



(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

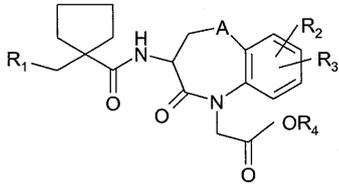
전체 청구항 수 : 총 15 항

(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



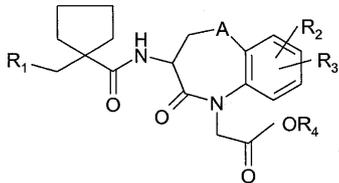
상기 화학식 1에서, 기호는 본원 명세서에서 정의한 바와 같다.

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.

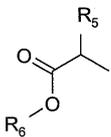
화학식 1



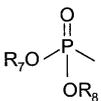
상기식에서,

R₁은 화학식 2 또는 화학식 3의 그룹을 나타내고;

화학식 2



화학식 3



A는 CH₂, O 또는 S이고;

R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소 또는 할로젠을 나타내고;

R₄ 및 R₆은 독립적으로 수소 또는 생체불안정성의 카복실 에스테르 형성 그룹이고;

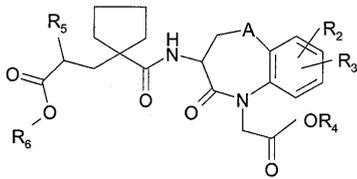
R₅는 (C₁-C₆)알콕시로 치환될 수 있는 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₆)알킬, 페닐-(C₁-C₆)-알킬 및 페닐옥시-(C₁-C₆)-알킬(이 때, 페닐 그룹은 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 할로젠으로 치환될 수 있다), 및 나프틸-(C₁-C₆)-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R₇ 및 R₈은 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

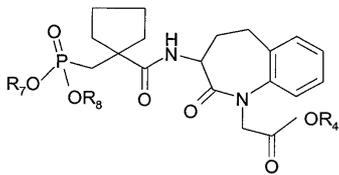


상기 화학식 4에서, 기호는 제1항에서 정의한 바와 같다.

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

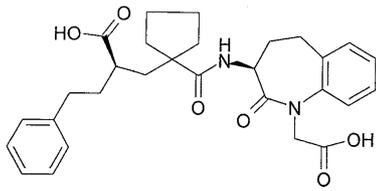


상기 화학식 5에서, 기호는 제1항에서 정의한 바와 같다.

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.

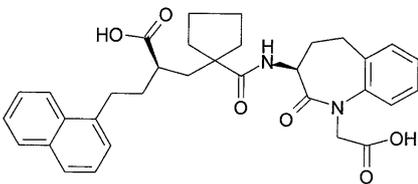
화학식 6



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.

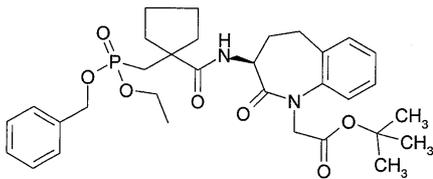
화학식 7



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) 지질갈색조증, 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 줄중임을 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