

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2017/200316 A1

2017 년 11 월 23 일 (23.11.2017) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/005171

(22) 국제출원일:

2017 년 5 월 18 일 (18.05.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0061374 2016 년 5 월 19 일 (19.05.2016) KR

(71) 출원인: 에스케이바이오팜 주식회사 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 신혜원 (SHIN, Hye Won); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR). 박윤경 (PARK, Yoon Kyung); 13494 경기도 성남시 분당구 판교역로 221, Gyeonggi-do (KR).

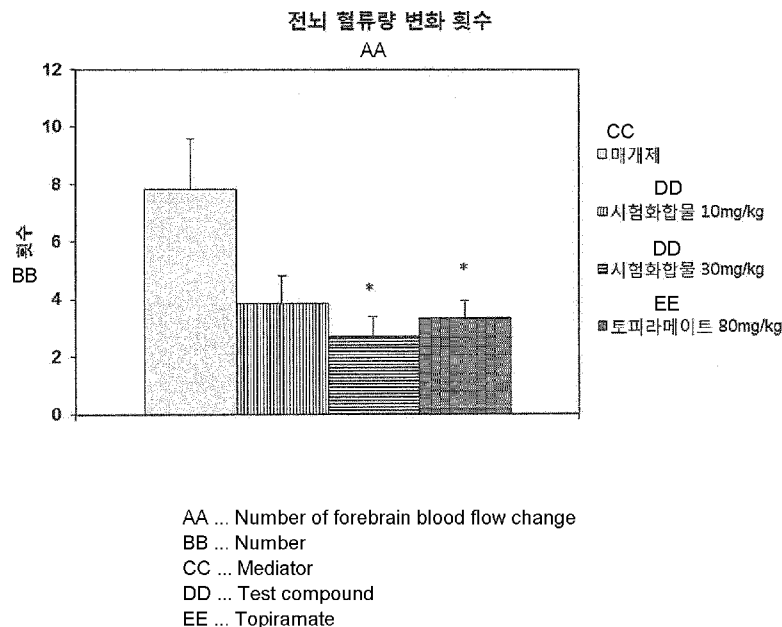
(74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

(54) Title: USE OF CARBAMATE COMPOUND IN ORDER TO PREVENTATIVELY TREAT HEADACHES

(54) 발명의 명칭: 두통의 예방학적 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도



(57) Abstract: The present invention a pharmaceutical composition for preventatively treating headaches, containing: a carbamate compound of chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt, solvent or hydrate thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier. According to the present invention, the pharmaceutical composition can effectively prevent a headache, more specifically, headaches caused by cortical spreading depression, and particularly, chronic headaches including migraines.

[다음 쪽 계속]

WO 2017/200316 A1

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

---

**(57) 요약서:** 본 발명은 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 두통의 예방학적 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 두통, 더 상세하게는 피질확산성억제에 기인한 두통, 특히 편두통을 포함하는 만성 두통을 효율적으로 예방할 수 있다.

## 명세서

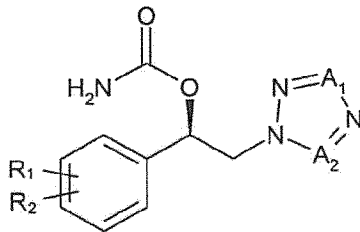
### 발명의 명칭: 두통의 예방학적 치료를 위한 카바메이트 화합물의 용도

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써 편두통을 포함하는 두통의 발생을 예방하는 목적으로 사용하는 용도에 관한 것이다:

[2] [화학식 1]

[3]



- [4] 상기 화학식 1에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

#### 배경기술

- [5] 편두통은 흔한 질환으로 세계적으로 8 내지 18%의 유병률을 보인다. 남성보다 여성에서 더욱 빈번하게 발생하며, 아동과 성인에서 모두 발병할 수 있다. 편두통의 증상은 두통뿐 아니라 구역, 구토, 광과민성, 소리과민성, 냄새과민성 등의 동반증상도 가지고 있어, 물리적 활동의 장애요인이 된다. 그러한 편두통에 의한 장애는 전세계적으로 사회 경제적 손실을 초래하며, 삶의 질을 심각하게 저하시키는 요인으로 작용한다(Krymchantowski et al., New and emerging prophylactic agents for migraine, CNS Drugs, 2002; Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache, PLOS ONE, 2015).
- [6] 편두통의 병리학적 기전에 대해서 현재까지 완벽하게 이해되지는 못하고 있으나, 여러 환경적, 내재적 인자들에 의해 야기된 과도한 뇌신경의 흥분성으로 인한 뇌 내에서의 전기 화학적인 불균형이 원인으로 작용할 것으로 예측되고 있다. 그 전기 화학적인 불균형이 피질확산성억제(cortical spreading depression, CSD)를 유발해서 삼차신경계를 자극하여 신경주변의 염증현상과 뇌수막의 혈관 확장을 일으키는데, 이러한 현상들이 두통을 유발하는 것으로 생각되고 있다(Nosedá et al., Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. Pain, 2013; Edvinsson et al., Basic mechanisms of migraine and its acute treatment, Pharmacol Ther., 2012).
- [7] 편두통에 대한 약물치료는 급성기 치료(acute abortive treatment)와 예방적

치료(preventive treatment 또는 prophylactic treatment)로 나뉜다. 급성기 치료는 편두통 발생시 증상 경감을 위한 목적으로 사용된다. 급성기 치료에 사용되는 약물은 편두통 발작이 가벼운 경우는 비스테로이드항염증제(NSAID)등의 단순진통제가 사용되며, 단순진통제에 반응하지 않을 경우에는 트립탄(triptans) 등의 편두통 특이약물의 사용이 고려되어야 한다.

- [8] 급성기 치료목적의 약물 사용시에는 약물과용에 주의하여야 하며, 트립탄제는 심장혈관을 수축시키므로 심혈관계 질환을 가진 환자에게 처방되기에는 어려움이 있다. 예방적 치료는 투약 기간 동안, 편두통 발작 발생의 빈도나 강도를 감소시키는 목적으로 사용된다. 예방적 치료가 적용되어야 하는 경우는 반복되는 편두통 발작으로 인해 급성기 치료에도 일상생활에 지장이 있을 때, 두통의 빈도가 주 2회 이상 되거나 잦은 두통으로 인한 급성기 약물의 과용이 우려될 때, 급성기 약물에 대한 심한 부작용 또는 금기일 때, 환자가 예방치료를 선호할 때, 지속시간이 길 경우 또는 편마비편두통, 기저형편두통, 지속조짐편두통, 편두통성뇌경색과 같이 혼하지 않은 편두통 상태일 때 등이다. [J.L. Jackson et al., A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache, PLOS ONE, 2015]. 편두통을 예방하기 위하여 발프로에이트가 사용되어 왔으나, 발프로에이트는 간 손상, 선천성 기형 발병 등의 부작용이 있는 것으로 알려져 있다.

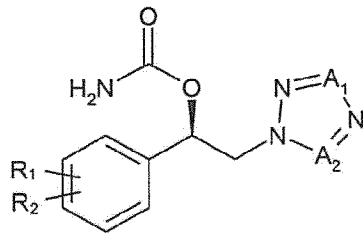
- [9] 다양한 약물들이 편두통 치료 또는 예방에 사용되고 있으나 만족할 수준의 약효반응을 얻지 못하거나 부작용으로 인한 사용의 제한이 여전히 존재하고 있어, 약효와 부작용이 개선된 새로운 약물에 대한 요구가 여전히 존재하는 상태이다. 특히 편두통 발생이 잦은 증상이 심한 환자의 경우에는 발생된 증상의 경감보다는 추가 발생의 완전 제거나 지속적 예방을 통해 편두통을 예방하는 것이 더 요구되며, 또한 심각한 부작용 없이 예방하는 것이 요구된다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [10] 본 발명은 두통, 더 상세하게는 피질확산성억제에 기인한 두통, 특히 편두통을 포함하는 만성 두통의 예방학적 치료를 위한 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [11] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을, 두통, 더 상세하게는 피질확산성억제에 기인한 두통, 특히 편두통을 포함하는 만성 두통의 예방학적 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공하고자 하는 것이다:
- [12] [화학식 1]

[13]

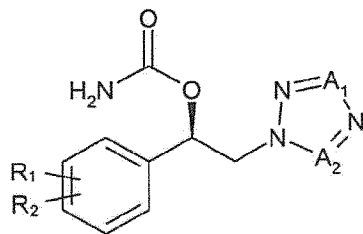
[14] 상기 화학식 1에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$  및  $A_2$ 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

### 과제 해결 수단

[15] 본 발명은 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 두통의 예방학적 치료용 약제를 제공한다:

[16] [화학식 1]

[17]



[18] 상기 화학식 1에서,

[19]  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_8$  알킬, 할로- $C_1$ - $C_8$  알킬,  $C_1$ - $C_8$  티오알콕시 및  $C_1$ - $C_8$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,[20]  $A_1$  및  $A_2$ 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[21] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 두통의 예방학적 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

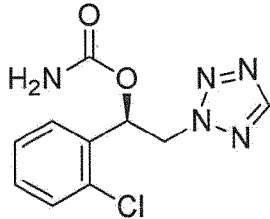
[22] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 두통을 예방학적으로 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 두통의 빈도 또는 강도를 감소시키거나 없애는 방법을 제공한다.

[23] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 두통의 예방학적 치료용 용도를 제공한다.

[24] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및  $C_1$ - $C_8$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [25] 일 구체예에서, 할로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬은 퍼플루오로알킬이다.
- [26] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:
- [27] [화학식 2]

[28]



- [29] 상기 화학식 1 및 2의 카바메이트 화합물의 제조는 당업계에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1의 화합물의 제조 방법은 국제공개번호 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 본원 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [30] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 본원 화합물은 피질 확산성 억제(cortical spreading depression, CSD)와 관련되고 및/또는 피질 확산성 억제에 의해 기인되는 두통 및/또는 상태, 특히 편두통과 같은 만성 두통의 예방에 사용될 수 있다.
- [31] 피질확산성억제(CSD)는 뇌신경의 과도한 흥분성으로 인해 2차적으로 발생하는 현상이며, 편두통을 포함한 만성 두통을 일으키는 시작단계(trigger) 현상으로 알려져 있다. 따라서 피질확산성억제(CSD)를 저해시켰을 때 편두통을 포함한 만성 두통의 발생을 예방할 수 있으며, 실험동물에서 인위적으로 유도된 피질확산성억제(CSD)를 예방할 수 있는 약물들은 사람의 편두통, 특히 조짐편두통(migraine with aura) 및 만성 두통을 예방할 수 있음이 여러 예에서 입증되었다(Ayata et al., Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis, Ann Neurol. 2006; Mathew, Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications, Headache. 2011; Akerman & Goadsby, Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: impact in migraine aura, Neuroreport. 2005; Hoffmann et al., Oxcarbazepine does not suppress cortical spreading depression, Cephalalgia. 2011).
- [32] "만성 두통(chronic daily headache, CDH)"은 두 가지 주요 분류, 장기간 지속 두통과 단기간 지속 두통으로 구성되며, 각각 다음과 같은 임상 서브타입을 포함한다. 장기간 지속 두통(즉, 4 시간 이상의 발병 기간)에는 변형된

편두통(transformed migraine, TM), 만성 긴장-형 두통, 새로운 일일 지속성 두통, 연속 편두통(hemicrania continua) 및 진통성 두통(analgesic round headache)이 포함된다. 단기간 지속 두통(즉, 4 시간 미만의 발병 기간)에는 만성 군발성 두통(chronic cluster headache), 만성 발작성 편두통(chronic paroxysmal hemicrania), 수면 두통(hypnic headache) 및 특발성 찌르는 두통(idiopathic stabbing headache)이 포함된다(Mathew, *Cephalalgia* 13 (suppl 12):78-83 (1993)).

- [33] 본원에서 용어 "편두통(migraine)"은 국제 두통 학회 (International Headache Society)가 정한 편두통의 의학적 정의에 맞는 두통 질환, 장애 및/또는 상태를 지칭하는 가장 넓은 의미로 사용된다. 따라서 상기 용어는, 소위 일반 편두통(통상 조짐(aura)을 동반하지 않는 편두통); 고전적 편두통(조짐이 동반된 편두통); 만성 편두통(더 긴 시간 간격 동안 발생하는 편두통); 소위 혈관 두통; 중증 편두통, 군발성 두통, 편마비 편두통(hemiplegic migraine), 기저 편두통; 만성 일일 두통(chronic daily headache); 모든 편두통 증후군 (예를 들어, 통증, 메스꺼움, 소리공포증, 광공포증); 망막 편두통; 소아 편두통; 편두통지속상태(status migrainosus); 변형된 편두통; 약물 남용 두통; 편두통 전구증(prodrome); 및 당업자에게 일반적으로 알려진 임의의 다른 재발성 및/또는 만성 두통 또는 두통 증상을 포함한다. 편두통은 편측성 또는 양측성일 수 있는 반복적인 두통이다.
- [34] 본원에서 용어 "예방(prevention 또는 prophylaxis)" 또는 "예방학적 치료(prophylactic treatment)"란 두통 또는 편두통 환자에게 약물을 투여함으로써 두통 또는 편두통의 빈도 또는 강도를 감소시키거나 없애는 것을 의미하거나 또는 이러한 질환 또는 상태에 걸리기 쉬운 경향이 있는 사람에게서 질환 또는 상태가 발생하는 것을 억제하는 것을 의미한다.
- [35] 이러한 예방요법은 편두통 환자의 예민한 뇌와 혈관의 흥분성을 낮추어 편두통 발작에 대한 역치를 높임으로써 피질확산성억제(cortical spreading depression, CSD)의 발생을 방지하고 신경계를 안정화시키고 삼차신경혈관계가 활성화되는 것을 막고 항통증계를 강화시키며 신경염증을 차단하고 중추성 민감화(central sensitization)를 방지한다. 이러한 작용기전을 통해 편두통 발작의 횟수, 통증의 강도, 기간을 감소시키고 급성기 약물에 대한 반응을 개선할 수 있으며 환자들의 삶의 질을 향상시킬 수 있다.
- [36] 상기 질환의 예방학적 치료를 위한 본원 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 상기한 약리학적 효과, 즉 예방학적 치료 효과를 달성하는 데 충분한 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 본원 화합물의 치료학적 유효량은 인간에게 투여시 바람직하게는 1일 1회 투여 기준 10 내지 500 mg, 더 바람직하게는 20 내지 300 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 또는 50 내지 300mg, 더 바람직하게는 50 내지 200 mg이다.

- [37] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여와 같이, 치료제의 투여에 사용되는 통상적인 방법으로 투여할 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 상기 본원 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다.
- [39] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 설페이트 또는 헤미-설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.
- [40] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 내피 투여, 국소 투여, 비내 투여, 질내 투여, 폐내 투여 및 직장내 투여 등으로 투여할 수 있다. 경구 투여시, 일 구체예에 따른 약제학적 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 경로는 치료 대상의 일반적인 조건 및 연령, 치료 조건의 성질 및 선택되는 활성 성분에 따라 달라질 수 있다.
- [41] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제 또는 약제학적 조성물은 한 번 또는 여러 번의 투여량으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루 1회 내지 4회로 나누어 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 화학식 1의 화합물을 50 내지 500mg, 바람직하게는 50 내지 400mg, 더 바람직하게는 50 내지 300mg, 더 바람직하게는 50 내지 200mg 포함할 수 있다.



- [42] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 약학적 조성물은 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제 또는 피부 패치의 형태로 투여될 수 있다. 또한, 약학적 조성물은 포유동물 투여용, 더 바람직하게는 인간 투여용으로 제조될 수 있다.
- [43] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며, 부형제, 항산화제, 완충액, 정균제, 분산제, 흡착제, 계면활성제, 결합제, 방부제, 붕해제, 감미제, 향미제, 활택제, 방출조절제, 습윤제, 안정화제, 현탁화제 및 율활제에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [44] 일 구체예에서, 적절한 부형제(filler)로는, 당(예컨대, 텍스트로스, 수크로스, 말토스 및 락토스), 전분(예컨대, 옥수수 전분), 당-알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 에리스리톨 및 자일리톨), 전분 가수분해물(starch hydrolysates)(예컨대, 텍스트린 및 말토덱스트린), 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체(예컨대, 미세결정질 셀룰로스) 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [45] 일 구체예에서, 적절한 결합제(binder)로는, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 검류, 수크로스, 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [46] 일 구체예에서, 적절한 방부제(preservative)로는, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알콜, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [47] 일 구체예에서, 적절한 붕해제(disintegrant)로는, 전분 글리콜레이트 소듐염(sodium starch glycolate), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스, 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [48] 일 구체예에서, 적절한 감미제로는 수크랄로스, 사카린, 소듐 또는 포타슘 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 포타슘 또는 소듐 시클라메이트, 만니톨, 프럭토스, 수크로스, 말토스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [49] 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 실리카, 콜로이드성 실리콘

디옥사이드, 탈크 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [50] 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 장쇄 지방산 및 그 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 왁스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [51] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 예방 또는 치료의 객체가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물(예컨대, 영장류(primates)(예를 들어, 사람), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 마우스 등), 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

### 발명의 효과

- [52] 본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물은 두통, 더 상세하게는 편두통을 포함하는 피질확산성억제와 관련된 만성 두통을 효율적으로 예방할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 정상적인 뇌 혈류순환이나 시냅스전달에는 영향에는 영향을 미치지 않는다.

### 도면의 간단한 설명

- [53] 도 1은 제조예에서 제조된 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(이하에서 "시험 화합물"이라 한다)와 양성대조군(positive control) 화합물 토피라메이트(topiramate)를 3주간 투여한 래트(rat)에 피질확산성억제(CSD)를 유도한 후 전뇌혈류량(cerebro blood flow, CBF) 증가 이벤트의 횟수의 변화를 측정하여 매개제(vehicle) 투여 음성대조군과 비교한 결과이다.
- [54] 도 2는 시험 화합물과 양성대조군 화합물 토피라메이트를 3주간 투여한 래트에 피질확산성억제를 유도한 후 전뇌혈류량 증가 정도의 변화를 측정하여 매개제 투여 음성대조군과 비교한 결과이다.
- [55] 도 3은 시험 화합물과 양성대조군 화합물 토피라메이트를 3주간 투여한 래트에 피질확산성억제를 유도한 후 직류전위차(direct current potential, DC potential) 발생 횟수의 변화를 측정하여 매개제 투여 음성대조군과 비교한 결과이다.
- [56] 도 4는 시험 화합물과 양성대조군 화합물 토피라메이트를 3주간 투여한 래트에 피질확산성억제를 유도한 후 직류전위차(direct current potential, DC potential) 진폭크기의 정도를 측정하여 매개제 투여 음성대조군과 비교한 결과이다.
- [57] 도 5는 시험 화합물과 양성대조군 화합물 토피라메이트를 3주간 투여한 래트에 피질확산성억제를 유도한 후 직류전위차(direct current potential, DC potential) 발생지속시간을 측정하여 매개제 투여 음성대조군과 비교한 결과이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [58] 이하에서 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 발명의 범위가 이들에 의해서 한정되는 것은 아니다.

[59]

- [60] 제조예: 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르의 제조

- [61] 카르밤산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르를 국제공개번호 WO 2010/150946호의 제25에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [62]
- [63] 실시예: 피질확산성억제(CSD) 기인 편두통 질환 동물 모델을 이용한 피질확산성억제(CSD) 방지효과 및 편두통 예방 약리 효과 실험
- [64] 모든 동물 실험은 실험용 동물의 보호 및 사용에 관한 미국 국립보건원(NIH) 가이드라인에 따라서 수행되었고, 핀란드의 State National Animal Experiment Board의해 승인되었다. 250 내지 350 g의 무게의 총 48 마리의 어른 수컷 위스타 래트(Wistar rats)를 찰스리버(Charles River, 독일)에서 구입하여 본 실험에 사용하였다. 동물들은 표준 온도( $22\pm1^{\circ}\text{C}$ )에서 임의로 음식과 물을 먹을 수 있는 조명이 조절되는 환경(오전 7시에서 오후 8시까지 조명됨)하에 키워졌다. 동물들은 하기의 4 군으로 나뉘어졌다:
- [65]
- [66] ● 음성대조군으로 투여 매개제(vehicle)인 30% PEG400만을 (5 ml/kg) 3주간 1일 1회 복강투여한 12마리의 래트
- [67] ● 시험 화합물을 10 mg/kg의 용량으로 3주간 1일 1회 복강투여한 12마리의 래트
- [68] ● 시험 화합물을 30 mg/kg의 용량으로 3주간 1일 1회 복강투여한 12마리의 래트
- [69] ● 양성대조군으로 토피라메이트(topiramate)를 80 mg/kg의 용량으로 3주간 1일 1회 복강투여한 12마리의 래트
- [70]
- [71] 상기 화합물 및 매개제(30% PEG400)를 투여하는 3주간의 마지막 날 래트들을 5% 이소플루란(isoflurane, 70% N<sub>2</sub>O 및 30% O<sub>2</sub> 포함, 투여속도 300 ml/min)을 이용해 마취한 후 정위고정틀(stereotactic frame)에 고정하여 하기의 수술을 수행하였다. 수술이 이루어지는 동안 마취제의 농도는 1~1.5%로 감소된 상태였고, 항온 블랭킷 시스템(homeothermic blanket system)을 이용해 직장내 온도(rectal temperature)는  $37.0\pm1.0^{\circ}\text{C}$ 로 유지되었다.
- [72] 래트 두부의 피부를 절개하여 양쪽으로 젖힌 후 개방된 두개골의 우반구에 드릴을 이용해 3개의 구멍을 뚫었고, 그 위치는 다음과 같으며 전정(bregma)으로부터의 mm 거리로 표시된다; (1) 오시피탈(occipital) 피질에서는 후면으로 4.5, 측면으로 2.0 위치; (2) 파리에탈(parietal) 피질에서는 후면으로 0.5, 측면으로 2.0 위치; (3) 프론탈(frontal) 피질에서는 전면으로 2, 측면으로 2 위치이다. 전뇌혈류량(CBF)를 모니터링 하기 위한 레이저-도플러 플로우 프로브(laser Doppler flow probe)(Oxyflow, Oxford Optronics, UK)와 직류 전위차(DC potential) 변화 측정용 침습성(invasive) Ag/AgCl 전극을 파리에탈(parietal) 및 프론탈(frontal) 피질에 뚫은 구멍의 비손상 경막(dura) 위,

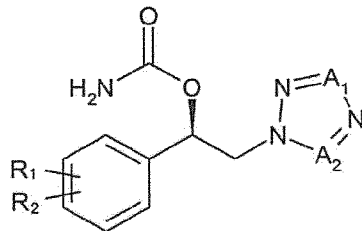
그리고 피질 내에 각각 위치시켰다.

- [73] 상기 레이저-도플러 플로우 프로브를 대형 연막 및 경막 혈관이 없는 영역에 위치시켜서 신호에 대한 대형 혈관(large-vessel)의 간섭을 최소화하였다. 상기 직류 전위차 측정을 위해, 참조 전극(reference electrode)은 목에 고정하였다. 오시피탈(occipital) 피질 위에 위치한 경막을 조심스럽게 제거하였고, 출혈이 최소화되도록 주의하였다. 수술 처치 후에 15분간 식염수로 세척하면서 피질부위를 회복시켰다. 구 형태(2 mm 직경)의 솜을 1M KCl 용액에 적신 후 연막 위에 올려놓고 건조를 방지하기 위해 매 15분 마다 5  $\mu$ l의 KCl 용액을 추가해 주었다. KCl에 의해 유도되는 피질확산성억제(CSD)의 발생은 2시간 동안 측정되었다.
- [74] 전뇌혈류량(CBF)과 직류전위차(DC potential)를 KCl 처리 5분 전부터 시작해 지속적으로 모니터링하였다. 마지막 약물 투여는 KCl 용액 처리 30분 전에 이루어졌다. 분석된 지표(parameter)들은 (1)직류전위차(DC-potential)의 발생횟수, 발생지속시간, 진폭의 크기 (2)전뇌혈류량 변화 이벤트 횟수 및 변화폭의 크기이다. 모든 값들은 평균  $\pm$  평균의 표준오차(standard error of mean, SEM)로 표현되었고, 수치의 차이는  $P < 0.05$  일 때 통계적으로 유의미한 것으로 간주되었다. 통계분석은 StatsDirect 통계 소프트웨어에서 unpaired t-test를 이용해 수행하였다.
- [75] 상기 화합물들 및 매개체의 투여가 완료된 래트에, 피질확산성억제(CSD)를 유도한 후, 전뇌혈류량(CBF)의 변화를 측정한 결과를 도 1 및 도 2에 나타내었고, 직류전위차(DC-potential)의 변화를 측정한 결과를 도 3, 도 4 및 도 5에 나타내었다.
- [76] 시험 화합물은 30 mg/kg의 용량에서 전뇌혈류량 증가의 이벤트 수를 매개체 투여군(음성대조군) 대비 유의적으로 감소시켰다(도 1). 이것은 토피라메이트의 고용량 80 mg/kg에서 일으킨 전뇌혈류량 증가 이벤트 수에 대한 감소효과 대비 유사 수준이다. 반면에, 전뇌혈류량 증가 정도에는 유의적인 영향을 미치지 않아 정상적인 뇌 혈류순환에 대한 영향을 없음을 보여주었다(도 2). 또한, 시험 화합물은 30 mg/kg의 용량에서 매개체 투여군 대비 직류전위차(DC-potential) 발생 횟수를 유의적으로 감소시켰고 이 효과는 토피라메이트 80 mg/kg에 의한 효과와 유사한 수준이다(도 3). 그러나 직류전위차 진폭크기와 발생지속시간에는 유의적인 영향을 미치지 않아 정상적인 시냅스전달(synaptic transmission)에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다(도 4 및 도 5).
- [77] 상기의 결과들로부터, 본원 화합물(시험 화합물)이 편두통 질환모델에서 토피라메이트 대비 낮은 용량에서 편두통 지표에서의 개선 및 피질확산성억제 현상을 예방하는 충분한 약효를 보여줌으로써 편두통의 예방을 위한 약물로 유용하게 사용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

## 청구범위

[청구항 1] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 두통의 예방학적 치료용 약제:

[화학식 1]



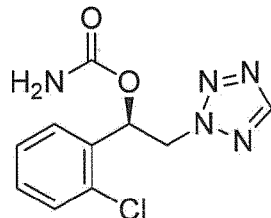
상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산(R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제:

[화학식 2]



[청구항 4] 제1항에 있어서, 두통이 피질확산성억제(CSD)와 관련된 것임을 특징으로 하는 약제.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 두통이 만성 두통인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 두통이 편두통인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 7] 제6항에 있어서, 편두통이 조짐편두통(migraine with aura)인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 투여용인 것을 특징으로 하는 약제.

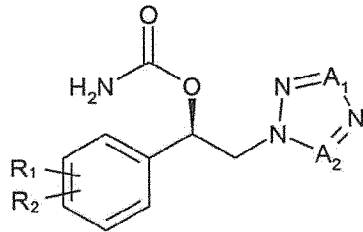
[청구항 9] 제8항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 10] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여 기준 10 내지 500 mg인 것을

특징으로 하는 약제.

[청구항 11] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여용인 것을 특징으로 하는 약제.

[청구항 12] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 두통의 예방학적 치료용 약제학적 조성물:  
[화학식 1]



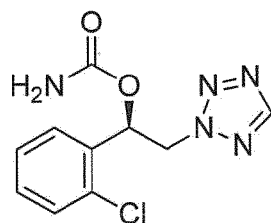
상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 티오알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[청구항 13] 제12항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 14] 제12항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산(R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

[화학식 2]



[청구항 15] 제12항에 있어서, 두통이 피질확산성억제(CSD)와 관련된 것임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

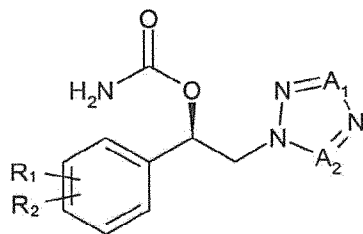
[청구항 16] 제12항에 있어서, 두통이 만성 두통인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 17] 제12항에 있어서, 두통이 편두통인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 18] 제17항에 있어서, 편두통이 조짐편두통(migraine with aura)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

[청구항 19] 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 투여용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

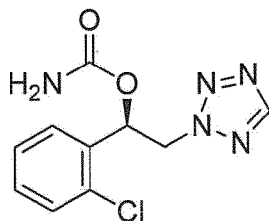
- [청구항 20] 제19항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 21] 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여 기준 10 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 22] 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 23] 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 두통을 예방학적으로 치료하는 방법:  
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

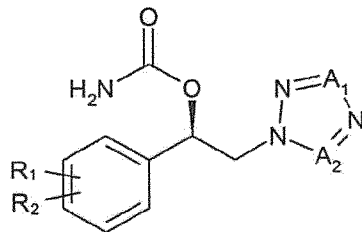
$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_8$  알킬, 할로- $C_1$ - $C_8$  알킬,  $C_1$ - $C_8$  티오알콕시 및  $C_1$ - $C_8$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,  $A_1$  및  $A_2$ 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 24] 제23항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및  $C_1$ - $C_8$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 25] 제23항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바미산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 방법:  
[화학식 2]



- [청구항 26] 제23항에 있어서, 두통이 피질확산성억제(CSD)와 관련된 두통임을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 27] 제23항에 있어서, 두통이 만성 두통인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 28] 제23항에 있어서, 두통이 편두통인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 29] 제28항에 있어서, 편두통이 조짐편두통(migraine with aura)인 것을 특징으로 하는 방법.

- [청구항 30] 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 포유동물인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 31] 제30항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 32] 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여 기준 10 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 방법.
- [청구항 33] 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여의 예방학적 치료용 용도:  
[화학식 1]

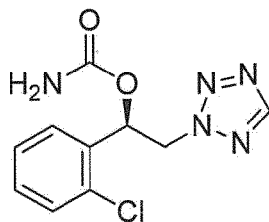


상기 화학식 1에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_1$ - $C_8$  알킬, 할로- $C_1$ - $C_8$  알킬,  $C_1$ - $C_8$  티오알콕시 및  $C_1$ - $C_8$  알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,  $A_1$  및  $A_2$ 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

- [청구항 34] 제33항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및  $C_1$ - $C_8$  알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 35] 제33항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 용도:

[화학식 2]



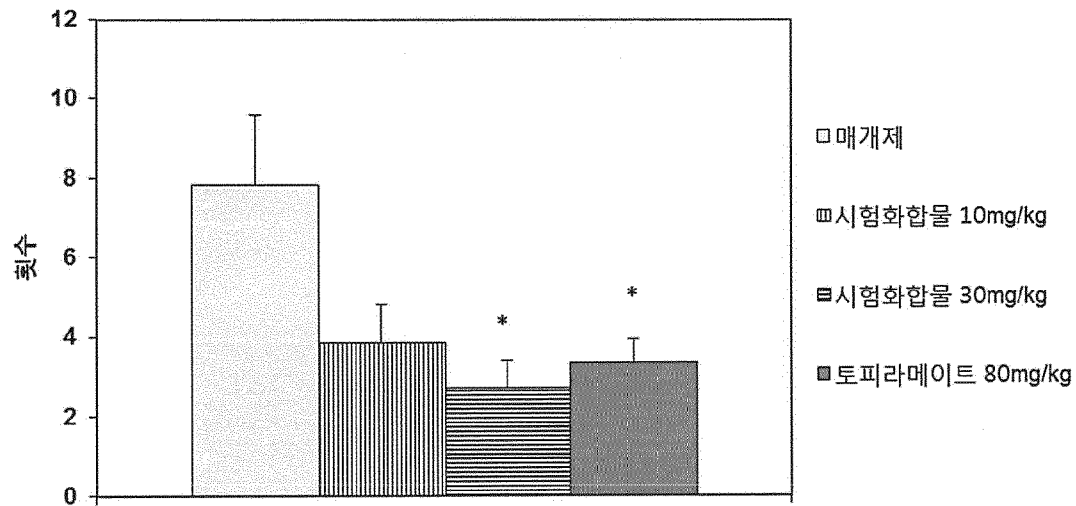
- [청구항 36] 제33항에 있어서, 두통이 피질확산성억제(CSD)와 관련된 두통임을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 37] 제33항에 있어서, 두통이 만성 두통인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 38] 제33항에 있어서, 두통이 편두통인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 39] 제38항에 있어서, 편두통이 조짐편두통(migraine with aura)인 것을 특징으로 하는 용도.
- [청구항 40] 제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 1일 1회 투여 기준 10 내지 500 mg의 양으로 사용되는 것을



특징으로 하는 용도.

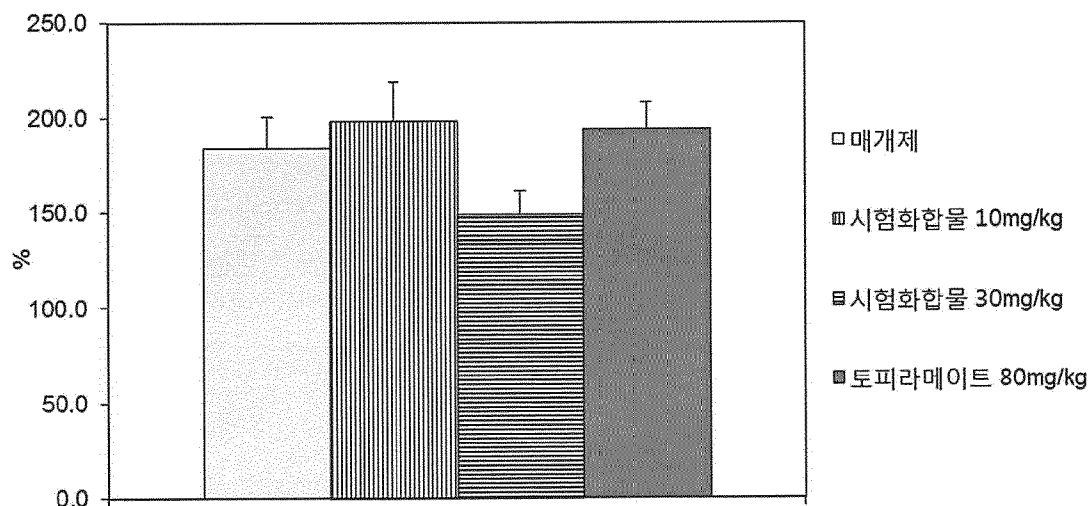
[도1]

전뇌 혈류량 변화 횟수



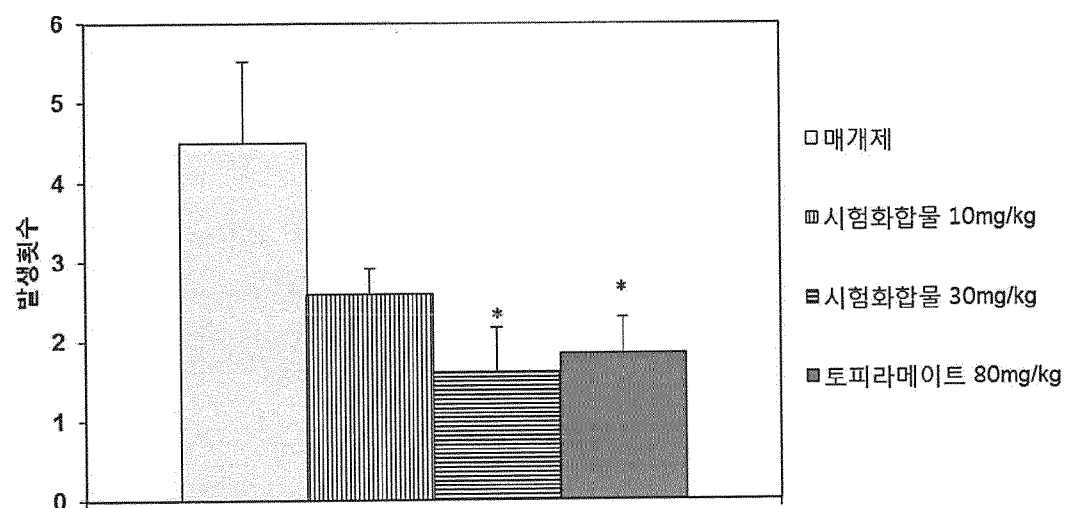
[도2]

전뇌혈류량 변화정도 (%)

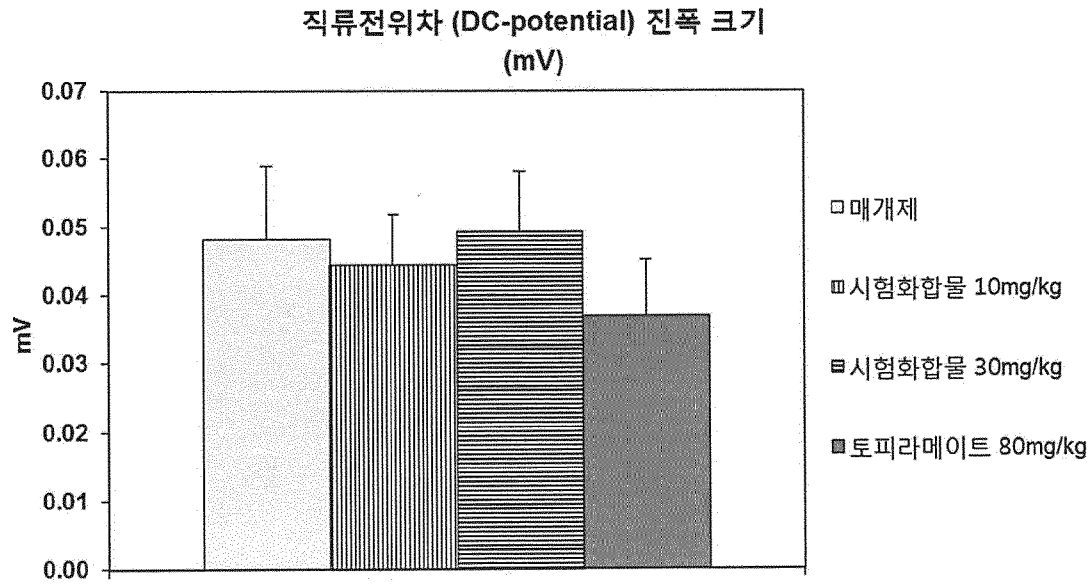


[도3]

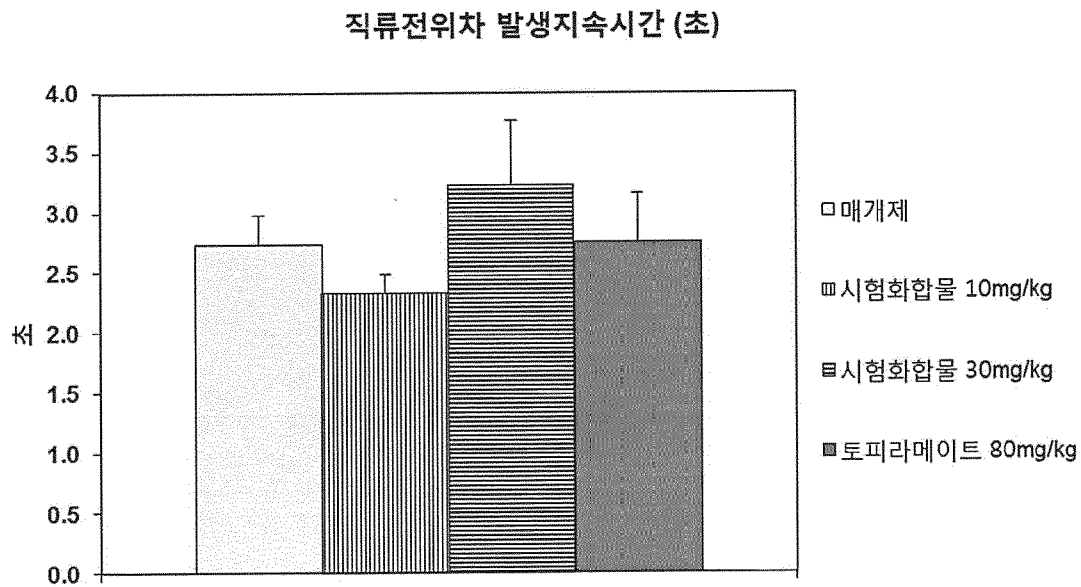
직류전위차 (DC-potential) 발생횟수



[도4]



[도5]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/005171

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/41; A61K 31/4192; C07D 257/04; C12P 17/10; A61K 31/16; A61K 9/00; A61K 9/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN Express (Registry, Caplus), Google &amp; Keywords: carbamate, carbamic acid, headache, therapy

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | KR 10-1286499 B1 (SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 16 July 2013<br>See abstract; and paragraphs [0176]-[0178], [0206], [0207], [1017].                                                                                                                                                | 1-22,33-40            |
| A         | US 2010-0323410 A1 (LIM, S. C. et al.) 23 December 2010<br>See the entire document.                                                                                                                                                                                                   | 1-22,33-40            |
| A         | US 2011-0111467 A1 (LIM, S. C. et al.) 12 May 2011<br>See the entire document.                                                                                                                                                                                                        | 1-22,33-40            |
| A         | US 3415840 A (WOLF, M.) 10 December 1968<br>See the entire document.                                                                                                                                                                                                                  | 1-22,33-40            |
| A         | KARAKURT, A. et al., "Synthesis of Some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl) Ethanone Oxime and Oxime ether Derivatives and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities", European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, vol. 36, no. 5, pages 421-433<br>See the entire document. | 1-22,33-40            |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 AUGUST 2017 (21.08.2017)

Date of mailing of the international search report

21 AUGUST 2017 (21.08.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/005171

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **23-32**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 23-32 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, or to a diagnostic method, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/005171**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| KR 10-1286499 B1                          | 16/07/2013          | AR 053065 A1            | 18/04/2007          |
|                                           |                     | AU 2006-237798 A1       | 26/10/2006          |
|                                           |                     | AU 2006-237798 B2       | 12/07/2012          |
|                                           |                     | BR P10607529 A2         | 15/09/2009          |
|                                           |                     | CA 2606258 A1           | 26/10/2006          |
|                                           |                     | CA 2606258 C            | 14/01/2014          |
|                                           |                     | CN 101228138 A          | 23/07/2008          |
|                                           |                     | CN 101228138 B          | 21/11/2012          |
|                                           |                     | DK 1879873 T3           | 09/12/2013          |
|                                           |                     | EP 1879873 A1           | 23/01/2008          |
|                                           |                     | EP 1879873 A4           | 15/06/2011          |
|                                           |                     | EP 1879873 B1           | 09/10/2013          |
|                                           |                     | ES 2441765 T3           | 06/02/2014          |
|                                           |                     | JP 2008-538557 A        | 30/10/2008          |
|                                           |                     | JP 5035238 B2           | 26/09/2012          |
|                                           |                     | KR 10-2008-0005437 A    | 11/01/2008          |
|                                           |                     | MX 2007013197 A         | 12/02/2008          |
|                                           |                     | MY 148589 A             | 15/05/2013          |
|                                           |                     | PT 1879873 E            | 03/01/2014          |
|                                           |                     | RU 2007143073 A         | 27/05/2009          |
|                                           |                     | RU 2418792 C2           | 20/05/2011          |
|                                           |                     | TW 200722085 A          | 16/06/2007          |
|                                           |                     | TW 1398249 B            | 11/06/2013          |
|                                           |                     | US 2006-0258718 A1      | 16/11/2006          |
|                                           |                     | US 7598279 B2           | 06/10/2009          |
|                                           |                     | WO 2006-112685 A1       | 26/10/2006          |
|                                           |                     | ZA 200709994 B          | 26/11/2008          |
| US 2010-0323410 A1                        | 23/12/2010          | AU 2009-348523 A1       | 12/01/2012          |
|                                           |                     | AU 2009-348523 B2       | 26/02/2015          |
|                                           |                     | BR P10924997 A2         | 11/08/2015          |
|                                           |                     | CA 2765566 A1           | 29/12/2010          |
|                                           |                     | CA 2765566 C            | 12/04/2016          |
|                                           |                     | CN 102803233 A          | 28/11/2012          |
|                                           |                     | CN 102803233 B          | 01/03/2017          |
|                                           |                     | EP 2445890 A1           | 02/05/2012          |
|                                           |                     | EP 2445890 A4           | 21/11/2012          |
|                                           |                     | EP 2445890 B1           | 06/05/2015          |
|                                           |                     | ES 2541590 T3           | 22/07/2015          |
|                                           |                     | IL 216786 A             | 30/09/2014          |
|                                           |                     | JP 2012-530513 A        | 06/12/2012          |
|                                           |                     | JP 5683580 B2           | 11/03/2015          |
|                                           |                     | KR 10-1708433 B1        | 22/02/2017          |
|                                           |                     | KR 10-2010-0137389 A    | 30/12/2010          |
|                                           |                     | MX 2011013982 A         | 29/01/2013          |
|                                           |                     | MY 155662 A             | 13/11/2015          |
|                                           |                     | RU 2012102051 A         | 27/07/2013          |
|                                           |                     | RU 2508290 C2           | 27/02/2014          |
|                                           |                     | US 8501436 B2           | 06/08/2013          |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/005171**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| US 2011-0111467 A1                        | 12/05/2011          | WO 2010-150946 A1       | 29/12/2010          |
|                                           |                     | ZA 201109362 B          | 29/08/2012          |
|                                           |                     | AU 2010-307466 A1       | 19/04/2012          |
|                                           |                     | AU 2010-307466 B2       | 05/02/2015          |
|                                           |                     | BR 112012008858 A2      | 22/09/2015          |
|                                           |                     | CA 2776743 A1           | 21/04/2011          |
|                                           |                     | CA 2776743 C            | 28/03/2017          |
|                                           |                     | CN 102574821 A          | 11/07/2012          |
|                                           |                     | CN 102574821 B          | 18/03/2015          |
|                                           |                     | EP 2488505 A2           | 22/08/2012          |
|                                           |                     | EP 2488505 A4           | 01/05/2013          |
|                                           |                     | EP 2488505 B1           | 25/02/2015          |
|                                           |                     | ES 2536488 T3           | 25/05/2015          |
|                                           |                     | HK 1172625 A1           | 28/08/2015          |
|                                           |                     | HU E025816 T2           | 28/04/2016          |
|                                           |                     | JP 2013-507911 A        | 07/03/2013          |
|                                           |                     | JP 5797656 B2           | 21/10/2015          |
|                                           |                     | KR 10-1708437 B1        | 20/02/2017          |
|                                           |                     | KR 10-2012-0087124 A    | 06/08/2012          |
|                                           |                     | MX 2012004055 A         | 31/08/2012          |
|                                           |                     | RU 2012119801 A         | 20/11/2013          |
|                                           |                     | RU 2539983 C2           | 27/01/2015          |
|                                           |                     | US 2014-0073018 A1      | 13/03/2014          |
|                                           |                     | US 2015-0252398 A1      | 10/09/2015          |
|                                           |                     | US 8404461 B2           | 26/03/2013          |
|                                           |                     | US 9068207 B2           | 30/06/2015          |
|                                           |                     | US 9434970 B2           | 06/09/2016          |
|                                           |                     | WO 2011-046380 A2       | 21/04/2011          |
|                                           |                     | WO 2011-046380 A3       | 20/10/2011          |
|                                           |                     | ZA 201202629 B          | 27/12/2012          |
| US 3415840 A                              | 10/12/1968          | NONE                    |                     |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/28(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/41; A61K 31/4192; C07D 257/04; C12P 17/10; A61K 31/16; A61K 9/00; A61K 9/28

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN Express(Registry, Caplus), Google &amp; 키워드:카바메이트, 카르바산, 두통, 치료

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                                          | 관련 청구항     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| X     | KR 10-1286499 B1 (에스케이바이오팜 주식회사) 2013.07.16<br>요약; 및 단락 [0176]-[0178], [0206], [0207], [1017] 참조.                                                                                                                                                                   | 1-22,33-40 |
| A     | US 2010-0323410 A1 (LIM, S. C. 등) 2010.12.23<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                                                                           | 1-22,33-40 |
| A     | US 2011-0111467 A1 (LIM, S. C. 등) 2011.05.12<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                                                                           | 1-22,33-40 |
| A     | US 3415840 A (WOLF, M.) 1968.12.10<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                                                                                     | 1-22,33-40 |
| A     | KARAKURT, A. 등, "Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)<br>ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and<br>antimicrobial activities",<br>European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 제36권, 제5호, 페이지 421-433<br>전체 문헌 참조. | 1-22,33-40 |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&amp;" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 08월 21일 (21.08.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 08월 21일 (21.08.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353





**제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)**

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 23-32  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,  
청구항 제23항 내지 제32항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 또는 진단 방법에 관한 것이므로, PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 본 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
2. ☐ 청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

**제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)**

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서  
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-1286499 B1

2013/07/16

AR 053065 A1 2007/04/18  
AU 2006-237798 A1 2006/10/26  
AU 2006-237798 B2 2012/07/12  
BR PI0607529 A2 2009/09/15  
CA 2606258 A1 2006/10/26  
CA 2606258 C 2014/01/14  
CN 101228138 A 2008/07/23  
CN 101228138 B 2012/11/21  
DK 1879873 T3 2013/12/09  
EP 1879873 A1 2008/01/23  
EP 1879873 A4 2011/06/15  
EP 1879873 B1 2013/10/09  
ES 2441765 T3 2014/02/06  
JP 2008-538557 A 2008/10/30  
JP 5035238 B2 2012/09/26  
KR 10-2008-0005437 A 2008/01/11  
MX 2007013197 A 2008/02/12  
MY 148589 A 2013/05/15  
PT 1879873 E 2014/01/03  
RU 2007143073 A 2009/05/27  
RU 2418792 C2 2011/05/20  
TW 200722085 A 2007/06/16  
TW I398249 B 2013/06/11  
US 2006-0258718 A1 2006/11/16  
US 7598279 B2 2009/10/06  
WO 2006-112685 A1 2006/10/26  
ZA 200709994 B 2008/11/26

US 2010-0323410 A1

2010/12/23

AU 2009-348523 A1 2012/01/12  
AU 2009-348523 B2 2015/02/26  
BR PI0924997 A2 2015/08/11  
CA 2765566 A1 2010/12/29  
CA 2765566 C 2016/04/12  
CN 102803233 A 2012/11/28  
CN 102803233 B 2017/03/01  
EP 2445890 A1 2012/05/02  
EP 2445890 A4 2012/11/21  
EP 2445890 B1 2015/05/06  
ES 2541590 T3 2015/07/22  
IL 216786 A 2014/09/30  
JP 2012-530513 A 2012/12/06  
JP 5683580 B2 2015/03/11  
KR 10-1708433 B1 2017/02/22  
KR 10-2010-0137389 A 2010/12/30  
MX 2011013982 A 2013/01/29  
MY 155662 A 2015/11/13  
RU 2012102051 A 2013/07/27  
RU 2508290 C2 2014/02/27  
US 8501436 B2 2013/08/06

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| US 2011-0111467 A1    | 2011/05/12 | WO 2010-150946 A1    | 2010/12/29 |
|                       |            | ZA 201109362 B       | 2012/08/29 |
|                       |            | AU 2010-307466 A1    | 2012/04/19 |
|                       |            | AU 2010-307466 B2    | 2015/02/05 |
|                       |            | BR 112012008858 A2   | 2015/09/22 |
|                       |            | CA 2776743 A1        | 2011/04/21 |
|                       |            | CA 2776743 C         | 2017/03/28 |
|                       |            | CN 102574821 A       | 2012/07/11 |
|                       |            | CN 102574821 B       | 2015/03/18 |
|                       |            | EP 2488505 A2        | 2012/08/22 |
|                       |            | EP 2488505 A4        | 2013/05/01 |
|                       |            | EP 2488505 B1        | 2015/02/25 |
|                       |            | ES 2536488 T3        | 2015/05/25 |
|                       |            | HK 1172625 A1        | 2015/08/28 |
|                       |            | HU E025816 T2        | 2016/04/28 |
|                       |            | JP 2013-507911 A     | 2013/03/07 |
|                       |            | JP 5797656 B2        | 2015/10/21 |
|                       |            | KR 10-1708437 B1     | 2017/02/20 |
|                       |            | KR 10-2012-0087124 A | 2012/08/06 |
|                       |            | MX 2012004055 A      | 2012/08/31 |
|                       |            | RU 2012119801 A      | 2013/11/20 |
|                       |            | RU 2539983 C2        | 2015/01/27 |
|                       |            | US 2014-0073018 A1   | 2014/03/13 |
|                       |            | US 2015-0252398 A1   | 2015/09/10 |
|                       |            | US 8404461 B2        | 2013/03/26 |
|                       |            | US 9068207 B2        | 2015/06/30 |
|                       |            | US 9434970 B2        | 2016/09/06 |
|                       |            | WO 2011-046380 A2    | 2011/04/21 |
|                       |            | WO 2011-046380 A3    | 2011/10/20 |
|                       |            | ZA 201202629 B       | 2012/12/27 |
| US 3415840 A          | 1968/12/10 | 없음                   |            |