



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월30일  
(11) 등록번호 10-0771491  
(24) 등록일자 2007년10월24일

(51) Int. Cl.

C07J 71/00(2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7003973  
(22) 출원일자 2002년03월27일  
심사청구일자 2005년08월05일  
번역문제출일자 2002년03월27일  
(65) 공개번호 10-2002-0092914  
공개일자 2002년12월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/003737  
국제출원일자 2000년09월29일  
(87) 국제공개번호 WO 2001/23406  
국제공개일자 2001년04월05일

(30) 우선권주장  
9923076.5 1999년09월29일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

WO 9916786

전체 청구항 수 : 총 13 항

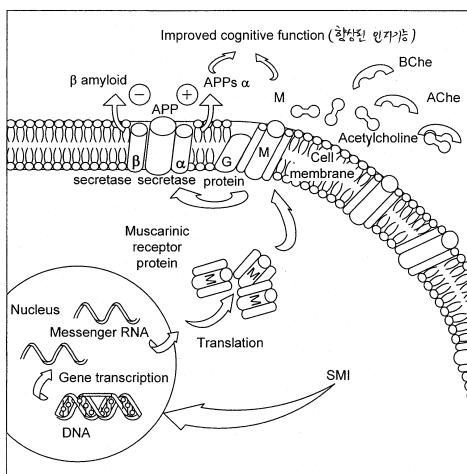
심사관 : 이재정

(54) 5- $\beta$ -사포게닌 및 유사 사포게닌 유도체 및 치매치료에서의 이들의 사용법

### (57) 요약

본 발명은 인지기능장애(cognitive dysfunction) 및 이와 관련된 질병 치료에 사용되는 사포게닌 유도체 및 그 사용법과; 이러한 치료에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

구닝필

영국, 캠스CB39NP, 그랜체스터, 슬래드웰클로즈16

리스다일

영국, 샌디SG192DD, 에버톤로드, 헤이즐스홀4

시아종친

중국, 상하이200025, 1지엔-더로드, 블록8, 플랫403

후아열

중국, 상하이200025, 마당로드, 레인357, 블록1,  
플랫1209

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 캐냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 가나, 감비아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 인도네시아, 크로아티아, 아랍에미리트, 남아프리카, 인도, 그라나다, 모로코, 안티구와바부다, 벨리제, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 탄자니아, 모잠비크

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 캐냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨, 시에라리온, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 사이프리스

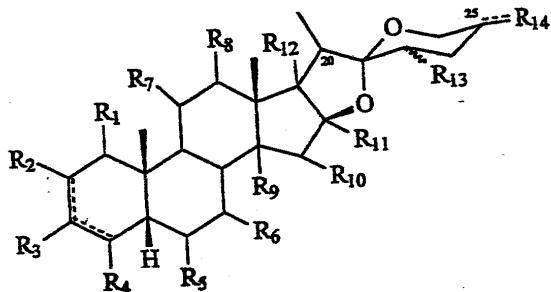
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

## 특허청구의 범위

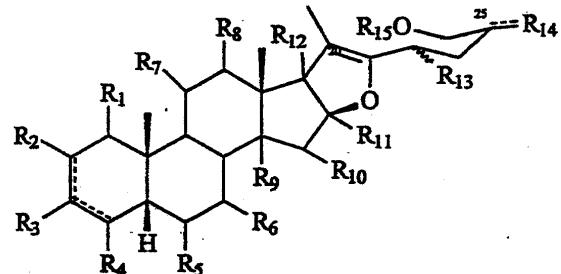
## 청구항 1

인지기능장애 치료를 위한 다음 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물, 라세미 혼합물(racemic mixtures) 및 약물 학적으로 수용가능한 이들의 염(salts).

## 화학식 1



## 화학식 2



상기 화학식 1에서 :

-  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$  는 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH),  $=O$ , 및 OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

-  $R_9, R_{12}, R_{11}, R_{13}$  은 수소(H), 히드록시(OH), OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

-  $R_{14}$  는 알킬 또는 치환된 알킬기이며;

- ..... 는 단일결합 또는 이중결합이며;

- 상기에서 치환된 알킬,  $H-CO-$ , 알킬-CO 또는 카바모일은 하나 이상의 할로, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노,  $H-CO$ -아미노,  $alkyl-CO$ -아미노, 아릴, 아로일아미노(aroylamino), 카르복시, 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐, 헤테로아랄콕시카르보닐, 카바모일 또는 치환된 카바모일을 나타낸다.

그러나 동시에 다음과 같은 때는 제외된다.

-  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_9, R_{12}$  및  $R_{13}$ 이 모두 수소(H)이고,

-  $R_3$  가  $\beta OH$ 이고,

-  $R_{14}$  가 메틸기( $CH_3$ )이고,

-  $C_{20}$ 에서 메틸기는  $\alpha$ 이고,  $C_{25}$ 에서 S 배열(S configuration)이다;

또한, 화학식 2에서 :

- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$ 은 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH),  $=O$ , 또는 OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- $R_9, R_{12}, R_{11}, R_{13}$ 은 수소(H), 히드록시(OH), OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- $R_{14}$ 는 알킬 또는 치환된 알킬기이며;
- $R_{15}$ 는 수소(H), 알킬, 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ , 알킬-CO-, 치환된 알킬-CO 또는 글루코실(glucosyl)이고;
- .....는 단일결합 또는 이중결합을 나타낸다.
- 상기에서 치환된 알킬,  $H-CO-$ , 알킬-CO 또는 카바모일은 하나 이상의 할로, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노,  $H-CO-$ -아미노,  $alkyl-CO-$ -아미노, 아릴, 아로일아미노(aroylamino), 카르복시, 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐, 헤테로아랄콕시카르보닐, 카바모일 또는 치환된 카바모일을 나타낸다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 :

- $R_4, R_9, R_{12}, R_{13}$ 은 수소(H)이고,
- $R_1, R_2, R_3, R_5, R_7, R_8, R_{10}$ 은 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH),  $=O$ , OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- $R_{11}$ 은 수소(H), 히드록시(OH), OR이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- $R_{14}$ 는 알킬기이며; 및
- .....는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며,
- 상기에서 치환된 알킬,  $H-CO-$ , 알킬-CO 또는 카바모일은 하나 이상의 할로, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노,  $H-CO-$ -아미노,  $alkyl-CO-$ -아미노, 아릴, 아로일아미노(aroylamino), 카르복시, 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐, 헤테로아랄콕시카르보닐, 카바모일 또는 치환된 카바모일을 나타내는 것임을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 화학식 1에서 :

- $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_9, R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 모두 수소(H)이고,
- $R_3$ 는 수소(H), 히드록시(-OH),  $-OMe$ ,  $-OCOCH_3$ ,  $=O$ ,  $-O-CO_2Et$ ,  $-O-CO-(CH_2)_2-CO_2H$ 이고,
- $R_{14}$ 는 메틸기( $CH_3$ )를 나타내는 것임을 특징으로 하는 화합물.

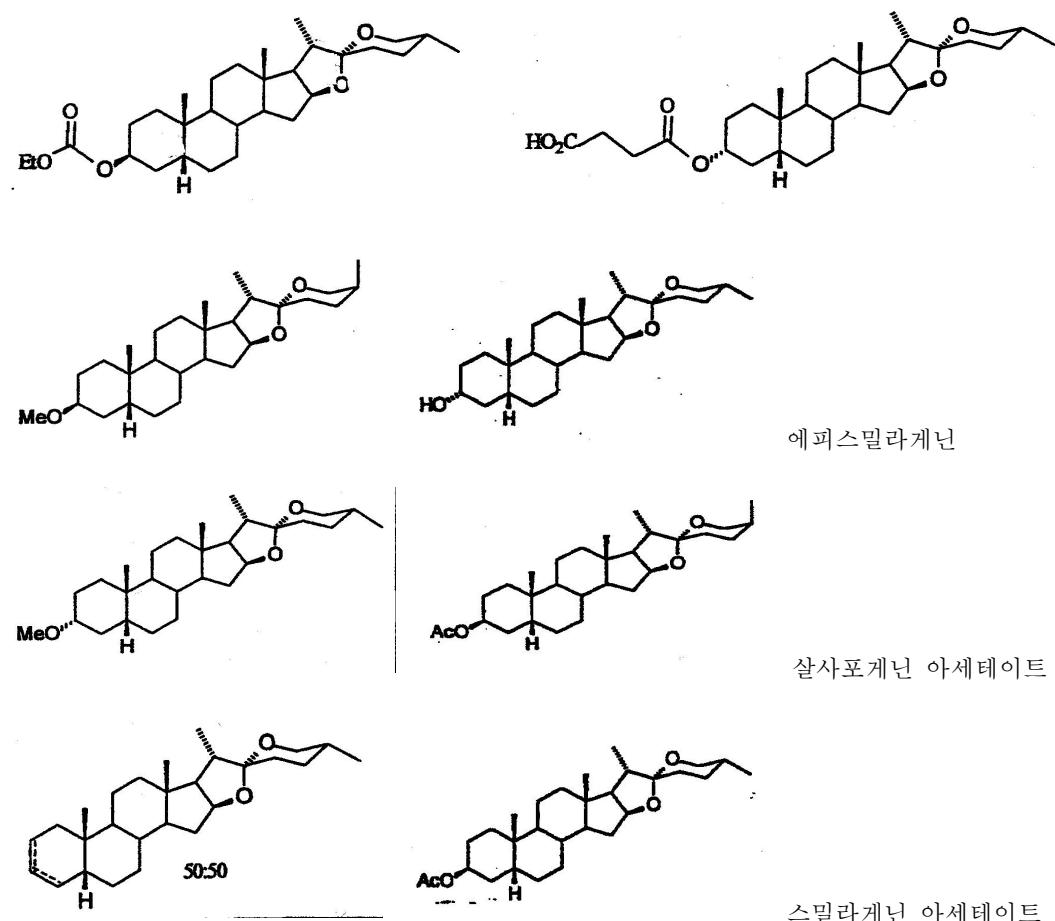
## 청구항 4

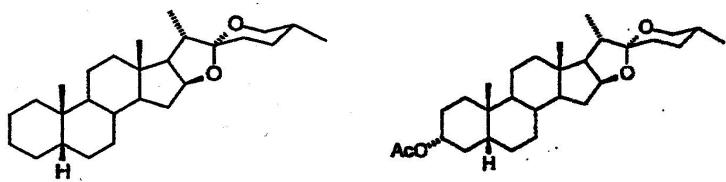
제 1항에 있어서, 상기 화학식 2에서 :

- $R_4$ ,  $R_9$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$  은 수소(H) 이고,
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  은 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH),  $=O$ , OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기 이며;
- $R_{11}$  은 수소(H), 히드록시(OH), OR로서, 여기 OR에서의 R은 알킬(alkyl), 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ ,  $alkyl-CO-$ , 치환된  $alkyl-CO-$ , -카바모일(carbamoyl), 치환된 카바모일 또는 치환된 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl)기 이며;
- $R_{14}$  는 알킬 또는 치환된 알킬기이며;
- $R_{15}$  는 수소(H), 알킬, 치환된 알킬(alkyl),  $H-CO-$ , 치환된  $H-CO-$ , 알킬-CO-, 치환된 알킬-CO 또는 글루코실(glucosyl)이며;
- ..... 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며;
- 상기에서 치환된 알킬,  $H-CO-$ , 알킬-CO 또는 카바모일은 하나 이상의 할로, 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노,  $H-CO$ -아미노,  $alkyl-CO$ -아미노, 아릴, 아로일아미노(aroylamino), 카르복시, 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐, 헤테로아랄콕시카르보닐, 카바모일 또는 치환된 카바모일을 나타내는 것임을 특징으로 하는 인지기능장애 치료를 위한 화합물.

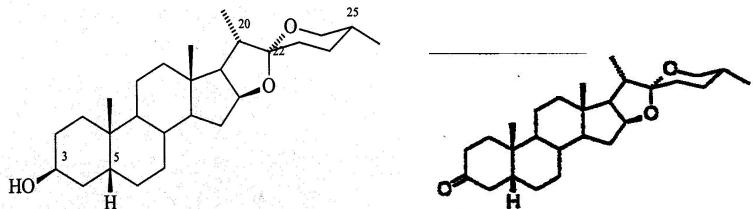
## 청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화합물 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 화합물.





에피스밀라게닌 아세테이트

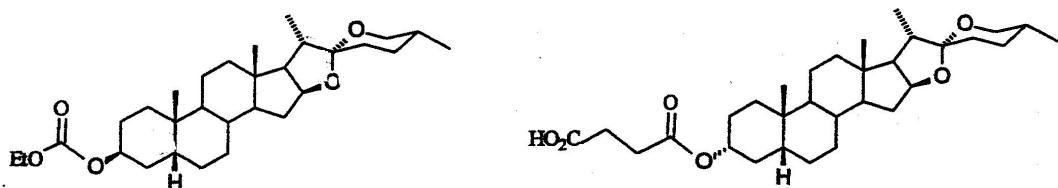


스밀라게닌

스밀라게논

## 청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 화합물은 다음 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 화합물.



## 청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 알츠하이머 형태의 노인성 치매(senile dementia of the Alzheimer's type), 페킨슨병(Parkinson's disease), Lewi 조직 치매(Lewi body dementia), 체위성 저혈압(postural hypotension), 자폐증(autism), 만성 피로증후군(chronic fatigue syndrome), 중증근무력증(Myasthenia Gravis), 람베르트 이튼병(Lambert Eaton disease), 걸프전증후군(Gulf War Syndrome)과 관련된 질병 및 문제, 직업상 유기인 화합물(organophosphorus compound)에 노출 및 노화와 관련된 문제 등으로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 페킨슨 질병을 치료하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 알츠하이머병 또는 알츠하이머병 형태의 노인성 치매로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 것임을 특징으로 하는 화합물.

## 청구항 10

제 1항에서 정의된 화학식 1 또는 2의 화합물을 포함하는 인지기능치료를 위한 약제 조성물.

## 청구항 11

제 1항에서 정의된 화합물을 포함하는 인지기능치료를 위한 식품.

## 청구항 12

제 1항에서 정의된 화합물을 포함하는 인지기능치료를 위한 음료.

### 청구항 13

제 1항에서 정의된 화합물을 인지기능치료를 위해 인간이외의 동물에 투여하는 방법.

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

삭제

## 명세서

### 기술 분야

- <1> 본 발명은 인지기능장애(cognitive dysfunction) 및 이와 관련된 질병 치료에 사용되는 사포게닌 유도체 및 그 사용법과; 이러한 치료에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 막-결합 수용체(membrane-bound receptors)의 갯수 또는 기능의 결함 때문에 발생된 질병의 치료에 관계된 것이다.
- <2> 본 발명은 아래에서 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)과 알츠하이머 형태의 노인성 치매(senile dementia of the Alzheimer's type, SDAT)의 치료에 관계된 원론적인 사항을 기술할 것이며, 여기서 수용체(receptor) 갯수의 결핍에 관해 설명될 것이다.
- <3> 그러나, 본 발명이 본질적으로 병리학적 질병; 및/또는 막-결합 수용체의 갯수 또는 기능에 있어서의 결핍 또는 뉴런(neurones)간의 접합점에서 또는 뉴런과 작동체(effector) 세포간의 접합점에서 전달의 결핍에 의해 나타나는 이러한 환경적 조건을 역행하여 노출;에 기여할 수 있는 질병의 치료에 관련된다는 것을 이해할 수 있을 것이다.
- <4> 상기에서 언급된 형태의 질병은 페킨슨병(Parkinson's disease), Lewi 조직 치매(Lewi body dementia), 체위성 저혈압(postural hypotension), 자폐증(autism), 만성피로증후군(chronic fatigue syndrome), 중증 근무력증(myasthenia Gravis), 람베르트 이튼병 (Lambert Eaton disease)을 포함하며, 걸프전쟁 증후군(Gulf War Syndrome), 직업상 유기인산 화합물에 노출 및 노화와 관련된 문제에도 관련된다.

### 배경 기술

- <5> 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)과 알츠하이머 형태의 노인성 치매(senile dementia of the Alzheimer's type, SDAT)는 모든 사회에 있어서 중대하며, 또한 점점 증가되고 있는 문제이다. 왜냐하면, 삶에 대한 기대가 증가되고, 후천성 질병(adventitious disease)의 제어가 증가될 뿐만 아니라, 인구 통계학 상에서도 고연령층의 인구가 점점 증가하는 추세로 가고 있는 등의 이유 때문이다. 따라서, 이러한 질병을 치료할 수 있는 약물 또는 알츠하이머병/노인성 치매(AD/SDAT)를 치료할 수 있는 보조제가 시급히 필요한 실정이다.
- <6> 연령-관련된 기억 장애(Age-associated memory impairment, AAMI)는 정신적으로 육체적으로는 정상이지만, 기억력의 감소를 호소하는 나이가 많은 환자들에게 나타나는 특징이다. 일반적으로 "증후군(syndrome)"이라는 말로 미약하게 정의되지만, 이러한 알츠하이머병/노인성 치매(AD/SDAT)의 치료에 효과적인 약물은 이러한 환자들에게 매우 가치 있을 것이다.
- <7> AD/SDAT에 대한 연구는 고전적이고 진부한 의학 방법과 분야로 수행되어 왔다. 종래의 약물에서는, AD/SDAT의 치료에 근접하기 위한 여러 가지 방법이 있었다. 대뇌피질(cerebral cortex)에서 기억력을 도와주는 생화학적 과정은 (적어도 부분적으로는) "콜린효능성으로 매개된(cholinergically mediated)" 것이었다. 이 분야에 능숙한 기술자들에게는 "콜린효능성으로 매개된" 메카니즘은 수용체에 작용하여 아세틸콜린으로 직접 기여하게 됨으로써 직접적으로 효과적인 것이다.
- <8> 다른 임상적으로 유용한 효과의 예로는 시냅스전(pre-synaptic) 신경 말단으로부터의 아세틸콜린의 방출을 조절하는 것으로부터 기인되거나 또는 아세틸콜린 분해에 의해 효소의 억제작용을 통한 것이다. 이러한

한 조절 인자는 뉴런을 통해 가능하게 되고, 여기서 매개체는 콜린효능성이 없으며; 이들은 간접적인 효과로 간주된다. 치료에 있어서, 몇몇 시도들은 5-히드록시트립프타민(5-hydroxytryptamine)과 같은 다른 매개체의 작용에 중점을 맞추었으며, 여기서 사용된 매개체는 중뇌핵(mid-brain nuclei)과 같은 두뇌의 다른 영역에 있는 것이다. 그러나, 이러한 영역으로부터의 파이버(fibres)들은 대뇌피질(cerebral cortex) 쪽을 향하여 투입되게 되어, 일차적인 전달자는 아세틸콜로린이 되기 때문에, 이러한 치료에 있어서 매개체는 적절한 치료 약물용 연구에 많은 관심의 초점이 맞춰져 왔다.

- <9> AD/SDAT를 치료하기 위한 콜린효능성 전략은 제조 경로에 따른 여러 포인트에서의 아세틸콜린의 시냅스 방출(synaptic release)과 제거에 관계되어 왔다.
- <10> 어떤 방법에서는 레시틴(lecithin)과 아세틸콜린의 다른 전구체의 높은 도스(dose)를 가진 치료법을 포함한다.
- <11> 다른 방법에서는 뇌의 신경 성장 인자(nerve growth factor, NGF) 분비작용과 콜린-아세틸콜린 전달효소(choline-acetylcholine transferase) 활동을 증가시키는 것으로 나타난 폴리갈락(polygalactose) 뿐만 추출물과 같은 식물성 약제를 사용하는 것과도 관계된다. NGF를 중추 신경계 뉴런에 경구투여할 경우에는 NGF의 분자량이 너무 커 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과할 수 없기 때문에 효과적이지 못하다. 그러나, 중추 신경계에서 NGF 합성을 효과적으로 자극할 수 있으며, 혈뇌장벽을 통과할 수 있는 약물은 기억력-관련된 행동을 개선시킬 수 있는 것으로 제안되어 왔다.
- <12> 태크린 염산염(tacrine hydrochloride)과 같은 콜린에스테라제(cholinesterase) 억제제를 이용한 세 번째 임상학적 접근법의 결과에서는, 상기에서 기술한 것보다 보다 양성적인 반응이 나타났다. 중국과 서부 의학에서 사용되는 식물로부터 추출된 물질, 예를 들면 후퍼진(huperzine), 갈란타민(galanthamine), 및 사이소스티민(phosostigmine)과 같은 것들은 임상학 연구와 실험실 모델에서 AD/SDAT의 치료는 -다소 한계는 있지만- 잇점을 보여 왔다.
- <13> 이런 모든 약물들은 아세틸콜린 에스테라제(acetylcholine esterase, AChE)의 억제제이다. AD/SDAT 환자들에 있어서, 아세틸콜린(Acetylcholine, ACh)의 합성을 감소시킬 것이며, 시냅스전 저장소(presynaptic stores)로부터 ACh의 방출효율을 감소시키며, 시냅스후(M<sub>1</sub>) 수용체(postsynaptic receptors)의 수자와 기능을 감소시킬 것이다. AChE 억제제의 우수한 효과는 방출된 전달체 파괴를 감소시킴으로써 뇌의 시냅스에서의 아세틸콜린 레벨을 증가시키는 데 기여하게 된다.
- <14> 콜린효능성 기능을 조절하는 조성물은 기억과 회상에 영향을 주는 것으로 알려져 왔다. 예를 들면, 니코틴은 니코틴 아세틸콜린 수용체에 축적되고, 흡연의 영향으로 증진된 수명이 짧은 기억은 니코틴의 영향 때문이다. 아세틸콜린의 길항약인 스코폴라민(scopolamine)은 기억상실증(amnesia)을 유발시킬 것이며, 단순한 반응 시간이 연장으로 정신운동 실험에서 나타나는 손상된 인식 기능은 아마도 손상된 주의(attention)의 결과이며, 보조의 무진통 치료를 위하여 사용된다. 스코폴라민의 기억상실증에 대한 효과는 니코틴에 의해 반작용으로 나타날 수 있다.
- <15> 니코틴 수용체의 아류형(α와 β)인 두 그룹은 각각 리간드 특이성이 서로 다른 네 개의 하부그룹을 포함한다. CNS에서의 니코틴 수용체의 역할은 분자 수준에서는 잘 이해될 수 없다. 니코틴 수용체와 결합된 약물은 뇌의 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 부위에서의 이동속도를 변형시키게 된다. 니코틴 수용체는 리간드-게이티드 이온 채널(ligand-gated ion channel)이며, 이들의 활성화는 세포에서의 Na<sup>+</sup>과 Ca<sup>++</sup>으로의 침투가 편광소거(depolarisation) 및 여기(excitation)를 통해 빠르게 증가됨으로써 기인된다.
- <16> 콜린효능성 수용체의 다른 종류는 무스카린(muscarinic)에 의해 축적될 수 있다. 이러한 무스카린(M) 수용체들은 G 단백질과 결합된 수용체이다. 무스카린 수용체의 응답이 느려질수록 이들은 흥분(excitatory)되거나 또는 억압된다. 이온 투과도를 변화시키기 위하여 이들을 결합시킬 필요는 없다. 이러한 무스카린 수용체의 다섯가지 타입은 콜린효능성 수용체 클로닝(cloning)에 의해 검출되어 왔으며, M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>로 설계되어 왔다. 약물학적 효과는 복제된 4개의 수용체와 관련되며, 이들은 약물학적 특이성에 기초로 한 MM<sub>4</sub>로 설계된다.
- <17> 특정의 수용체 단백질과 단일세포로 유래한 세포의 항체(monoclonal antibodies)를 이용하여, 뇌의 무스카린 수용체를 M<sub>1</sub>(시냅스후, postsynaptic) 및 M<sub>2</sub>(시냅스전, presynaptic)로 더욱더 국부적으로 하는 것이 가능하게 되었다. 심장에서 M<sub>2</sub> 수용체는 시냅스후이다. 시냅스후 무스카린 수용체는 억압(inhibitory)되게 되고, 이러한 수용체에 ACh의 결합은 ACh 방출의 부정적인 피드백을 제공하게 되어 Ach의 방출을 감소시키게 된다. 뇌

로 바람직하게 분포된 선택력있는  $M_1$  수용체 길항근은 알츠하이머 병 치료에 매우 효과적이다.

- <18> AD/SDAT로 언급되는 질병들은 일반적으로 콜린성 신경 작용에서의 뉴런의 손실과 결함에 의한 것이다. 잔재된 콜린성 뉴런에서 니코틴 결합 사이트의 높은 친화력은 이러한 질병의 치료에서 결합 부위에서의 낮은 친화력으로 전환시키게 되어 서방성 전달 방출을 하게 된다. 니코틴 결합 사이트의 친화력을 낮춤으로써 빠른 감감작제 과정(desensitising process)을 피하게 된다.
- <19> 뇌의 니코틴 수용체에서의 작용약(agonist) 활성화는 빠르게 개시되고 종료된다. 니코틴 수용체의 감소된 친화력은 감감작제 과정을 감소시킬 것이다. Schwarz R. D. 등은 J. Neuro Chem 42, (1984), 1495-8에서 니코틴 결합 사이트는 콜린성(및 또한 5-히드록시트립타민ergic 및 카테콜라미너직(5-hydroxytryptaminergic and catecholaminergic) 촉색돌기(axon) 말단에 시냅스전적으로(presynaptically) 위치해 있다는 것을 밝혔다. AD/SDAT의 높은 친화력 결합부위로의 변화는 다른 전달 시스템을 가지는 니코틴 결합 부위의 조절 효과를 변화시킴으로써 유도될 수 있다.
- <20> 또한, 시냅스전 콜린성 메카니즘은 GABAergic 뉴런에 의해 억압 조절하에서 진행되며, 이러한 억압은 AD/SDAT에서 증가될 수 있다. 이러한 억압의 제거 또는 둔화는 시냅스전 피질 콜린성 활성에 의해 증가되고, 인식의 과정을 통해서 개선된다.
- <21> 뉴런간 섬유의 작용은 니코틴(결합 친화력을 감소시킴으로써)에 의해 신경을 자극하게 되고, GABAergic 섬유의 비억압(dis-inhibition) 모두 시냅스전 자리(locus)를 가진다.
- <22> 이는 중추 전달의 가장 간단한 모델이지만, 중추 시냅스에서 아세틸콜린의 효과적인 농도를 증가시기 위하여 제작된 시도로 이해하기 위한 체제를 제공한다. 이는 또한 직접적이고 간접적인 작용의 개념을 나타낸다. 상기에서 언급된 AD/SDAT 치료에 대한 종래 치료 접근법은 첨부된 것이 ACh 전구체 공급, 작용약 대체 및 아세틸콜린 에스테라제 억압과 같은 세 가지의 단점을 가지고 있다:
- <23> 이러한 치료법은 시냅스후 수용체의 감감작제에 의한 결과로 피드백 메카니즘을 활성화하여 ACh의 유용성을 단기간에 증가시키는 결과를 낳게 된다. 이론적 배경에서, 장기간의 잇점을 관찰될 수 없으며, 치료를 중단했을 경우, AD/SDAT의 조절과 AAMI 소멸 상의 어떤 잇점과 조건들을 악화시킬 것이다.
- <24>  $M_1$  작용약(agonist)과  $M_2/M_3$  길항약(antagonist) 활성을 가진 화합물은 SDAT 환자들(Sramak et al., Life Sciences vol. 2, No. 3, 195-202, 1997)에게 인식능력의 수행능력을 증가시키는 것으로 나타나고 있다. 그러나, 이 화합물은 피로, 설사 및 메스꺼움(nausea)과 같은 용납하기 어려운 콜린성 부작용을 발생시킨다.
- <25> AD/SDAT와 AAMI로의 보다 활동적인 접근방법으로는 뇌에서의 시냅스후( $M_1$ ) 수용체의 갯수를 증가시키는 방법이 있다. 중국 특히 번호 CN1096031A에서 알려진 바와 같이, 살사사포게닌(sarsasapogenin, SaG)은  $M_1$  콜린성 수용체를 상승-조절(up-regulate)할 수 있다.
- <26> 질병의 치료에서 스피로스탄(spirostane), 푸로-스피로스탄(furo-spirostane), 스피로솔란(spirosolane) 또는 솔라니딘(solanidine) 구조를 가진 수많은 스테로이드 사포게닌의 유용성을 청구함으로 하는 특허출원이 발표되었다. 두 개의 특허출원 공보가 특히 이와 관련되어 있는 바: 중국 특히 출원공보 CN1096031A는  $\beta$ -아드레날린성( $\beta$ -adrenergic) 및  $M$ -콜린성( $M$ -cholinergic) 수용체에 대한 스피로스탄 사포게닌(spirostane sapogenin), 살사사포게닌(sarsasapogenin)의 2 방향(two-way) 조절 효과를 개시하고 있다. 그러나 이 특허출원에서 나타낸 바는 매우 간단하다.
- <27> 이와 관련된 다른 특허로는 DE 4303214A1이 있는 바, 여기에서는 발명자들이 바이러스에 기원을 둔 것으로 판단되는 광범위한 질병의 치료에 매우 광범위한 사포닌과 사포게닌의 사용법을 청구하고 있다. 그러나, 여기에서는 결함이 있는 시냅스 전달에 의해 특징지어지는 매우 많은 숫자의 질병으로의 전염성 요소를 가지고 있지 않은 것으로 잘 알려진 것과 같은 의심스러운 부분이 있기 때문에, 주장된 발명의 기본 전제에 흠이 있는 것이다. 또한, 이들은 이 분야에 능숙한 기술자들이 청구된 많은 수로부터 바람직한 화합물을 선택할 수 있는 어떤 종류의 데이터도 존재하지 않는다.

### 발명의 상세한 설명

- <28> 본 발명의 발명자들은 수용체를 조절할 수 있는 능력을 보이는 특정의 사포게닌 유도체(sapogenin

derivatives)를 발견하게 되었다. 특히, 이러한 화합물들은 뇌에서의 M2 수용체의 갯수를 증가시킬 수 있음이 발견되었다. 따라서, 본 발명의 한 특징에 의하면, 막결합 수용체(membrane-bound receptor)의 갯수 또는 기능에 있어서의 결함에 의해 발생된 질병을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서 다음 화학식 1 또는 2의 사포게닌 유도체를 사용하였다.

<29> 이 분야에 능숙한 기술자들은 사포닌과 이들의 사포게닌 사이의 관계를 이해할 수 있을 것이며, 후자는 지방-가용성인 반면, 사포닌은 수용성인 것이다. 따라서, 사포게닌은 혈뇌 장벽을 통과하기가 더 수월할 것이다.

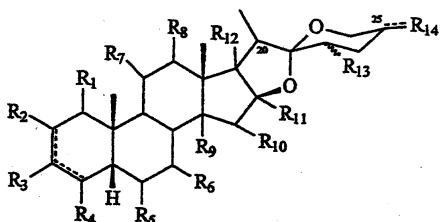
<30> 또한, 이 분야에 능숙한 기술자들은 산성 가수분해의 조건 하에서 특정의 사포게닌의 에피머화 반응(epimerisation)을 이해할 수 있을 것이다.

<31> 사포게닌의 다양한 형태의 약물학적 특성과 약물역학적 작용의 변화는 AD/SDAT의 치료에 가장 유용한 약물 선택의 필요에 의해 강조되어 왔다. 사포게닌 유도체의 작용에 대한 새로운 사실의 발견으로 AD/SDAT와 이의 유사한 질병의 치료를 위하여 가장 유용하게 사용될 수 있는 약물로 결정하는 것이 가능하게 되었다.

<32> 본 발명의 발명자들은 상기에서 언급된 특성들을 사포게닌 유도체 -여기에서 결합된 고리 시스템의 A/B 고리 구조 형태는 시스 형태이다 - 가 나타낸다는 사실을 알게 되었다.

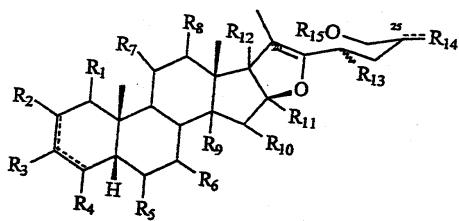
<33> 따라서, 본 발명의 사포게닌 유도체는 다음 화학식 1 또는 2의 일반식을 가진다 :

### 화학식 1



<34>

### 화학식 2



<35>

<36> 그리고 이들의 입체이성질체(stereoisomers) 및 라세미 혼합물, 약물학적으로 수용가능한 이들의 프로그램(pro-drugs) 및 염(salts)을 포함한다.

<37> 상기 화학식 1에서 :

<38> - R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> 는 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH), =O, 및 OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

<39> - R<sub>9</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>13</sub> 은 수소(H), 히드록시(OH), OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서 R은 치환 또는 비치환된 알킬(alkyl), 치환 또는 비치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

- <40> -  $R_{14}$  는 치환 또는 비치환된 알킬기이며;
- <41> - ..... 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며;
- <42> 그러나, 동시에 다음과 같은 때는 제외된다.
- <43> -  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_9, R_{12}$  및  $R_{13}$  는 모두 수소(H)이고,
- <44> -  $R_3$  가  $\beta\text{OH}$ 이고,
- <45> -  $R_{14}$  가 메틸기( $\text{CH}_3$ )이고,
- <46> -  $C_{20}$ 에서 메틸기가  $\alpha$ 이고,  $C_{25}$ 에서 S 배열(configuration)이 있다;
- <47> 삭제
- <48> 바람직하기로는, 상기 화학식 1에서 :
- <49> -  $R_4, R_9, R_{12}, R_{13}$  은 수소(H)이고,
- <50> -  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$  서로 독립적인 것으로, 수소(H), 헤드록시(OH),  $=O$ , OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 치환 또는 치환된 알킬(alkyl), 치환 또는 비치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- <51> -  $R_{11}$  은 수소(H), 헤드록시(OH), OR이고, 여기 OR에서의 R은 치환 또는 비치환된 알킬(alkyl), 치환 또는 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;
- <52> -  $R_{14}$  는 치환 또는 비치환된 알킬기이며;
- <53> - ..... 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며,
- <54> 더욱 더 바람직하기로는, 상기 화학식 1에서 :
- <55> 삭제
- <56> 삭제
- <57> 삭제
- <58> 삭제
- <59> 삭제
- <60> 삭제
- <61> -  $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}, R_{11}, R_9, R_{12}$  및  $R_{13}$  는 모두 수소(H)이고,
- <62> -  $R_3$  는 수소(H), 헤드록시(-OH),  $-O\text{Me}$ ,  $-O\text{COCH}_3$ ,  $=O$ ,  $-O\text{CO-OEt}$ ,  $-O\text{CO-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 이고,
- <63> -  $R_{14}$  는 메틸기( $\text{CH}_3$ )이다.

<64> 또한, 화학식 (2)에서 :

<65> 삽제

<66> 삽제

<67> 삽제

<68> 삽제

<69> 삽제

<70> 삽제

<71> -  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$  는 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH), =O, 또는 OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

<72> -  $R_9, R_{12}, R_{11}, R_{13}$  은 수소(H), 히드록시(OH), OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

<73> -  $R_{14}$  는 선택적으로 치환된 알킬기이며;

<74> -  $R_{15}$  는 수소(H), 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl) 또는 글루코실(glucosyl)이고 ;

<75> - ..... 는 임의의 이중결합을 나타낸다.

<76> 바람직하기로는, 상기 화학식 2에서 :

<77> -  $R_4, R_9, R_{12}, R_{13}$  은 수소(H) 이고,

<78> -  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_{10}$  은 서로 독립적인 것으로, 수소(H), 히드록시(OH), =O, OR 중의 어느 하나이고, 여기 OR에서의 R은 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

<79> -  $R_{11}$  은 수소(H), 히드록시(OH), OR로서, 여기 OR에서의 R은 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl), 카바모일(carbamoyl), 알콕시카보닐(alkoxycarbonyl)기이며;

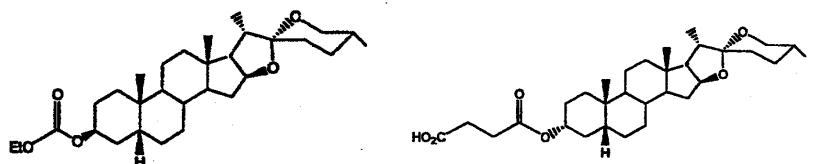
<80> -  $R_{14}$  는 선택적으로 치환된 알킬기이며;

<81> -  $R_{15}$  는 수소(H), 선택적으로 치환된 알킬(alkyl), 선택적으로 치환된 아실(acyl) 또는 글루코실(glucosyl)기이며;

<82> - ..... 는 임의의 이중결합을 나타낸다.

&lt;83&gt;

특별히 다음 구조를 갖는 화합물이 바람직하다 :



&lt;84&gt;

본 발명에서 사용되는 용어는 다음의 의미로 사용된다 :

"화합물(compounds)"은 단순화를 위해, 일반적으로 활성 성분을 설명하는 것으로 사용되었다.

"아실(Acy1)"은 H-CO- 또는 알킬-CO- 그룹으로서, 여기서 알킬 그룹은 다음에서 정의한 바와 같다. 상기 아실 그룹은 저급 알킬기를 함유하는 것이 바람직하다. 이러한 아실 그룹의 예에는 포밀(formyl), 아세틸(acetyl), 프로파노일(propanoyl), 2-메틸프로파노일(2-methylpropanoyl), 부타노일(butanoyl) 및 팔미토일(palmitoyl)을 포함한다.

&lt;86&gt;

삭제

&lt;87&gt;

"알킬(alkyl)"은 사슬에 탄소수 1~20 사이를 가진 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은 사슬 내에 1~12 사이의 탄소 원자를 가진다. 분지형의 의미는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 1종 또는 2종 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알킬 사슬에 결합된 형태를 의미한다. "저급 알킬(Lower alkyl)"은 선형 또는 분지형 사슬 내에 1~4 사이의 탄소 원자를 함유한 것을 의미한다. 이러한 알킬 그룹의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 3-펜틸을 포함한다.

&lt;88&gt;

"선택적으로, 임의로 치환된(optionally substituted)"은 상기 그룹이 같거나 다른 1종 또는 2종의 치환체로 치환될 수 있는 것을 의미하며, 할로(halo), 일킬, 시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 아미노, 아실아미노, 아릴, 아릴아미노, 카르복시, 알콕시카보닐, 아라알콕시카보닐(aralkoxycarbonyl), 헤테로아라알콕시카보닐(heteroaralkoxycarbonyl)을 포함하며, 선택적으로 카바모일로 치환된 것이다.

&lt;89&gt;

"약제 조성물(Pharmaceutical composition)"이라는 용어는 상기 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물과 약물 학적으로 수용가능한 담체, 희석제(diluents), 보조약(adjuvant), 부형제(excipients), 또는 보존제(preserving agents), 첨가제(fillers), 분해제(disintegrating agents), 습식제(wetting agent), 유화제(emulsifying agent), 혼탁제(suspending agents), 감미료(sweetening agent), 방향제(flavoring agent), 향료(perfuming agent), 항균제(antibacterial agent), 항진균제(antifungal agent), 윤활제(lubricating agent) 및 조제제(disposing agent)와 같은 부형약(vehicles)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 성분으로 구성된 조성물을 의미한다.

&lt;90&gt;

"약물학적으로 수용가능한(Pharmaceutically acceptable)"이라는 것은 유효한 의학 정의를 기준으로 했을 경우, 인간과 저급 동물의 세포에 접촉하여 사용할 경우 지나친 독성, 자극(irritation), 알러지 반응(allergic response) 및 이와 관련된 부작용 없이 적합한 것으로서, 이상적인 이득/손실 비(ratio)에 상응하는 것이다.

&lt;91&gt;

"약물학적으로 수용가능한 조제 형태(Pharmaceutically acceptable dosage form)"은 본 발명의 화합물의 조제 형태를 의미하는 것으로 예를 들면, 정제(tablet), 알갱이(dragee), 파우더, 엘릭시르(elixir), 시럽(syrup), 혼탁액, 스프레이, 흡입 정제, 마름모꼴 정제( lozenges), 유상액(emulsion), 물약(solution), 그레뉼, 캡슐 및 좌약(suppository)뿐만 아니라, 리포좀 조제를 포함한 주사용 액체 물약도 포함한다. 이러한 기술과 제조법은 레밍턴(remington, 미국의 총기 제조회사), 약학계, 맥 출판사, 이스톤(Easton), PA, 최근 판에서 찾을 수 있다.

&lt;92&gt;

또한, "약물학적으로 수용가능한 프로드러그(Pharmaceutically acceptable prodrug)"는 본 발명에 따른 유용한 화합물의 프로드러그를 의미하는 것으로 사용된 것이며, 이는 유효한 의학 정의를 기준으로 했을 경우, 인간과 저급 동물의 조직에 접촉하여 사용할 경우 지나친 독성, 자극(irritation), 알러지 반응(allergic

response) 및 이와 관련된 부작용 없이 적합한 것으로서, 이상적인 이득/손실 비(ratio)에 상응하는 것이다. 또한, 이들이 의도한 곳에 유용할 뿐만 아니라, 양쪽성 이온 형태(zwitterionic form)에도 유용한 것이며, 본 발명의 화합물을 이를 가능케 한다.

<93> "프로드러그(prodrugs)"라는 의미는 상기 화학식의 모체 화합물을 얻기 위하여 생체 내로 빠르게 전달시키는 화합물을 의미하며, 예를 들면, 혈액 내 가수분해에 의한 것이다. 신진대사의 분열에 의해 빠르게 전달할 수 있는 관능성 그룹은 생체 내에서 본 발명의 화합물의 카르복실 그룹과 반응하는 그룹의 부류 형태이다. 본 발명에 따른 유용한 화합물의 신진대사에 의해 분열되는 그룹은 생체 내에서 분열되기 때문에, 이러한 그룹의 화합물은 프로드러그로 작용한다.

<94> 논의를 통한 프로드러그는 다음에서 제공한다 : 프로드러그의 설계(Design of Prodrugs), H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p. 309-396, 1985; 약물 디자인 및 개발(A Textbook of Drug Design and Development), Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; 프로드러그의 설계 및 응용(Design and Applications of Prodrugs) p. 113-191, 1991; 최근의 약물 전달 관찰(Advanced Drug Delivery Reviews), H. Bundgaard, 8, p. 1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, p. 692, 1984; 신규한 전달 시스템에서의 프로-드러그(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and 약물 설계에서의 생가역적 담체(Bioreversible Carriers in Drug Design), Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 이들은 여기에서 참고문헌으로 병합되었다.

<95> "약물학적으로 수용가능한 염(Pharmaceutically acceptable salts)"은 본 발명의 화합물의 비교적 비독성, 무기 및 유기산 첨가염, 염기성 첨가염 등을 의미한다. 이러한 염들은 본 발명의 화합물의 최종 응고(isolation) 및 정제하는 과정에서 *in situ*로 제조될 수 있다. 특히, 산 첨가염은 산첨가염의 자유 염기 형태 내의 정제된 화합물과 적절한 유기 또는 무기산과의 독립된 반응을 통해서 제조될 수 있으며, 이 염을 응고시킴으로써 제조된다. 본 발명의 참고문헌으로 병합된 S. M. Berge, et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 66: p. 1-19(1977)의 예에 잘 나타나 있다. 염기 첨가염(base addition salts)은 염기 첨가염의 산성 형태 내의 정제된 화합물과 적절한 유기 또는 무기 염기의 독립적인 반응에 의해 제조될 수 있으며, 이 염을 응고시킴으로써 얻을 수 있다. 염기 첨가염은 약물학적으로 수용가능한 금속과 아민 염을 포함한다.

<96> 본 발명과 관계된 몇몇 사포계년 유도체는 스밀락스(Smilax, 청미래덩굴속식물), 아스파라거스(Asparagus), 지모(Anemarrhena), 유카속식물(Yucca) 및 용설란속식물(Agave) 등의 식물종의 분포구역에서 자연적으로 발생될 수도 있다.

<97> 또한 여기에서 가장 관심이 있는 식물종은 일반적으로 온두라스의 사르사뿌리 (Honduran sarsaparilla)로 알려진 스밀락스 레겔리(Smilax regelii) 킬립(Kilip) 과 모턴(Morton); 일반적으로 멕시코의 사르사뿌리(Mexican sarsaparilla)로 알려진 스밀락스 쥐방울과 잎인 밀러(Miller); 일반적으로 자메이카의 사르사뿌리(Jamaican sarsaparilla)로 알려진 스밀락스 오나타(Smilax ornata) 후커(Hooker); 일반적으로 스페인의 사르사뿌리(Spanish sarsaparilla)로 알려진 스밀락스 아스페라(Smilax aspera); 스밀락스 무모의(glabra) 록스버로(Roxburgh); 일반적으로 에콰도르 또는 폐루의 사르사뿌리로 알려진 스밀락스 해열성의 쿤트(Kunth); 지모 아스포데로이드(Anemarrhena asphodeloides) 번지(Bunge); 백합과 유카속의 시디케라(Yucca schidigera) 오트지스 없는 로에즐(Roezl ex Ortgies); 및 백합과 유카속의 브레비포리아 엥겔름(Engelm)을 포함한다.

<98> 또한, 본 발명과 관계된 사포계년 유도체는 디오스코레아(Dioscorea), 트릴리움(Trillium), 솔라늄(Solanum), 스트로판투스(Strophanthus), 디지털리스(Digitalis) 및 트리고넬라(Trigonella)와 같은 다른 종에서 자연적으로 생성될 수도 있다. 그러나, 이러한 근원으로부터 생성된 몇몇 사포계년 유도체는 원치 않는 특성을 가지고 있기 때문에 본 발명에서의 사용은 언급하지 않는다.

<99> 본 발명의 사포계년 유도체는 상업적으로 유용하며, 이들의 공급자들은 이 분야에 능숙한 기술자들에게 잘 알려진 것으로서 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 플러스 인코퍼레이션 연구소(Research Plus Inc.), 스테라로이드 인코퍼레이션(Steraloids Inc.) 등을 포함한다.

<100> 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 화합물의 제조방법을 제공하는 데도 있다.

<101> 본 발명의 치환된 사포계년은 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 이들은 상기에서 언급한 것처럼 자연적으로 발생되거나 또는 상업적으로 이용가능하게끔 비치환된 사포계년 유도체로부터 제조될 수 있다.

- <102> 비치환된 사포게닌으로부터의 출발시에는, 이 반응은 일단계 이상의 치환반응 단계를 수반할 수 있으며, 여기서 관능성 그룹이 사포게닌 유도체에 치환되게 된다; 일반적으로, 출발 물질은 필요한 입체화학을 가진 비치환된 사포게닌이며, 반응은 목적하는 관능성 라디칼에 의해 하나의 OH- 그룹을 치환시키는 반응을 수반한다; 스밀라게닌(smilagenin)과 에피스밀라게닌(epismilagenin)은 출발물질로 바람직한 물질이다.
- <103> 본 발명에 따른 유용한 화합물은 이전에 이미 사용된 방법이거나, 문헌상에 기술된 것으로서, 예를 들면, 유기 변형의 이해(Comprehensive Organic Transformations), VCH publisher, 1989에서 R. C. Larock에 의해 기술된 것과 같은 이미 출원 또는 개작된 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <104> 이하에 기술되는 반응에서는 히드록시 또는 카르복시 그룹과 같은 반응성 관능성 그룹을 차단할 필요가 있는 바, 이들은 최종 생성물에서 필요한 것으로서 반응시 원치 않는 반응참가를 피하기 위한 것이다. 종래 표준 실험과 부합되도록 사용되어 왔던 차단성 그룹은 T.W. Green 및 P.G. M. Wuts의 "유기 화학에서의 차단 그룹"John Wiley 및 Sons, 1991; J.F.W. McOmie의 "유기화학에서의 차단 그룹" Plenum Press, 1973.에 잘 나타나 있다.
- <105> 따라서 제조된 화합물은 종래의 방법을 통해 반응 혼합물로부터 회수할 수 있다. 예를 들면, 반응 혼합물로부터 용매를 중류함으로써 화합물을 회수할 수 있거나, 또는 필요하면 반응물로부터 용매를 중류시킨 다음, 잔류물을 물속으로 부은 다음 물-혼합하지 않는 유기 용매에서 추출하고, 이 추출물로부터 용매를 중류시켜 화합물을 얻을 수 있다. 부가적으로, 다양한 잘 알려진 방법에 의해 정화할 수 있는 바, 예를 들면 재결정, 재침지 또는 다양한 크로마토그래피 기술, 감지할 수 있는 컬럼 크로마토그래피 또는 예비 TLC(thin layer chromatography)를 이용할 수 있다.
- <106> 본 발명의 다른 양상에 의하면, 본 발명의 유효량의 사포게닌 유도체로 구성된 인식가능한 기능을 향상시키는 특성을 가진 약물학적 조성물을 제공하는 데도 있다.
- <107> 또한 또 다른 양상은, 본 발명의 사포게닌 유도체는 스테로이드성이며; 바람직하기로는 효과면에서 비에스트로겐(non-oestrogenic)인 것이다.
- <108> 본 발명의 또 다른 특성은, 스밀락스(Smilax), 아스파라거스(Asparagus), 지모(Anemarrhena), 백합과 유카속 식물(Yucca) 또는 용설란속 식물(Agave)과 같은 식물종으로부터 추출된 형태로 인식가능한 기능을 향상시키는 특성을 가진 본 발명의 사포게닌 유도체 유효량으로 구성된 약물학적 조성물을 제공하는 데도 있다.
- <109> 본 발명은 상기에서 한정한 조성물의 사용을 채택함으로써 더 명백해질 것이다. 따라서, 다섯 번째 특성에 따르면, 인간 또는 동물에게 본 발명의 조성물을 유효량(effective dosage)을 투여하는 것으로 구성된 인식기능을 향상시킬 수 있는 방법을 제공하는 데 있다.
- <110> 또한, 본 발명은 인간 또는 인간이 아닌 동물에 있어서 인식기능을 향상시킬 수 있는 방법을 제공하는 것과도 관련되는 바, 이는 본 발명의 사포게닌 유도체를 유효량의 도스를 투여하는 것으로 구성된다. 또한, 인식기능을 향상시키기 위하여 식품 또는 음료에 본 발명의 사포게닌 유도체를 사용하는 것과도 관련된다.
- <111> 여기에서 사용된 "인식 기능(cognitive function)"은 사고(thinking), 추리(reasoning), 기억(remembering), 상상(imagining) 및 학습(learning) 등과 같은 기능에 관련된 것을 의미한다.
- <112> 본 발명의 또 다른 양상에 의하면, 본 발명의 사포게닌 유도체를 2종 이상, 바람직하기로는 2종으로 구성된 인식 기능을 향상시킬 수 있는 특성을 가진 조성물과도 관계된다.
- <113> 수용체 갯수 또는 시냅스 전달의 감소에 의해 발생된 다른 질병 및 SDAT의 치료에 사용되어 온 화합물을 규명하는 데 있어서, 본 발명자들은 원하는 효과를 가지면서, 특히 남자 환자에게 수용불가능한 것과 같은 다른 에스트로겐 효과를 가지지 않는 화합물을 규명하기 위한 필요에 대하여 심사숙고 하여 왔다. DE 4303214A1 출원 특허에서 청구된 활성을 가진 다수의 화합물은 에스트로겐 활성을 가진 것이므로 수용가능하지 않다.
- <114> 그러나, 본 발명의 사포게닌 유도체는 에스트로겐 활성을 나타내지 않는다. 또한, 이러한 화합물은 다른 스테로이드 수용체에서 실험되었으며, 다음과 같은 수용체에서 어떠한 활성도 발견되지 않았다:
- <115> 프로게스테론(Progesterone)
- <116> 글루코코티코이드(Glucocorticoid)
- <117> 테스토스테론(Testosterone)

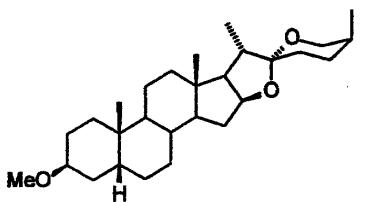
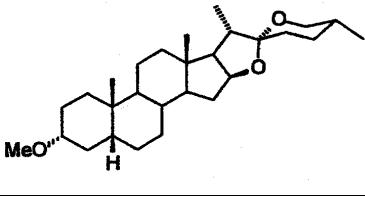
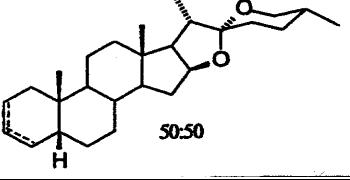
- <118> 본 발명의 사포게닌 유도체는 다수의 시험관내(*in-vitro*) 시험을 수행하였다. 막결합 수용체 갯수를 향상시키는 데 있어서의 가능한 활동도를 측정시 중요한 인자로 고려되는 시험/실험은 다음과 같다 :
- <119> 중국의 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포를 무스카린 수용체용 DNA 단편 코딩(coding)으로 감염시켰다. 실험의 대부분에 사용된 세포계통은 m2 수용체로 발현되는 세포 계통이다.
- <120> 이러한 실험의 방법 및 결과는 지금부터 차례로 설명할 것이다.

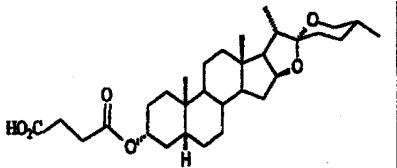
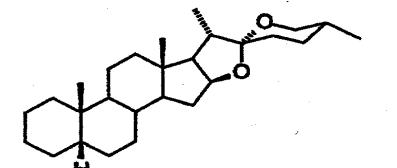
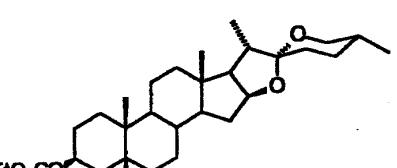
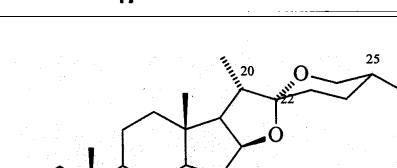
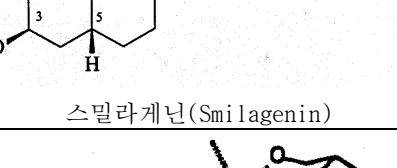
### 〈121〉 CHO 세포계통 실험

- <122> m2 수용체용 DNA로 감염시킨 CHO 세포의 m2 수용체의 발현에 대한 다양한 화합물의 효과를 조사하였다. 수용체 갯수는 적정한 QNB 결합의 갯수와 불특정 결합의 갯수를 차감하여 분석하였다. 화합물을 DMSO에 녹이고, DMSO를 대조구로 사용하였다. 최종 농도 범위에서 화합물을 실험하였다. 또한, 에스트로겐 수용체를 매개체로 한 메카니즘을 밝히기 위하여 터막서펜(tamoxifen)의 존재 및 비존재 하에서 실험을 수행하였다.
- <123> 대조구와 비교했을 때, 15% 이상일 때, 수용체 발현 효과가 나타나 화합물이 활성을 보였다. 그 결과를 다음 표 1에 정리하였다.

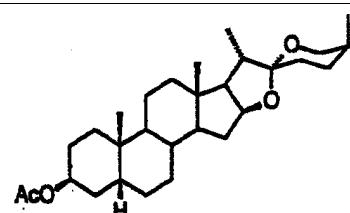
**표 1**

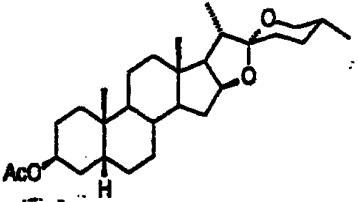
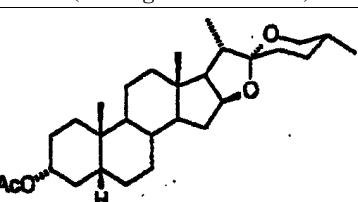
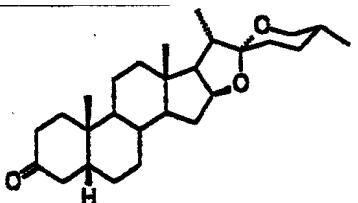
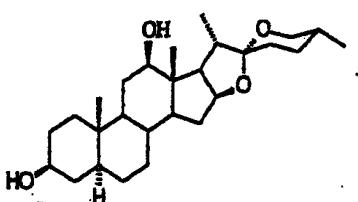
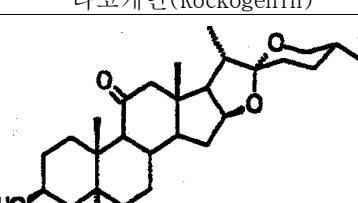
CHO 세포에서의 m2 수용체의 발현에 따른 사포게닌 유도체의 효과

화합물	몰농도( $\times 10^{-5}$ )	활성(Activity)
	10	활동적(active)
	10	활동적(active)
	10	활동적(active)

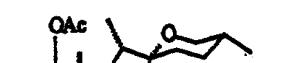
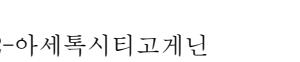
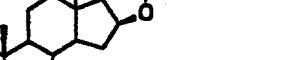
	10	활동적(active)
	10	활동적(active)
	10	활동적(active)
 스밀라게닌(Smilagenin)	10	활동적(active)
 에피스밀라게닌(Epismilagenin)	10	활동적(active)

&lt;125&gt;

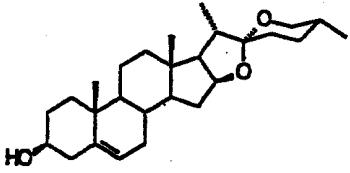
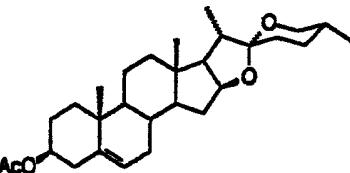
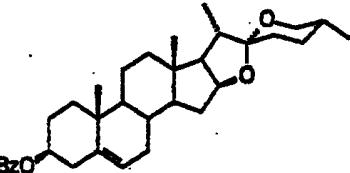
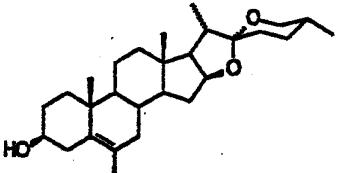
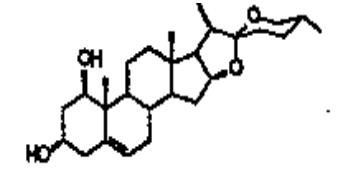
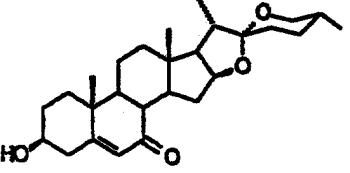
화합물	몰농도( $\times 10^{-5}$ )	활성(Activity)
 살사사포게닌 아세테이트 (Sarsasapogenin acetate)	10	활동적(active)

 <p>스밀라게닌 아세테이트 (Smilagenin acetate)</p>	10	활동적(active)
 <p>에피스밀라게닌 아세테이트 (Epismilagenin acetate)</p>	10	활동적(active)
 <p>스밀라게논(Smilagenone)</p>	10	활동적(active)
 <p>라코게닌(Rockogenin)</p>	10	비활성인(not active)
 <p>11-케토티고게닌(11-Ketotigogenin)</p>	10	비활성인(not active)

화합물	몰농도( $\times 10^{-5}$ )	활성(Actiivity)
-----	-------------------------	---------------

 해코게닌(Hecogenin)	10	비활성인(not active)
 시실라게닌(Sisalagenin)	10	비활성인(not active)
 12-아세토キ티고게닌 (12-Acetoxytigogenin)	10	비활성인(not active)
 티고게닌(Tigogenin)	10	비활성인(not active)
 기토게닌(Gitogenin)	10	비활성인(not active)
 16 $\alpha$ -하이드록시해코게닌 (16 $\alpha$ -Hydroxyhecogenin)	10	비활성인(not active)

&lt;127&gt;

화합물	몰농도( $\times 10^{-5}$ )	활성(Activity)
 디오스게닌(Diosgenin)	10	비활성인(not active)
 디오스게닌 아세테이트 (Diosgenin acetate)	10	비활성인(not active)
 디오스게닌 벤조에이트 (Diosgenin benzoate)	10	비활성인(not active)
 6-메틸디오스게닌 (6-Methyldiosgenin)	10	비활성인(not active)
 루스코게닌(Ruscogenin)	10	비활성인(not active)
 7-케토디오스게닌(7-Ketodiosgenin)	10	비활성인(not active)

&lt;128&gt;

화합물	몰농도( $\times 10^{-5}$ )	활성(Activity)
 11-케토라코게닌 (11-Ketorockogenin)	10	비활성인(not active)
 23-브로모-11-케토라코게닌 (23-Bromo-11-ketorockogenin)	10	비활성인(not active)
 6 $\beta$ 아세톡시티고게논 (6 $\beta$ -Acetoxytigonenone)	10	비활성인(not active)

&lt;129&gt;

따라서, 이 실험에서는 본 발명의 사포게닌 유도체가 시험판 내(*in-vitro*)에서 배양된 CHO 세포의 표면에 발현된 무스카린 수용체의 갯수를 증가시킬 수 있다는 것을 보여주고 있다. 이러한 효과는 터막서펜(tamoxifen)에 의한 대립되는 것이 아니고, 이 메카니즘은 에스트로겐 수용체를 수반하지 않은 것임을 나타낸다.

&lt;130&gt;

본 발명의 화합물로부터 수행된 실험으로부터 무스카린 수용체 갯수가 표준상태로 작용한다는 것을 나타내고 있다. 즉, 이들이 시간에 따른 수용체 갯수의 감소를 방지하는 경향이 있으며, 수용체 갯수가 감소되는 세포로 될 경우에는 평균 수준까지 수용체 갯수를 저장하는 경향이 있다.

&lt;131&gt;

본 특허에서 청구된 활성 화합물의 효과는 G-단백질 효과를 통해 나타낼 수 있을 것이며, 수용체 갯수에 따른 효과는 G-단백질 효과의 2차적인 것이다. 수용체와 결합된 막결합 G-단백질이 자극될 때, 기본적으로 효능 응답; 및 수용체의 내면화(internalization effector) 등의 두 세트의 사건이 개시된다. 이 단계에서 수용체의 계속되는 공정에서, 세포 표면 또는 다른 막 표면의 형태로 되어 다른 수용체 리간드와 반응하여 다수의 인자를 필요로 하게 된다.

&lt;132&gt;

이러한 다수의 인자 또는 메카니즘은 G-단백질과 결합된 것으로 나타난다. 여기에는 m3 수용체의 활성화가 G-단백질 발현 또는 레벨에 영향을 준다는 증거이다. 본 특허에서 기술된 화합물의 작용은 수용체의 재생, G-단백질의 결합 또는 G-단백질의 항상성(homeostasis) 과정에서의 상호작용(interaction) 때문인 것으로 생각된다.

&lt;133&gt;

달리 생각해볼 수 있는 가설은 본 발명의 화합물이 합성 또는 방출 또는 뇌유도 성장인자(brain derived growth factor) 및/또는 신경 성장 인자와 같은 향신경성(neurotropic) 인자의 감소된 분해속도가 증가된다는 것이다. 이러한 성장인자에 대한 효과는 세포질 또는 핵 수용체에서의 화합물의 효과 때문이거나 또는 성장인자의 mRNA의 생성속도에 직접적인 영향을 미친 결과에 프로모터 영역으로의 화합물의 결합 또는 G-단백질과 같은 다른 재료적 요소의 생성이 증가함에 따른 결과 또는 마지막으로 수용체 또는 G-단백질의 발현 효과에

따른 부차적으로 발생된 효과에 의한 것이다.

<134> 아밀로이드 전구체 단백질(amyloid precursor protein, APP)의 증가된 발현 및/또는 이상 과정은 아밀로이드 플라그의 형성과 알츠하이머병의 주요 형태학상의 특징인 뇌혈관 아밀로이드 침전물(cerebrovascular amyloid deposit)과 관련된 것이다. 특히 관심 있는 것은 아밀로이드 유전자 및 비-아밀로이드 유전자의 단편 속으로 APP의 단백질 분해를 조절하는 과정이다. 단백질의  $\beta$ -아밀로이드 베열내의  $\alpha$ -시크리타제( $\alpha$ -secretase) 효소에 의한 APP 분열은 비-아밀로이드 유전자의 C-터미널 단편(fragment)과 가용성 APPs  $\alpha$  단편의 형성에 의한 것으로; 여기서 후자의 단편은 향신경성(neuroprotectic) 작용과 신경보호(neuroprotective) 작용을 가진 것으로 보여지고 있을 뿐만 아니라, 뇌 내부(intra-cerebro-ventrally)에 주입시켰을 때 기억력을 향상시킬 수 있는 것이다.

<135> 반대로,  $\beta$ -시크리타제( $\beta$ -secretase)에 의한 APP 처리는 변이성 C-테르미너스(C-terminus)에서  $\gamma$ -시크리타제( $\gamma$ -secretase)에 의해 방출되는  $\beta$ -아밀로이드의 N-터미너스를 노출한다. 39-43개의 아미노산을 함유한  $\beta$ -아밀로이드 단백질의 결과로부터 신경독성(neurotoxic)을 보였으며, 뇌 내부 연결을 방해하는 플라그를 축적시키는 것으로 나타났다.

<136> 많은 연구에서 무스카린 수용체인 M1 과 M3 와 결합된 단백질-키나아제(Protein Kinase C, PKC)의 축적은  $\alpha$ -시크리타제( $\alpha$ -secretase) 작용의 증가에 의한 결과인 것으로 나타났다. APP대 APPs  $\alpha$ 의 처리 결과로서의 신경보호 효과는 증가되었다. 이와 병행하여,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -시크리타제에 의한 APP의 처리는 감소되며, 이것은  $\beta$ -아밀로이드의 중요한 감소를 의미한다. 신경 성장 인자(nerve growth factor, NGF)와 뇌 유도 향신경 인자(brain derived neurotropic factor, BDNF)와 같은 다른 전달자와 브래디키닌(bradykinin)과 바소프레신(vasopressin)은 APPs  $\alpha$ 로의 처리된 APP의 분율이 증가하는 것과 같은 비슷한 효과를 가진다. NGF의 효과에 수반되는 다수의 인자들은 티로신 키나아제 수용체(tyrosine kinase, TrkA)로의 이러한 인자들의 결합, 이어서 단백질 키나아제 C(Protein Kinase C, PKC)의 활성화와 인산화 반응에 따른 포스포리파제 C $\gamma$ (Phospholipase C $\gamma$ )의 축적과  $\alpha$ -시크리타제( $\alpha$ -secretase)의 상대 활성을 증가시키는 것을 포함한다.

<137> 뇌에서 단백질-키나아제 C의 활성을 선택적으로 증가시킬 수 있는 어떤 치료법이 알츠하이머병의 치료에 사용할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 최근에 와서야 M1 수용체에서의 선택적인 작용약이 유용하게 되었다. 비선택적인 작용약은 부정적인 피드백을 유발시키는 시냅스전 M2 수용체에 축적되어 심한 결함이 있는 무스카린 전달을 하게 된다. M1 수용체에서의 선택적인 작용약은 이제 수용 가능하게 되었고(tacrine), 이러한 약물은 AD의 치료를 위하여 연구되고 있는 실정이다. 그러나, 다른 수용체 작용약을 만성적으로 투여하는 것과 같은 부수적인 위험이 있으며, 임상학적 잇점은 수용체 특이성의 부족 때문에 부작용과 감도의 감소, 또는 수용체 갯수의 감소에 의한 유익의 크기를 상당히 제한하게 될 것으로 보인다. 따라서, 여기에서 기술된 무스카린 수용체 갯수 또는 기능을 선택적으로 조절하는 화합물들은 무스카린 작용양으로부터 나타나는 문제점이 전혀 없을 것으로 기대되어, 특별한 용도를 가질 것이다. 더욱이 이러한 잇점은 다음의 세부분으로 나눌 수 있다.

<138> 1. M1 수용체 갯수의 선택적인 증가는 증가된 시냅스 전달에 중요하다. 선택적인 작용약의 만성적인 투여는 전달 효과에 불리하게 작용하지 않을 것이다.

<139> 2. 증가된 수용체 갯수에 부차적으로,  $\alpha$ -시크리타제 활성에서 중요한 증가에 따른 PKC의 축적이 증가되는 것은 다음에 중요하다 :

<140> 2.1 감소된  $\beta$ -아밀로이드의 생성과 그 결과 프라그 형성과 신경 결함의 감소;

<141> 2.2 APPs  $\alpha$ 에서의 증가와 그 결과 단기간 및 장기간의 기억력을 개선시키는 것으로 증명된 것과 같은 뇌 기능의 개선.

<142> 실시예에 한정하지 않는 방법에 의한 본 발명을 더욱 더 상세하게 나타내기 위하여, 도면을 첨부하여 참고하였으며, 도면과 그 실시예는 다음과 같다:

<143> 도 1, 2 및 3은 아래 실시예 1에서 얻은 결과이며;

<144> 도 4는 사포게닌 유도체에 있어서의 효과의 가설 모드를 나타낸 것이다;

<145> 도 4에 따르면, 본 발명의 사포게닌 유도체의 기능을 다이어그램 형태로 나타내고 있다. 사포게닌 유도체는 일차적으로 세포 핵으로 작용하지만; 본 발명은 어떤 특정한 형식의 효과에 한정되는 것은 아니다. 사포게

닌 유도체를 투여시킨 결과 무스카린 수용체 갯수가 증가되는 것으로 관찰된 것은 무스카린 수용체 단백질의 증가된 발현에 의한 것으로 이해될 수 있다. 시크리타제(secretase)와  $\beta$ -아밀로이드 단백질 형성(상기에서 설명함) 사이의 가능한 결합은 도면에서 나타내었다.

<146> 다음의 실시예는 본 발명을 나타내기 위하여 제공되는 것으로 이에 한정되는 것은 아니다.

<147> 실시예 1

<148> 재조합형 인간 무스카린 수용체 발현을 보이는 CHO 세포 계통에서, 무스카린 수용체의 갯수는 시험관 내 (*in vitro*)에서 시간에 따라 감소되는 경향을 보인다. 72시간 동안 배양시킨 본 발명(1~10  $\mu$ M)의 사포게닌 유도체는 무스카린 수용체 밀도가 증가한다.

<149> 방법 : 본 발명의 재조합형 인간 무스카린 수용체 발현을 하는 CHO 세포에서의 무스카린 수용체 밀도에 대한 본 발명의 사포게닌 유도체의 효과.

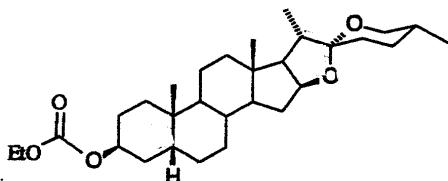
<150> 수용체의 고수준 발현(~2.2pmoles 수용체/mg 단백질)을 나타내는 중국산 햄스터 난소(Chinese hamster ovary) 세포를 실험 시작 전에 150ml 플라스크에서 24시간 동안 배양시켰다. 부형약(DMSO)과 사포게닌 유도체(1과 10  $\mu$ M에서)를 상기 배지에 48시간 동안 첨가하였다. 배양배지를 없애고, 세포를 긁어내어 항크스액(Hanks solution)에 재현탁시킨 다음, 원심분리시키고 [ $^3$ H]-QNB에서 30분 동안 배양시켜  $m$ -수용체 레벨을 측정하고, 액체 신틸레이션 계수(liquid scintillation counting)를 수행하였다.

<151> 결과 :

<152> 이 결과를 다음 도 1~3에 나타내었다. 본 발명의 사포게닌 유도체로 처리한 배양 기간 전체에 걸쳐 농도-의존성 방법에서 무스카린 수용체 갯수의 감소를 방지하였다.

<153> 실시예 2 : 3-O-에톡시카보닐-5 $\beta$ , 20 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25R-스피로스탄-3 $\beta$ -올

<154> (3-O-Ethoxycarbonyl-5 $\beta$ , 20 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25R-spirostan-3 $\beta$ -ol)



<155> 에틸 클로로포메이트(1.40g, 12.9mmol)을 교반되고 있는 무수 디클로로메탄(15ml)와 무수 피리딘(1.02g, 12.9mmol)의 스밀라게닌(2.08g, 5.0mmol) 용액속에 적하하여 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 18시간 동안 시킨 다음, 물(30ml)과 디클로로메탄 층으로 구분하였다. 물층을 디클로로메탄으로부터 두 번 추출시키고, 혼합된 유기층은 물로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘( $MgSO_4$ )으로 건조시켰다. 용매를 진공 상태에서 건조시키고, 기름(2.1g)을 가하여 빠르게 결정화시켰다. 이 물질을 실리카(ca. 70g)로 색층분석을 하였다.(chromatograph) 에틸 아세테이트-헥산(1:9)로 용리(elution)시키고, 메탄올에서 재결정시켜 백색의 3-O-에톡시카보닐-5 $\beta$ , 20 $\alpha$ , 22 $\alpha$ , 25R-스피로스탄-3 $\beta$ -올(1.08g) 결정을 얻었다.

<156> 얻은 결정의 특성은 다음과 같다 :

<157> 녹는점 : 154~156°C;

<158>  $m/z$  : 488( $M^+$  for  $C_{30}H_{48}O_5$ );

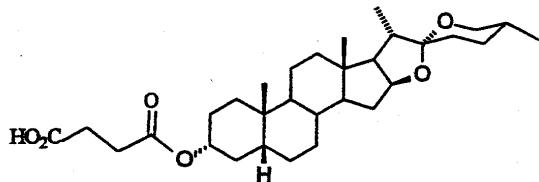
<159>  $^1H$  nmr(270 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  0.76(3H, s, 18- $CH_3$ ), 0.78(3H, s, 27- $CH_3$ ), 0.95(3H, s, 21- $CH_3$ ), 0.98(3H, s, 19- $CH_3$ ), 1.0~2.05(27H, complex m, 지방족), 1.31(3H, t,  $J$ =7Hz,  $CO_2-C-CH_3$ ), 3.33~3.46 (2H, m, 26-O $CH_2$ ), 4.18(2H, q,  $J$ =

7Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.40(1H, m, 16-OCH), 4.95(1H, m, H-3) ppm;

<sup>13</sup>C nmr (270MHz, CDCl<sub>3</sub>): 14.3(C-C-O<sub>2</sub>C), 14.5, 16.5, 17.1, 20.9, 23.7, 25.0, 26.4, 28.8, 30.3, 30.6, 31.4, 31.8, 35.0, 35.3, 37.0, 40.0, 40.3, 40.7, 41.6, 56.4(C-14), 62.3(C-17), 63.6(C-O<sub>2</sub>C), 66.9(C-26), 74.8(C-3), 80.9(C-16), 109.2(C-22), 154.8(카보닐) ppm;

$R_f$  0.65(실리카, 에틸 아세테이트-헥산, 1:9).

### 실시예 3 : 에피스밀라게닌 석시네이트(Epismilagenin succinate)



무수 피리딘 내의 에피스밀라게닌(200mg, 0.48mmol)과 무수 호박산(succinic anhydride, 60mg, 0.59mmol) 용액을 질소 분위기 하에서 상온에서 교반하였다. 무수 호박산 120mg, 1.18mmol을 추가로 첨가하고, 24시간 동안 더 교반하였다. 무수 호박산 120mg, 1.18mmol을 더 첨가한 다음, 24시간 동안 추가로 교반시키면서 50°C에서 가열하였다. 반응물을 냉각시킨 다음, 물(10ml)을 첨가하고, 수용액을 디에틸 에테르(4 x 20 ml)를 이용하여 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 물 (3 x 20ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고 여과하였다. 용매를 진공에서 증발시켜, 오렌지 오일(1.8g)을 첨가하여 용리액으로서 에틸 아세테이트/페트로름 에테르(ethyl acetate/petroleum etechr, 1:4)를 이용하여 실리카겔을 통하여 크로마토그래프로 추출하였다. 아세톤으로부터 재결정하여 다음과 같은 특성을 가진 백색 결정 에피스밀라게닌 호박산(87mg)을 얻었다.

<sup>1</sup>H nmr 스펙트럼(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 부분적인 데이터 δ 4.75(1H,m), 4.6(1H,m), 3.50(1H,dd), 3.40(1H,t), 2.6(4H, br dd), 0.98(3H,d), 0.95(3H,s), 0.80(3H,d), 0.75(3H,s)ppm;

<sup>13</sup>C nmr 스펙트럼(68MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.81, 109.27, 80.91, 74.90, 66.85, 62.25, 56.29, 41.84, 41.62, 40.65, 40.51, 40.18, 35.44, 35.01, 34.72, 32.17, 31.77, 31.38, 30.25, 29.33, 28.79, 26.93, 26.55, 23.58, 20.58, 17.11, 16.43, 14.48 ppm;

R<sub>f</sub> 0.11(실리카, 에틸 아세테이트-페트로류m 에테르, silica, ethyl acetate/petroleum etehr3:7).

상기와 같은 서술은 본 발명의 목적을 표현하기 위하여 제공된 것일 뿐 본 발명이 이러한 분야에만 한정되는 것은 아니다.

## 산업상 이용 가능성

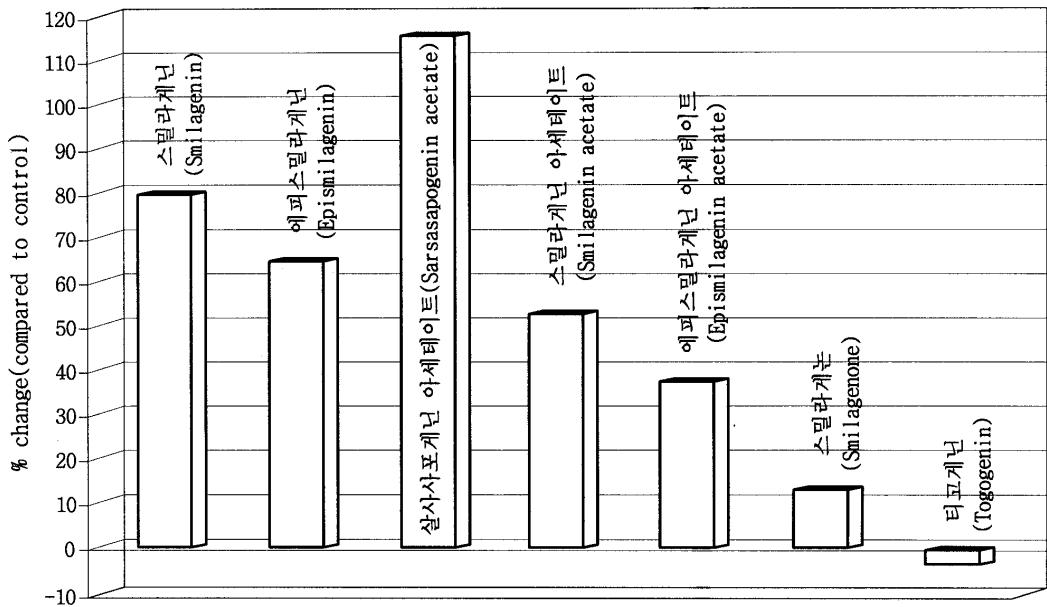
본 발명은 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD), 알츠하이머 형태의 노인성 치매(senile dementia of the Alzheimer's type, SDAT), 파킨슨병(Parkinson's disease), Lewi 조직 치매(Lewi body dementia), 체위성 저혈압(postural hypotension), 자폐증(autism), 만성피로증후군(chronic fatigue syndrome), 중증근무력증(myasthenia Gravis), 람베르트 이튼병 (Lambert Eaton disease), 걸프전쟁증후군(Gulf War Syndrome)과 노화와 관련된 문제와 유기인 화합물에 직업상 노출시키는 것과 관련된 질병과 문제들을 치료하는 데 관련된다.

### 도면의 간단한 설명

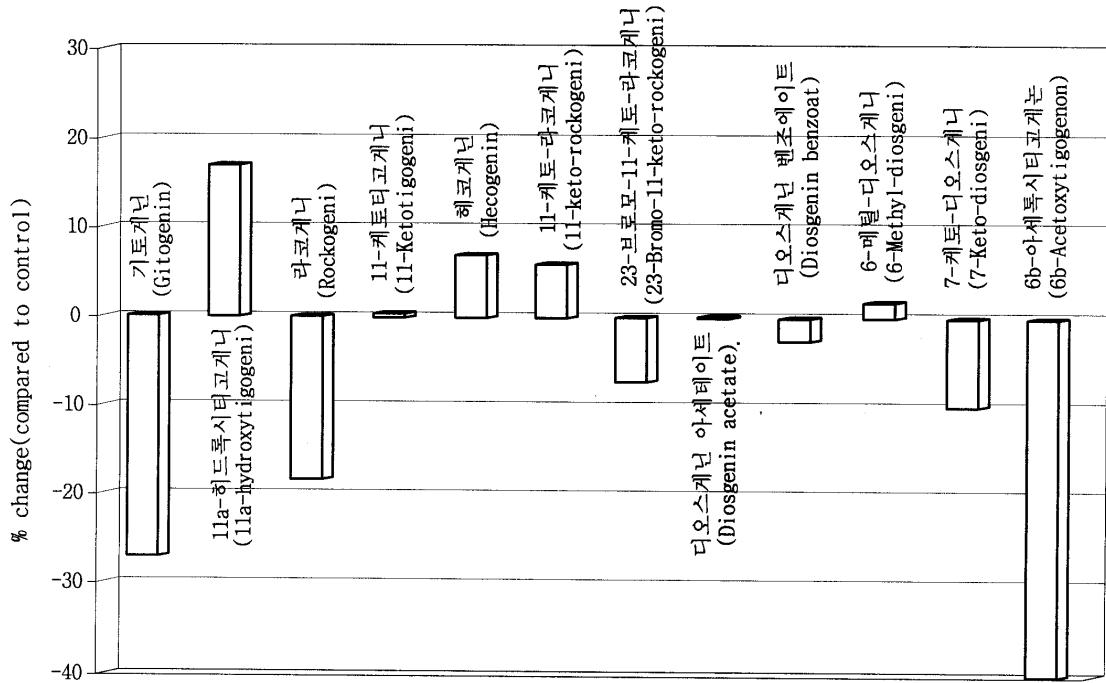
- <168> 도 1은  $10 \mu M$ 에서 5일 동안 처리한 다음 m2 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 갯수의 변화를 나타낸 그래프이고,
- <169> 도 2는  $10 \mu M$ 에서 5일 동안 처리한 다음 m2 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 갯수의 변화를 나타낸 그래프이고,
- <170> 도 3은  $10 \mu M$ 에서 3일 동안 처리한 다음 m2 무스카린 수용체(muscarinic receptor) 갯수의 변화를 나타낸 그래프이고,
- <171> 도 4는 사포게닌 유도체를 이용한 작용의 가설 모드를 나타낸 것이다.

### 도면

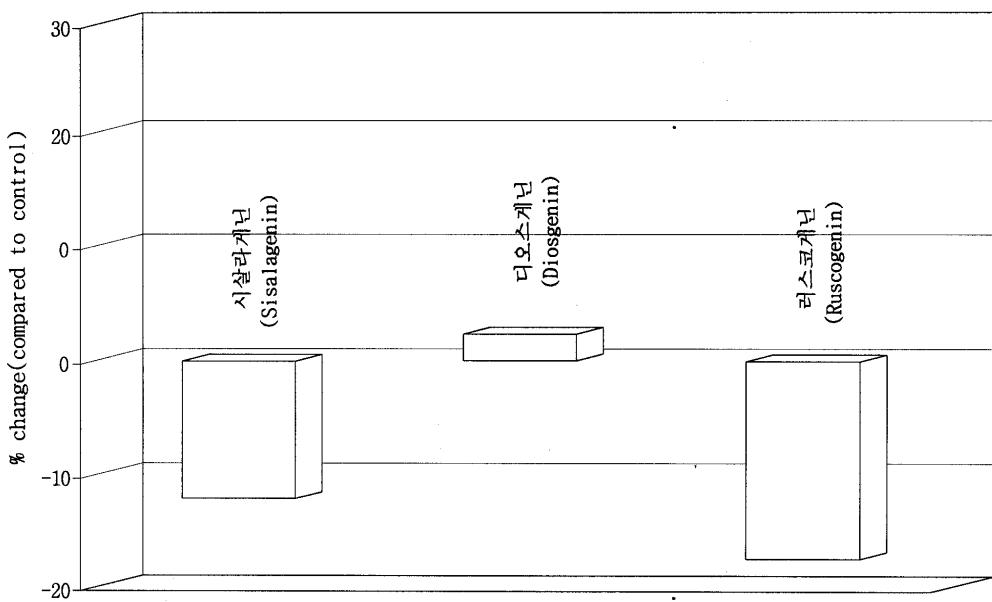
#### 도면1



## 도면2



도면3



## 도면4

