



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0123541  
(43) 공개일자 2006년12월01일

(21) 출원번호 10-2006-7016297  
(22) 출원일자 2006년08월11일  
심사청구일자 없음  
번역문 제출일자 2006년08월11일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/050075 (87) 국제공개번호 WO 2005/067937  
국제출원일자 2005년01월10일 국제공개일자 2005년07월28일

(30) 우선권주장 04100067.0 2004년01월12일 유럽특허청(EPO)(EP)  
60/535,538 2004년01월12일 미국(US)

(71) 출원인 솔베이 파마슈티칼스 비. 브이  
네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우스텐란 36

(72) 발명자 베스케 미하엘  
네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우스텐란 36아이피에스아이  
디파트먼트  
투르스키 레코스라우 에이  
네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우스텐란 36아이피에스아이  
디파트먼트  
이코노미도우 히리싼티  
네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우스텐란 36아이피에스아이  
디파트먼트  
치글러 디터  
네덜란드 엔엘-1381 씨피 위습 씨 제이 반 하우스텐란 36아이피에스아이  
디파트먼트

(74) 대리인 김영관  
홍동오

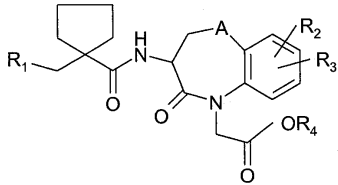
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료를 위한 중성 엔도펩티다제(N E P) 및 사람 가용성 엔도펩티다제 (h S E P) 억제제

(57) 요약

본 발명은 중성 엔도펩티다제(NEP) 및/또는 사람 가용성 엔도펩티다제 (hSEP) 억제 활성을 갖는 공지된 벤자제핀, 벤족사제핀, 벤조티아제핀-N-아세트산 및 포스포노-치환된 벤자제피논 유도체의 신규 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 신경퇴행성 질환의 예방 및 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조에 유용하다. 본 발명의 화합물은 EP 0 733 642 및 EP 0 916 679에 공지되어 있으며, 화학식 1로 나타낼 수 있다.

화학식 1



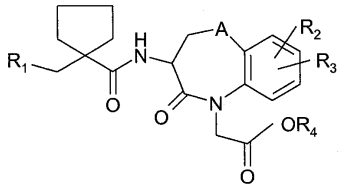
상기 화학식 1에서, 기호는 본원 명세서에서 정의한 바와 같다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

신경퇴행성 질환의 예방 및 치료를 위한 약제학적 조성물을 제조하는데 있어서의 화학식 1의 화합물 및 이의 모든 입체이성체, 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭의 용도.

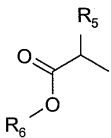
화학식 1



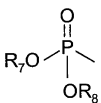
상기식에서,

R<sub>1</sub>은 화학식 2 또는 화학식 3의 그룹을 나타내고;

화학식 2



화학식 3



A는 CH<sub>2</sub>, O 또는 S이고;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 독립적으로 수소 또는 할로젠을 나타내고;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소 또는 생체불안정성의 카복실 에스테르 형성 그룹이고;

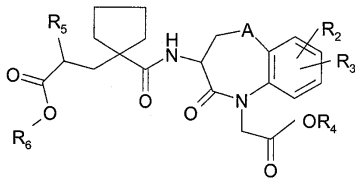
R<sub>5</sub>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시로 치환될 수 있는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알콕시(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 페닐-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬 및 페닐옥시-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬(이 때, 페닐 그룹은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알콕시 또는 할로젠으로 치환될 수 있다), 및 나프틸-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 독립적으로 할로젠 또는 생체불안정성 포스폰산 에스테르를 형성하는 그룹을 나타낸다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 화학식 4의 화합물 및 이의 모든 입체이성체, 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭을 함유함을 특징으로 하는 용도.

화학식 4

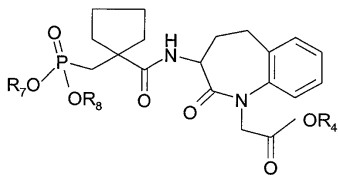


상기 화학식 4에서, 기호는 제1항에서 정의한 바와 같다.

## 청구항 3.

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 하나 이상의 화학식 5의 화합물 및 이의 모든 입체이성체, 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭을 함유함을 특징으로 하는 용도.

화학식 5

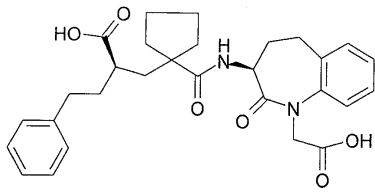


상기 화학식 5에서, 기호는 제1항에서 정의한 바와 같다.

## 청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 6의 (2R)-2-{{1-({[(3S)-1-(카복시메틸)-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤자제핀-3-일]아미노}카보닐)사이클로펜틸}메틸}-4-페닐부탄산 및 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭임을 특징으로 하는 용도.

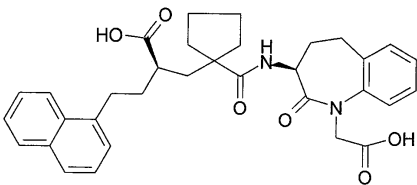
화학식 6



**청구항 5.**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 7의 (2R)-2-{{1-([[(3S)-1-(카복시메틸)-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤자제핀-3-일]아미노}카보닐)사이클로펜틸]메틸}-4-(1-나프틸)부탄산 및 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭임을 특징으로 하는 용도.

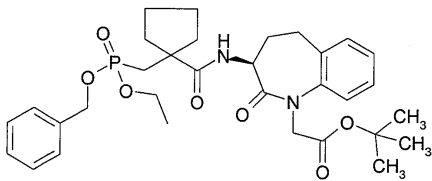
화학식 7



**청구항 6.**

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 8의 3급-부틸-((3S)-3-{{(1-([[(벤질옥시)(에톡시)포스포릴]메틸)사이클로펜틸]카보닐)아미노}-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-1-벤자제핀-1-일)아세테이트 및 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭임을 특징으로 하는 용도.

화학식 8



**청구항 7.**

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 약리학적으로 허용되는 염이 리튬 염, 칼슘 염, 마그네슘 염 및 아연 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 약리학적으로 허용되는 염이 칼슘 염인 것을 특징으로 하는 용도.

**청구항 8.**

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 허혈성 졸중, 외상성 뇌 손상, 급성 파종 뇌척수염, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 색소 망막염, 경증 인식 장애, 알츠하이머 질환, 픽(Pick) 질환, 노인성 치매, 진행성 핵상 마비, 피질 하 치매, 윌슨(Wilson) 병, 다발성 경색 질환, 동맥경화성 치매, AIDS-관련 치매, 소뇌 퇴행, 척수소뇌 퇴행성 증후군, 운동 실조증, 모세혈관확장성조화불능운동불능, 간질 관련된 뇌 손상, 척수 손상, 하지불안 증후군, 헌팅턴 질환 및 파킨슨 질환, 선조흑질 변성, 대뇌 혈관염, 미토콘드리아 뇌근육병, 신경세포 세로이드(ceroid) 지질갈색증, 척수성 근육 위축, 중

추 신경계 관련 리소좀 저장 질환, 백색질장애, 우레아 사이클 결함 질환, 간 뇌병증, 신장 뇌병증, 대사성 뇌병증, 포르피린 증, 세균 또는 바이러스성 수막염증 및 수막뇌염, 프리온 질환, 신경독성 화합물에 의한 중독, 길레인 바르(Guillain Barre) 증후군, 만성 염증성 신경병증, 다발성근염, 피부 근육염 및 방사선-유도된 뇌 손상임을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 9.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 허혈성 줄증임을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 10.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 외상성 뇌 손상을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 11.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 노인성 치매임을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 12.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 알츠하이머 질환임을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 13.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 척수 손상을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 14.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 하지불안 증후군임을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 15.

제8항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 파킨슨 질환임을 특징으로 하는 용도.

명세서