(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2025 년 5 월 8 일 (08.05.2025)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2025/095553 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/4745 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/016730

(22) 국제출원일: 2024 년 10 월 30 일 (30.10.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

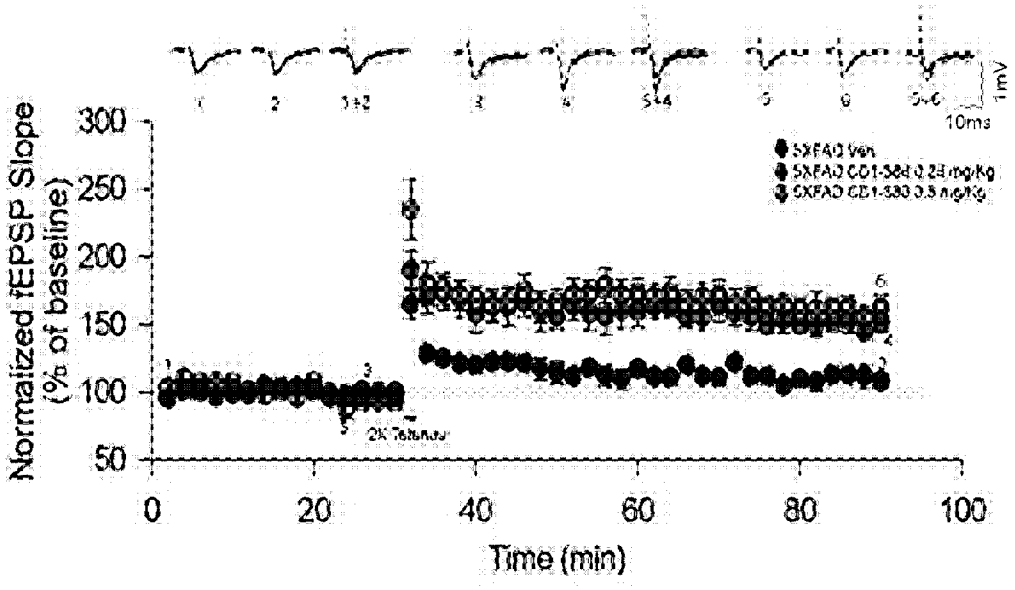
(30) 우선권정보:
10-2023-0150820 2023 년 11 월 3 일 (03.11.2023) KR

(71) 출원인: 동아대학교 산학협력단 (**DONG-A UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION**) [KR/KR]; 49315 부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37 (KR). 전남대학교산학협력단 (**INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY**) [KR/KR]; 61186 광주광역시 북구 용봉로 77 (KR). 주식회사 알트메디칼 (**ALTMEDICAL CO., LTD.**) [KR/KR]; 02792 서울특별시 성북구 화랑로14길 5, H-1동 934C호 (KR).

(72) 발명자: 윤진호 (**YUN, Jeanho**); 47863 부산광역시 동래구 사직로 80, 123동 2004호 (KR). 조종현 (**CHO, Jong Hyun**); 51003 경상남도 김해시 번화1로19번길 10, 2층 (KR). 조지훈 (**JO, Jihoon**); 61706 광주광역시 남구 효사랑길 14, 102동 2102호 (KR). 엄지현 (**UM, Jee-Hyun**); 49446 부산광역시 사하구 사하로 80, 204동 2402호 (KR). 최세명 (**CHOI, Se Myeong**); 47581 부산광역시 연제구 대리로22번길 2 (KR). 최다빈 (**CHOI, Dabin**); 49202 부산광역시 서구 대신공원로 13-8, 204호 (KR).

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING DEMENTIA, CONTAINING ISOQUINOLINE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) **발명의 명칭:** 이소퀴놀린 유도체를 유효성분으로 포함하는 치매의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) **Abstract:** A pharmaceutical composition for preventing or treating dementia diseases, containing, as an active ingredient, an isoquinoline derivative compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, of the present invention, does not induce cytotoxicity and can alleviate learning and memory abnormalities in an animal model of Alzheimer's dementia, and thus is expected to be effectively used in the development of therapeutic agents for dementia diseases.

(57) **요약서:** 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 세포독성을 유도하지 않고, 알츠하이머성 치매 동물모델의 학습 및 기억이상을 개선할 수 있는 바, 치매질환의 치료제 개발에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

[다음 쪽 계속]

WO 2025/095553 A1

(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06158 서울특별시 강남구 테헤란로 445, 13층 (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, MU, 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, 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, SC, 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))

발명의 설명

발명의 명칭: 이소퀴놀린 유도체를 유효성분으로 포함하는 치매의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 신규한 이소퀴놀린 유도체 화합물의 치매의 예방, 개선, 및/또는 치료 용도에 관한 것이다.

[2] 본 출원은 2023년 11월 03일에 출원된 한국특허출원 제10-2023-0150820호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

배경기술

[4] 알츠하이머성 치매는 주관적으로 잦은 건망증을 호소하는 주관적 인지단계에서 시작하여 경도인지장애(Mild Cognition Impairment; MCI)를 거쳐 약 10년 경과 후 중증 및 고도치매로 발전하는 질환으로 가장 주요한 치매이다. 치매는 그 원인에 따라 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease: AD), 혈관성 치매(vascular dementia), 기타 알콜 중독, 외상, 파킨슨병의 후유증으로 오는 치매로 구별된다. 이중, 알츠하이머성 치매가 60%로 가장 많은 비율을 차지하고 있다.

[5] 세계보건기구(WHO)에 따르면 2050년에 전세계적으로 85명 중 1명이 치매를 앓을 것으로 예상되며 치매환자들 중 43%는 중증치료를 받아야 할 것으로 예측되고 있으며, 국내 치매인구 또한 급증하고 있는 실정으로 2012년 국내 치매 노인 인구는 54만 명으로 추정되었고, 2013년에는 약 127만 명, 2050년에는 약 271만 명으로 매 20년마다 약 2배씩 증가할 것으로 추산된다.

[6] 현재 치매 환자에게 사용되는 대표적인 약물들은 도네페질(donepezil), 타크린(tacrine), 리바스티그민(rivastigmine), 갈란타민(galantamine) 등 아세틸콜린 전구체나 아세틸콜린의 분해를 저해하는 약물들로 주로 콜린 작용성 약물이기 때문에 다른 콜린 작용성 약물과 병용투여가 불가한 점, 항콜린성 약물의 효과를 무력화시키는 문제, 그리고 심혈관계 부작용 등의 문제가 있고 또한, 중증의 천식이나 폐쇄성 폐질환의 병력이 있는 환자에게는 주의하여 사용해야 하는 단점이 있다.

[7] 알츠하이머성 치매 치료제 개발을 위한 많은 연구가 지속되고 있으나 99% 이상의 노력이 큰 성과를 내지 못하고 있어 새로운 치료제 개발이 절실한 실정이며 특히 알츠하이머성 치매의 특성상 장기투여에 따른 독성이 낮으면서도 알츠하이머성 치매를 효과적으로 치료, 예방할 수 있는 약물을 찾는 것이 무엇보다 중요한 과제이다.

[8]

발명의 내용

기술적 과제

[9] 이에 본 발명자들은 치매 질환을 효과적으로 치료, 예방 할 수 있는 약물을 찾고자 노력한 결과, 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물이 알츠하이머성 치매 동물 모델에서 기억능력을 현저히 개선하였음을 확인한 바, 본 발명을 완성하게 되었다.

[10] 따라서, 본 발명의 목적은 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 또 다른 목적은 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

[12]

[13] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

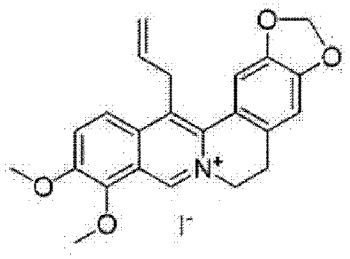
[14]

과제 해결 수단

[15] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[16] [화학식 1]

[17]



CD1-386

[18]

[19] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 치매 질환은 알츠하이머성 치매일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[20] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[21] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 식품 조성물은 건강기능성 식품 조성물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[22] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 치매 질환의 예방, 개선, 또는 치료 용도를 제공한다.

[23] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[24] 또한, 본 발명은 치매 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[25] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[26]

발명의 효과

[27] 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 세포독성을 유도하지 않고, 알츠하이머성 치매 동물모델의 학습 및 기억이상을 개선할 수 있는 바, 치매 질환의 치료제 개발에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

[28]

도면의 간단한 설명

[29] 도 1은 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물의 세포독성을 MTT assay로 분석한 결과이다.

[30] 도 2a 내지 도 2c는 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물의 세포증식 및 세포모양에 미치는 영향을 분석한 결과이다.

[31] 도 3a는 본 발명에서 사용된 장기강화 분석법의 모식도를 나타낸 것이다.

[32] 도 3b는 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물의 알츠하이머성 치매 마우스 모델에서의 학습 및 기억능력 개선 효과를 분석한 결과이다.

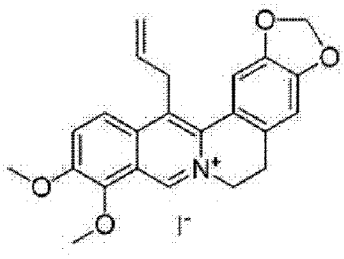
[33]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[34] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[35] [화학식 1]

[36]



CD1-386

[37]

[38] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 13-allyl-9,10-dimethoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium iodide의 IUPAC 네임을 가질 수 있다.

[39] 본 발명에 있어서, 상기 치매 질환은 알츠하이머성 치매 질환일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[40] 본 발명에 있어서, 상기 "알츠하이머성 치매"란, 알츠하이머성 질환에 의하여 유발된 치매 증상을 의미한다. 상기 알츠하이머성 질환은 독일의 알츠하이머 박사에 의하여 최초로 보고된, 치매를 유발하는 가장 일반적인 퇴행성 뇌질환을 의미하는데, 상기 알츠하이머성 질환이 진행됨에 따라 기억력을 포함하는 전체적인 인지기능이 점진적으로 약화된다고 알려져 있다.

[41] 본 발명의 일 실시예에서는 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물이 세포 독성을 나타내지 않는 것을 확인하였다(실시예 2 및 3 참조).

[42] 본 발명의 또 다른 일 실시예에서는 장기강화 분석법을 통해 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물이 알츠하이머성 치매 마우스 모델의 기억능력을 개선하는 것을 확인하였다(실시예 4 참조).

[43] 본 발명에 있어서, '장기강화'는 신경세포를 동시에 자극하는 것에 의하여 두 신경세포의 신호전달이 지속적으로 향상되는 현상을 의미한다. 장기강화는 학습과 기억에 있어 주요 세포학적 기작의 하나로 여겨지고 있으며 장기강화의 형성은 새로운 단백질 합성에 의해 신경세포간의 연접(synapse)을 강화시켜 시냅스전 뉴런(presynaptic neuron)과 시냅스후 뉴런(postsynaptic neuron)이 시냅스를 통해 신호를 전달하는 능력을 증가시킨다. 장기강화는 고전적 조건화에서부터 복잡한 고등 인지 작용까지 다양한 종류의 학습에 적용된다.

[44] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.

[45] 본 명세서에서 사용된 용어, “약학적으로 허용 가능한”이라는 용어는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 이득/위험 비가 합리적이어서 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 건전한 의학적 판단의 범주 이내인 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[46] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[47] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[48] 본 발명의 화합물의 범위에는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 이성질체, 수화물 및 용매화물이 모두 포함될 수 있다.

[49] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[50] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[51] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[52] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[53] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[54] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[55] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[56] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[57] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[58] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨($NaHSO_3$)이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[59] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈(Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈(N, Es), 웨코비 (W, R, S, M ,Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[60] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose),

젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[61] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[62] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[63] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[64] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[65] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[66] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 치매 질환의 예방, 개선, 또는 치료 용도를 제공한다.

[67] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[68] 또한, 본 발명은 치매 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[69] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[70] 본 발명에 있어서, 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은 베르베린(berberine)을 제1 용매에 녹여 아세톤을 첨가한 후 교반하는 단계; 물을 첨가하여 생성된 고체를 여과하고 세척 및 건조하는 단계; 건조된 고체를 제2 용매에 넣고 알릴 요오드화물을 첨가한 후 교반하는 단계; 및 혼합물을 실리카에 흡착한 후 실리카겔 크로마토그래피 정제법으로 분리하여 화합물을 수득하는 단계를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[71] 본 발명에 있어서, 상기 제1 용매는 수산화나트륨 수용액일 수 있고, 제2 용매는 무수 CH_2Cl_2일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[72] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[73] 본 발명에서 "투여"란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[74] 본 발명에서 "예방"이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, "개선"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[75] 아울러, 본 발명은 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[76] 본 발명에서 용어, "식품학적으로 허용 가능한 염"이란 식품학적으로 허용되는 유기산, 무기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.

[77] 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 식품 첨가물로 사용할 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 화합물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[78] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜

음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[79] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 덱스트린 및 시클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g 이다.

[80] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[81] 본 발명에 있어서 상기 식품 조성물은 건강기능성 식품 조성물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[82] 본 발명에 있어서, 상기 "건강기능성 식품(functional food)"이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하며, 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 분말, 액제, 편상(flake), 페이스트, 시럽제, 겔, 젤리, 바(bar), 또는 필름 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다.

[83] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어날 수 있다.

[84]

[85] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[86]

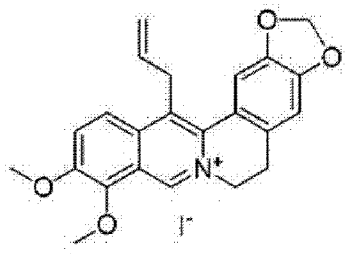
[87] **실시예 1. 이소퀴놀린 유도체의 합성**

[88] **1-1. CD1-386의 합성**

[89] 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 의미한다.

[90] [화학식 1]

[91]



CD1-386

[92] 13-allyl-9,10-dimethoxy-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium iodide (CD1-386)

[93]

[94] <u>합성경로</u>:

[95] 건조된 둥근 플라스크에 베르베린(0.5 g, 1.3 mmol)을 5N 수산화나트륨 수용액(20 mL) 용매 하에 녹여준 뒤, 아세톤(5 mL)을 0 ℃에서 적가한 후 6시간 동안 교반하였다. 이 후 감압 하에서 농축한 뒤, 차가운 물(30 mL)을 첨가한 후 생성된 고체를 여과하여, 증류수로 씻어준 다음 진공 하에서 건조하였다. 건조된 고체(0.4 g, 1 mmol)를 pressure tube에 무수 CH_2Cl_2(10 mL) 용매 하에 넣고, 알릴 요오드화물(1.8 g, 10 mmol)을 첨가한 후 100 ℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 후 감압하에서 농축하여 혼합물을 실리카에 흡착한 후 실리카겔 크로마토그래피 정제법(CH_2Cl_2: acetone = 50:1 → 15:1 v/v)으로 분리하여 화합물 CD1-386을 35 %의 수득률로 합성하였다.

[96]

[97] **1-2. NMR 분석**

[98] **<u>NMR 결과</u>**

[99] CD1-386 1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ(s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.15 (br, 2H), 4.96 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (br, 2H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H)

[100]

[101] **실시예 2. 세포독성 실험**

[102] 실시예 1에서 합성된 CD1-386이 세포독성(cytotoxicity)을 나타내는지 확인하기 위해, 세포독성시험에 일반적으로 활용되는 MTT 어세이를 수행하였다. 인체 정상폐세포주인 BEAS-2B 세포주에 CD1-386을 2.5 μM, 5 μM, 10 μM 농도로 처리하여 24시간 동안 배양한 후, MTT 어세이를 수행하였다.

[103] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 가장 높은 10 μM 의 농도로 처리한 경우에도 세포 생존활성의 유의미한 감소가 전혀 보이지 않았고 이러한 결과는 CD1-386 이 낮은 세포독성을 가진다는 것을 의미한다.

[104]

[105] **실시예 3. 세포증식 및 모양에 미치는 영향 분석 실험**

[106] 실시예 1에서 합성된 CD1-386이 세포증식에 영향을 미치는지, 또한 세포 모양 변화를 유도하는지 확인하기 위해 Proliferation assay 및 현미경 관찰을 수행하였다. BEAS-2B 세포주에 CD1-386을 5 μM 농도로 24시간동안 처리한 후 계속하여 배양하면서 세포수를 tryphan blue 염색법에 따라 측정하였다.

[107] 그 결과, 도 2a에 나타난 바와 같이, 약물을 처리하지 않는 대조군(control) 세포주와 동일한 속도의 세포증식을 관찰할 수 있었다.

[108] 또한, 60 mm 배양접시에서 BEAS-2B 세포주에 CD1-386을 5 μM 농도로 24시간동안 처리한 후 계속하여 배양하여 2주 후 형성된 colony의 숫자를 비교하였다. 그 결과, 도 2b에 나타난 바와 같이, CD1-386 처리군과 약물을 처리하지 않는 대조군 (control) 사이에 유의미한 차이를 보이지 않았다.

[109] 이에, 상기 도 2a 및 도 2b를 통해 CD1-386이 세포증식을 저해하지 않는 것을 확인할 수 있었다.

[110] 또한, BEAS-2B 세포주 및 인체 폐 상피세포인 HEK293 세포주에 CD1-386을 5 μM 농도로 24시간동안 처리한 후 세포모양을 현미경으로 관찰하였다.

[111] 그 결과, 도 2c에 나타난 바와 같이, 세포의 크기나 형태의 유의미한 변화가 관찰되지 않은 것을 확인하였고, 상기 결과는 CD1-386의 낮은 세포 독성을 추가적으로 뒷받침한다.

[112]

[113] **실시예 4. 알츠하이머성 치매 동물모델에서의 치료효과**

[114] 실시예 1에서 합성된 CD1-386이 알츠하이머성 치매 동물모델에서 치료효과를 나타내는지 확인하기 위하여 기억능력을 장기강화(long term potentiation: LTP) 분석법으로 측정하였다.

[115] 구체적으로, 알츠하이머 질환 마우스모델인 C57-Tg(NSE-hPS2*N1411): Tg(NSE-hAPPsw)/Korl (APP/PS2) 마우스에 상기 CD1-386을 0.25 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 농도로 4 주간 매일 한번씩 비강투여(nasal administration)한 후 LTP를 측정하였다. LTP 유도는 상기 해마절편 샘플을 각각 기록용 챔버에 위치시킨 후 새퍼 곁섬유(Schaffer-Collateral fiber) 자극에 의한 필드 흥분성 시냅스 후전위(field excitatory postsynaptic potential; fEPSP)를 분석하여 관찰하였으며, LTP 유도 자극은 100 Hz로 2번 가한 후 60분동안 fEPSP를 기록하였다. 실험 중에는 30 ℃ aCSF를 2-3 ml/분의 속도로 관류시켜 공급하였으며, 얻어진 실험결과를 도 3b에 나타내었다.

[116] 그 결과, CD1-386을 처리하지 않은 마우스에서는 LTP가 유도되지 않은 반면, CD1-386을 0.25 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 농도로 처리한 마우스에서는 LTP가 정상적으로 유도됨을 확인하였다.

[117] 상기로부터, 본 발명의 CD1-386이 알츠하이머성 치매 동물의 기억능력을 현저히 개선하는 효과를 가짐을 알 수 있었다.

[118]

[119] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

[120]

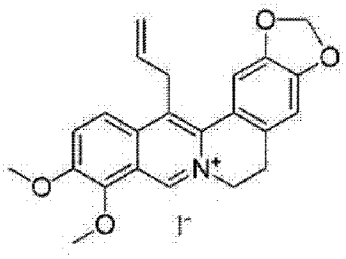
산업상 이용가능성

[121] 본 발명의 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 세포독성을 유도하지 않고, 알츠하이머성 치매 동물모델의 학습 및 기억이상을 개선하는 효과가 있어, 치매질환의 치료제 개발에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대되는 바, 산업상 이용가능성이 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



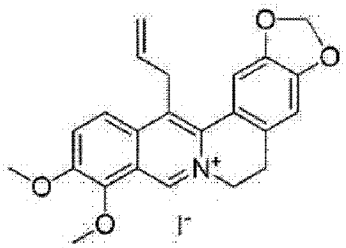
CD1-386

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 치매 질환은 알츠하이머성 치매 질환인 것을 특징으로 하는, 치매 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 3] 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



CD1-386

[청구항 4] 제3항에 있어서,

상기 식품 조성물은 건강기능성 식품 조성물인 것을 특징으로 하는, 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

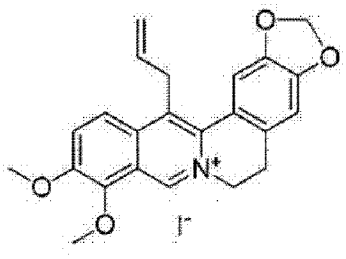
[청구항 5] 제3항에 있어서,

상기 치매 질환은 알츠하이머성 치매 질환인 것을 특징으로 하는, 치매 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[청구항 6] 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 약학적으로 유효한 양을 이를 필

요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 치매 질환의 예방 또는 치료 방법:

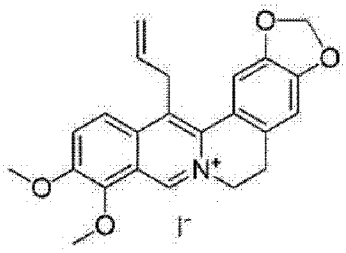
[화학식 1]



CD1-386

[청구항 7] 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 치매 질환의 예방 또는 치료 용도:

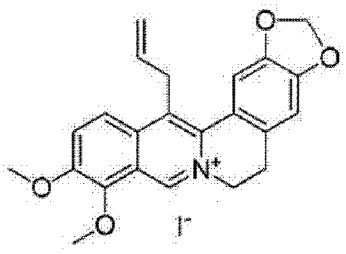
[화학식 1]



CD1-386

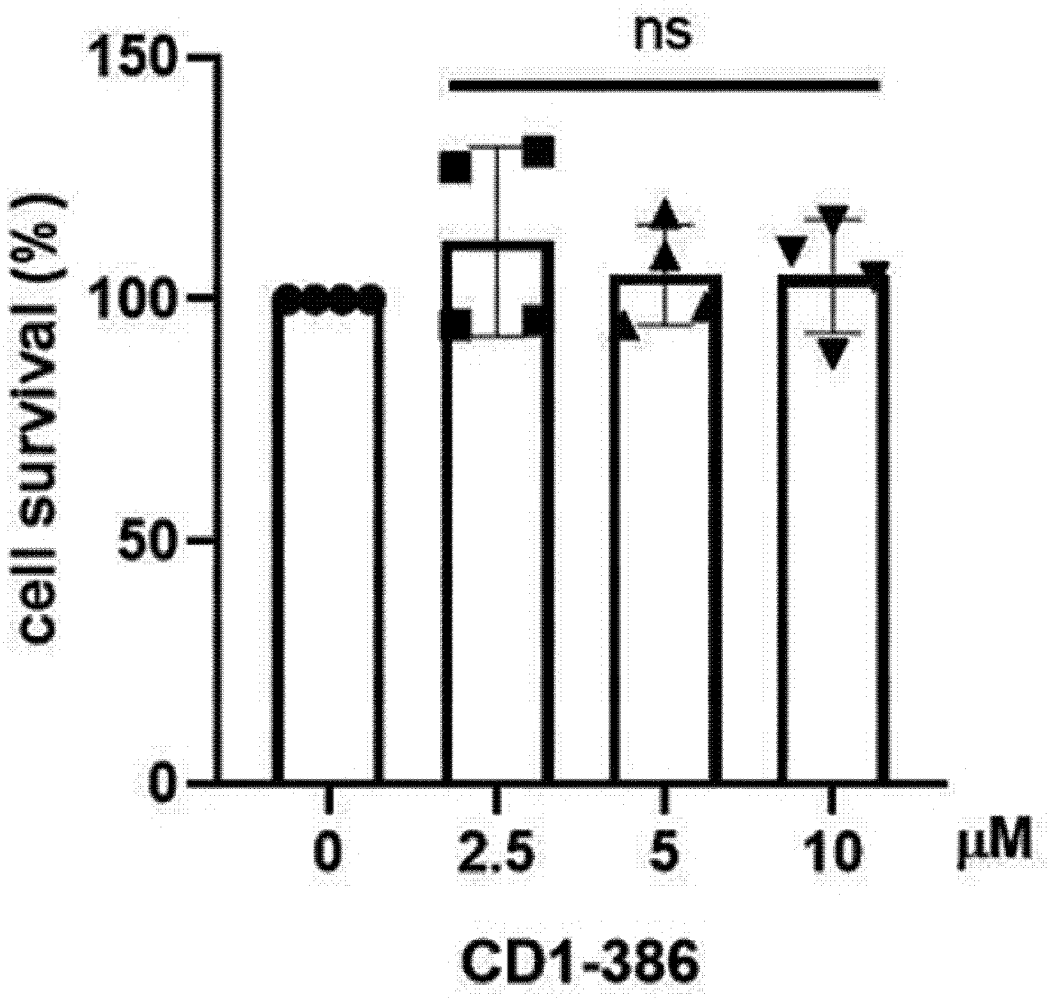
[청구항 8] 치매 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도:

[화학식 1]

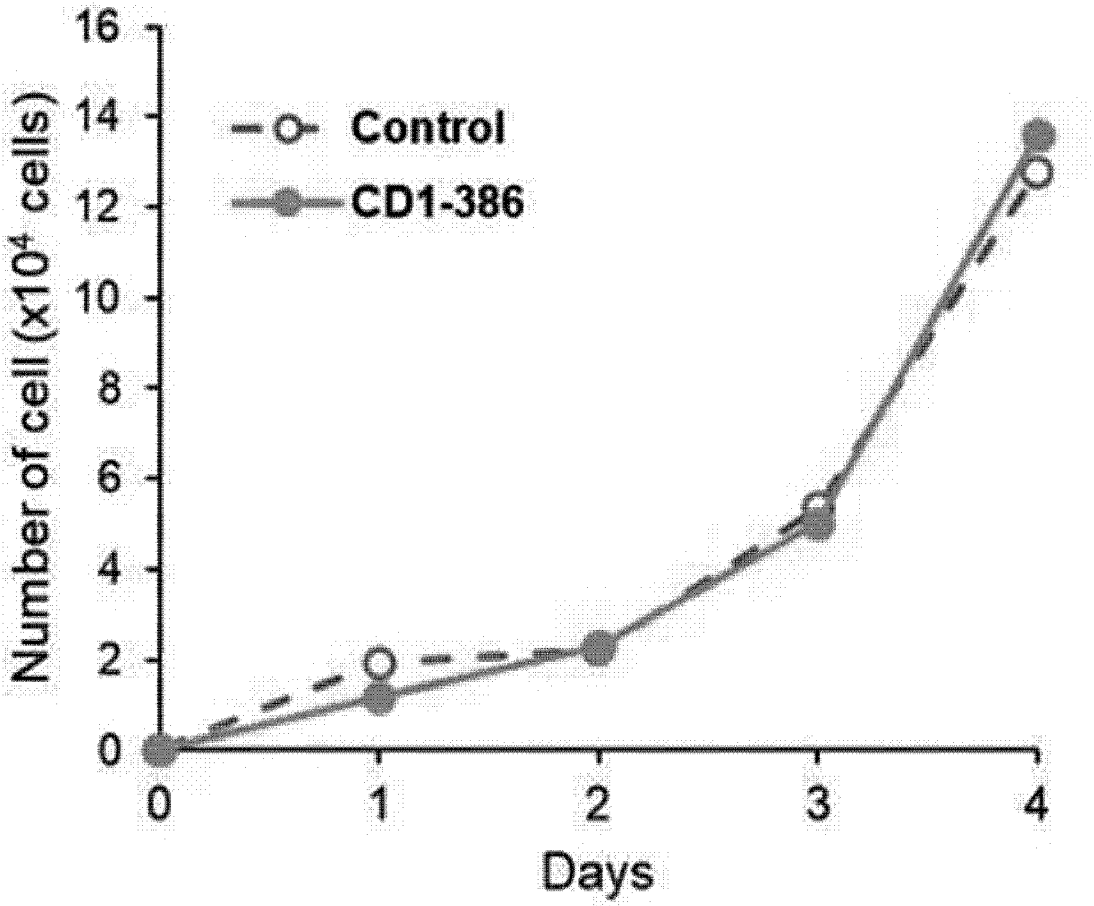


CD1-386

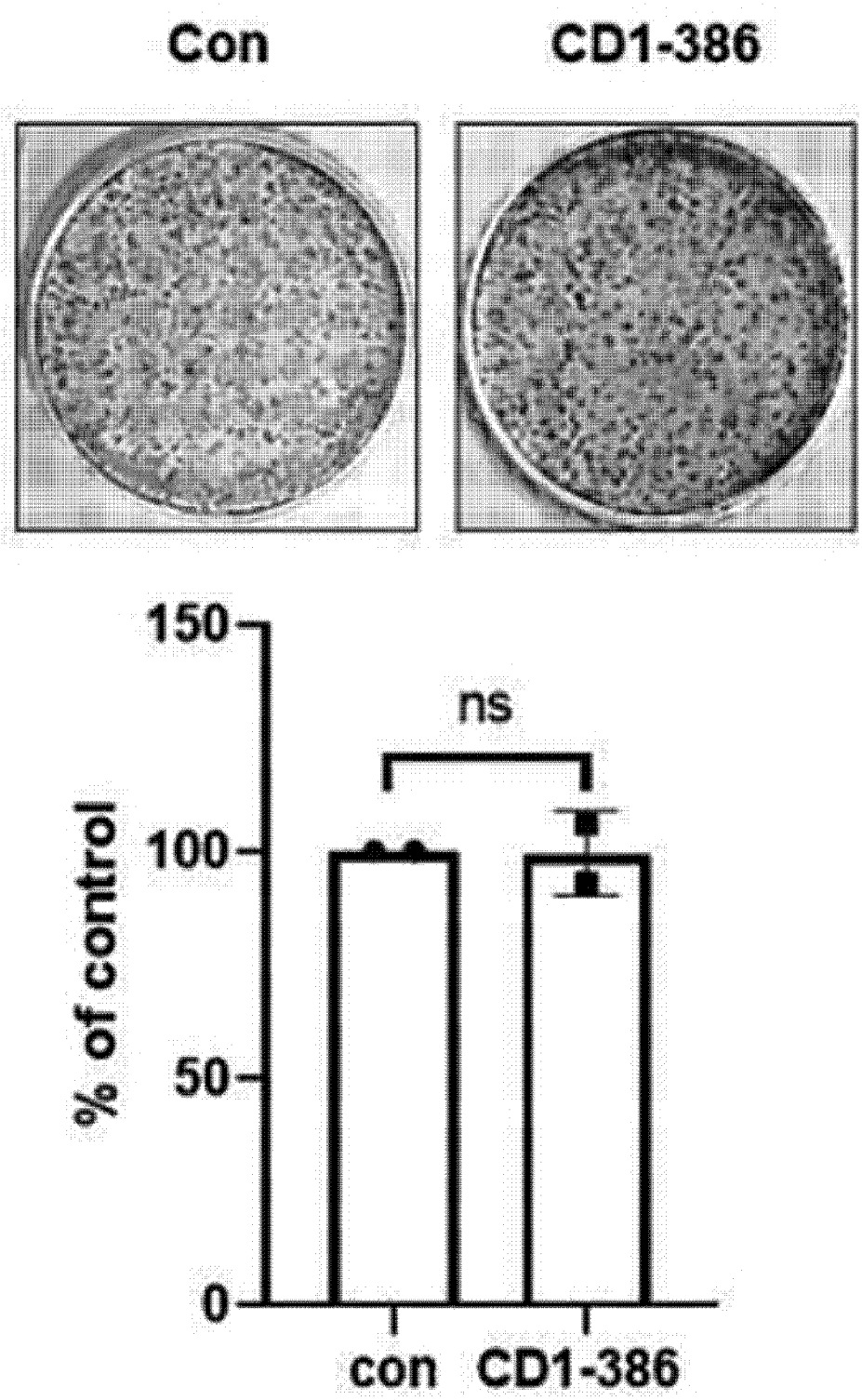
[도1]



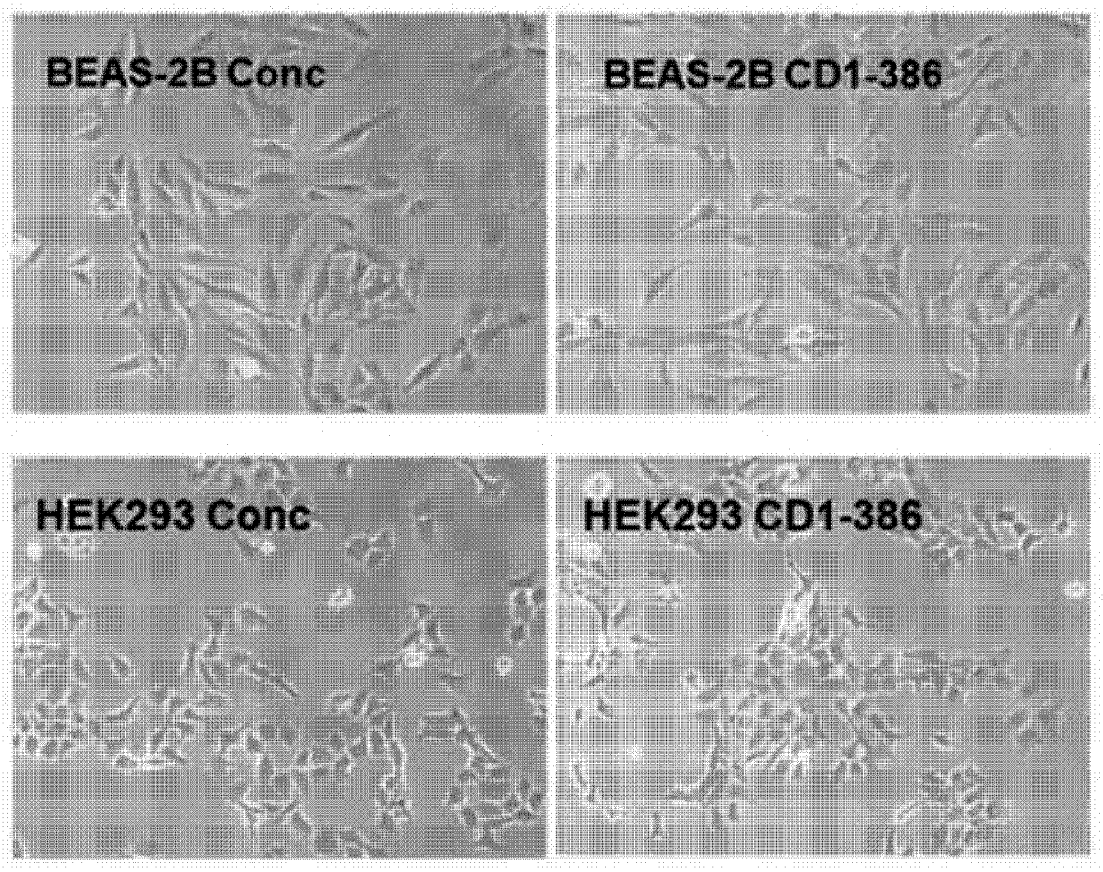
[도2a]


Number of cell (x10⁴ cells)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
Control
CD1-386
0
1
2
3
4
Days

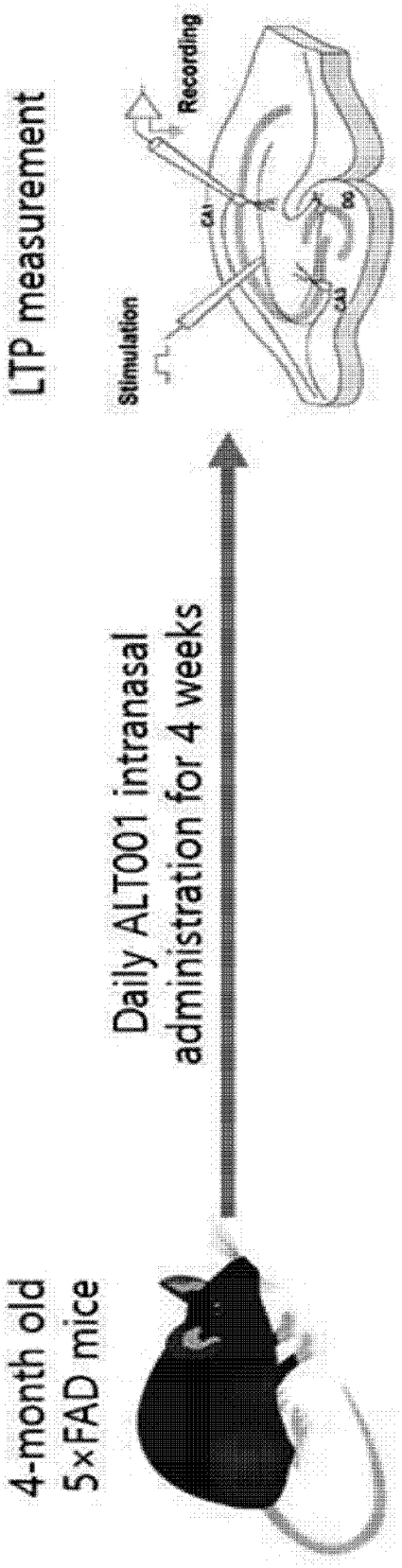
[도2b]



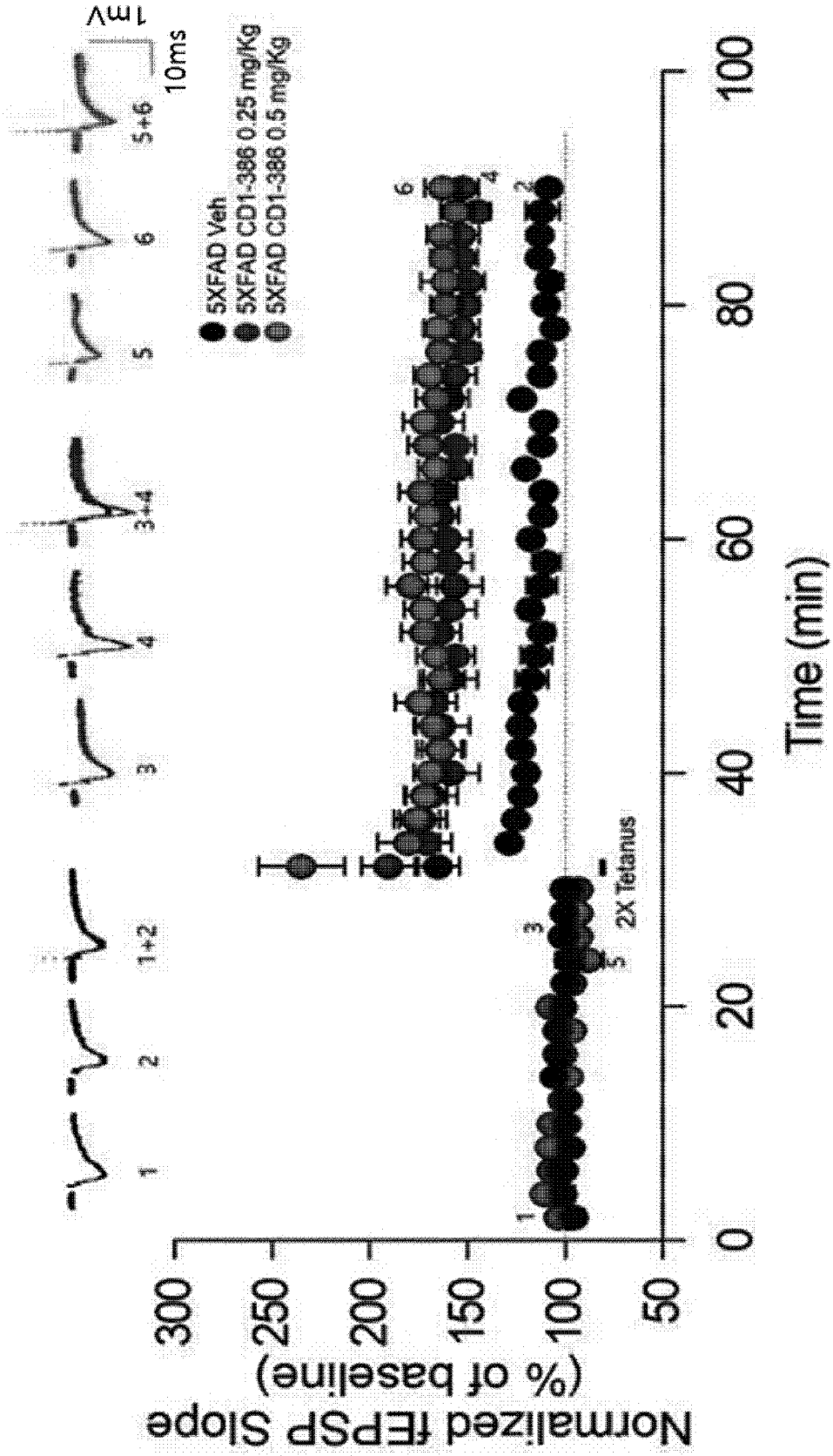
[도2c]



[도3a]


4-month old
5×FAD mice
Daily ALT001 intranasal
administration for 4 weeks
LTP measurement
Recording
Stimulation
CA1
S2
S3

[도3b]


1mV
10ms
1
2
1+2
3
4
3+4
5
6
5+6
5XFAD Veh
5XFAD CD1-386 0.25 mg/Kg
5XFAD CD1-386 0.5 mg/Kg
2X Tetanus
Normalized fEPSP Slope
(% of baseline)
300
250
200
150
100
50
0
20
40
60
80
100
Time (min)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/016730

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4745(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)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 31/4745(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/4375(2006.01); A61K 36/00(2006.01); A61P 19/02(2006.01); A61P 25/16(2006.01); C07D 455/03(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), Google & keywords: 이소퀴놀린(isoquinoline), 알츠하이머(Alzheimer's), 치매(dementia), 약학적 조성물(pharmaceutical composition), 식품 조성물(food composition)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2021-0000682 A (DONG-A UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION) 05 January 2021 (2021-01-05) See claims 1, 4, 5 and 15; and paragraphs [0024] and [0025].	1-5,7,8
A	KR 10-2015-0080249 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 09 July 2015 (2015-07-09) See claims 1-9; and table 1, example 1.	1-5,7,8
A	KR 10-2012-0007549 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 20 January 2012 (2012-01-20) See entire document.	1-5,7,8
A	WO 2012-108892 A1 (SEUBERT, Kirk et al.) 16 August 2012 (2012-08-16) See entire document.	1-5,7,8
PX	KR 10-2023-0156533 A (DONG-A UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION FOR INDUSTRY-ACADEMY COOPERATION et al.) 14 November 2023 (2023-11-14) See claims 1 and 5-8 and claim 2, chemical formula 4.	1-5,7,8

☐ 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
21 February 2025	**21 February 2025**

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/016730

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.: **6**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 6 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertains to a 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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/016730

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2021-0000682 A	05 January 2021	KR 10-2383207 B1	06 April 2022
		WO 2020-262970 A1	30 December 2020
KR 10-2015-0080249 A	09 July 2015	KR 10-1603279 B1	15 March 2016
KR 10-2012-0007549 A	20 January 2012	AU 2010-244473 A1	15 December 2011
		BR PI1014684 A2	12 April 2016
		CA 2760339 A1	11 November 2010
		CN 102421774 A	18 April 2012
		EP 2427460 A1	14 March 2012
		EP 2427460 B1	26 March 2014
		ES 2462498 T3	23 May 2014
		IL 216062 A	31 January 2012
		JP 2012-526077 A	25 October 2012
		MX 2011011716 A	03 January 2012
		SG 175926 A1	29 December 2011
		US 2010-0286396 A1	11 November 2010
		US 8258149 B2	04 September 2012
		WO 2010-128061 A1	11 November 2010
WO 2012-108892 A1	16 August 2012	PH 12014501600 A1	14 September 2015
		PH 12014501601 A1	14 September 2015
		TW 201617071 A	16 May 2016
		TW 201622719 A	01 July 2016
		TW I680759 B	01 January 2020
		TW I733649 B	21 July 2021
		US 2013-0071474 A1	21 March 2013
		US 2013-0072513 A1	21 March 2013
		US 2014-0011829 A1	09 January 2014
		US 2014-0011830 A1	09 January 2014
		US 2014-0256761 A1	11 September 2014
		US 2014-0256762 A1	11 September 2014
		WO 2015-041722 A1	26 March 2015
		WO 2015-041723 A1	26 March 2015
KR 10-2023-0156533 A	14 November 2023	WO 2023-214838 A1	09 November 2023

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/016730

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/4745(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/4745(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/4375(2006.01); A61K 36/00(2006.01); A61P 19/02(2006.01); A61P 25/16(2006.01); C07D 455/03(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), 구글 & 키워드: 이소퀴놀린(isoquinoline), 알츠하이머(Alzheimer's), 치매(dementia), 약학적 조성물(pharmaceutical composition), 식품 조성물(food composition)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2021-0000682 A (동아대학교 산학협력단) 2021.01.05 청구항 1, 4, 5, 15; 단락 [0024], [0025]	1-5,7,8
A	KR 10-2015-0080249 A (한국화학연구원 등) 2015.07.09 청구항 1-9; 표1, 실시예 1	1-5,7,8
A	KR 10-2012-0007549 A (에프. 호프만-라 로슈 아게) 2012.01.20 전문	1-5,7,8
A	WO 2012-108892 A1 (SEUBERT, KIRK 등) 2012.08.16 전문	1-5,7,8
PX	KR 10-2023-0156533 A (동아대학교 산학협력단 등) 2023.11.14 청구항 1, 5-8; 청구항 2, 화학식 4	1-5,7,8

☐ 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 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2025년02월21일(21.02.2025)	**2025년02월21일(21.02.2025)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/016730

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: **6**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 6은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 해당하는 것이므로 PCT 제 17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관의 국제 조사할 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.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/016730

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0000682 A	2021/01/05	KR 10-2383207 B1	2022/04/06
		WO 2020-262970 A1	2020/12/30
KR 10-2015-0080249 A	2015/07/09	KR 10-1603279 B1	2016/03/15
KR 10-2012-0007549 A	2012/01/20	AU 2010-244473 A1	2011/12/15
		BR PI1014684 A2	2016/04/12
		CA 2760339 A1	2010/11/11
		CN 102421774 A	2012/04/18
		EP 2427460 A1	2012/03/14
		EP 2427460 B1	2014/03/26
		ES 2462498 T3	2014/05/23
		IL 216062 A	2012/01/31
		JP 2012-526077 A	2012/10/25
		MX 2011011716 A	2012/01/03
		SG 175926 A1	2011/12/29
		US 2010-0286396 A1	2010/11/11
		US 8258149 B2	2012/09/04
		WO 2010-128061 A1	2010/11/11
WO 2012-108892 A1	2012/08/16	PH 12014501600 A1	2015/09/14
		PH 12014501601 A1	2015/09/14
		TW 201617071 A	2016/05/16
		TW 201622719 A	2016/07/01
		TW I680759 B	2020/01/01
		TW I733649 B	2021/07/21
		US 2013-0071474 A1	2013/03/21
		US 2013-0072513 A1	2013/03/21
		US 2014-0011829 A1	2014/01/09
		US 2014-0011830 A1	2014/01/09
		US 2014-0256761 A1	2014/09/11
		US 2014-0256762 A1	2014/09/11
		WO 2015-041722 A1	2015/03/26
		WO 2015-041723 A1	2015/03/26
KR 10-2023-0156533 A	2023/11/14	WO 2023-214838 A1	2023/11/09