(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023 년 4 월 27 일 (27.04.2023)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2023/068830 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/4453 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/016005

(22) 국제출원일: 2022 년 10 월 20 일 (20.10.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0140852 2021 년 10 월 21 일 (21.10.2021) KR

(71) 출원인: 삼육대학교산학협력단 **(SAHMYOOK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATIVE FOUNDATION)** [KR/KR]; 01795 서울특별시 노원구 화랑로 815, Seoul (KR). **경희대학교 산학협력단 (OFFICE OF RESEARCH AND UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION)** [KR/KR]; 02447 서울특별시 동대문구 경희대로 26, Seoul (KR). **전북대학교 산학협력단 (CHONBUK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRIAL COOPERATION FOUNDATION)** [KR/KR]; 54896 전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567, 3층, Jeollabuk-do (KR).

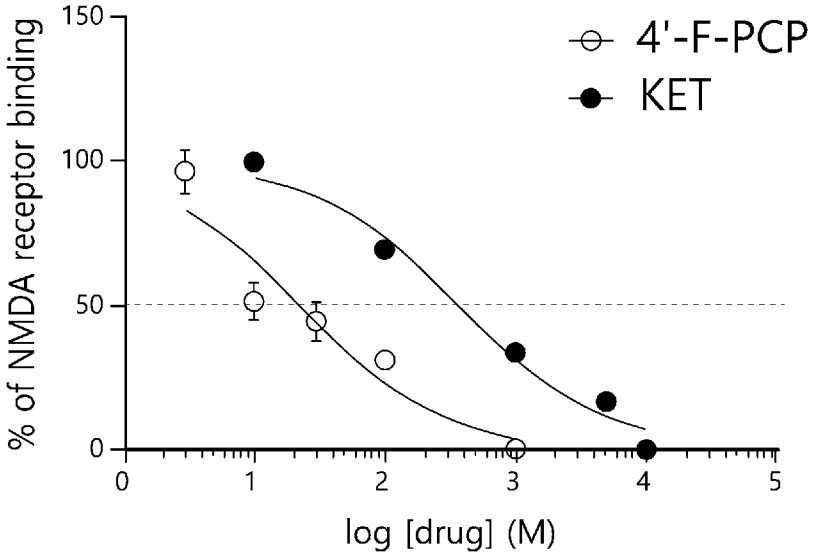
(72) 발명자: **김희진 (KIM, Hee Jin)**; 07987 서울특별시 양천구 목동동로 350, 515동 508호, Seoul (KR). **김미경 (KIM, Mi Kyung)**; 14663 경기도 부천시 지봉로 45번길 16-7 308호, Gyeonggi-do (KR). **정재훈 (CHEONG, Jae Hoon)**; 12123 경기도 남양주시 퇴계원면 퇴계원로50번길 17, 201동 511호, Gyeonggi-do (KR). **이용섭 (LEE, Yong Sup)**; 01645 서울특별시 노원구 덕릉로112길 24 103동 602호, Seoul (KR).

(74) 대리인: **특허법인 이노뱅크 (INNOBANK PATENT LAW FIRM)**; 05679 서울특별시 송파구 백제고분로 276, 502호, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING DEPRESSION, CONTAINING NOVEL KETAMINE DERIVATIVE

(54) 발명의 명칭: 신규 케타민 유도체를 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating depression, containing, as an active ingredient, a ketamine derivative compound represented by chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. According to the present invention, a ketamine derivative, 4'-Fphencyclidine (4'-F-PCP), exhibits remarkable anti-depression effects, can exhibit the effects for a long time, and does not cause side effects, and thus can be used as a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of depression.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1 로 표시되는 케타민 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따르면 케타민 유도체인 4'-F-PCP(4'-Fphencyclidine)는 현저한 항우울 효과를 나타낼 뿐만 아니라 장기간 동안 효과를 발휘할 수 있으며 부작용을 일으키지 않으므로, 우울증 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로 이용 가능하다.

[다음 쪽 계속]

WO 2023/068830 A1

SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, 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, ME, MK, 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))

명세서

발명의 명칭: 신규 케타민 유도체를 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 신규 케타민 유도체를 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 신규 케타민 유도체 화합물인 4′-F-PCP(4′-F-phencyclidine)을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 우울증은 감정을 조절하는 뇌의 기능, 특히 신경전달물질인 세로토닌, 도파민, 노르에피네프린의 불균형에 의해 우울한 기분이 일정 기간 이상 지속되거나 대부분의 행동에 대한 관심 및 쾌감이 없어지는 특징을 갖는 정신질환을 일컫는다. 우울증은 질환의 원인이 매우 다양하고 복잡하며, 환자 본인 뿐 아니라 가족 및 사회 전반에 미치는 부담이 매우 큰 질환이다. 미국에서 우울증의 평생 유병률은 17%이며, 전 세계 1억 3천만 명 이상이 우울증을 가지고 있다고 보고된 바 있다.

[3] 우울증의 발생기전과 우울증의 치료제인 항우울제의 작용기전을 완벽하게 설명하는 이론은 아직 없다. 그러나 일반적으로는 중추신경계의 시냅스 내에 모노아민(monoamine)계 신경전달물질(neurotransmitter)인 노르에피네프린(norepinephrin), 세로토닌(serotonin), 도파민(dopamine) 등이 부족하게 되면 우울증이 유발되는 것으로 알려져 있으며, 현재 사용되고 있는 항우울제들은 노르에피네프린이나 세로토닌의 기능을 선택적으로 항진시키거나 비선택적으로 노르에피네프린 및 세로토닌의 기능을 항진시킴으로써 우울증을 호전시킨다. 최근 신경영양인자(BDNF)나 내분비적 요인이 중요한 역할을 한다는 증거들도 제시되고 있다. 구체적으로, 글루타메이트(glutamate) 신경은 우울증과 관련이 높은 신경회로 중 하나이며, NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 비활성화 및 AMPA(α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 수용체의 활성화는 BDNF를 증가시켜 신경가소성을 증가시킴으로써 우울증을 호전시킨다.

[4] 한편, 케타민(ketamine)은 펜사이클리딘(phencyclidine; PCP) 계열약물로서, NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체에 비경쟁적으로 길항하는 정신약리활성 물질이다. 케타민은 현재 마취제로서 사용되는 것 이외에도 통증 및 우울증 치료를 위해서도 사용되고 있으며, 케타민의 추가적인 적응증을 확대하기 위한 연구가 지속되고 있다. 최근 케타민의 이성질체 중 S-form인 에스케타민(esketamine)은 2주 내지 1달 동안 꾸준히 복용해야 항우울 효과가 나타나는 케타민에 비해 24시간 이내에 즉각적인 항우울 효과가 나타나는

이점으로 미국뿐 아니라 국내에서도 우울증 치료 약물로서 승인을 받았다. 에스케타민은 NMDA 수용체에 작용하여 신경세포에 영향을 미치는 새로운 기전의 항우울제로 알려지면서 새로운 치료제의 역할을 할 것으로 기대하였으나, 중독성 문제가 꾸준히 제기되고 투약 방법(나잘스프레이)에 따른 불편함 및 장기 투약 효과의 불명확함에 따른 문제도 있다는 점에서 새로운 항우울 효과를 나타내는 물질에 대한 개발이 필요한 실정이다

[5] 이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하고 항우울증 효과를 나타내는 물질을 스크리닝한 결과, 신규 케타민 유도체 화합물인 4′-F-PCP(4′-F-phencyclidine)가 우울증을 예방 또는 치료하는데 효과적임을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 상세한 설명

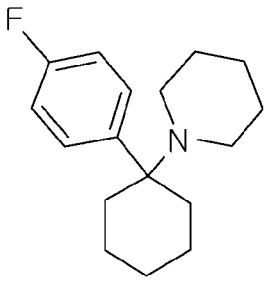
기술적 과제

[6] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 우울증을 예방 또는 치료할 수 있는 4′-F-PCP(4′-F-phencyclidine)을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

과제 해결 수단

[7] 본 발명의 한 양태에 따르면, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 케타민 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[8] [화학식 1]

[9] 

[10] 본 발명자들은 종래에 항우울제로 이용된 화합물인 케타민(ketamine)보다 현저한 항우울 효과를 나타내는 화합물을 스크리닝 한 결과, 케타민 유도체인 4′-F-PCP(4′-F-phencyclidine)이 현저한 항우울 효과를 나타낼 뿐만 아니라 장기간 동안 효과를 발휘할 수 있으며 부작용을 일으키지 않음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

[11] 펜사이클리딘(phencyclidine; PCP)은 환각을 일으키는 환각제의 한종류로서 정맥주사용 마취제로서 개발한 의료용 물질이다. 이러한 PCP는 반복투여시 우울증을 유발하기 때문에 우울증 치료제로서 적합하지 못한 것으로 알려져 있다. 그러나 할로겐 족 원소인 플루오린(F)가 PCP의 벤젠 고리에 결합된 본 발명에 따른 4′-F-PCP의 경우, 우울증을 유발하는 PCP와는 반대로 오히려 항우울증 효과를 나타내고 장기간 투여에도 항우울증 효과를 나타낼 수

있으므로, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 4′-F-PCP는 우울증 예방 또는 치료용 조성물로서 적합하다.

[12] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 본 명세서에서, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 무기 및 유기산 부가염과 같이, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 특별히 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 아질산, 아인산, 과염소산 또는 브롬산과 같은 무기산의 부가염일 수 있고, 초산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타르타르산, 살리실산, 말한, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 유기산의 부가염일 수 있다.

[13] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물은 NMDA(N-methylD-aspartate) 수용체의 길항제인 것을 특징으로 한다.

[14] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물인 4′-F-PCP는 NMDA 수용체에 결합하여 항우울증 효과를 나타내는 길항제로서, 본 발명의 일 실험예에 따르면, 4′-F-PCP가 케타민보다 NMDA 수용체 결합 정도가 더 높은 것을 확인하였다(실험예 4 및 도 7 참조). 이러한 결과는 본 발명에 따른 4′-F-PCP가 NMDA 길항제로 작용하여 항우울 효과를 나타낼 수 있음을 보여준다.

[15] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물은 치료적 유효량으로 투여될 수 있으며, 본 명세서에서의 용어 '치료적 유효량'은 우울증의 예방 또는 치료 효과를 발휘할 수 있는 양을 의미한다. 적절한 투여량은 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 치료기간 등을 고려하여 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용될 수 있다. 바람직한 효과를 위해서 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 더욱 바람직하게는 1 mg/kg 내지 3 mg/kg로 투여될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[16] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 경구 또는 비경구로 투여되는 것일 수 있고, 예컨대 구강 (oral), 직장 (rectal), 비강 (nasal), 국소 (topical;볼 및 혀 밑을 포함), 피하, 질 (vaginal), 근육내, 복강 또는 정맥으로 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[17] 본 발명의 약학적 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들면 과립제, 세립제, 산제, 경질캡슐제, 연질캡슐제, 시럽제, 유제, 현탁제 또는 액제 등의 경구 투여용 약학적 조성물로 제형화할 수 있으며, 정맥내 투여, 근육내 투여, 또는 피하 투여용 주사제, 점액제, 좌제, 경피흡수제, 경점막 흡수제, 점비제, 점이제, 점안제, 흡입제, 크림제, 연고제, 파프제 등의 비경구 투여용 약학적 조성물로 제형화 할 수 있다. 분말형태의 약학조성물로 제형화 될 경우 조제된 제제를 사용시에 용해하여

주사제 또는 점액제로서 사용할 수 있다. 바람직하게는 정제, 캡슐제, 과립제 및 액제로 구성된군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형으로 제형화될 수 있다.

[18] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 우울증은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 불안 고통(anxious distress)을 동반하는 우울증, 양극성 우울증 또는 기분부전증일 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "우울증"은 의욕 저하와 우울감을 주요 증상으로 하여 다양한 인지, 정신 및 신체적 증상을 일으켜 일상 기능의 저하를 가져오는 정신 질환을 일컫는다.

[19] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 상기 약학적 조성물은 급성 또는 지속적 항우울 효과를 나타낸다.

[20] 본 발명의 일 실험예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물의 급성/지속적 항우울 효과를 확인하기 위하여 강제 수영 시험 및 꼬리 매달리기 시험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 4′-F-PCP가 케타민보다 단기 투여에서도 항우울 효과가 현저히 높았으며, 장기 투여 시에도 항우울 효과가 지속되는 것을 확인하였다(실험예 1 및 2, 도 1 내지 4 참조). 이러한 결과는 본 발명에 따른 약학적 조성물이 항우울증을 급성 또는 지속적으로 치료할 수 있음을 보여준다.

[21] 또한, 본 발명의 일 실험예에 따르면, 본 발명에 따른 4′-F-PCP의 부작용을 확인하기 위하여 약물 자가 투여 시험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 4′-F-PCP가 케타민보다 자가 투여 반응이 감소하는 것을 확인하였다(실험예 3, 도5 및 6 참조). 이러한 결과는 4′-F-PCP에 대한 의존성이 낮아 부작용의 가능성이 낮으므로, 항우울제로서 적합함을 보여준다.

발명의 효과

[22] 전술한 바와 같이, 본 발명에 따른 4′-F-PCP는 현저한 항우울 효과를 나타낼 뿐만 아니라 장기간 동안 효과를 발휘할 수 있으며 부작용을 일으킬 가능성이 낮으므로, 우울증 예방 또는 치료용 조성물로서 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[23] 도 1은 강제 수영 시험을 통해 단회 투여에 의한 항우울증 효과를 확인한 결과이다.

[24] 도 2는 강제 수영 시험을 통해 만성 투여에 의한 항우울증 효과를 확인한 결과이다.

[25] 도 3은 꼬리 매달리기 시험을 통해 단회 투여에 의한 항우울증 효과를 확인한 결과이다.

[26] 도 4는 꼬리 매달리기 시험을 통해 만성 투여에 의한 항우울증 효과를 확인한 결과이다.

[27] 도 5 및 도 6은 약물 자가 투여 시험 결과를 나타낸 것이다.

[28] 도 7은 NMDA 수용체 결합 시험 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[29] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는

단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[30]

[31] **실시예: 4′-F-PCP의 염산염의 제조**

[32] 1-(4′-플루오로페닐)사이클로헥산-1-아민 염산염(1-(4′-fluorophenyl)cyclohexan-1-amine hydrochloride)(1.58 g)을 아세토나이트릴(acetonitrile)(40 ml)에 녹인 후, 1,5-디브로모펜탄(1,5-dibromopentane)(2.25ml) 및 탄산칼륨(K_2CO_3)(5.64g)을 넣고 12시간 동안 환류 교반한다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통하여 여과한 후, 여과액을 에틸아세테이트(ethyl acetate)에 녹인 후 물로 씻어준다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 농축한다. 농축액을 실리카겔 컬럼크로마토그라피로 정제한 후 MeOH-HCl 용액을 가하여 상기 화합물(1.10 g)을 얻었다.

[33] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.20 (bs, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.26-1.08 (m, 2H), 1.04-0.89 (m, 2H); ^{13}CNMR(100MHz,DMSO-d_6)δ 132.88 (d, J = 32.7 Hz, 2C), 132.87, 127.37 (d, J = 12.9 Hz), 116.19 (d, J = 84.8 Hz, 2C), 70.26, 47.19(2C), 30.49(2C), 25.08, 23.01(2C), 22.79(2C), 22.17; HR-MS calcd for $C_{17}H_{25}FN$([M+H]$^+$)262.1966,found262.1960.

[34]

[35] **준비예 : 동물 모델 및 약물의 준비**

[36] 본 발명에서는 강제 수영 시험 및 꼬리 매달기 시험을 위한 6 주령의 수컷 ICR 마우스와 자가 투여 시험을 위한 6주령의 수컷 SD 랫드를 준비하였다(Hanlim Animal Laboratory Co. Hwasung, Korea). 실험동물은 22 ± 2 ℃, 55 ± 5%의 습도에서 12 시간(07:00 - 19:00) 명/암 조건으로 사육하였다. 사료와 물은 자유식으로 제공하였다. 실험동물은 구입 후 7 일 동안 순응시킨 후 실험에 사용하였다. 모든 행동시험은 약물을 복강으로 주사한 후 60 분에 실시하였다. 반복 투여시의 항우울 효과를 알아보기 위한 시험의 경우에는 약물을 14일간 투여하였다.

[37] 4'-F-PCP는 상기 실시예와 같이 직접 합성하여 사용하였으며, ketamine(케타민)(유한양행)은 브이에스팜으로부터 구입하여 사용하였다. 모든 약물은 생리식염수(NaCl 0.9 % w/v)에 희석시켜 사용하였다.

[38]

[39] **실험예 1: 강제 수영 시험(Force-swimming Test)**

[40] 1) 단회 투여에 의한 항우울증 효과 확인

[41] 마우스에 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP (3 및 10 mg/kg), 케타민(3 및 10 mg/kg), 생리식염수를 각각 복강 투여한 뒤, 60분 후에 시험을 수행하였다. 높이 25 cm, 지름 14 cm의 원통형 아크릴 실린더에 상온의 물을 20 cm높이로

채웠다. 생쥐를 물에 넣고 2 분간의 적응시간이 지난 후, 4 분간 관찰하면서 움직이는 시간 및 움직이지 않는 시간을 측정하였다. 머리를 물 위로 유지하기위해 필요한 수준을 제외하고 추가적인 움직임이 없이 수동적으로 떠있을 때, 마우스의 움직임이 없는 것으로 간주하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[42] 강제 수영 시험을 통해 단회 투여에 의한 항우울증 효과 실험을 확인한 결과, 도 1에서 확인할 수 있듯이 본 발명에 따른 4'-F-PCP를 3kg 투여한 군이 케타민을 3kg 투여한 군보다 움직이지 않는 시간이 감소하였다. 또한, 4'-FPCP는 용량 의존적으로 항우울증 효과를 나타내는 것을 확인하였으며, 특히 기존에 항우울증 치료제로 알려져 있는 케타민보다 현저한 항우울증 효과를 나타내었다.

[43] 2) 만성 투여에 의한 항우울증 효과 확인

[44] 마우스에 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP(10 mg/kg), 케타민(10 mg/kg), 생리식염수를 각각 1일, 7일 및 14일 간격으로 복강 투여하고 60분뒤, 시험을 수행하였다. 높이 25 cm, 지름 14 cm의 원통형 아크릴 실린더에 상온의 물을 20 cm 높이로 채웠다. 생쥐를 물에 넣고 2 분간의 적응시간이 지난 후, 4 분간 관찰하면서 움직이는 시간 및 움직이지 않는 시간을 측정하였다. 머리를 물 위로 유지하기 위해 필요한 수준을 제외하고 추가적인 움직임이 없이 수동적으로 떠있을 때, 마우스의 움직임이 없는 것으로 간주하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[45] 강제 수영 시험을 통해 만성 투여에 의한 항우울증 효과 실험을 확인한 결과, 도 2에서 확인할 수 있듯이 본 발명에 따른 4'-F-PCP를 투여한 군이 케타민을 투여한 군보다 움직이지 않는 시간이 감소하였으며, 4'-F-PCP는 장기간 동안 항우울증 효과가 유지되어 지속적인 약효를 발휘할 수 있을 것으로 나타났으나, 케타민은 투여를 지속할수록 항우울증 효과가 감소되어 내약성을 보일 가능성이 나타났다.

[46]

[47] **<u>실험예 2: 꼬리 매달리기 시험(Tail-suspension Test)</u>**

[48] 1) 단회 투여에 의한 급성 항우울증 효과 확인

[49] 마우스에 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP (3 및 10 mg/kg), 케타민 (3 및 10 mg/kg), 생리식염수를 각각 투여하고 60분 뒤 꼬리매달리기 시험을 수행하였다. 높이 40 cm에 금속봉을 두고, 주변에서 20 cm 떨어진 곳에 생쥐의 꼬리를 부착시켰다. 6 분간 생쥐의 움직임을 관찰한 후 움직이지 않는 시간을 기록하였다. 마우스가 수동적으로 매달려 가만히 있을 때, 마우스의 움직임이 없는 것으로 간주하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[50] 꼬리 매달리기 시험을 통해 단회 투여에 의한 급성 항우울증 효과실험을 확인한 결과, 도 3에서 확인할 수 있듯이 본 발명에 따른 4'-F-PCP를 3kg 투여한 군이 케타민을 3kg 투여한 군보다 움직이지 않는 시간이 감소하였다. 또한,

4'-F-PCP는 용량 의존적으로 항 우울증 효과를 나타내는 것을 확인하였으며, 특히 기존에 항우울증 치료제로 알려져 있는 케타민보다 현저한 항우울증 효과를 나타내었다.

[51] 2) 만성 투여에 의한 항우울증 효과 확인

[52] 마우스에 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP, 케타민, 생리식염수를 각각 1일, 7일 및 14일 간격으로 투여하고 60분 뒤 꼬리 매달리기 시험을 수행하였다. 높이 40 cm에 금속봉을 두고, 주변에서 20 cm 떨어진 곳에 생쥐의 꼬리를 부착시켰다. 6 분간 생쥐의 움직임을 관찰한 후 움직이지 않는 시간을 기록하였다. 마우스가 수동적으로 매달려 가만히 있을 때, 마우스의 움직임이 없는 것으로 간주하였으며, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[53] 꼬리 매달리기 시험을 통해 만성 투여에 의한 급성 항우울증 효과실험을 확인한 결과, 도 4에서 확인할 수 있듯이 본 발명에 따른 4'-F-PCP를 투여한 군이 케타민을 투여한 군보다 움직이지 않는 시간이 현저히 감소하였으며, 4'-F-PCP는 장기간 동안 항우울증 효과가 유지되어 지속적인 약효를 발휘할 수 있을것으로 나타났으나, 케타민은 투여를 지속할수록 항우울증 효과가 감소되어 내약성을 보일 가능성이 나타났다.

[54]

[55] **실험예 3: 약물 자가 투여 시험(부작용 시험)**

[56] Computer controlled self-administration system (Coulbourn Instruments, Alletown, PA, USA)을 활용하였다. 실험동물을 실험 환경에 적응시키기 위하여 자가 투여 훈련용 펠렛을 이용하여 Food Training을 실시하여 선별 후 실험에 사용하였다. 랫드를 마취시키고 정맥 내 카테터(catheter) 삽입 수술을 실시하고 근육에 고정(Teflon튜브)한 후 견갑골 위로 빼서 약물 공급 장치에 연결하였다. 수술 후 3일간 회복시킨 후 실험을 실시하였다. 약물 자가 투여 기간은 10일로 하였으며 이 기간은 제한급여나 절식(fasting)을 실시하지 않았다. 약물 자가 투여 시험은 fixed ratio 1 (FR1) 스케쥴에서 2시간 동안 실시하며 FR1 스케쥴은 active lever를 한번 누르면 약물주입(약 4초간)이 일어나는 것을 의미한다. Active lever를 누른 경우 time-out은 약물 주입시간을 포함해서 20초로 하였다. 결과는 도 5 및 도 6에 나타내었다.

[57] 약물의 자가 투여 시험 결과, 도 5 및 6에서 확인할 수 있듯이 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP의 경우, 케타민보다 자가 투여 반응이 감소하였으며, 이는 약물에 대한 의존성이 낮아 부작용의 가능성이 낮음을 보여준다.

[58]

[59] **실험예 4: 수용체 결합 실험**

[60] *항우울제로 알려진 케타민은 모노아민 기전을 바탕으로 작용하는 기존 항우울제들과는 달리 NMDA 수용체에 작용하여 항우울증 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 이에 본 발명의 실시예에서 제조한 4'-F-PCP가 NMDA

수용체에 작용하는 정도를 케타민과 비교하였다.

[61] 구체적으로, NMDA 수용체의 구성단위인 NR1 및 NR2B를 함유하는 발현 구조체를 Addgene(Cambridge, MA, USA)에서 구입 후 HEK-293 세포에 형질 감염시켰다. 24시간 뒤에 세포를 24-well plate로 옮기고 다음 날, PerkinElmer(Waltham, MA, USA)에서 구입한 10 nM [^{3}H]-TCP (40 Ci/mmol)에 한 시간 동안 상온에서 배양하였다. 이 때, 4'-F-PCP와 케타민을 처리하였다. 세포를 차가운 serum-free media로 3회 세척하고, 1% SDS에 녹인 후 liquid scintillation cocktail과 혼합하고 Wallac 1450 MicroBeta㉮ TriLux iquid cintillation counter (PerkinElmer)로 계수했다. 10 μM MK-801과 함께 배양한 [^{3}H]-TCP의 잉여결합은 비특이적인 결합으로 정의하였다. IC50은 GraphPad Prism 7.0 프로그램을 이용하여 구하였으며, Ki 수치는 (Cheng and Prusoff, 1974)에서 제시한 수식으로 계산하였다. [^{3}H]-TCP의 Kd인 54.3 nM은 Mitrovic 등(1991)이 보고한 것을 사용하였다. 그 결과를 하기 표 1 및 도 7에 나타내었다.

[62] [표1]

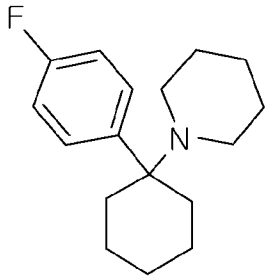
물질	IC_{50}(uM)	Ki(uM)
4′-F-PCP	0.023	0.0098
Ketamine	0.351	0.296

[63] NMDA 수용체 결합 검사 결과, 표 1 및 도 7에서 확인할 수 있듯이 본 발명의 실시예에서 제조한 4′-F-PCP가 케타민보다 더 강력하게 NMDA 수용체에 작용하며, 이는 4′-F-PCP가 케타민보다 저용량에서 더 효과적으로 항우울증을 치료할 수 있음을 보여주며, 이는 약물 의존성에 의한 부작용도 낮아 항우울증 치료제로서 적합함을 시사한다

청구범위

[청구항 1] 화학식 1로 표시되는 케타민 유도체 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 화합물은 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체의 길항제인 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 화합물의 투여량은 1 mg/kg 내지 10 mg/kg인 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

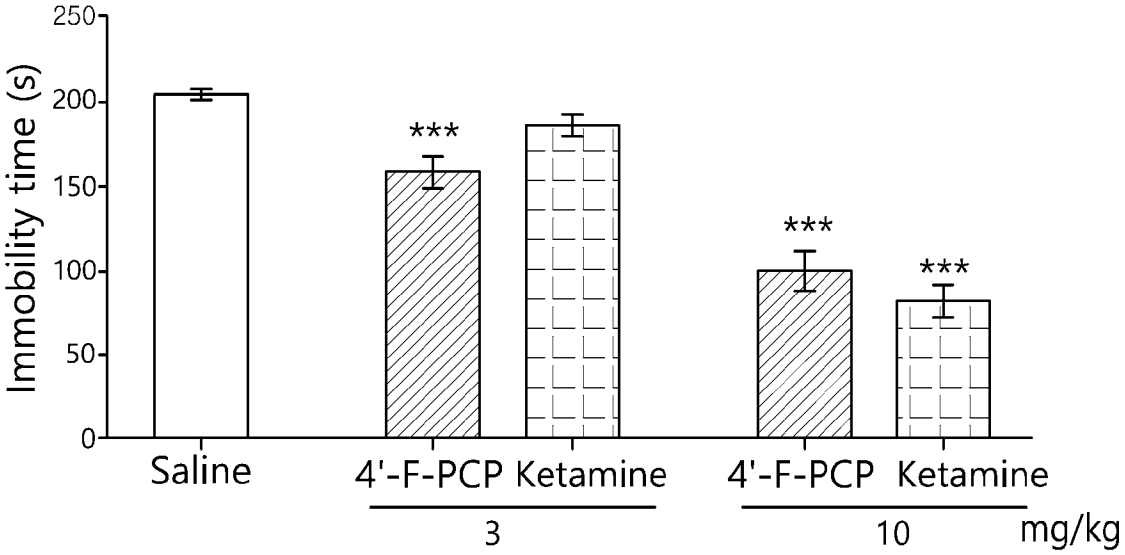
[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 우울증은 주요 우울 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 불안 고통(anxious distress)을 동반하는 우울증, 양극성 우울증 또는 기분부전증인 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 급성 또는 지속적 항우울 효과를 나타내는 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

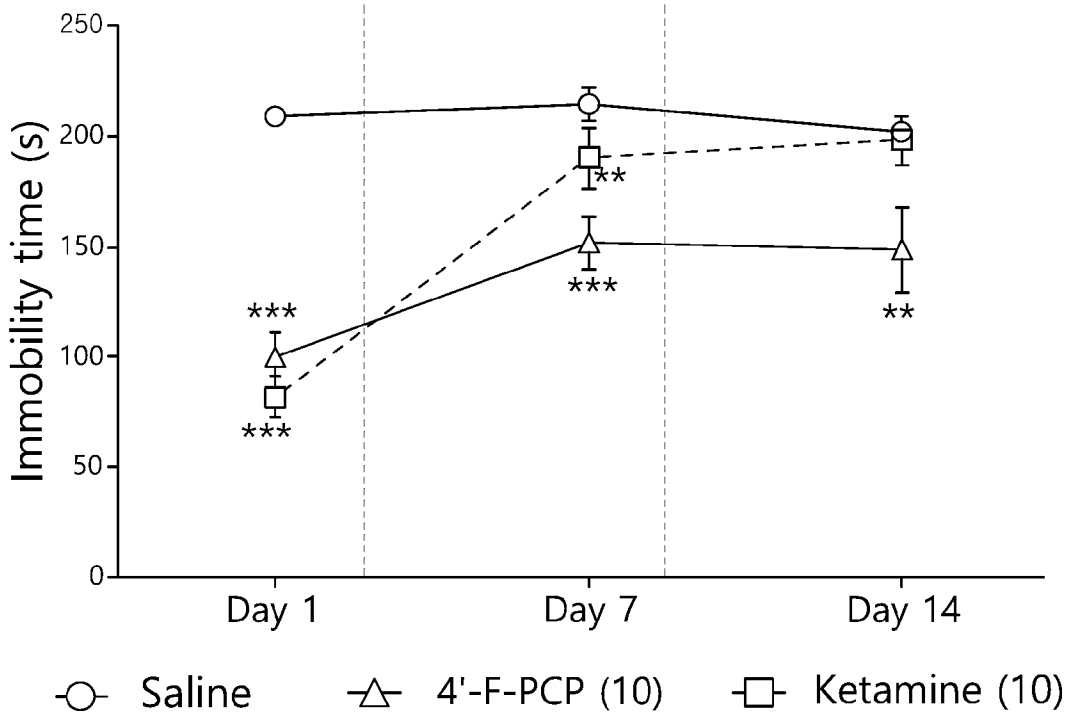
[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 허용가능한 담체 또는 보조제를 더 포함하는 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 정제, 캡슐제, 과립제 및 액제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형으로 제형화 되는 것인, 우울증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

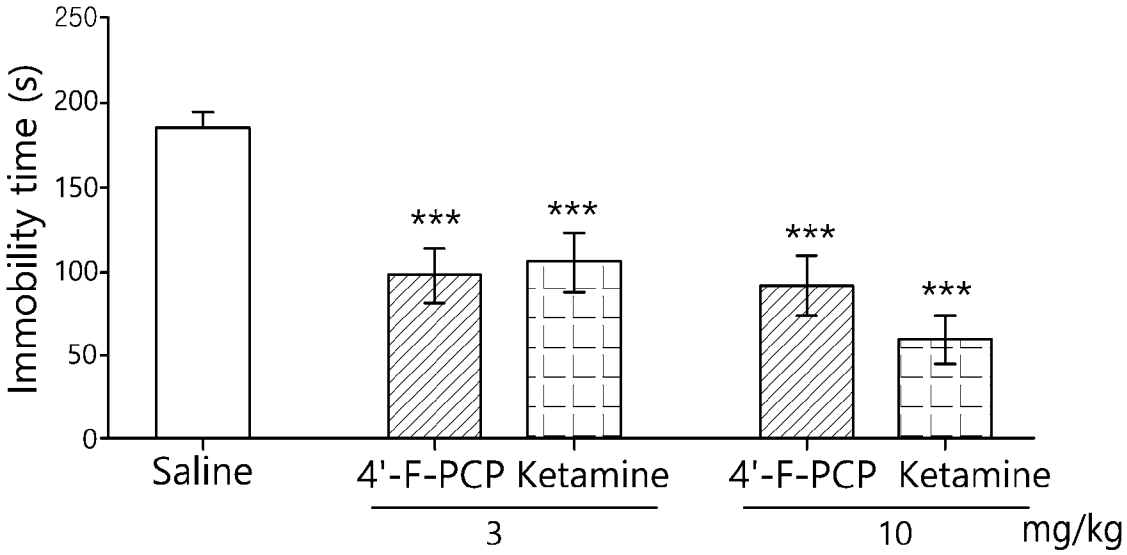
[도1]


Immobility time (s)
250
200
150
100
50
0
***
***
***
Saline
4'-F-PCP
Ketamine
4'-F-PCP
Ketamine
3
10
mg/kg

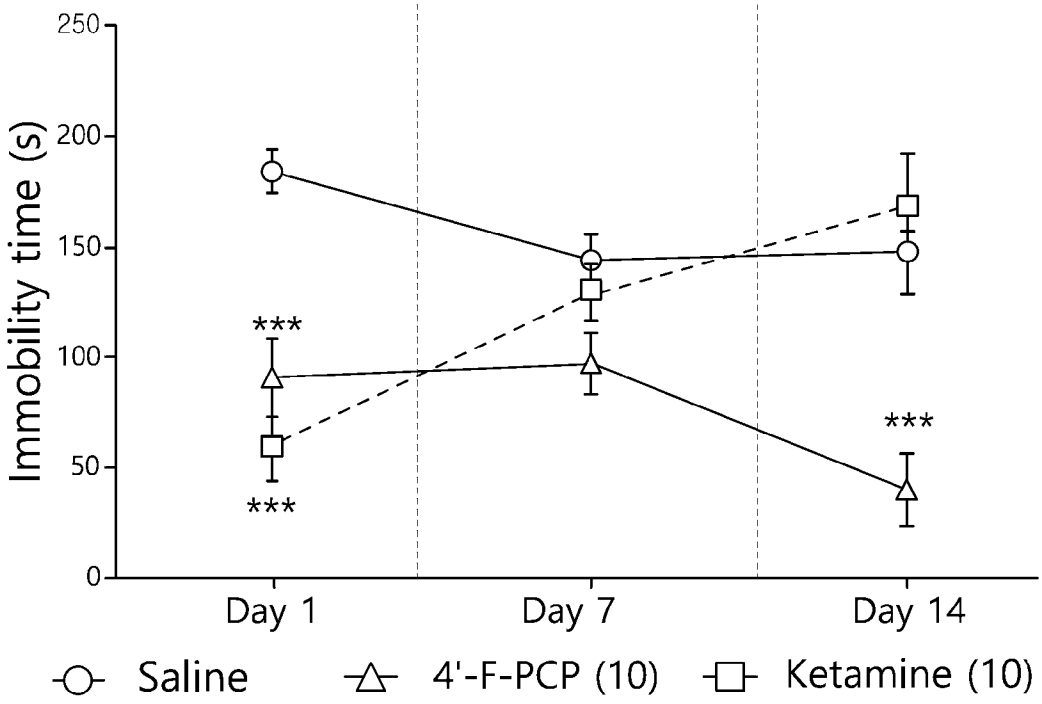
[도2]


Immobility time (s)
250
200
150
100
50
0
***
***
**
***
**
Day 1
Day 7
Day 14
Saline
4'-F-PCP (10)
Ketamine (10)

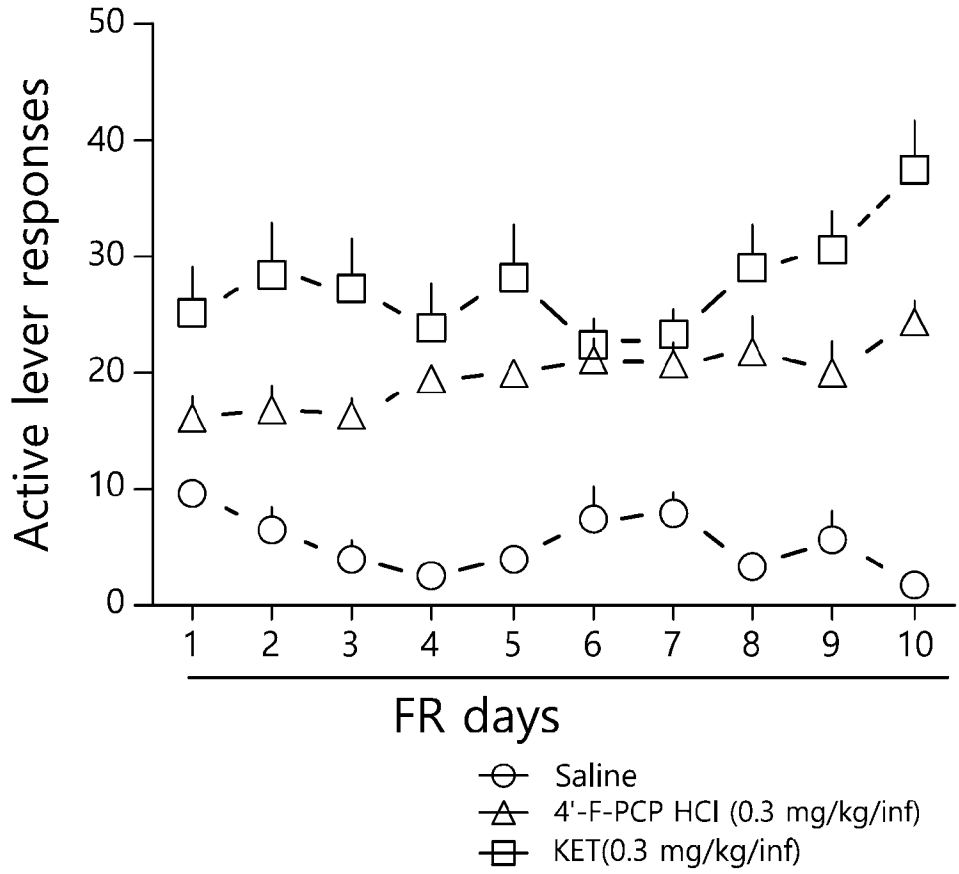
[도3]


Immobility time (s)
250
200
150
100
50
0
***
***
***
***
Saline
4'-F-PCP
Ketamine
4'-F-PCP
Ketamine
3
10
mg/kg

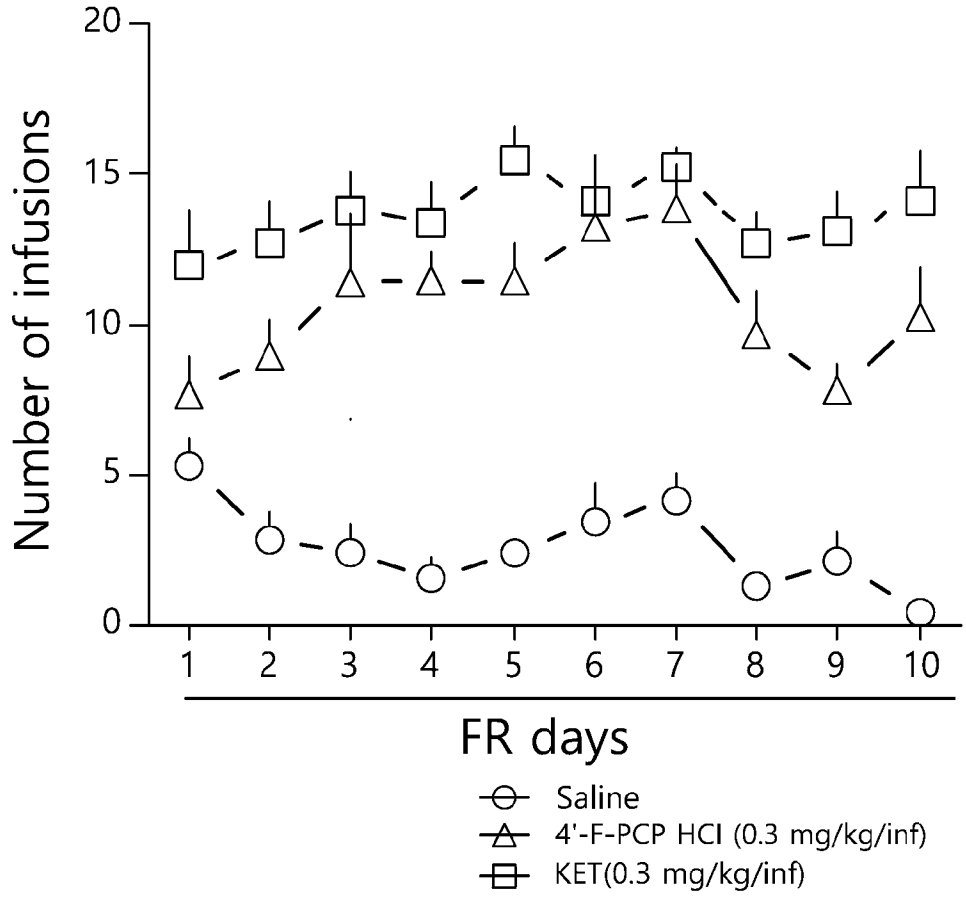
[도4]


Immobility time (s)
250
200
150
100
50
0
***
***
***
Day 1
Day 7
Day 14
Saline
4'-F-PCP (10)
Ketamine (10)

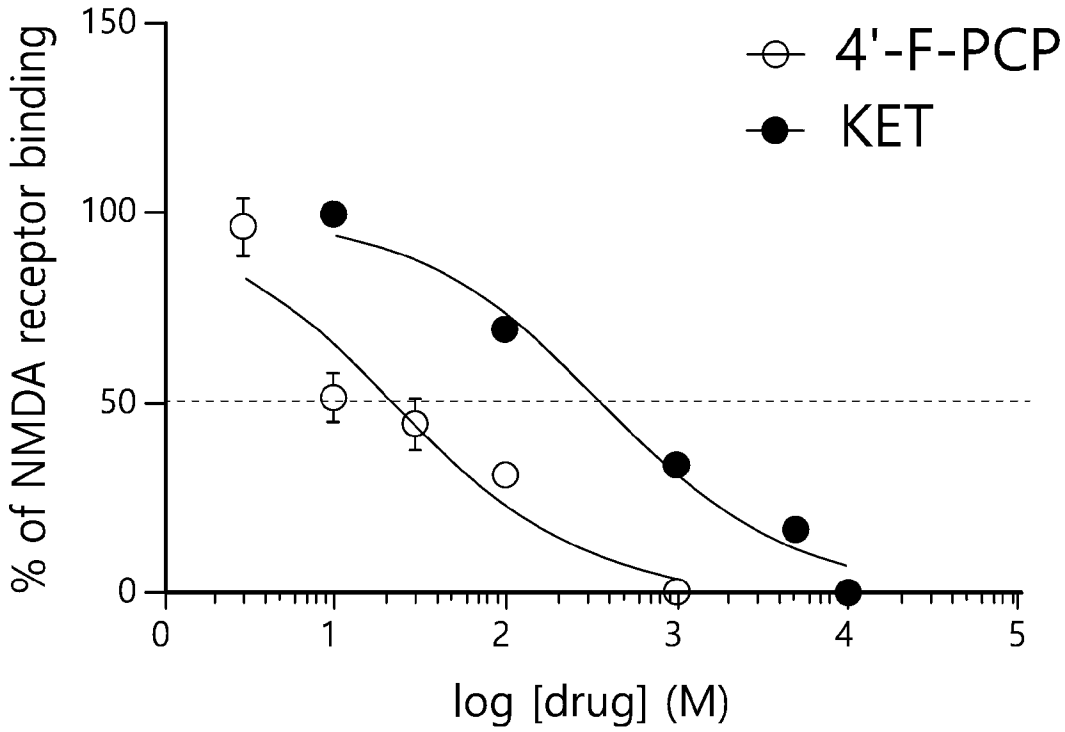
[도5]


Active lever responses
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
FR days
Saline
4'-F-PCP HCl (0.3 mg/kg/inf)
KET(0.3 mg/kg/inf)

[도6]


Number of infusions
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
FR days
Saline
4'-F-PCP HCl (0.3 mg/kg/inf)
KET(0.3 mg/kg/inf)

[도7]


4'-F-PCP
KET
% of NMDA receptor binding
150
100
50
0
0
1
2
3
4
5
log [drug] (M)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/016005

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4453(2006.01)i; **A61P 25/24**(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 31/4453(2006.01); A61K 31/13(2006.01); A61K 38/07(2006.01)

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 (Registry, CAplus) & keywords: 케타민(ketamine), 유도체(derivative), 우울증(depression)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ORTIZ, D. M. et al. The dopaminergic alterations induced by 4-F-PCP and 4-Keto-PCP may enhance their drug-induced rewarding and reinforcing effects: Implications for abuse. Addiction biology. 01 November 2020, vol. 26, no. 4, article no. e12981 (pp. 1-10). See abstract; and figure 1.	1-7
X	ORTIZ, D. M. et al. 4-F-PCP: A novel rapid and efficient anti-depressant candidate. 2021 Spring international conference of the pharmaceutical society of Korea. 22-23 April 2021. See abstract.	1-7
X	KR 10-2017-0013890 A (NORTHWESTERN UNIVERSITY) 07 February 2017 (2017-02-07) See claims 13, 19 and 20; and paragraphs [0072], [0073], [0075], [0090] and [0096].	1-7
A	PASTER, Z. et al. Cholinolytic action of phencyclidine derivatives. European journal of pharmacology. 1974, vol. 25, pp. 270-274. See table 1.	1-7
A	MAAYANI, S. et al. Psychotomimetics as anticholinergic agents-I: 1-Cyclohexylpiperidine derivatives: Anticholinesterase activity and antagonistic activity to acetylcholine. Biochemical Pharmacology. 1974, vol. 23, pp. 1263-1281. See table 1.	1-7

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 February 2023	**02 February 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COSTA, J. F. et al. Chromatographic and spectral properties of some aryl-substituted phencyclidine analogs. Journal of analytical toxicology. 1983, vol. 7, pp. 252-256. See table 1.	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2022/016005

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2017-0013890 A	07 February 2017	AU 2015-256075 A1	24 November 2016
		AU 2015-256075 B2	25 February 2021
		BR 112016025910 A2	15 August 2017
		BR 112016025910 A8	13 July 2021
		CA 2947976 A1	12 November 2015
		CN 106659762 A	10 May 2017
		EP 3139943 A1	15 March 2017
		JP 2017-514871 A	08 June 2017
		JP 2020-138973 A	03 September 2020
		JP 2022-159322 A	17 October 2022
		KR 10-2022-0102662 A	20 July 2022
		MX 2016014581 A	16 February 2018
		RU 2016146714 A	06 June 2018
		RU 2016146714 A3	08 October 2018
		RU 2721948 C2	25 May 2020
		US 2017-0072005 A1	16 March 2017
		WO 2015-171770 A1	12 November 2015

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/016005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/4453(2006.01)i; **A61P 25/24**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/4453(2006.01); A61K 31/13(2006.01); A61K 38/07(2006.01)

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(Registry, CAplus) & 키워드: 케타민(ketamine), 유도체(derivative), 우울증(depression)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	ORTIZ, D. M. 등, "The dopaminergic alterations induced by 4-F-PCP and 4-Keto-PCP may enhance their drug-induced rewarding and reinforcing effects: Implications for abuse", Addiction biology, 2020.11.01, 제26권, 제4호, 아티클 넘버 e12981 (페이지 1-10) 초록; 도면 1	1-7
X	ORTIZ, D. M. 등, "4-F-PCP: A novel rapid and efficient anti-depressant candidate", 2021 Spring international conference of the pharmaceutical society of korea, 2021.04.22-23 초록	1-7
X	KR 10-2017-0013890 A (노쓰웨스턴유니버시티) 2017.02.07 청구항 13, 19, 20; 단락 [0072], [0073], [0075], [0090], [0096]	1-7
A	PASTER, Z. 등, "Cholinolytic action of phencyclidine derivatives", European journal of pharmacology, 1974, 제25권, 페이지 270-274 표 1	1-7
A	MAAYANI, S. 등, "Psychotomimetics as anticholinergic agents-I: 1-Cyclohexylpiperidine derivatives: Anticholinesterase activity and antagonistic activity to acetylcholine", Biochemical Pharmacology, 1974, 제23권, 페이지 1263-1281 표 1	1-7

☑ 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

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

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

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

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

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년02월02일(02.02.2023)	**2023년02월02일(02.02.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2022/016005

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	COSTA, J. F. 등, "Chromatographic and spectral properties of some aryl-substituted phencyclidine analogs", Journal of analytical toxicology, 1983, 제7권, 페이지 252-256 표 1	1-7

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/016005

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0013890 A	2017/02/07	AU 2015-256075 A1	2016/11/24
		AU 2015-256075 B2	2021/02/25
		BR 112016025910 A2	2017/08/15
		BR 112016025910 A8	2021/07/13
		CA 2947976 A1	2015/11/12
		CN 106659762 A	2017/05/10
		EP 3139943 A1	2017/03/15
		JP 2017-514871 A	2017/06/08
		JP 2020-138973 A	2020/09/03
		JP 2022-159322 A	2022/10/17
		KR 10-2022-0102662 A	2022/07/20
		MX 2016014581 A	2018/02/16
		RU 2016146714 A	2018/06/06
		RU 2016146714 A3	2018/10/08
		RU 2721948 C2	2020/05/25
		US 2017-0072005 A1	2017/03/16
		WO 2015-171770 A1	2015/11/12