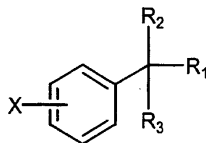
본 발명은 거동 장애의 예방 또는 치료에서 할로젠화된 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 또는 디카바메이트 화합물의 사용방법에 관한 것이다.

배경 기술

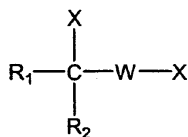
- <4> 거동 장애는 하나의 중요한 원인에 의해서가 아니라, 신경세포 손상 또는 신경계 경로의 비정상과 직접 또는 간접적으로 연관되어 있는 다양한 신경 장애에 의해 야기되는 광범위한 장애이다[참조: Blandini F, et al., Movement disorders, Princ. Neural. Aging, 1997, 441-453; Koller WC, et al., Pharmacologic treatment of essential tremor, Neurology, 2000, 54(11, Suppl. 4), S30-S38; Gasser T. et al., Genetics of Parkinson's disease and other movement disorders, Neurogenetics, 2000, 351-372; Collado-Seidel V, et al., Aetiology and treatment of restless legs syndrome, CNS Drugs, 1999, 12(1), 9-20; Buchner SF, et al., Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome, Annals of Neurology, 1997, 41(5), 639-45; Kanazawa I, Extrapyramidal tract symptoms in degenerative diseases. Involuntary movement in degenerative diseases. Huntington's disease, chorea-acanthocytosis and benign hereditary chorea. Saishin Naikagaku Taikei, 1997, 68, 156-163; Scheidt CE, Psychosomatic aspects of idiopathic spasmodic torticollis. Results of a multicenter study. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie, 1998, 48(1), 1-12; Caligiuri MP, Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations, Drugs Aging, 2000, 17(5), 363-384; Poewe W, What is new in movement disorders, Wien. Klin. Wochenschr., 1999, 111(17), 664-671; Klein C. et al., Evaluation of the role of the D2 dopamine receptor in myoclonus dystonia, Ann. Neurol., 2000, 47(3), 369-373].
- <5> 이러한 거동 장애로는 이로써 한정되는 것은 아니지만, 양성 본태성 진전(ET), 파킨슨 질환(PD)에서의 진전 및 파킨슨병 진전(Parkinsonism tremor), 기타 비-관련 ET 또는 PD 진전(예: 머리/사지 안정, 단순 운동 및 의도, 자세 관련, 위치 관련, 기립, 증강된 생리적, 정신성, 노역 관련, 목소리, 소뇌, 적색핵 및 기타 중추 및 비-전 형적 진전), 하지 불안 증후군(RLS), 팔 불안 증후군(RAS), 헌팅톤 질환에서 무도병, 특발성 회선 근육긴장이상, 국소 회선 근육긴장이상, 간대성근경련증, 무정위운동, 윌슨(Wilson) 질환에서 비정상 거동, 뚜렛(Gilles de La Tourette) 증후군, 발작 거동 장애[발작 근육긴장이상(예: 거동성 발작 무도무정위운동, 근육 긴장이상 발작 무도무정위운동, 중간 발작 무도무정위운동 및 야간 발작 무도무정위운동), 발작 조화운동불능 및 발작 진전을 포함], 후-무산소 경련, 후-척수 손상 경련, 다발성 경화증과 관련된 진전 및 약물 유도 진전 및 거동 장애(이로써 한정되는 것은 아니지만, 자세 진전, 급성 근육긴장이상, 무도병, 정좌불능증, 지연 거동 이상증 및 파킨슨병 유사 증후군을 포함)이 있다.
- <6> 항간질 약물이 거동 장애를 포함하는 각종 비간질성 질환의 치료에 사용되어져 왔다[참조: Ettore B, The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials, CNS Drugs, 1999, 11(1), 61-82]. 본태성 진전은 종종 기능성 장애를 일으키며, 잠재적으로는 생리학적 및 감정적 장애를 야기하는 진전 거동을 수반하는 통상적인 질환이다. 이의 발병률은 인구 1000명당 약 3.5 내지 55명 정도이다[참조: Tanner CM, Epidemiology of Movement disorders. In: Anderson DW editor. Neuroepidemiology, CRC Press, 1991, 193-216]. 베타 수용체 차단제(프로프라놀롤 및 유사체)는 본태성 진전의 하나의 치료 수단이다[참조: Iwata S, et al., Effects of beta-adrenergic blockers on drug-induced tremors, Biochem. Behav., 1993, 44(3), 611-3]. 그러나, 불완전 임상 반응 이외에, 베타 수용체 차단제는 천식, 심차단 또는 울혈성 심부전에 금기시되고 있으므로, 반드시 당뇨병 환자 또는 재발성 우울증 환자에게는 유의하여 사용해야 한다.
- <7> 여러 질환에 있어서, 항경련제(예: 카바마제핀, 가바펜틴 및 토피라메이트)가 본태성 진전의 치료에 효과적일 수 있다. 본태성 진전을 앓고 있는 9명의 환자, 특히 확립된 다른 치료 형태에 부분적으로 반응하는 환자에게 제공된 토피라메이트는 본태성 진전의 치료에 효과적일 수 있다[참조: Galvez-Jimenez N and Hargreave M, Topiramate and essential tremor, Ann. Neurol., 2000, 47(6), 837-838]. 토피라메이트 치료 후 8명의 환자는 그들 자신이 더 좋아졌으며 장애가 경감되었다고 평가하였다. 1명의 환자에서 토피라메이트 투여중 이뇨가 증가되었다고 보고되었다. 가장 흔한 부작용은 피로와 이상감각이다. 항간질제인 가바펜틴도 본태성 진전의 치료에 사용되어져 왔다[참조: Koller WC, Pharmacologic treatment of essential tremor, Neurology, 2000, 54(11), (Suppl. 4), S30-S38]. 공개 투약(open-label) 보고서에서, 가바펜틴은 5명의 환자의 진전을 경감시

졌다. 3명의 환자가 그들의 종전 약물보다는 가바펜틴을 사용하였다. 카바메제핀 및 가바펜틴은 본태성 진전의 치료에 효과가 있다[참조: Ettore B, The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials, CNS Drugs, 1999, 11(1), 61-82]. 기타 항경련제도 본태성 진전의 치료에 효과적일 수 있다[참조: Koller WC, Pharmacologic treatment of essential tremor, Neurology, 2000, 54(11),(Suppl.4), S30-S38; Gorman WP, et al., A comparison of primidone, propranolol in essential tremor, using quantitative analysis, J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1986; 49, 64-68; Gironell A, et al., A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor, Arch. Neurol., 1999, 56, 475; Leslie M, Nonepileptic uses of gabapentin, Epilepsia, 1999, 40(Suppl.6), S66-S72; 837-838; Ettore B, The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials, CNS Drugs, 1999, 11(1), 61-82].

<8> RLS 및 RAS는 특히 휴식 중에 다리 또는 팔을 움직여야 할 필요가 있음을 특징으로 하는 통상적인 만성 장애이다. 이러한 신경 거동 장애는 수면을 유발하며, 사지의 강제 거동으로 인한 심각한 수면 장애를 유발할 수도 있으며, 또한 이러한 장애와 결과는 이상감각과 낮시간의 심각한 피로감과 관련될 수도 있다. 총 인구의 1 내지 5%가 이러한 장애를 가지고 있으며, 의료 인구중 15%이다. RLS의 병인론은 아직 밝혀지지 않았다. 레보도파/데카복실라제 억제제(카비도파, 벤제라지드) 및 도파민 효능제가 RLS의 치료 수단으로 간주되고 있다. 시간 이동 전개 및/또는 증상의 확대가 도파민 치료의 주요 문제이다. 중요한 사실은 가바펜틴과 카바메제핀과 같은 항경련제도 RLS에 효능이 있다는 사실이다[참조: Alder CH, Treatment of restless legs syndrome with gabapentin, Clin. Neuopharmacol., 1997, 20(2), 148-151; Merren MD, Gabapentin for treatment of pain and tremor: a large case series, South Med. J., 1998 Aug, 91(8), 739-44; Wetter TC, Pollmacher T, Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes, J.Neurol., 1997 Apr, 244(4 Suppl 1), S37-45]. 본태성 진전과 RLS와 같은 거동 장애에 대한 항경련제의 효능은 거동 자극의 발생 및 전파의 불균형을 회복시켜줄 수 있는, 이러한 약물 부류의 신경안정 특성에 부분적으로 기인하는 것으로 생각된다.

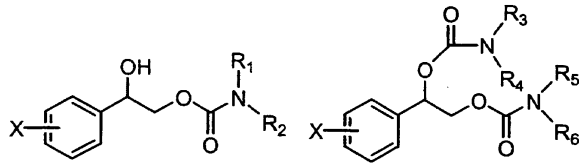


<9> 화학식 $\text{C}_6\text{H}_4\text{X}(\text{C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3))$ 의 치환된 페닐 알킬 카바메이트 화합물(여기서, R_1 은 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 3인 알킬 카바메이트 또는 카바메이트이고, R_2 는 수소, 하이드록시, 탄소수 1 내지 2의 알킬 또는 하이드록시 알킬이고, R_3 은 수소 또는 탄소수 1 내지 2의 알킬이며, X는 할로젠, 메틸, 메톡시, 페닐, 니트로 또는 아미노이다)은 안정, 진정 및 근육 이완 특성이 있어 중추신경계의 치료에 유용한 것으로 미국 특허 제3,265,728호(Bossinger, et al., 본원에 참조문헌으로 인용됨)에 기재되어 있다.



<10> 화학식 $\text{R}_1\text{C}(\text{R}_2)(\text{X})(\text{W-X})$ 의 화합물{여기서, W는 탄소수 4 미만의 지방족 라디칼이고, R_1 은 방향족 라디칼이고, R_2 는 수소 또는 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이며, X는 수소 또는 하이드록시 또는 탄소수 4 미만의 알콕시 및

알킬 라디칼 또는 라디칼 —O—C(=O)—B [여기서, B는 헤테로사이클릭, 우레이도 및 히드라지노 라디칼 및 라디칼 $\text{—N(R}_3)_2$ (여기서, R_3 은 수소 또는 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 유기 아민 라디칼이다]이다}를 투여하여, 카바메이트를 사용한 진정 및 근육 이완의 유도방법이 미국 특허 제3,313,692호(Bossinger, et al., 본원에 참조문헌으로 인용됨)에 기재되어 있다.



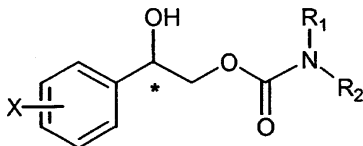
<11> 또한, 화학식 I 또는 II의 할로겐 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 및 디카바메이트(여기서, 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하며, 페닐 환은 X 위치에서 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되며, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 각각 수소 및 수소, 할로겐, 알킬, 알킬옥시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 갖는 페닐 그룹에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹으로부터 선택된다)가 경련, 간질, 발작 및 근육 경련을 포함하는 중추신경계 장애의 치료와 예방에 효과적이며, 중추신경계 질환의 치료에 유용하고, 특히 항경련제, 항간질제, 신경보호제 및 중추성 작용 근육이완제로서 유용한 것으로 미국 특허 제6,103,759호(Choi, et al., 본원에 참조문헌으로 인용됨)에 기재되어 있다. 순수한 에난티오머 형태 및, 에난티오머중 하나가 상기 화학식의 화합물의 혼합물에 있어서 우세하게 존재하며, 바람직하게는 에난티오머중 하나는 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 98% 이상의 정도로 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물이 기재되어 있다.

<12> 화학식 I 또는 II의 할로겐 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 카바메이트 화합물은 거동 장애의 예방 또는 치료에 효과적인 것으로 현재까지 밝혀진 바 없다. 최근 임상전 연구에 따르면, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물이 거동 장애를 예방 또는 치료하는데 유용함을 제안하는 과거에 인식되지 않은 약리학적 특성이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 목적은 거동 장애의 예방 또는 치료에서 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물을 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

<13> 발명의 요약

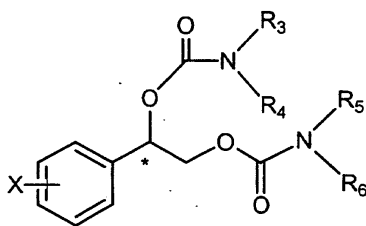
<14> 본 발명은 거동 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 투여함을 포함하는, 거동 장애의 예방 또는 치료방법에 관한 것이다.

화학식 I



<15>

화학식 II



<16>

<17> 위의 화학식 I 및 II에서,

<18> 페닐은 X 위치에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<19> R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, C₁-C₄ 알킬은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된다.

<20> 본 발명의 양태는 거동 장애의 예방 및 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및

화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 거동 장애의 예방 및 치료방법을 포함한다.

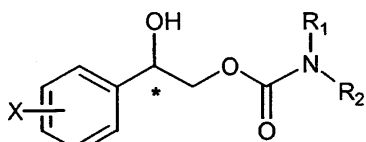
<21> 본 발명의 양태는 거동 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 거동 장애의 예방 또는 치료용 약물을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 용도를 포함한다.

<22> 이러한 방법의 양태는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다. 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물에 있어서, 바람직하게는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 90% 이상의 정도로 우세하게 존재한다. 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 98% 이상의 정도로 우세하게 존재한다.

발명의 상세한 설명

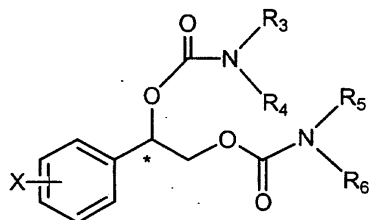
<23> 본 발명은 거동 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 투여함을 포함하여, 거동 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

<24> 화학식 I



<25>

<26> 화학식 II



<27>

<28> 위의 화학식 I 및 II에서,

<29> 페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<30> R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 독립적으로 수소 및 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, C₁-C₄ 알킬은 독립적으로 할로겐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된다.

<31> 본 발명의 방법은 X가 염소이고, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환되는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 사용을 포함한다.

<32> 또한, 본 발명의 방법은 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆이 바람직하게는 수소로부터 선택된 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 사용을 포함한다.

<33> 본 발명의 방법의 양태는 X가 염소이고, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환된 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을

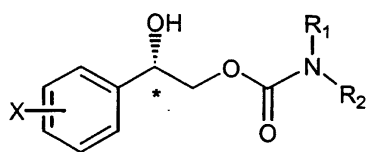
포함한다.

<34> 또한, 본 발명의 방법은 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 이 바람직하게는 수소로부터 선택된 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

<35> 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물에서, 바람직하게는 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가 약 90% 이상의 정도로 우세하게 존재한다. 보다 바람직하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머가 약 98% 이상의 정도로 우세하게 존재한다.

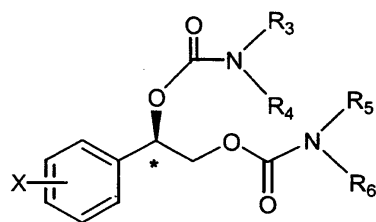
<36> 본 발명의 방법의 양태는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

화학식 Ia



<37>

화학식 IIa



<38>

<39> 위의 화학식 Ia 및 IIa에서,

<40> 페닐은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<41> R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 은 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, C_1 - C_4 알킬은 독립적으로 할로겐, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된다.

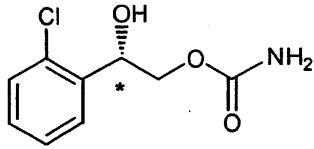
<42> 본 발명의 방법은 X가 염소이고, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환되는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

<43> 또한, 본 발명의 방법은 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 R_6 이 바람직하게는 수소로부터 선택된 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물의 사용을 포함한다.

<44> 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물에서, 바람직하게는 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 90% 이상의 정도로 우세하게 존재한다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ia의 화합물 및 화학식 IIa의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 98% 이상의 정도로 우세하게 존재한다.

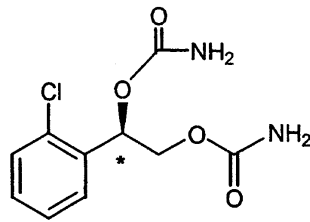
<45> 본 발명의 방법의 양태는 거동 장애 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 에난티오머 또는 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물을 투여함을 포함하여, 거동 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다.

화학식 Ib



<46>

화학식 IIb



<47>

<48> 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 우세하게 존재하는 에난티오머 혼합물에서, 바람직하게는 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 90% 이상의 정도로 우세하게 존재한다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 에난티오머가 약 98% 이상의 정도로 우세하게 존재한다.

<49> 본 발명의 기타 결정 형태가 존재할 수 있으며, 그 자체가 본 발명에 포함된다.

<50> 본 발명의 화합물이 라세미체, 에난티오머 및 에난티오머 혼합물로 존재하는 것은 당해 분야의 숙련가들에서 명백하다. 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물, 화학식 Ia의 화합물, 화학식 IIa의 화합물, 화학식 Ib의 화합물 및 화학식 IIb의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 카바메이트 에난티오머는 페닐 환에 인접한 지방족 탄소인 벤질 위치에서의 비대칭성 키랄 탄소원자(화학식에서 별모양으로 나타내어짐)를 포함한다.

<51> 본 발명의 화합물은 이미 참조된 문헌[참조: Bossinger '728 patent(참조로서 인용됨), Bossinger '692 patent(참조로서 인용됨) 및 Choi '759 patent(참조로서 인용됨)]에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<52> 분자의 특수한 위치에서 임의의 치환체 또는 변수의 정의는 다른 분자 내에서도 마찬가지로 이의 정의에 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물의 치환체 및 화합물 중 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 기술된 방법뿐만 아니라 당해 기술 분야에서 공지된 기술에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

<53> 본 발명은 거동 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 거동 장애를 예방하고 치료하는 방법을 숙고한다. 거동 장애는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 본태성 진전, 파킨슨 질환에서의 진전, 파킨슨병 진전, 기타 비-관련 본태성 진전, 기타 비-관련 파킨슨병 진전[기타 비-관련 본태성 진전 또는 파킨슨병 진전은 중추 진전 및 비-전형적 진전(여기서, 중추 및 비-전형적 진전은 이에 한정되는 것은 아니지만, 머리/사지 안정 진전, 단순 운동 진전, 의도 진전, 기립 진전, 증강된 생리적 진전, 정신성 진전, 소뇌 진전, 적색핵 진전 또는 자세, 위치, 목소리 또는 노역과 관련된 진전을 포함한다)을 포함한다], 약물 유도 진전 및 거동 장애(이에 제한되는 것은 아니지만, 자세 진전, 급성 근육긴장이상, 무도병, 정좌불능증, 지연운동이상증 또는 파킨슨병 유사 증후군을 포함한다), 하지 불안 증후군, 팔 불안 증후군, 헌팅톤 질환에서 무도병, 다발성 경화증 또는 뚜렛 증후군과 관련된 진전, 후-척수 손상 경련, 후-무산소 경련, 특발성 회선 근육긴장이상, 국소 회선 근육긴장이상, 간대성근경련증, 무정위운동, 발작 거동 장애(예: 발작 근육긴장이상, 발작 조화운동불능 및 발작 진전) 또는 비정상 거동(예: 윌슨 질환에서)을 포함한다.

<54> 본 발명의 방법의 예는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진

그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물로, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 환자에게 투여함을 포함한다. 또한, 본 발명의 방법은 거동 장애를 예방하거나 치료하는 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물의 용도를 포함한다.

- <55> 본 발명의 방법의 또 다른 예는 거동 장애를 예방하거나 치료하는 데 유용한 하나 이상의 제제와 함께 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함한다.
- <56> 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 경구, 폐, 복막내(ip), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 볼, 코, 허밀, 안구, 직장 및 질을 포함하는 임의의 일반적인 투여 경로로 투여된다. 또한, 신경계로의 직접 투여는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 뇌내, 뇌실내, 대뇌심실내, 경막내, 수조내, 척추관내 또는 두개내 또는 척수내의 니들 또는 카테터를 통해 펌프장치를 사용하거나 사용하지 않고 전달되는 척수 주위 투여 경로를 포함한다. 기재된 치료 효과를 제공하는 임의의 투여량 및 투여 회수는 본 발명에서 사용하는 데 적합하다는 것이 선행 기술분야의 숙련가들에게 명백하다.
- <57> 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 및 이의 약제학적 조성물은 약 0.01 내지 약 100mg/Kg/용량일 수 있다. 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 25mg/Kg/용량일 수 있다. 보다 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 10mg/Kg/용량일 수 있다. 가장 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 5mg/Kg/용량일 수 있다. 따라서, 당해 기재된 투여 단위(예: 정제, 캡슐제, 산제, 주사제, 좌제, 찻술가락 정도의 소량 등)당 함유되는 활성 성분의 치료학적 유효량은 예를 들면 평균 체중이 70kg인 환자에게 약 1 내지 약 7000mg/일일 수 있다.
- <58> 그러나, 투여량은 환자의 요구조건(특히 치료할 환자에 관련된 요인을 포함하고, 환자 나이, 몸무게 및 식이, 조제의 강도, 질병 상태의 진행도 및 투여 방법 및 시간) 및 화학식 I의 특정 화합물 또는 화학식 II의 특정 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 사용에 의존하여 가변적일 수 있다.
- <59> 투여되는 최적의 투여량은 선행 기술분야에서 용이하게 결정될 수 있고, 필요에 따라 적합한 치료학적 수준으로 투여량을 조정할 수 있다. 다른 일일 투여 또는 후-주기 투여를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 거동 장애를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다.
- <60> 본 발명의 방법에 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 개별적으로 치료 과정 동안 상이한 시간에 또는 동시에 분할된 배합 또는 단일 배합 형태로 투여될 수 있다. 유리하게는, 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 단일 일일 투여로 투여될 수 있거나, 전체 일일 투여량을 연속적 전달 또는 하루 2회, 3회 또는 4회 분할 투여를 통해 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 연속, 동시 또는 교대 치료의 섭생 및 방법을 포함하는 것으로 이해되고, 용어 "투여"는 이에 상응하게 이해된다.
- <61> 당해 사용된 용어 "환자"는 치료, 관찰 또는 시험의 대상이 되는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 보다 바람직하게는 사람이다.
- <62> 당해 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 질환의 징후 또는 장애를 치료하여 완화시킴을 포함하는 연구자, 의사, 내과 의사 또는 다른 임상가에 의해 발견되는 조직 시스템, 동물 또는 사람에서 생물학적 또는 의약학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- <63> 당해 사용된 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라 특정량의 특정 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 획득되는 생성물을 포함하는 것을 의도한다.
- <64> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 고르게 혼합하고, 당해 담체는 투여(예: 경구 또는 비경구)를 위한 목적하는 제제 형태에 의존하여 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학으로 허용되는 담체는 선행기술 분야에 공지되어 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 담체의 몇몇은 문헌[참조: The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에 기재되어 있다.

- <65> 약제학적 조성물의 제형화 방법은 다수의 문헌[참조: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al; published by Marcel Dekker, Inc.]에 기재되어 있다.
- <66> 바람직하게는, 약제학적 조성물은 정제, 환제, 캡슐제, 캐플릿, 겔캡, 로젠지, 입제, 산제, 멸균 비경구 액제 또는 현탁제, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적약제, 앰플, 자동주입 장치 또는 경구, 비내, 혀밑, 안내, 경피내, 비경구, 직장, 질내 투여용 좌제, 흡입 또는 취입 수단과 같은 단위 투여 형태이다. 선택적으로, 조성물은 주당 1회 또는 매일 1회 투여가 적합한 형태로 존재할 수 있고, 근육내 주입을 위한 제제가 제공되는 것을 선택할 수 있다.
- <67> 정제, 약제, 캡슐제, 캐플릿, 겔캡, 로젠지, 입제 또는 산제(각각 속효성 방출, 시한 방출 및 서방출 제형을 포함)과 같은 경구 투여를 위한 고체 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물의 제조에서, 적합한 담체 및 첨가제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 활주제, 봉해제 등을 포함한다. 목적하는 경우, 정제는 표준 방법에 의해 당의정, 젤라틴 피복, 필름 피복 또는 장용 피복될 수 있다.
- <68> 고체 투여 형태를 제조하기 위해, 주요한 활성 성분은 약제학적 담체(예: 통상적인 정제 성분, 예를 들면, 희석제, 결합제, 부착제, 봉해제, 윤활제, 부착방지제 및 활주제)와 혼합한다. 감미제 및 풍미제는 저작성 고체 투여 형태에 가하여 경구 투여 형태의 맛을 증진시킬 수 있다. 추가로, 착색제 및 피복물은 약물의 확인을 용이하게 하거나 심미적인 목적을 위해 고체 투여 형태에 가하거나 적용할 수 있다. 이들 담체는 약제학적 활성 성분과 함께 제형화되어 치료학적 방출 프로파일을 갖는 정확하고 적합한 약제학적 활성 성분의 투여를 제공한다.
- <69> 경구, 국부 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물의 제조에서, 몇몇의 유용한 약제학적 매질 또는 부형제를 사용할 수 있다. 따라서, 현탁제(즉, 콜로이드, 에멀전 및 분산제) 및 액체와 같은 액체 단위 투여 형태를 위해, 적합한 담체 및 첨가제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 습윤제, 분산제, 응집제, 증점제, pH 조절제(즉, 완충액), 삼투압 조절제, 착색제, 풍미제, 방향제, 방부제(즉, 미생물 성장 조절 등) 및 액체 비히클을 사용할 수 있다. 상기한 성분의 전부가 각 액체 투여 형태에 필요하지는 않다. 경구 또는 주입에 의해 투여하여 혼합될 수 있는 본 발명의 신규한 조성물의 액체 형태는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 수용액, 적합하게 풍미화된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액 및 목화씨유, 참기름, 야자유 또는 낙화생유와 같은 식용 오일을 포함하는 풍미화 에멀전뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

실시예

- <70> 생물학적 실험 실시예
- <71> 거동 장애를 예방하거나 치료하는 데 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 화학식 II의 화합물의 활성은, 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시할 목적으로 다음의 실험 실시예에서 평가된다.
- <72> 랫트의 하말린-유도 진전
- <73> 하말린, β -카볼린 유도체는 하급 올리브 중 세포의 직접 활성화에 의해 진전을 생성하는 것으로 공지되어 있지만, 하말린이 작용하는 수용체(들)가 공지되어 있지 않다. 랫트의 하말린 유도 진전은 본태성 진전 및 인간의 관련 거동 장애의 전조가 되는 일반적으로 수용되는 동물 모델이다[참조: Miwa H, et al., Differential expression of c-Fos following administration of two tremorgenic agents: harmaline and oxotremorine, NeuroReport, 2000, 11(11), 2385-2390; Stranford JA and Fowler SC, At low doses, harmaline increases forelimb tremor in the rat, Neurosci. Lett., 1998, 241(1), 41-44; Sinton CM, The effectiveness of different isomers of octanol as blockers of harmaline-induced tremor, Pfluegers Arch., 1989, 414(1), 31-6]
- <74> 화학식 Ib의 에난티오머는 30mg/kg 이하의 투여로 본태성 진전 및 관련 거동 장애를 치료하는 효율성을 평가하였다. 화학식 Ib의 에난티오머 또는 비히클(0.5% 하이드록실프로필 메틸셀룰로오스)을 Sprague Dawley 랫트(135 내지 275g)에 5ml/kg에 상응하는 투여 용적으로 영양법으로 경구 투여하였다. 하말린(5ml/kg 용적 중 6mg/kg, i.p.)을 60분후 투여하였다. 하말린을 투여한 즉시 랫트를 개별적으로 눈을 가려서 나무 칩 층위의 플라스틱 우리에 방치하고, 30분 동안 관찰하였한다. 외관상 진전을 9-항목 점검표를 사용하여 기록하였다. 점

검표는 휴지 진전, 이동 중 진전, 간헐성 진전, 연속 진전, 꼬리-억제에 의해 자극된 진전, 일반적인 진전(머리, 몸 및 꼬리), 머리만 진전, 몸체만 진전 및 꼬리만 진전을 포함하였다. 비히클 또는 시험 화합물로 처리된 랫트에서 관찰되는 신호를 진전 성향 및 격렬함을 분류하여 비교하였다.

<75> 또한 휴지에서 진전을 나타내는 랫트는 거동하는 동안에도 진전을 나타내기 때문에, 휴지 중에 나타내는 진전은 스코어 2로 정하고, 단지 이동 동안 나타내는 진전은 스코어 1로 하였다. 다음의 꼬리-억제에 의해 자극된 진전은 스코어 1로 정하였다. 연속적으로 나타나는 진전은 스코어 2로 정하고, 간헐적으로 나타내는 진전은 스코어 1로 정하였다. 일반적인 진전은 스코어 2로 하고, 단지 랫트의 머리, 몸 또는 꼬리에만 연관된 진전은 스코어 1로 정하였다. 진전의 격렬함은 주관적으로 강도 미약, 보통 또는 현저함으로 기록하였다. 진전의 격렬함이 보통 또는 현저한 것으로 기록되는 경우, 스코어는 상기한 바와 같이 정하였다. 진전의 격렬함이 미약한 것으로 고려되는 경우, 정해진 스코어는 상기한 바의 반이다. 각각의 랫트의 스코어를 요약하였다; 스코어의 합(비히클 또는 시험 화합물로 처리된 랫트의 그룹들간)을 진전 성향 및 격렬함을 등급화하여 비교하였다.

<76> 이들 데이터의 통계학적 분석은 JMP, Version 3(SAS Institute, Inc.)를 사용하는 Kruskal-Wallis 비매개변수 단일 방법으로 수행하였다. 결과는 비히클-처리 그룹과 비교하여 약물 처리 그룹에서 진전 스코어의 감소가 상당함을 나타내고, 이는 화학식 Ib의 에난티오머는 본태성 진전 및 관련된 거동 장애 치료에 효과적임을 나타낸다.

<77> 표 1은 실험 데이터를 요약한다(n은 그룹당 동물의 수이고, p 값은 비히클과의 비교를 기본으로 한다).

표 1

<78> 화학식 Ib의 진전 스코어

투여량 (mg/kg, p.o.)	n	진전 스코어	
		메디안(median) 값	p 값
비히클	9	6.00	
20	6	2.00	<0.01
30	6	1.20	<0.01

<79> 상기한 명세서에는 본 발명의 원리를 설명하기 위한 목적으로 제공된 실시예를 사용하여 교시하지만, 본 발명의 수행은 다음의 청구항 및 이의 동일한 범위내에서 일반적인 변형, 개조 및/또는 개질을 전부 포함한다.