



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0041625
(43) 공개일자 2008년05월13일

- (51) Int. Cl.
A61K 36/9068 (2006.01) *A61K 36/16* (2006.01)
A61K 36/906 (2006.01) *A61K 36/53* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7001207
 (22) 출원일자 2008년01월15일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년01월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/023124
 국제출원일자 2006년06월14일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/138349
 국제공개일자 2006년12월28일
 (30) 우선권주장
 60/690,812 2005년06월15일 미국(US)
 60/739,797 2005년11월23일 미국(US)

- (71) 출원인
 김, 대릭 에스. 에치. 엘.
 미국 (우편번호: 60193) 일리노이주 샴버그 파인
 허스트 레인 834
 (72) 발명자
 김, 대릭 에스. 에치. 엘.
 미국 (우편번호: 60193) 일리노이주 샴버그 파인
 허스트 레인 834
 (74) 대리인
 김진희, 강승욱

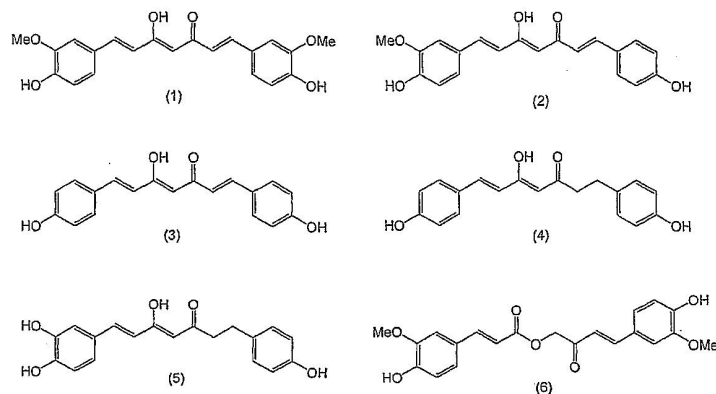
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 세이지 및 로즈마리 유도 화합물을 포함하는, 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환의 예방 및 치료에유용한 상승 작용성 약학 조성물

(57) 요약

천연 및 합성 심황, 생강, 징코 빌로바, 세이지 및 로즈마리 화합물의 구성원이 조합될 때 상승 작용성 항-βA 펩티드 효과를 갖는, 베타-아밀로이드 유발 질환의 치료에 적당한 상기 5 개 군의 화합물의 조합이 개시된다. 상기 화합물의 적당한 구성원은 쿠르쿠마종(*Curcuma sp.*), 징기버종(*Zingiber sp.*), 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*), 살비아종(*Salvia sp.*) 또는 로즈마리누스종(*Rosmarinus sp.*) 각각의 추출물로부터 유도된 천연 화합물뿐만 아니라 상기 천연 화합물의 합성 동족체 및 유사체를 포함한다. 베타-아밀로이드 질환의 치료에 단독으로 적당한 세이지 및 로즈마리 유도된 화합물도 기술된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

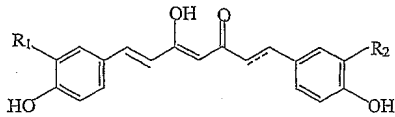
a) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 심황(turmeric) 화합물; b) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 징코 빌로바(*ginkgo biloba*) 화합물; c) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 생강(ginger) 화합물; d) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 세이지(sage) 화합물; 및 e) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 로즈마리(rosemary) 화합물 중 각각 2 이상 중에서 선택되는 상이한 구성원을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

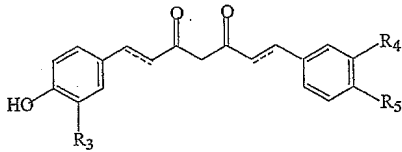
a) 하기 화학식(I)으로 나타내는 화합물:

화학식 I



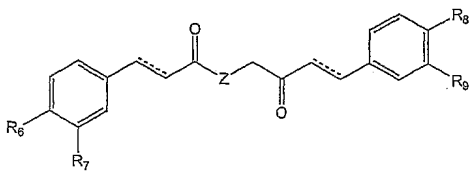
또는 하기 화학식(II)으로 나타내는 화합물:

화학식 II



또는 하기 화학식(III)으로 나타내는 화합물

화학식 III



또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 화학식들에서,

점선 배열 ----은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이고;

Z는 등전자 변종(isosteric variation)을 나타내며, Z는 O, S, NH, NR₆₀ 중에서 선택되고, 여기서 R₆₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R₁은 H, OH, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R₂는 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₃은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₄는 H, OH, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₅는 H, OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₆은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이고;

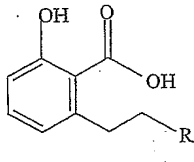
R₇은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₈은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₉는 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다);

b) 하기 화학식(IV)으로 나타내는 화합물:

화학식 IV



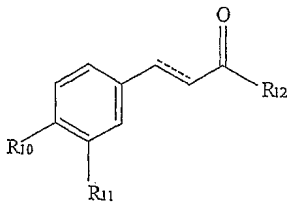
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

R은 고급 알킬, 고급 알켄일 및 고급 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

c) 하기 화학식(V)으로 나타내는 화합물:

화학식 V



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

점선 배열 ---은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

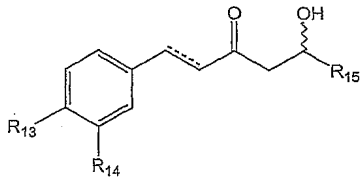
R₁₀은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₁₁은 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며;

R₁₂는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

d) 하기 화학식(VI)으로 나타내는 화합물:

화학식 VI



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

점선 배열 ----은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이고;

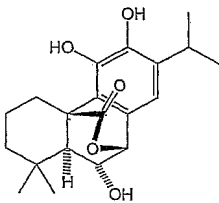
R₁₃은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₁₄는 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며;

R₁₅는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

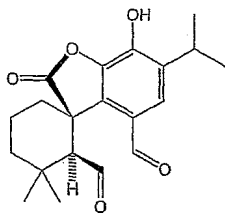
e) 하기 화학식(VII)으로 나타내는 화합물:

화학식 VII



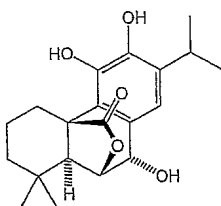
f) 하기 화학식(VIII)으로 나타내는 화합물:

화학식 VIII



g) 하기 화학식(IX)으로 나타내는 화합물:

화학식 IX



중 2 이상 중에서 선택되는 상이한 구성원을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, a)는 생강과 쿠르쿠마종(*Curcuma sp. Zingiberaceae*)으로부터의 추출물인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, b)는 은행나무과 징코 빌로바(*Ginkgo biloba Ginkgoaceae*)로부터의 추출물인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, c)는 생강과 징기버종(*Zingiber sp. Zingiberaceae*)으로부터의 추출물인 방법.

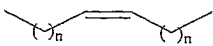
청구항 6

제1항에 있어서, d)는 꿀풀과 살비아종(*Salvia sp. Lamiaceae*)으로부터의 추출물인 방법.


청구항 7

제1항에 있어서, e)는 꿀풀과 로스마리누스종(*Rosmarinus sp. Labiatae*)으로부터의 추출물인 방법.

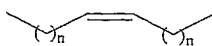
청구항 8

제2항에 있어서, R은  이고, n은 1-7인 방법.


청구항 9

제8항에 있어서, R은  으로 구성된 군 중에서 선택되는 것인 방법.

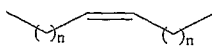
청구항 10

제2항에 있어서, R₁₂는  이고, n은 1-7인 방법.


청구항 11

제10항에 있어서, R₁₂는  으로 구성된 군 중에서 선택되는 것인 방법.

청구항 12

제2항에 있어서, R₁₅는  이고, n은 1-7인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, R₁₅는  으로 구성된 군 중에서 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 베타-아밀로이드 유발 질환은 세포독성을 유발하는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 대상은 알츠하이머병을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 베타-아밀로이드 단백질 유발 세포독성은 신경독성인 방법.

청구항 17

제2항에 있어서, 화학식(I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (XI)으로 구성된 군 중에서 선택되는 정제되고 단리된 화합물을 투여하는 것인 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 조성물은 포스파티딜 세린, 도코사헥사엔산, 아세틸-L-카르니틴, 타우린, 비타민 B12, 비타민 B4, (±)-α-토코페롤, 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및 갈란타민으로 구성된 군 중에서 선택되는 1 이상의 성분을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 19

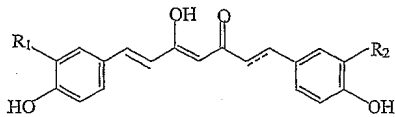
a) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 심황 화합물; b) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 징코 빌로바(*ginkgo biloba*) 화합물; c) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 생강 화합물; d) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 세이지 화합물; 및 e) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 로즈마리 화합물 중 2 이상 중에서 선택되는 1 이상의 상이한 구성원을 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

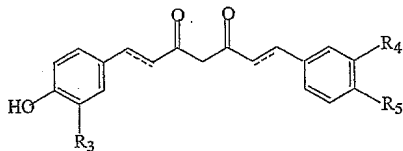
a) 하기 화학식(I)으로 나타내는 화합물:

화학식 I



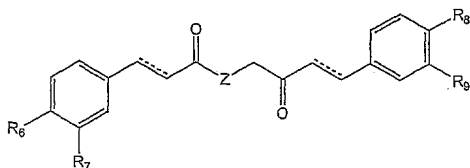
또는 하기 화학식(II)으로 나타내는 화합물:

화학식 II



또는 하기 화학식(III)으로 나타내는 화합물

화학식 III



또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 화학식들에서,

점선 배열 ----은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이고;

Z는 등전자 변종을 나타내며, Z는 O, S, NH, NR₆₀ 중에서 선택되고, 여기서 R₆₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R₁은 H, OH, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R₂은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₃은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₄은 H, OH, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₅은 H, OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₆은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이고;

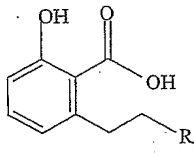
R₇은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고,

R₈은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R₉은 H, OMe 및 OR₅₀으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다);

b) 하기 화학식(IV)으로 나타내는 화합물:

화학식 IV



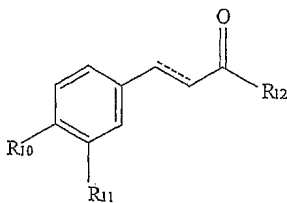
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

R은 고급 알킬, 고급 알켄일 및 고급 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

c) 하기 화학식(V)으로 나타내는 화합물:

화학식 V



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

점선 배열 \equiv 은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합이고;

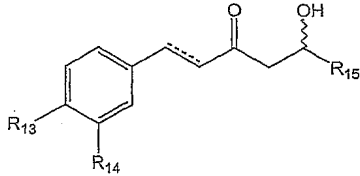
R_{10} 은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R_{11} 은 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며;

R_{12} 는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

d) 하기 화학식(VI)으로 나타내는 화합물:

화학식 VI



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르

(상기 식에서,

점선 배열 \equiv 은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이고;

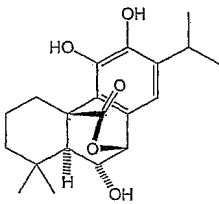
R_{13} 은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이며;

R_{14} 는 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되고, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이며;

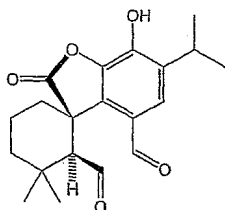
R_{15} 는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다);

e) 하기 화학식(VII), (VIII) 또는 (IX)으로 나타내는 화합물:

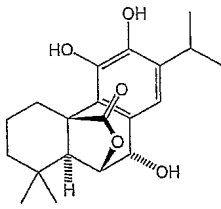
화학식 VII



화학식 VIII



화학식 IX



중 2 이상 중에서 선택되는 1 이상의 상이한 구성원을 포함하는 것인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, a)는 쿠르쿠마종(*Curcuma sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*)으로부터의 추출물인 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, b)는 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*)(은행나무과) (*Ginkgoaceae*)로부터의 추출물인 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, c)는 징기버종(*Zingiber sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*)으로부터의 추출물인 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, d)는 살비아종(*Salvia sp.*)(꿀풀과)(*Lamiaceae*)으로부터의 추출물인 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, e)는 로스마리누스종(*Rosmarinus sp.*)(꿀풀과)(*Labiatae*)으로부터의 추출물인 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 화학식(I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (XI)으로 구성된 군 중에서 선택되는 정제되고 단리된 화합물을 투여하는 것인 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 쿠르쿠마종(*Curcuma sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*), 징기버종(*Zingiber sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*), 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*)(은행나무과) (*Ginkgoaceae*), 살비아종(*Salvia sp.*)(꿀풀과)(*Lamiaceae*) 또는 로스마리누스종(*Rosmarinus sp.*)(꿀풀과)(*Labiatae*) 중 1 이상으로부터의 추출물을 포함하고, 상기 추출물은 용매 부피에 대하여 약 1% 내지 100% 식물 중량의 비율로 상기 식물을 상기 용매에 함침시킴으로써 제조하는 것인 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 추출물을 더 농축시키는 것인 조성물.

청구항 29

제20항에 있어서, 1 이상의 추출물은

- a) 식물 쿠르쿠마종 또는 징기버종 또는 징코 빌로바 또는 살비아종 또는 로스마리누스종을 약리학적으로 허용 가능한 용매에 함침시킴으로써 추출물을 얻는 단계;
- b) 상기 추출물을 농축시키는 단계;
- c) 약리학적으로 허용 가능한 용매와 물의 조합물을 사용하여 상기 식물 추출물을 분배하는 단계; 및
- d) 상기 분배된 추출물을 농축시키는 단계

를 포함하는 단계에 의해 제조하는 것인 조성물.

청구항 30

제20항에 있어서, 포스파티딜 세린, 도코사헥사엔산, 아세틸-L-카르니틴, 타우린, 비타민 B12, 비타민 B4, (±)- α -토코페롤, 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및 갈란타민으로 구성된 군 중에서 선택되는 1 이상의 성분을 더 포함하는 것인 조성물.

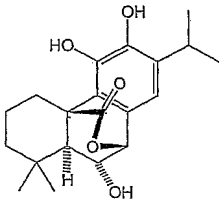
청구항 31

각각의 쿠르쿠마종(*Curcuma sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*), 징기버종(*Zingiber sp.*)(생강과)(*Zingiberaceae*), 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*)(은행나무과)(*Ginkgoaceae*), 살비아종(*Salvia sp.*)(꿀풀과)(*Lamiaceae*) 및 로스마리누스종(*Rosmarinus sp.*)(꿀풀과)(*Labiatae*)으로부터, 베타-아밀로이드 세포독성을 중화시키는 활성을 가진 추출물을 얻는 단계 및 상기 추출물 각각을 조합하여 약학 조성물을 형성하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환의 치료를 위한 조성물의 제조 방법.

청구항 32

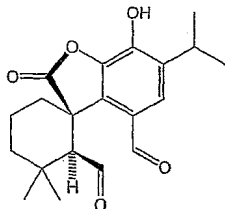
하기 화학식(VII)으로 나타내는 화합물:

화학식 VII



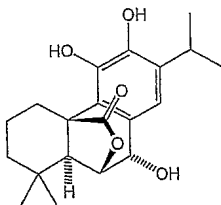
하기 화학식(VIII)으로 나타내는 화합물:

화학식 VIII



및 하기 화학식(IX)으로 나타내는 화합물:

화학식 IX



중에서 선택되는 구성원을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 베타-아밀로이드 유발 질환을 앓고 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 베타-아밀로이드 단백질 유발 질환의 치료 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 베타-아밀로이드 유발 질환은 세포독성을 유발하는 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 대상은 알츠하이머병을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 베타-아밀로이드 단백질 유발 세포독성은 신경독성인 방법.

명세서

기술분야

<1> **관련 출원의 상호 참조**

<2> 본 출원은 2005년 11월 23일 출원된 미국 가출원 번호 제60/739,797호 및 2005년 6월 15일 출원된 미국 가출원 번호 제60/690,812호의 이익을 향유하며, 상기 특허 출원의 개시 내용은 그 전체를 본 명세서에서 참고 인용한다.

<3> **기술 분야**

<4> 본 발명은 베타-아밀로이드 유발 질환의 예방 및 치료를 위한 쿠르쿠마 롱가(*Curcuma longa*(강황), 생강과) 및 관련 쿠르쿠마종, 징기버 오피시날레(*Zingiber officinale*(생강), 생강과) 및 관련 징기버종, 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*, 은행나무과) 및 살비아 오피시날리스(*Salvia officinalis*(세이지), 꿀풀과(*Lamiaceae*)) 및 관련 살비아종, 그리고 로스마리누스 오피시날리스(*Rosmarinus officinalis*(로즈마리), 꿀풀과(*Labiatae*)) 및 관련 로스마리누스종으로부터 유래하는 천연 산물 화합물을 함유하는 추출물 또는 식물 추출물들의 조합의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 식물 추출물 조합의 조성물과, 베타-아밀로이드 유발 질환을 예방하고 치료하는 데 사용하기 위한 베타-아밀로이드 손상으로부터 신경 세포를 보호하는 상기 식물들의 천연 화합물과 합성 유사체 및 동족체에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 알츠하이머병(AD)은 진행성 인지기능 장애의 가장 흔한 원인이다. AD는 대략 400만 미국인이 앓고 있고, 매년 100,000 명 이상이 사망하고 있으며, 총 연간 비용은 천억 달러에 이르고 있다. 2020년까지 1400만명의 미국인이 이 질환에 걸릴 것으로 추정된다. 문헌(Carr et al., *Am J Med* 103, 3S (1997) and Shastry, *Am J Med* Sd 315, 266 (1998)) 참조. 더욱이, AD는 이러한 질환을 가진 사람들을 가장 많이 돌보는 수많은 가족 및 기타 친지들에게 모진 영향을 미친다. 불행하게도, AD에 대한 치료는 아직까지도 발견되지 않고 있다.

<6> AD의 주요 병리학적 특징은 노인성 반점(senile plaque) 및 신경원섬유 농축체(NTF)이다. 노인반은 반응성 미세아교세포 및 성상교세포에 의해 침윤되는, 주로 베타-아밀로이드(β A)의 불용성 응집물로 이루어진 세포외 침착물이다. 문헌(Seidl et al., *Neurosci. Lett* 232, 49 (1997), Yan et al., *Nature* 382, 685 (1997), Goedert, *Trends Neurosci* 16, 460 (1993), Haass et al., *Cell* 7, 1039 (1994), Trojanowski et al., *Am J Pathol* 144, 449 (1994), Davis et al., *Biochem Biophys Res Commun* 189, 1096 (1992), Pike et al., *Neuroscience* 13, 1676 (1993), Hensley et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 3270 (1994), Behl et al., *Cell* 77, 817 (1994), Meda et al., *Nature* 374, 647 (1995), and Klegeris et al., *Biochem Biophys Res Commun* 199, 984 (1994)) 참조. 반점은 AD 환자의 대뇌 피질 전체에 확산 분포되며, 이 질환의 신경병리학적 특징이다. 문헌(Seidl et al., *Neurosci Lett* 232, 49 (1997), Yan et al., *Nature* 382, 685 (1997), Goedert, *Trends Neurosci* 16, 460 (1993), Haass et al., *Cell* 7, 1039 (1994) and Trojanowski et al., *Am J Pathol* 144, 449 (1994)) 참조. 이러한 반점 또는 β A 원섬유 침착물은, 한정하는 것은 아니지만, 알츠하이머병을 비롯한 다수의 신경 변성 질환의 병변에 원인이 되는 것으로 믿어진다. NTF는 미세관 형성을 촉진할 수 있는 미세관 관련 인단백질인 타우 단백질의 이상 형성으로 주로 구성되는 대립 나선형 미세섬유(paired helical filament)의 신경세포 내 축적물이다. 문헌(Goedert, *Trends Neurosci* 16, 460 (1993), Haass et al., *Cell* 7, 1039 (1994) and Trojanowski et al., *Am J Pathol* 144, 449 (1994)) 참조. AD 뇌에서, NFT 내 타우 단백질은 차아인산화되며(Hiara et al., *J Biochem* 99, 1807 (1986) 참조), 그 상태는 미세관 망의 탈안정화에 기여함으로써 축삭 망을 손상시키고, 결국 신경세포 사멸을 야기시키는 것으로 시사되어 있다. 문헌(Trojanowski et al., *FASEB J* 9, 1570 (1995)) 참조. NTF는 주로 내측 관자엽 구조(해마, 내후각뇌피질 및 편도)에서 일어나고, NTF 밀도는 치매 중증도와 상호 관련있는 것으로 보인다.

<7> 노인성 반점과 NTF는 뇌 아밀로이드 혈관병증, 이에 따른 신경세포 손상 및 치매를 초래하는 뇌 위축에 수반되

는 것으로 보인다. 연구 결과가, 반점과 NTF 둘 다 신경세포 기능을 파괴하는 데 수반된다고 시사하고는 있지만, 상기 병변을 초래하는 메카니즘은 명백하게 알려진 것은 아니다.

<8> βA는 AD의 주요 원인 중 하나인 것으로 제시되어 있다. βA는 신경세포에 직접 독성 효과를 발휘하고, 투약 의존성 방식으로 시험관내 신경돌기 성장을 억제하는 것으로 나타났다. 따라서, βA 독성을 조절할 수 있는 치료 접근법이 AD 발병을 제어하는 중요한 방법을 대표한다고 가정되었다. 신경세포가 βA/노인성 반점 유발 독성으로부터 보호될 수 있다면, AD 발병은 지연 또는 예방될 수도 있는 것으로 구상된다. AD 예방 및 신경보호 중재와 관련된 현재의 약리학적 접근법으로는 항산화제 요법(Lucca et al., *Brain Res* 764, 293 (1997), Pike et al., *J Neurochem* 69, 1601 (1997), Manelli et al., *Brain Res Bull* 38, 569 (1995), Parnetti et al., *Drugs* 53, 752 (1997), Zhou et al., *J Neurochem* 61, 1419 (1996), Kumar et al., *Int J Neurosci* 79, 185 (1994), Preston et al., *Neurosci Lett* 242, 105 (1998), and Tatton et al., *Neurology* 47, S171 (1996) 참조), 아세틸콜린에스테라제 억제제(Hoshi et al., *J Biol Chem* 272, 2038 (1997), Maurice et al., *Brain Res* 706, 181 (1996), Harkany et al., *Brain Res* 695, 71 (1995), and Lahiri et al., *J Neurosci Res* 37, 777 (1994) 참조), 니코틴 및 무스카린 작용제(Maurice et al., *Brain Res* 706, 181 (1996), and Kihara et al., *Brain Res* 792, 331 (1998) 참조), 에스트로겐(Ihara et al., *J Biochem* 99, 1807 (1986), Henderson, *Neurology* 48 (5 Suppl. 7), S27 (1997), and Green et al., *Neuroscience* 84, 7 (1998) 참조), 신경 성장 인자(NGF)(Hefti, *Neurobiol Aging* 15 (Suppl 2), S193 (1994), and Seiger et al., *Behav Brain Res* 57, 255 (1993)), 칼슘 채널 차단제(Zhou et al., *J Neurochem* 61, 1419 (1996) and Friedlich et al., *Neurobiol Aging* 15, 443 (1994) 참조), 아연(Cuajungco et al., *Neurobiol Dis* 4, 137 (1997) 참조), 슬론화 화합물(Pollack et al., *Neurosci Lett* 197 211 (1995) and Lorenzo, et al., *Ann N Y Acad Sci* 111, 89 (1996) 참조), 트리아미노피리딘 비아편제 진통제 약물(Muller et al., *J Neurochem* 68, 2371 (1997) 참조), 향신경인자 신호 전달 경로를 활성화시킬 수 있는 저분자량 친지성 화합물(Mattson, *Neurosci Biobehav Rev* 21, 193 (1997) 참조) 및 이부프로펜 및 아스피린과 같은 비스테로이드 항염증 약물(Parnetti et al., *Drugs* 53, 752 (1997), Beard et al., *Mayo Clin Proc* 73, 951 (1998), and Pasinetti et al., *Neuroscience* 87, 319 (1998) 참조)이 있다. 항-βA 단백질 항체가 노인성 반점을 제거하고, 돌연변이 PDAPP 마우스를 AD 발병에서 보호하는 것으로 나타났다는 관찰이 본 발명에서 특히 관심 대상이다. 문헌(St George-Hyslop et al., *Nature* 400, 116 (1999)) 참조.

<9> βA에 의해 야기되는 산화성 스트레스를 통한 반응성 산소 중간체(ROS)의 발생은 βA 유발 세포독성의 주요 경로인 것으로 제시되어 있다. 문헌(Klegeris et al., *Biochem Biophys Res Commun* 199, 984 (1994) and Lucca et al., *Brain Res* 164, 293 (1997)) 참조. 노인성 반점은 미세아교세포를 자극함으로써 세포독성 효과가 신경세포에 미쳐서 반응성 산소 화학종(ROS)을 생성하는 것으로 나타났다. 문헌(Seidl et al., *Neurosci Lett* 232, 49 (1997), Yan et al., *Nature* 382, 685 (1997), Goedert, *Trends Neurosci* 16, 460 (1993), Haass et al., *Cell* 7, 1039 (1994), Trojanowski et al., *Am J Pathol* 114, 449 (1994), Davis et al., *Biochem Biophys Res Commun* 189, 1096 (1992), Pike et al., *Neuroscience* 13, 1676 (1993), Hensley et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 91, 3270 (1994), Behl et al., *Cell* 77, 817 (1994), Meda et al., *Nature* 314, 647 (1995) and Klegeris et al., *Biochem Biophys Res Commun* 199, 984 (1994)) 참조. ROS의 손상 효과는 자유 라디칼 스캐빈징 효소 초산화물 디스무타제(SOD)에 의해 방지될 수 있다. 문헌(Thomas et al., *Nature* 380, 168 (1996) and Manelli et al., *Brain Res Bull* 38, 569 (1995)) 참조.

<10> 변성 이글 배지 중에 7 내지 14 일 동안 37°C에서 합성 βA를 숙성시키는 것도 신경독성 자유 라디칼 형성을 유발하는 것으로 나타났다. 문헌(Friedlich et al. *Neurobiol Aging* 15, 443 (1994) and Puttfarcken et al., *Exp Neurol* 138, 73 (1996)) 참조. 그러나, 항산화제뿐만 아니라, 산화성 손상에 대한 보호를 제공하는 다른 제제를 함유하는 보충 배지 B27의 존재 하에 βA를 숙성시키면 βA 유발 신경독성을 억제하는 것으로 나타났다. 문헌(Thomas et al., *Nature* 380, 168 (1996) and Manelli et al., *Brain Res Bull* 38, 569 (1995)) 참조.

<11> βA 독성의 억제제를 고안함에 있어서, βA의 외관상 2차 구조의 변형이나 βA 응집의 방지이 βA의 세포독성을 폐기하는 데 필요하지는 않은 것으로 밝혀졌다. 그럼에도 불구하고, 응집 역학 변화 및 βA 응집체의 고차 구조 특성 변화를 유발하는 것도 βA 독성을 감소시키는 데 효과적인 것으로 입증되었다. 문헌(Ghanta et al., *J Biol Chem* 271, 29525 (1996)) 참조. βA와 상호 작용하는 합성 억제제는 PC12 세포에 대한 βA 독성을 완전히 차단하는 것으로 나타났는데, 이는 아밀로이드 원섬유 형성의 완전 파괴가 독성의 폐기에 필수적인 것은 아님을 설명해준다. 또한, 멤브레인의 유효 음전하를 감소시키는 플로레틴 및 에시폰과 같은 이극성 화합물은 βA가 음전하를 띠는 지질 소포에 화합되는 것을 방지함으로써 βA 유발 세포독성을 방지하는 것으로 나타났다. 문헌

(Yaar et al., *J Clin Invest* 100, 2333 (1997) and Hertel et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 94 9412 (1997)) 참조. 이러한 결과들은 β A 독성이 세포 멤브레인과 물리화학적 상호작용을 통하여 매개될 수 있음을 시사한다.

- <12> 약물 개발을 위해 잠재적으로 가치있는 천연 공급원을 발견하는 것이 큰 관심을 끌고 있다. 한 가지 그러한 천연 산물의 공급원은 과거로부터 여러 가지 병을 치료하는 데 사용되어 온 의학적 식물을 수반한다. 따라서, β A 손상으로부터 신경세포를 보호할 수 있는 잠재적으로 가치있는 식물의 발견은 관심 대상이다.
- <13> 쿠르쿠마 룡가(생강과)는 카레 향신료로 사용되어 왔으며, 인도네시아 전통 의학의 잘 알려진 구성성분이다. 문헌(Nurfina et al., *Eur J Med Chem* 32, 321 (1997)) 참조. 심황의 중요한 구성성분 중 하나는 항암 활성을 가진 천연 항산화제로 알려져 온 쿠르쿠민이다. 문헌(Ruby et al., *Cancer Lett* 94, 79 (1995)) 참조. 심황으로부터, 항산화 성질을 가진 쿠르쿠미노이드는 신경세포를 β A 손상에서 보호하는 것으로 입증되었다. 문헌(Kim DSHL et al., *Neurosci Lett* 303, 57 and Park SY et al., *J Nat Prod* 65, 1227 (2002)) 참조. 쿠르쿠마종의 대표적인 리스트는 쿠르쿠마 룡가, 쿠르쿠마 아로마티카(*C. aromatica*), 쿠르쿠마 도메스티카(*C. domestica*), 쿠르쿠마 크산토리자(*C. xanthorrhiza*) 및 쿠르쿠마 제도아리아(*C. zedoaria*)를 포함한다.
- <14> 징기버 오피시날레(생강과)는, 동남아 아열대에서 발견된 것으로 추정되는 전세계적인 기호 향신료 중 하나이다. 생강은 역사가 기록되기 시작한 이래로 인류에게 경이로운 약물로서 혜택을 안겼다. 문헌(Jitoe et al., *J Agric Food Chem* 40, 1337 (1992), Kikuzaki et al., *J Food Sci* 58, 1407 (1993) and Schulick, Herbal Free Press, Ltd. (1994)) 참조. 생강으로부터, 항산화 성질을 가진 쇼가올은 신경세포를 β A 손상에서 보호하는 것으로 입증되었다. 문헌(Kim et al., *Planta Medica* 68, 375 (2002)) 참조. 징기버종의 대표적인 리스트는 징기바 오피시날레, 징기버 제룸베트(*Z. zerumbet*) 및 징기버 미오가(*Z. mioga*)를 포함한다.
- <15> 은행(*Ginkgo biloba*(은행나무과))은 수천년 동안 아시아 전통 약제로서 신경병을 치료하는 데 사용되어 온 약초이다. 은행잎 추출물은 강력한 항산화 활성을 보이는 것으로 나타났으며, 식이 보충제 산업에 널리 사용되고 있다. 은행의 항산화 활성은 주로 징코라이드, 빌로빌라이드, 플라보노이드 및 징콜산과 같은 디테르펜류에 의한 것으로 나타났다.
- <16> 세이지(*Salvia officinalis L., Lamiaceae*) and 로즈마리(*Rosmarinus officinalis L., Labiatae*)는 음식에 풍미를 가하고 맛을 내는 데 널리 사용되고 있는 향신료이다. 이러한 향신료는 카르노소산, 카르노솔, 로즈마린산, 로즈마놀, 에피로즈마놀, 로즈마디알, 이소로즈마놀 등과 같은 강력한 디테르페노이드 항산화제를 함유하는 것으로 나타났다. 문헌(Haraguchi et al., *Planta Med* 61, 333 (1995). Inatani et al, *Agric Biol Chem* 47: 521 (1983). Nakatani et al., *Agric Biol Chem* 48: 2081 (1984). Inatani et al., *Agric Biol Chem* 46: 1661 (1982). Wang et al., *J Agric Food Chem* 46: 2509 (1998). Wang et a., *J Agric Food Chem* 46: 4869 (1998)) 참조.
- <17> 본원인의 미국 특허 제6,887,898호의 개시 내용은 본 발명에 중요하며, 그 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다. 이 특허는 쿠르쿠마 룡가, 징기버 오피시날레, 징코 빌로바, 살비아 오피시날리스 및 로즈마리누스 오피시날리스로부터 단리 및/또는 유도된 다수의 화합물 및/또는 그 화합물의 동족체 및 유사체, 뿐만 아니라 그 추출물을 부분적으로 개시하고 있으며, 이들 각각은 신경독성을 비롯한 베타-아밀로이드 유발 세포독성에 대해 독립적인 활성을 가진다.
- <18> 2005년 6월 15일 출원된 본원인의 계류중인 미국 가출원 제60/690,812호의 개시 내용도 본원에 중요하고, 쿠르쿠마 룡가, 징기버 오피시날레 및 징코 빌로바로부터 단리 및/또는 유도된 화합물 및/또는 상기 화합물의 동족체 및 유사체, 뿐만 아니라 그 추출물의 상승작용적 조합을 개시하고 있으며, 그 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다.

발명의 상세한 설명

- <19> **발명의 개요**
- <20> 본 발명은 로즈마리 및 세이지에 존재하는 천연 화합물이 강력한 항- β A 펩티드 활성을 나타낸다는 발견에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 강력한 항- β A 펩티드 활성을 나타내는 천연 로즈마리 및 세이지 화합물의 유사체 또는 동족체인 신규한 합성 화합물을 제공한다. 특히, 본 발명은 β A 펩티드 손상으로부터 신경세포를 보호할 수 있는 화합물 및 약학 조성물과, 상기 화합물 및 약학 조성물로 β A 단백질 유발 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- <21> 또한, 본 발명은 천연 및 합성 심황, 생강, 징코 빌로바, 세이지 및 로즈마리 화합물의 조합이, 이러한 5 개 군

의 화합물의 구성원을 조합할 때 상승작용성 항-βA 펩티드 효과를 가진다는 발견에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 a) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 심황 화합물; b) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 징코 빌로바 화합물; c) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 생강 화합물; d) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 세이지 화합물; 및 e) 항-βA 펩티드 활성을 가진 천연 또는 합성 로즈마리 화합물 중 2 이상을 적어도 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 화합물들의 적당한 구성원으로는 각각의 쿠르쿠마 룡가 및 관련 종, 징기버 오피시날레 및 관련 종, 징코 빌로바, 살비아 오피시날리스 및 관련 종, 그리고 로즈마리누스 오피시날리스 및 관련 종의 추출물로부터 유도된 천연 화합물과, 뿐만 아니라 항-βA 펩티드 생물학적 활성을 가진 상기 화합물의 유사체 및 동족체(이하 "합성 화합물")가 포함된다. 이러한 합성 화합물은 미국 특허 제 6,887,898호에 부분적으로 개시되어 있으며, 그 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다.

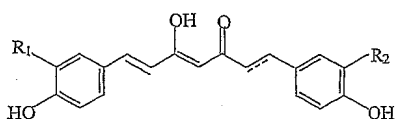
<22> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 합성 심황, 생강, 징코 빌로바, 세이지 또는 로즈마리 화합물은 각각 천연 심황종, 생강종, 징코 빌로바, 세이지종 또는 로즈마리종 화합물뿐만 아니라, 항-βA 펩티드 활성을 가진 상기 천연 화합물의 유사체 및 동족체를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 항-βA 펩티드 활성은, 한정하는 것은 아니지만, 신경독성을 비롯한 아밀로이드 단백질 매개 세포독성을 중화시키는 능력을 포함한다.

<23> 따라서, 본 발명은 알츠하이머병(AD) 및 다운 증후군의 베타-아밀로이드 유발 세포독성을 비롯한 βA 유발 질환을 치료(본 명세서에서 사용될 때 예방도 포함함)하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 2005년 11월 23일 출원된 본원인의 계류중인 미국 특허 출원 제11/287,080호(대리인 번호 30443/41270; 발명의 명칭 "베타-아밀로이드 단백질 유발 안질환의 치료 방법)에 기재된 방법에 따른, 특히 녹내장 및 노화 관련 황반 변성(AMD)을 비롯한 베타-아밀로이드 유발 안질환의 치료 방법을 제공하며, 상기 특허의 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다.

<24> 본 발명의 한 가지 양태에 따르면, βA 손상으로부터 세포를 보호하기 위하여, 특정 식물에서 발견되는 천연 화합물(뿐만 아니라, 그것의 합성 유사체 및 동족체)을 함유하는 추출물 또는 추출물의 조합을 주성분 또는 주 구성요소로서 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적당한 천연 성분으로는, 한정하는 것은 아니지만, 4''-(3''-메톡시-4''-히드록시페닐)-2''-옥소-3''-엔부탄일 3-(3'-메톡시-4'-히드록시페닐)프로페노에이트(칼레빈-A) 및 1,7-비스(4-히드록시-3-메톡시페닐)-1,4,6-헵타트리엔-3-온, 그리고 7종의 공지된 화합물, 1,7-비스(4-히드록시-3-메톡시페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온(쿠르쿠민), 1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-7-(4-히드록시페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온(테메톡시쿠르쿠민), 1,7-비스(4-히드록시페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온(비스테메톡시쿠르쿠민), 1-히드록시-1,7-비스(4-히드록시-3-메톡시페닐)-6-헵텐-3,5-디온, 1,7-비스(4-히드록시페닐)-1-헵텐-3,5-디온, 1,7-비스(4-히드록시페닐)-1,4,6-헵타트리엔-3-온 및 1,5-비스(4-히드록시-3-메톡시페닐)-1,4-헵타디엔-3-온, 2-쇼가올, 4-쇼가올, 6-쇼가올, 8-쇼가올, 2-진저올, 4-진저올, 6-진저올, 8-진저올, 징콜산, 로즈마놀, 이소로즈마놀, 로즈마디알, 카르노솔, 카모스산, 에피로즈마놀, 로즈마린산 등이 있다.

<25> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물은 쿠르쿠마종으로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물, 뿐만 아니라 항-βA 활성을 공유하는 심황 화합물의 생물학적 활성 동족체 및 유사체를 비롯한 합성 심황 화합물을 포함한다. 상기 화합물은 하기 화학식(I)을 가진다:

<26> 화학식 I

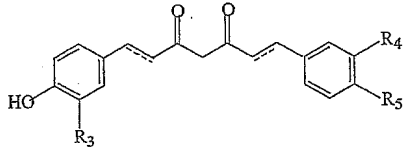


<27> 상기 화학식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합이다. 일반적으로, R1은 OH, OMe, OR50 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R50은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R1은 OH, OMe, OR50 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R50은 (CH2)nCH3이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R1은 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R1은 OH이다. 더욱 더 바람직하게는, 화합물(I)의 점선 배열(dotted configuration)이 이중 결합일 때 R1은 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택되고, 점선 배열이 단일 결합일 때 R1은 H 및 OH로 구성된 군 중에서 선택된다. 일반적으로, R2는 OH, OMe, OR50 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R50은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R2는 OH, OMe, OR50 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R50은

(CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₂는 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₂는 OH이다. 더욱 더 바람직하게는, 화합물(I)의 점선 배열이 이중 결합일 때 R₂는 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택되고, 점선 배열이 단일 결합일 때 R₂는 H이다.

<29> 본 발명의 실시예에 유용한 다른 화합물은 하기 화학식(II)의 화합물들을 포함한다:

<30> **화학식 II**

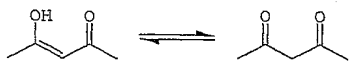


<31>

<32> 상기 화학식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이다. 일반적으로, R₃은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₃은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₃은 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₃은 OH이다. 더욱 더 바람직하게는, R₃은 H이다. 일반적으로, R₄는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₄는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₄는 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₄는 H 또는 OH이다. 더욱 더 바람직하게는, 화합물(II)의 제1 점선 배열이 이중 결합이고 화합물(II)의 제2 점선 배열이 단일 결합일 때 R₄는 H이고, 두 점선 배열이 단일 결합일 때 R₄는 H이며, 두 점선 배열이 이중 결합일 때 R₄는 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 일반적으로, R₅는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₅는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₅는 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, R₅는 OH이다.

<33> 화학식(II)의 화합물을 본 명세서에서 디케톤으로 나타내고, 화학식(I)의 화합물을 엔올로 나타내었지만, 당업자라면 디케톤과 엔올은 하기한 바와 같이 용액 중에서 호변이체로서 공존할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

<34> **반응식 1**



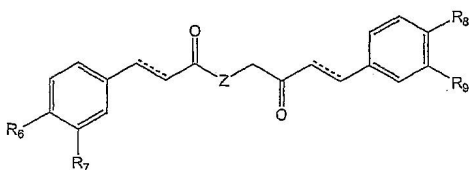
<35>

<36> 따라서, 본 발명은 호변이상으로, 그리고 두 형태의 혼합물로서 화합물을 사용하고 제조하는 것을 고려한다.

<37> 하기 일반식을 갖는 천연 산물 화합물을 호변이상으로부터 단리하였으며, βA 펩티드 유발 독성으로부터 세포를 보호하는 것으로 밝혀졌다.

<38> 본 발명의 실시예에 유용한 또 다른 호변이상 관련 화합물은 하기 화학식(III)의 화합물들을 포함한다:

<39> **화학식(III)**



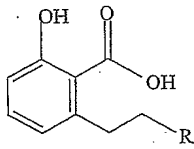
<40>

<41> 상기 화학식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이다. Z는 등전자 변종을 나타

내는데, Z는 O, S, NH, NR₆₀ 중에서 선택되고, 여기서 R₆₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다. 일반적으로, R₆은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₆은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₆은 OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₆은 OH이다. 일반적으로, R₇은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₇은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₇은 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₇은 H 또는 OH이다. 일반적으로, R₈은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₈은 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₈은 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₈은 H 또는 OH이다. 일반적으로, R₉는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 바람직하게는, R₉는 OH, OMe, OR₅₀ 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R₅₀은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₉는 H, OH 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, R₉는 H 또는 OH이다.

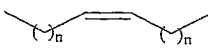
<42> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물의 제2 세트는 징코 빌로바로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물, 뿐만 아니라 항-βA 활성을 공유하는 징코 빌로바 화합물의 생물학적 활성 동족체 및 유사체를 비롯한 합성 징코 빌로바 화합물을 포함한다. 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르는 하기 화학식 (IV)를 가진다:

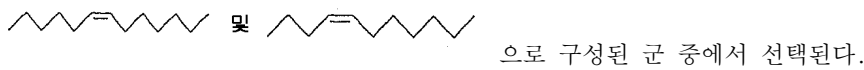
<43> 화학식 IV



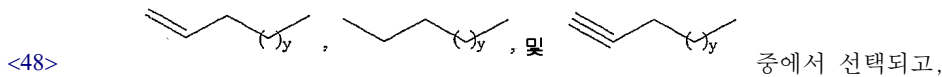
<44>

<45> 상기 식에서, R은 고급 알킬, 고급 알켄일 및 고급 알킨일로 구성된 군 중에서 선택된다.

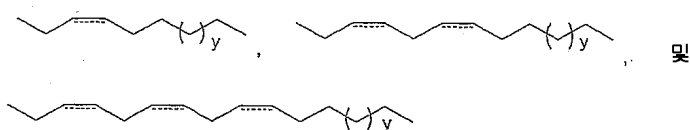
<46> 보다 바람직하게는, R은  이고, n은 1-7이다. 더욱 바람직하게는, R은



<47> 그리고, R은 또한 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군, 예를 들면



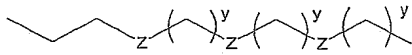
<49> y는 1-9이거나, 예를 들면



<50>

<51> 으로 구성된 1 이상의 이중 결합(시스 또는 트랜스) 또는 삼중 결합을 가지며,

<52> 상기 식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합(시스 또는 트랜스)이거나, 삼중 결합이고, 상기 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기는 에테르 및/또는 티오에테르 또는 아민, 예를 들면 하기 식 중에서 선택되며,

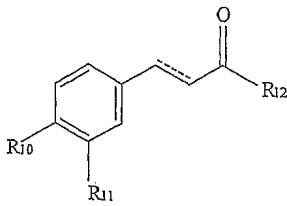


<53>

<54> 상기 식에서, z는 0, S, NR_n이고, 여기서 R은 알킬기, 알켄일기, 알킨일기이며, n은 1 또는 2이다.

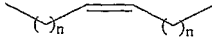
<55> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물의 제3 세트는 징기버중(생강)로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물, 뿐만 아니라 항-βA 활성을 공유하는 생강 화합물의 생물학적 활성 동족체 및 유사체를 비롯한 합성 생강 화합물을 포함한다. 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르는 하기 화학식(V)를 가진다:


<56> **화학식 V**



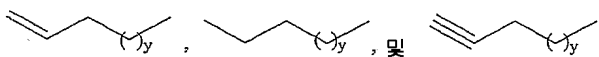
<57>

<58> 상기 식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이다. 바람직하게는, R₁₀은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₁₀은 OH, OMe, OR'' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R''은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 더욱 바람직하게는, R₁₀은 OH이다. 바람직하게는, R₁₁은 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다. 보다 바람직하게는, R₁₁은 H, OH, OMe 및 OR''으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R''은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이다. 더욱 바람직하게는, R₁₁은 H 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 바람직하게는, R₁₂는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서

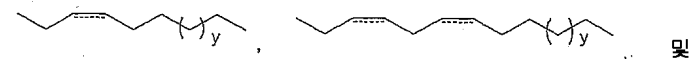
선택된다. 보다 바람직하게는, R₁₂는  이고, n은 1-7이다. 더욱 바람직하게는, R₁₂는

 으로 구성된 군 중에서 선택된다.

<59> 그리고, R₁₂는 또한 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군, 예를 들면

<60>  중에서 선택되고,

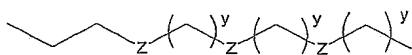
<61> y는 1-9이거나, 예를 들면



<62>

<63> 으로 구성된 1 이상의 이중 결합(시스 또는 트랜스) 또는 삼중 결합을 가지며,

<64> 상기 식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합(시스 또는 트랜스)이거나, 삼중 결합이고, 상기 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기는 에테르 및/또는 티오에테르 또는 아민, 예를 들면 하기 식 중에서 선택되며,

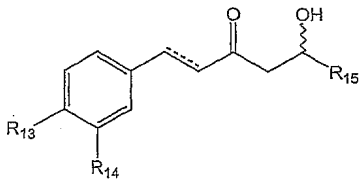


<65>

<66> 상기 식에서, z는 0, S, NR_n이고, 여기서 R은 알킬기, 알켄일기, 알킨일기이며, n은 1 또는 2이다.

<67> 그리고, 상기 화합물은 하기 화학식(VI)을 가진다.

<68> 화학식 VI

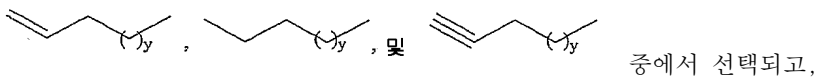


<69>

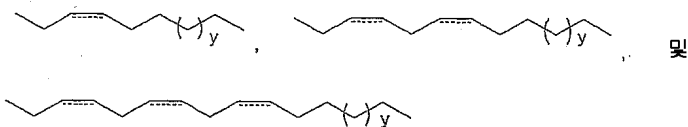
<70> 상기 식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합 또는 이중 결합 또는 삼중 결합이다. 바람직하게는, R₁₃은 OH, OMe, OR' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 보다 바람직하게는, R₁₃은 OH, OMe, OR'' 및 X로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R''은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이며, X는 F, Cl, Br 또는 I이다. 더욱 바람직하게는, R₁₃은 OH이다. 바람직하게는, R₁₄는 H, OH, OMe 및 OR'으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R'은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이다. 보다 바람직하게는, R₁₄는 H, OH, OMe 및 OR''으로 구성된 군 중에서 선택되며, 여기서 R''은 (CH₂)_nCH₃이고, n은 1-7이다. 더욱 바람직하게는, R₁₄는 H 및 OMe로 구성된 군 중에서 선택된다. 바람직하게는, R₁₅는 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군 중에서

선택된다. 보다 바람직하게는, R₁₅는 이고, n은 1-7이다. 더욱 바람직하게는, R₁₅는 으로 구성된 군 중에서 선택된다.

<71> 그리고, R₁₅는 또한 알킬, 알켄일 및 알킨일로 구성된 군, 예를 들면



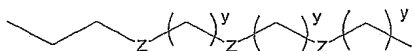
<73> y는 1-9이거나, 예를 들면



<75>

으로 구성된 1 이상의 이중 결합(시스 또는 트랜스) 또는 삼중 결합을 가지며,

<76> 상기 식에서, 점선 배열은 임의로 단일 결합(시스 또는 트랜스)이거나, 삼중 결합이고, 상기 알킬기, 알켄일기 및 알킨일기는 에테르 및/또는 티오에테르 또는 아민, 예를 들면 하기 식 중에서 선택되며,



<78> 상기 식에서, z는 0, S, NR_n이고, 여기서 R은 알킬기, 알켄일기, 알킨일기이며, n은 1 또는 2이다.

<79> 생강 유도된 천연 산물 화합물에 대한 생물학적 결과로부터, 측쇄의 길이가 생물학적 활성의 발현에 중요하다는 것은 명백하다. 예를 들면, 생강 유도된 천연 산물 화합물인 화합물(11), (12), (13) 및 (14)에 대하여, 생물학적 활성은 화합물의 측쇄 길이가 증가함에 따라 향상되는 것으로 나타난다. 따라서, 상이하고 더 긴 측쇄를 가진 유사체를 제조하는 것이 관심 대상이다. 바람직하게는, 쇼가를 화합물은 R₁₂가 5 개 이상의 탄소를 가진 측쇄를 가진다. 보다 바람직하게는, R₁₂는 9 개 이상의 탄소를 가지며, 더욱 바람직하게는 R₁₂는 11 개 이상의 탄소를 가진다. 더욱이, 합성된 쇼가올 유사체 화합물 중 두 화합물인, 화합물(45) 및 (50)도, 이들 화합물이 생강

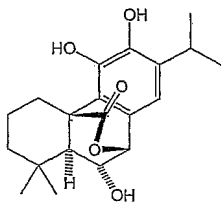
유도된 천연 산물 화합물과는 다른 치환기를 가진다는 사실에도 불구하고, β A 펩티드 손상으로부터 세포를 효과적으로 보호하였다. 예를 들면, 화합물(45)은 포화 탄화수소 측쇄를 가지기 때문에 생강 유도된 천연 산물 화합물과 상이하며, 화합물(50)은 메톡시 치환기를 갖지 않기 때문에 생강 유도된 천연 산물 화합물과 상이하다. 이러한 데이터는 활성 화합물의 페닐 고리 상에 있는 치환기의 성질을 변화시키는 것이 본 발명에 따른 방법, 약학 조성물, 화합물 및 용도에 중요하다는 것을 시사한다.

<80> 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 2 개 이상의 탄소를 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 알킬은 2 내지 20 개의 탄소를 가진 탄소쇄를 의미한다. 보다 바람직하게는, 알킬은 2 내지 8 개의 탄소를 가진 탄소쇄를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 2 개 이상의 탄소 및 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 알켄일은 2 내지 20 개의 탄소 및 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 보다 바람직하게는, 용어 알켄일은 2 내지 8 개의 탄소 및 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 2 이상의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 알킨일은 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 보다 바람직하게는, 알킨일은 2 내지 8 개의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다.

<81> 본 명세서에서 사용되는 용어 "고급 알킬"은 5 개 이상의 탄소 원자를 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 고급 알킬은 5 내지 20 개의 탄소를 가진 탄소쇄를 의미한다. 보다 바람직하게는, 고급 알킬은 5 내지 12 개의 탄소 원자를 가진 탄소쇄를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "고급 알켄일"은 5 개 이상의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 고급 알켄일은 5 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "고급 알킨일"은 5 개 이상의 탄소 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 바람직하게는, 고급 알킨일은 5 내지 20 개의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다. 보다 바람직하게는, 용어 고급 알킨일은 5 내지 12 개의 탄소 원자 및 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 탄소쇄를 의미한다.

<82> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물의 제4 세트는 항- β A 활성을 공유하는 살비아종(세이지) 및 로스마리누스종(로즈마리)으로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 하기 화학식(VII)을 가진다.

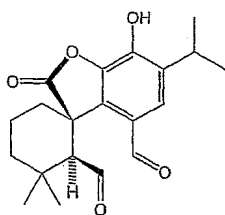
<83> **화학식 VII**



<84>

<85> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물의 제5 세트는 항- β A 활성을 공유하는 살비아종(세이지) 및 로스마리누스종(로즈마리)으로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 하기 화학식(VIII)을 가진다.

<86> **화학식 VIII**

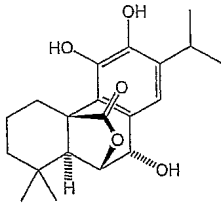


<87>

<88> 본 발명의 실시예에 유용한 화합물의 제6 세트는 항- β A 활성을 공유하는 살비아종(세이지) 및 로스마리누스종(로즈마리)으로부터 추출되거나 유도될 수 있는 천연 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 하기 화학식(IX)을 가진

다.

<89> **화학식 IX**



<90>

<91> 본 발명은 강력한 항-βA 활성을 나타내는, 쿠르쿠마종, 징기버종, 징코 빌로바, 살비아종 및 로스마리누스종에 존재하는 천연 산물을 함유하는 식물 추출물의 제제 및 그 조합에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 βA 손상으로부터 신경세포를 보호할 수 있는 추출물 또는 추출물의 조합을 제조하는 방법 및 상기 추출물 또는 추출물의 조합으로 βA 유발 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

<92> 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 주 구성요소 또는 주성분으로서 쿠르쿠마종, 징기버종, 징코 빌로바, 살비아종 및 로스마리누스종에서 발견되는 천연 산물을 함유하는 추출물을 갖는, βA 유발 질환의 치료 또는 예방에 유용하고 적합한, βA 유발 질환 치료 또는 예방용 조성물을 제공한다. 이러한 식물에게서 발견되는 활성 천연 및 합성 산물은 선행 미국 특허 제6,887,898호에 제시되고 논의되어 있다.

<93> 한 가지 양태에서, 본 발명에서 제시하는 쿠르쿠마종, 징기버종, 징코 빌로바, 살비아종 및 로스마리누스종으로부터 유래하는 활성 천연 및 합성 산물 화합물은 전부 포함하며, 미국 특허 제6,887,898호에 제시되고 논의된 것들로 한정하는 것은 아니다.

<94> 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 본 발명은 βA 유발 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물의 용도를 제공하며, 상기 조성물은 식물 쿠르쿠마종, 징기버종, 징코 빌로바, 살비아종 및 로스마리누스종의 추출물 또는 추출물의 조합을 함유한다.

<95> 다른 양태에서, 본 발명은 βA 유발 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물의 용도를 제공하며, 상기 조성물은 주성분으로서 식물 쿠르쿠마종, 징기버종, 징코 빌로바, 살비아종 및 로스마리누스종의 추출물 또는 추출물의 조합 이외에도, 한정하는 것은 아니지만, 포스파티딜 세린, 도코사헥사엔산, 아세틸-L-카르니틴, 타우린, 비타민 B12, 비타민 B4, (±)-α-토코페롤, 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및 갈란타민 등과 같은 뇌 건강 관련 치료제 중에서 선택되는 구성원을 함유한다. 또한, 본 발명의 조성물은 타크린, 리바스티그민(Exelon), 도네페질(Aricept) 및 갈란타민(Reminy) 등을 비롯한 알츠하이머병 치료에 사용되는 콜린에스테라제 억제제와 병용할 수 있다.

<96> 본 발명은 본 발명에 따른 βA 유발 질환을 치료 또는 예방하기 위한 조성물의 제조 방법을 제공하는 다른 목적을 가진다.

<97> 또한, 본 발명은 βA 유발 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 발명에 따른 조성물의 용도를 제공하는 목적을 가진다.

<98> 한 가지 양태에서, 본 발명은 βA 유발 질환을 앓고 있는 대상에게 치료학적 유효량의 식물 추출물 또는 식물 추출물의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 βA 유발 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

<99> 다른 양태에서, 본 발명은 식물 추출물 또는 식물 추출물의 조합 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제 또는 담체에 관한 것이다.

<100> 또 다른 양태에서, 본 발명은 주성분으로서 식물 추출물 또는 식물 추출물의 조합 이외에도, 한정하는 것은 아니지만, 포스파티딜 세린, 도코사헥사엔산, 아세틸-L-카르니틴, 타우린, 비타민 B12, 비타민 B4 및 (±)-α-토코페롤, 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및 갈란타민 등과 같은 뇌 건강 관련 치료제 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제 또는 담체에 관한 것이다.

<101> 본 발명의 이점 및 기타 특징, 양태 및 이점은 하기 상세한 설명, 첨부된 청구항 및 도면을 참고로 더 잘 이해될 것이다.

<102> **도면의 간단한 설명**

- <103> 도 1은 β A 펩티드 유발 독성으로부터 PC12, IMR32 및 HUVEC 세포를 보호하는 심황 유도 천연 산물 화합물의 구조를 나타낸다.
- <104> 도 2는 디히드로쿠르쿠미노이드 및 테트라히드로쿠르쿠미노이드의 합성을 위한 반응도이다.
- <105> 도 3은 대칭 및 비대칭 쿠르쿠민 유사체 및 관련 화합물의 합성을 위한 반응도이다.
- <106> 도 4는 심황 유도 천연 산물 화합물(6)의 합성을 위한 반응도이다.
- <107> 도 5는 합성 제조하고 β A 펩티드 유발 독성에 대한 생물학적 활성에 대해 분석한 쿠르쿠미노이드 화합물의 구조를 나타낸다.
- <108> 도 6은 β A 펩티드 유발 독성으로부터 PC12, IMR32 및 HUVEC 세포를 보호하는 생강 유도 천연 산물 화합물의 구조를 나타낸다.
- <109> 도 7은 생강 유도 천연 산물 화합물(13)의 합성을 위한 반응도이다.
- <110> 도 8은 [9]-디히드로쇼가올, 화합물(45)의 합성을 위한 반응도이다.
- <111> 도 9은 [9]-데메톡시쇼가올, 화합물(50)의 합성을 위한 반응도이다.
- <112> 도 10은 β A 펩티드 유발 독성으로부터 PC12 및 HUVEC 세포를 보호하는 징코 빌로바 유도 천연 산물 화합물의 구조를 나타낸다.
- <113> 도 11은 징콜산 및 그 유도체에 대한 제안된 합성을 나타낸다.
- <114> **발명의 상세한 설명**
- <115> 본 발명의 한 가지 양태는 세포를 β A 손상으로부터 효과적으로 보호하기 위한 쿠르쿠마종(Zingiberaceae), 징기버종(Zingiberaceae), 징코 빌로바, 살비아종(Lamiaceae) 및 로스마리누스종(Labiatae)의 메탄올 및 기타 추출물의 용도에 관한 것이다. 추출물은, 한정하는 것은 아니지만, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, 부탄올을 그대로, 그리고 다른 비알콜성 용매, 예컨대 디메틸설폭사이드, 디메틸 포르메이트, 클로로포름, 디클로로메탄, 헥산, 석유 에테르 및 디에틸 에테르 유형으로 구성되고 물과 조합한 약학적으로 허용 가능한 용매에 의해 얻어진다. 이들 식물의 추출물은 β A 손상으로부터 PC12, IMR32 및 HUVEC 세포를 보호하는 것으로 밝혀졌다.
- <116> 본 발명에 따른 β A 유발 질환의 치료 방법이 여기서 기술된다. 또한, 본 발명의 1 이상의 추출물 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. β A 유발 질환의 치료용 약제의 제조 방법을 위한 본 발명의 추출물의 용도도 개시된다.
- <117> 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합의 투여는, 바람직하게는 치료학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물로 달성된다. 본 발명에 따른 추출물 또는 추출물의 조합은 공지된 항생제, 계면활성제 또는 기차 치료제, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 포스파티딜 세린, 도코사헥사엔산, 아세틸-L-카르니틴, 타우린, 비타민 B12, 비타민 B4 및 (\pm)- α -토코페롤, 타크린, 리바스티그민, 도네페질 및 갈란타민과 같은 뇌 건강 관련 치료제의 조합과 병용하거나 병용하지 않고 투여될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 사람 및 기타 동물에게 경구, 장내, 비경구, 수조내, 복강내, 국소(예컨대 분말, 연고 또는 점적제에 의함), 협측, 비내 또는 임의의 다른 유효 투여 경로에 의해 투여될 수 있는 것으로 고려된다.
- <118> 본 발명의 치료 방법에 따르면, β A 유발 질환은 사람 또는 하급 동물과 같은 대상에게서, 바람직한 결과를 얻는 데 필요한 양 및 시간으로 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합의 치료학적 유효량을 상기 대상에게 투여함으로써 치료된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 " β A 유발 질환"은 β A 또는 β A 원섬유 침착물 또는 반점의 형성 및 응집을 특징으로 하는 질환 상태, 예를 들면 알츠하이머병 및 다운 증후군을 의미한다.
- <119> 본 발명에 따른 치료 방법은 β A 유발 질환 과정이 진행 중이지만, 대상이 명백하게 드러나는 징후를 나타내지 않고/않거나 질환의 병변이 현재 이용할 수 있는 기술을 사용하여서는 검출될 수 없는 대상의 치료를 포함하는 것을 고려한다. 더욱이, 본 발명의 치료 방법은 β A 유발 질환과 연관된 통상의 징후를 치료할 뿐만 아니라, 상기 질환의 병변을 치료하는 것을 고려한다. 따라서, 본 발명에서 제공하는 치료 방법은 β A 유발 질환과 연관된 징후, 예컨대 알츠하이머병과 관련된 기억 상실 및 치매를 치료하는 것을 포함할 뿐만 아니라, 노인성 반점 형성을 예방하고/하거나 그러한 형성물을 제거하는 것을 포함한다. 노인성 반점의 형성은 사람 및 다른 포유류에게서 규칙적으로 출현하고 드러나는 과정인 것으로 가정된다. 그러나, 또한 이 과정의 평형은 β A 유발 질환에 의해 영향을 받는 환자에게서 실질적으로 교란되어, 노인성 반점이 축적 및 형성되게 된다.

- <120> 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 β A 유발 질환의 징후 및/또는 병변을 경감, 개선, 예방 및/또는 제거하기에 충분한 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합 또는 추출물과 다른 치료제의 조합의 양이다. 따라서, 본 발명에 따른 AD의 치료 방법은 β A 유발 질환 유사 징후가 명백하든 아니든 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합 또는 추출물과 다른 치료제의 조합의 투여를 고려한다.
- <121> 사람 또는 다른 포유류에게 투여하고자 하는 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합의 총 1일 투여량은 바람직하게는 1 내지 200 mg/kg 체중이다. 보다 바람직하게는, 총 1일 투여량은 10 내지 160 mg/kg 체중이다. 더욱 바람직하게는, 총 1일 투여량은 20 내지 100 mg/kg 체중이다. 당업자라면, 추출물 또는 추출물의 조합의 ED₅₀ 값, 예를 들면 표 1에 제시된 ED₅₀ 값을 근거로 추정함으로써 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합에 대한 바람직한 범위를 얻을 수 있을 것이다. 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합과 조성물의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당의가 결정할 것임은 물론이다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 치료학적 유효 투여량 수준은 질환의 중증도 및 진행도, 투여 시간, 투여 경로, 대상의 크기, 특정의 사용 추출물 또는 추출물의 배설 경로, 치료 기간, 본 발명의 특정한 추출물 또는 추출물의 조합과 병용된 추가의 치료제 등 의료계에 널리 알려진 인자를 비롯한 다양한 인자에 따른다.
- <122> 본 발명의 추출물 또는 추출물의 조합 또는 추출물과 다른 치료제의 조합의 작용 메카니즘은 (1) 항산화 경로, (2) β A의 응집 방지, β A에 직접 결합하거나 상호작용하여 그 구조 배열을 변경하고 비독성이 되게 함으로써 항- β A 원섬유 형성, (3) 세포 상의 리셉터 부위에 결합함으로써 β A 손상으로부터 보호되도록 세포 기능을 변경하는 것을 수반하는 것으로 보인다.
- <123> 본 발명은 하기 실시예에 비추어 더 잘 이해될 것이며, 이는 본 발명의 실시를 예시하려는 것이지, 본 발명의 범주를 어떠한 식으로든 한정하려는 것은 아니다.

실시예

- <124> **β A 손상으로부터 세포를 보호하는 쿠르쿠마 룡가(Zingiberaceae)로부터의 추출물 제조**
- <125> 간단히, 다진 심황을 90% 메탄올로 밤새도록 추출하고(2x), 용매를 35°C에서 진공 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르/물, 클로로포름/물 및 에틸 아세테이트/물에 연속해서 분배하였다. 추출물 제조 방법으로서, 다양한 유형의 크로마토그래피 기술을 포함시켜 추출물의 효능을 더 개선시킬 수 있다. 이는 기체-액체 크로마토그래피, 액체-액체 크로마토그래피, 초임계 액체 크로마토그래피 및 정상 또는역상 고정상을 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 포함한다. 용매 또는 용리액을 35°C에서 진공 제거한 후, 각각의 분배액으로부터의 잔류물은 후술되는 MTT 어세이를 사용하여 β A 손상에 대한 신경세포 보호에 대하여 스크리닝하였다.
- <126> **β A 손상으로부터 세포를 보호하는 징기버 오피시날레(Zingiberaceae)로부터의 추출물 제조**
- <127> 간단히, 다진 생강을 90% 메탄올로 밤새도록 추출하고(2x), 용매를 35°C에서 진공 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르/물, 클로로포름/물 및 에틸 아세테이트/물에 연속해서 분배하였다. 추출물 제조 방법으로서, 다양한 유형의 크로마토그래피 기술을 포함시켜 추출물의 효능을 더 개선시킬 수 있다. 이는 기체-액체 크로마토그래피, 액체-액체 크로마토그래피, 초임계 액체 크로마토그래피 및 정상 또는역상 고정상을 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 포함한다. 용매 또는 용리액을 35°C에서 진공 제거한 후, 각각의 분배액으로부터의 잔류물은 후술되는 MTT 어세이를 사용하여 β A 손상에 대한 신경세포 보호에 대하여 스크리닝하였다.
- <128> **β A 손상으로부터 세포를 보호하는 징코 빌로바로부터의 추출물 제조**
- <129> 간단히, 다진 징코 빌로바를 90% 메탄올로 밤새도록 추출하고(2x), 용매를 35°C에서 진공 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르/물, 클로로포름/물 및 에틸 아세테이트/물에 연속해서 분배하였다. 추출물 제조 방법으로서, 다양한 유형의 크로마토그래피 기술을 포함시켜 추출물의 효능을 더 개선시킬 수 있다. 이는 기체-액체 크로마토그래피, 액체-액체 크로마토그래피, 초임계 액체 크로마토그래피 및 정상 또는역상 고정상을 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 포함한다. 용매 또는 용리액을 35°C에서 진공 제거한 후, 각각의 분배액으로부터의 잔류물은 후술되는 MTT 어세이를 사용하여 β A 손상에 대한 신경세포 보호에 대하여 스크리닝하였다.
- <130> **β A 손상으로부터 세포를 보호하는 살비아 오피시날리스(Lamiaceae)로부터의 추출물 제조**
- <131> 간단히, 다진 세이지를 90% 메탄올로 밤새도록 추출하고(2x), 용매를 35°C에서 진공 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르/물, 클로로포름/물 및 에틸 아세테이트/물에 연속해서 분배하였다. 추출물 제조 방법으로서, 다양한 유형의 크로마토그래피 기술을 포함시켜 추출물의 효능을 더 개선시킬 수 있다. 이는 기체-액체 크로마토그래피,

액체-액체 크로마토그래피, 초임계 액체 크로마토그래피 및 정상 또는역상 고정상을 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 포함한다. 용매 또는 용리액을 35℃에서 진공 제거한 후, 각각의 분배액으로부터의 잔류물은 후술되는 MTT 어세이를 사용하여 βA 손상에 대한 신경세포 보호에 대하여 스크리닝하였다.

<132> βA 손상으로부터 세포를 보호하는 로즈마리누스(Labiatae)로부터의 추출물 제조

<133> 간단히, 다진 로즈마리를 90% 메탄올로 밤새도록 추출하고(2x), 용매를 35℃에서 진공 제거하였다. 잔류물을 석유 에테르/물, 클로로포름/물 및 에틸 아세테이트/물에 연속해서 분배하였다. 추출물 제조 방법으로서, 다양한 유형의 크로마토그래피 기술을 포함시켜 추출물의 효능을 더 개선시킬 수 있다. 이는 기체-액체 크로마토그래피, 액체-액체 크로마토그래피, 초임계 액체 크로마토그래피 및 정상 또는역상 β 고정상을 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 포함한다. 용매 또는 용리액을 35℃에서 진공 제거한 후, 각각의 분배액으로부터의 잔류물은 후술되는 MTT 어세이를 사용하여 βA 손상에 대한 신경세포 보호에 대하여 스크리닝하였다.

<134> 상이한 조합 및 비율을 이용한 추출물의 제조

<135> 간단히, 각각의 식물의 추출물을 일정한 소정량(중량/중량)으로 혼합하고, 약학적으로 허용 가능한 용매에 재용해시켰으며, 용매를 생검 전에 진공 제거하였다.

<136> βA 손상으로부터의 세포 보호의 스크리닝

<137> 추출물 또는 추출물의 조합에 의한 신경세포 보호는, βA(25-35 및 1-42 둘 다) 처리된 세포, 본 발명에 따른 추출물 또는 추출물의 조합을 더 포함하는 βA(25-35 및 1-42 둘 다) 처리된 세포 및 DMSO 콘트롤의 세포 생활성 차이를 관찰함으로써 결정하였다.

<138> βA 손상 정도는 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT) 반응 어세이에 의해 측정하였다. 문헌(Kim et al., *Neurosci Lett* 303, 57 (2001), Park et al., *J Nat Prod* 65, 1227 (2002) and Kim et al., *Plant Medica* 68, 375 (2002)) 참조. 세포 성장 또는 세포 사멸의 검출은 MTT를 착색된 산물인 MTT 포르마잔으로의 전환을 관찰함으로써 결정할 수 있으며, 그 농도는 550 nm에서 비색계에 의해 측정할 수 있다. 문헌(Kim et al., *Neurosci Lett* 303, 57 (2001)) 참조.

<139> 추출물 또는 추출물의 조합의 βA 손상으로부터 PC12 세포를 보호하는 능력은 공개된 절차에 따라 조사하였다. 문헌(Kim et al., *Neurosci Lett* 303, 57 (2001), Park et al., *J Nat Prod* 65, 1227 (2002) and Kim et al., *Plant Medica* 68, 375 (2002)) 참조. 생검을 위하여, 기하급수적으로 성장하는 세포(2,000 세포/ml) 90 μl를 96 웰 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 βA(1-42)(2.0 μg/ml, 원액(디메틸 술폭시드(DMSO) 중의 1.0 mg/ml)으로부터 제조함) 및 다양한 농도(50, 10, 2, 0.4 및 0.08 μg/ml)로 24 시간 동안 항온 처리하였다. 최종 DMSO 농도는 1% 미만이었다. 추출물 또는 추출물의 조합의 βA(1-42) 손상으로부터 PC12 세포를 보호하는 능력은 테스트 추출물 또는 테스트 추출물의 조합의 부제 하에 1% DMSO만을 이용한 세포 처리와, 1.0 μg/ml βA(1-42) 및 1% DMSO를 이용한 세포 처리에 관하여 MTT를 감소시키는 세포의 능력을 측정함으로써 결정하였다. MTT 용액(25 μl/웰, 1 mg/ml 원액) 중 1 시간 동안 37℃에서 세포를 항온 처리한 후, 100 μl 용해 완충액(50% 수성 디메틸포름아미드(DMF) 및 20% 나트륨 도데실 술페이트(SDS), pH 4.7)을 가하고, 37℃에서 밤새도록 항온 처리하였다. 생성된 용액의 광학 밀도는 마이크로플레이트 리더를 사용하여 550 nm에서 비색계로 측정하였다. 투여량 의존 곡선을 준비하고, 결과를 ED₅₀(μg/ml)로 나타내었다(표 1). 쿠르쿠민 및 (±)-α-토코페롤(비타민 E)을 기준 화합물로 사용하였다. βA(25-35)를 사용한 생검을 유사하게 수행하였다. 추출물 또는 추출물의 조합의 βA 손상으로부터 IMR32 및 HUVEC 세포를 보호하는 능력도 유사하게 조사하였다.

<140> PC12 세포를 ATCC(American Type Culture Collection, 미국 메릴랜드주 록빌 소재)으로부터 입수하였다. 세포를 폴리스티렌 코팅된 Corning 조직 배양 플레이트(코닝, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재) 상에서 일상적으로 배양하였다. 배양 배지 및 보충 배지는 라이프 테크놀로지스(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)로부터 입수하였다. 세포를 고 글루코스 둘베코 변성 이글 배지, 10% 말 혈청, 5% 태아 소 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 중에서 유지시켰다. 문헌(Kim et al., *Neurosci Lett* 303, 57 (2001), Park et al., *J Nat Prod* 65, 1227 (2002) and Kim et al., *Plant Medica* 68, 375 (2002)) 참조. IMR32 사람 신경모세포종 세포는 ATCC(American Type Culture Collection)로부터 입수하였다. 정상 사람 배꼽 정맥 내피(HUVEC) 세포는 폴리스티렌 코팅된 Corning 조직 배양 플레이트(코닝, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재) 상에서 일상적으로 배양하였다. IMR32 세포를 고 글루코스 둘베코 변성 이글 배지(DMEM), 10% 말 혈청, 5% 태아 소 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 중에서 성장시켰다. HUVEC 세포를 EGM-2 Bullet Kit(클론텍스, 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)에서 성장시켰다. βA(25-35)를 사용한 생검을 위하여, 100 μl의 기하급수적으로 성장하는 IMR32 및 HUVEC 세포(각각 2,000 및 500 세포/

ml)를 96 웰 조직 배양 플레이트에 플레이팅하였다. ml당 상이한 수의 세포를 실험에 사용하였는데, 그 이유는 IMR32 세포와 PC12 세포에 대한 HUVEC 세포의 세포 크기 차이때문이었다. β A(25-35)와 β A(1-42) 모두 바켄 캘리포니아(미국 캘리포니아주 토랜스 소재)로부터 구입하였다. MTT 및 기타 화학약품은 시그마/알드리치(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 구입하였다.

<141> ED₅₀ 값은 MTT 감소 분석으로부터의 결과를 반영하며, 1% DMSO 단독 처치와 β A(25-35)(1.0 μ g/ml) 및 1% DMSO 처치 간의 중간점인 50% 세포 생활성을 달성하는 데 요구되는 샘플 농도를 나타낸다. MTT 감소 분석에 의해 측정된 바와 같이 β A 단독 처치된 웰의 값 이하의 값을 제공하는 샘플은 세포독성이거나 소정의 활성이 없는 것으로 고려하였으며, "독성"이라고 표시하였다.

<142> 단일 추출물에 비한 추출물 조합의 이점

<143> 추출물의 조합(중량/중량)은 단일 추출물에 비하여 β A 손상으로부터 세포를 보호하는 현저한 상승작용 효과를 나타낸 것으로 결과가 나타났다(표 1 참조).

표 1

<144>

추출물 또는 추출물의 조합에 의한 β A 손상에 대한 세포 보호						
추출물 (비율)	PC12		IMR32		HUVEC	
	ED ₅₀ (μ g/ml)					
	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)
T	13.7	14.3	12.4	15.2	17.7	16.2
G	13.9	12.2	14.5	15.7	14.2	12.8
Gk	14.6	13.3	15.2	14.6	15.5	16.7
S	15.8	17.2	13.3	14.7	17.8	16.6
R	14.8	15.5	18.2	17.3	18.6	16.4
T/G(50/50)	11.4	9.8	10.6	9.5	11.1	11.7
T/Gk(50/50)	10.2	11.1	9.8	12.9	10.4	9.7
G/Gk(50/50)	9.5	9.4	10.6	11.1	9.9	10.2
T/G/Gk (33/33/33)	4.4	5.2	5.1	4.9	5.2	4.8
T/G/S (33/33/33)	5.6	5.9	6.4	6.5	5.8	6.9
T/G/S/R (33/32/16/16)	4.8	5.7	5.5	5.3	4.6	5.3
쿠르쿠민	6.7	7.1	7.4	6.3	6.2	6.8
α -토코페롤	>50	>50	>50	>50	>50	>50
T는 심황 추출물을 나타내고; G는 생강 추출물을 나타내며; Gk는 은행 추출물을 나타내고; S는 세이지 추출물을 나타내며; R은 로즈마리 추출물을 나타내고; ED ₅₀ 은 1% DMSO 단독 처치와 β A 및 1% DMSO 처치 간의 중간점인 50% 세포 생활성을 달성하는 데 요구되는 샘플 농도를 나타낸다. 주: 테스트는 세 번 상이한 날에 수행하였다. 데이터는 9회 측정치로부터의 평균 \pm SEM이다. P < 0.05 (스튜던트 t 테스트)						

표 2

<145>

식물로부터의 대표적인 화합물 및 그 화합물의 조합에 의한 β A 손상에 대한 세포 보호

화합물 (비율)	PC12		IMR32		HUVEC	
	ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)
6-쇼가올[6S]	5.4	5.7	6.3	6.1	5.9	5.5
ALC	>50	>50	>50	>50	>50	>50
Gk	14.6	13.3	15.2	14.6	15.5	16.7
쿠르쿠민[Cur]	6.7	7.1	7.4	6.3	6.2	6.8
6S/Cur(50/50)	3.9	3.8	4.1	4.4	3.7	4.0
6S/Cur/ALC (33/33/33)	3.9	3.6	3.8	4.3	3.6	3.7
6S/Cur/Gk (33/33/33)	3.1	3.2	3.1	3.3	3.2	3.2
6S/Cur/S (33/33/33)	4.1	2.8	3.6	3.8	2.8	3.6
6S/Cur/R (33/33/33)	2.6	2.8	3.2	3.4	3.1	3.9
α -토코페롤	>50	>50	>50	>50	>50	>50

6S는 6-쇼가올을 나타낸다.
 Cur은 쿠르쿠민을 나타낸다.
 ALC는 아세틸-L-카르니틴을 나타낸다.
 Gk는 은행 추출물을 나타낸다.
 S는 세이지 추출물을 나타낸다.
 R은 로즈마리 추출물을 나타낸다.
 ED₅₀은 1% DMSO 단독 처치와 β A 및 1% DMSO 처치 간의 중간점인 50% 세포 생활성을 달성하는 데 요구되는 샘플 농도를 나타낸다.
 주: 테스트는 세 번 상이한 날에 수행하였다.

표 3

<146>

식물로부터의 대표적인 화합물 및 그 화합물의 조합에 의한 β A 손상에 대한 세포 보호						
화합물 (비율)	PC12		IMR32		HUVEC	
	ED ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)	β A(25-35)	β A(1-42)
RS-7	2.3	3.1	2.9	3.4	3.2	3.5
RS-8	11.6	13.3	15.2	14.6	15.5	16.7
RS-9	33.2	35.4	38.3	35.5	31.0	34.2
6-쇼가올[6S]	5.4	5.7	6.3	6.1	5.9	5.5
쿠르쿠민[Cur]	6.7	7.1	7.4	6.3	6.2	6.8
6S/Cur/RS-7 (33/33/33)	2.8	1.9	2.4	2.7	2.9	2.6
6S/Cur/RS-8 (33/33/33)	5.6	4.3	4.7	5.1	4.7	3.8
6S/Cur/R (33/33/33)	2.6	2.8	3.2	3.4	3.1	3.9
α -토코페롤	>50	>50	>50	>50	>50	>50

6S는 6-쇼가올을 나타낸다.
 Cur은 쿠르쿠민을 나타낸다.
 RS-7은 세이지 및 로즈마리로부터의 화합물(VII)을 나타낸다.
 RS-8은 세이지 및 로즈마리로부터의 화합물(VIII)을 나타낸다.
 RS-9는 세이지 및 로즈마리로부터의 화합물(XI)을 나타낸다.
 S는 세이지 추출물을 나타낸다.
 R은 로즈마리 추출물을 나타낸다.
 ED₅₀은 1% DMSO 단독 처치와 βA 및 1% DMSO 처치 간의 중간점인 50% 세포 생활성을 달성하는 데 요구되는 샘플 농도를 나타낸다.

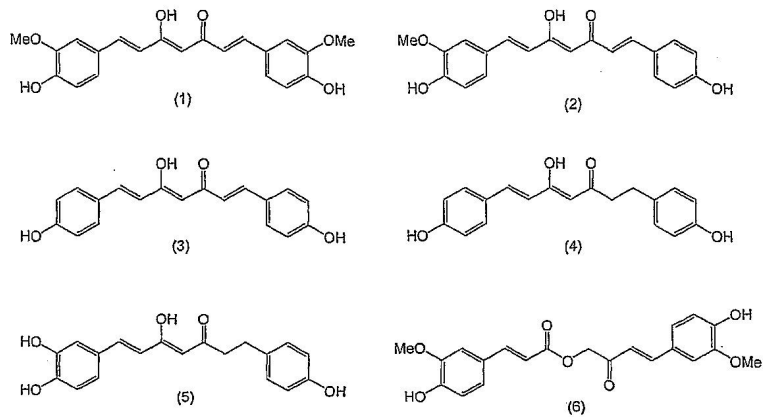
주: 테스트는 세 번 상이한 날에 수행하였다.

<147>

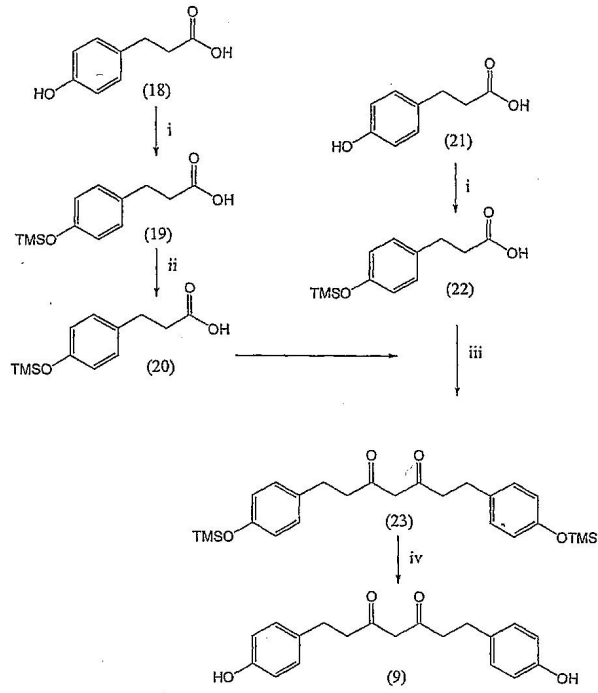
본 발명의 실시에서 현재 바람직한 구체예의 고찰시 당업자에게 수많은 변형과 수정이 일어날 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 범주에 있어야 하는 유일한 제한은 첨부된 청구의 범위에서 명백한 것들이다.

도면

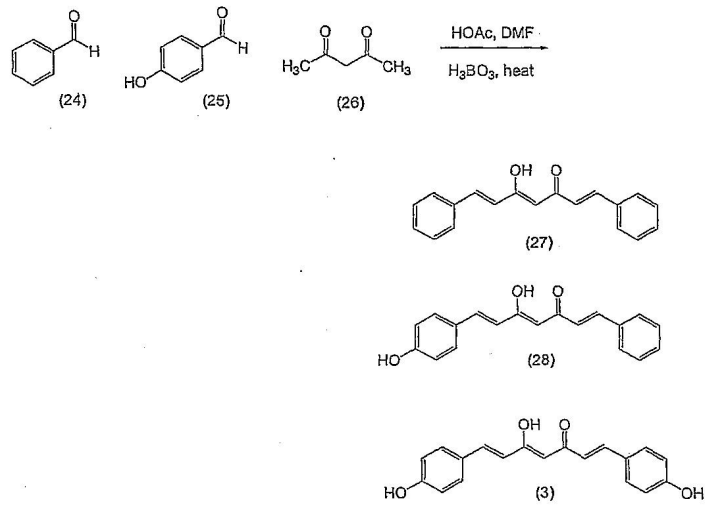
도면1



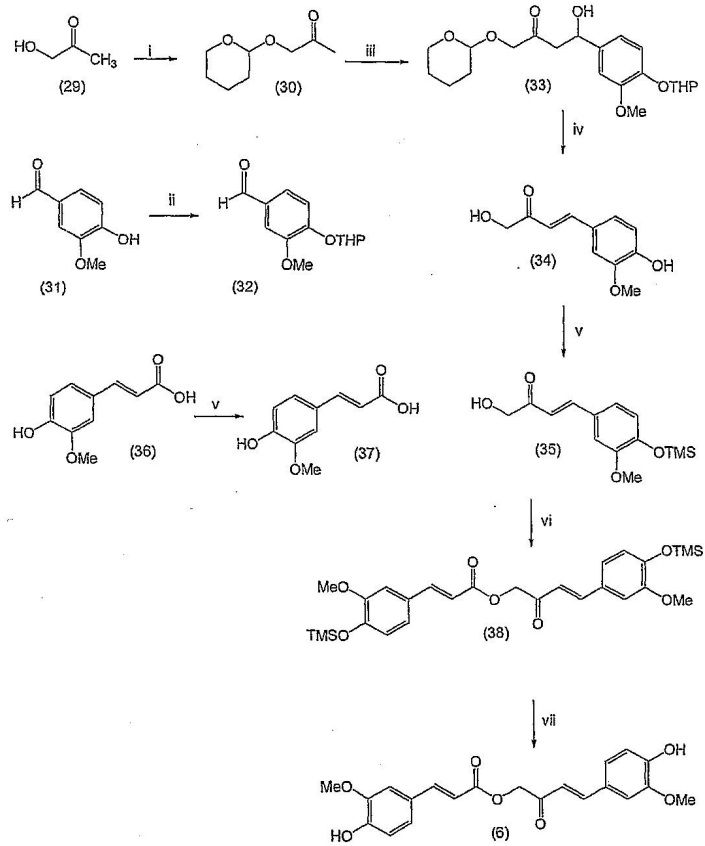
도면2



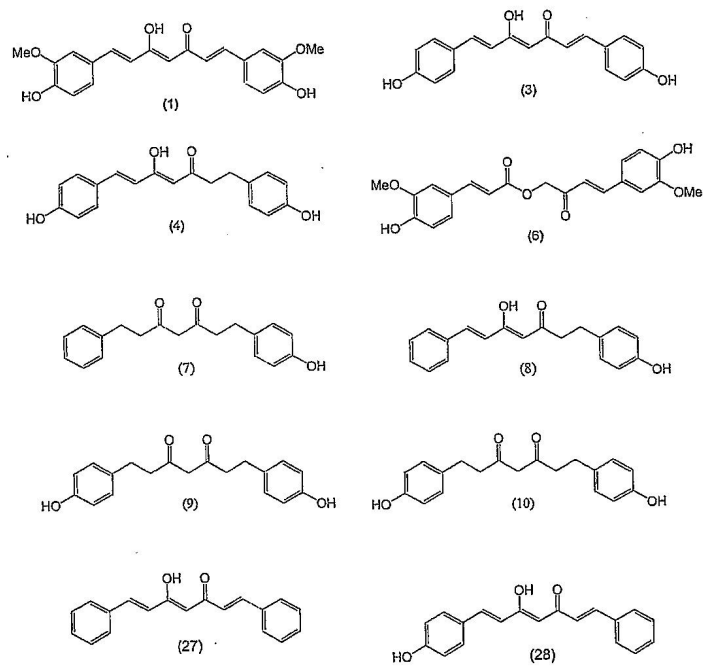
도면3



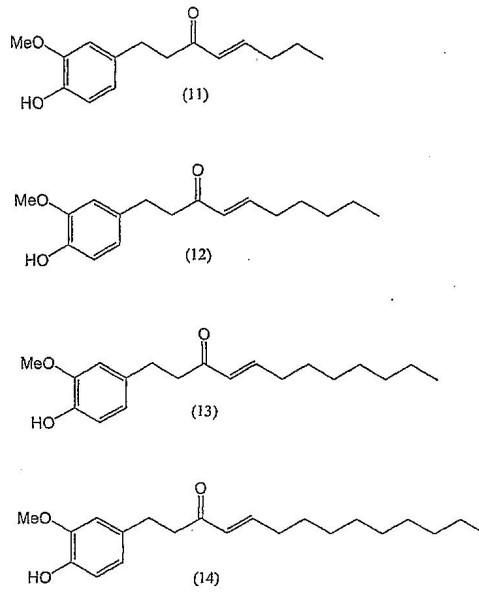
도면4



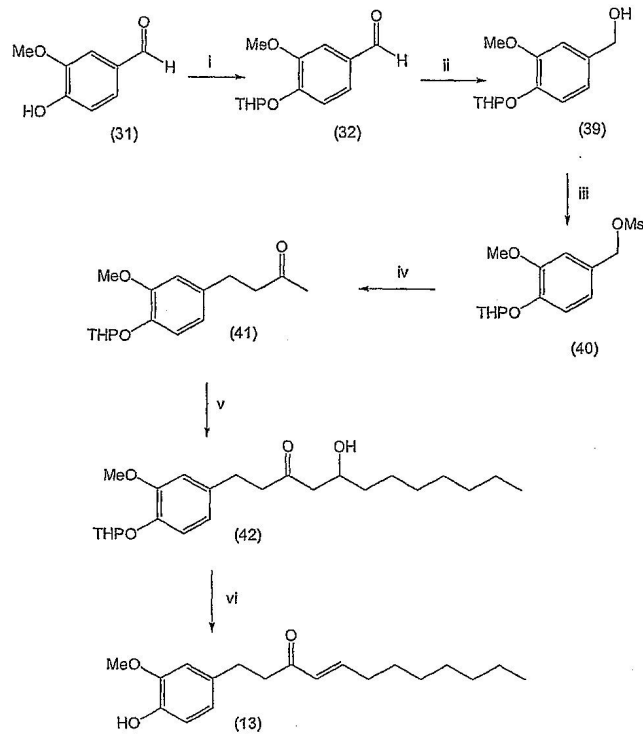
도면5



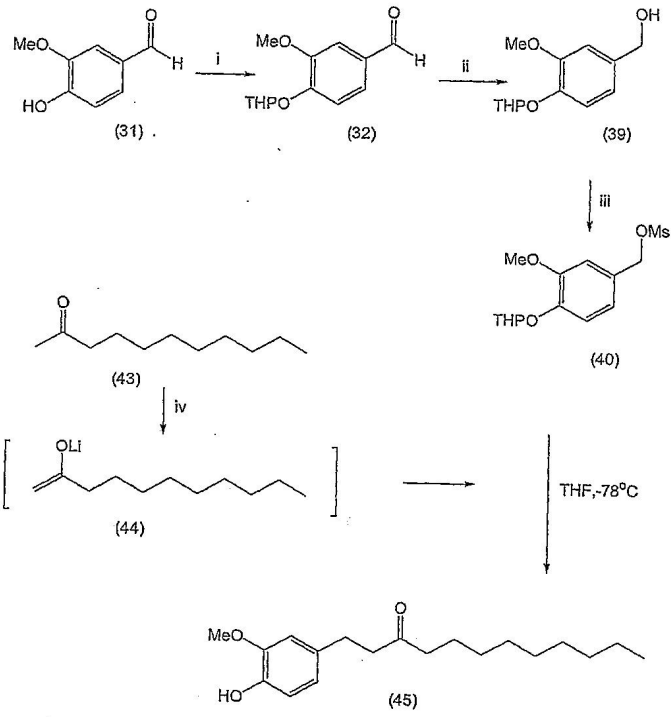
도면6



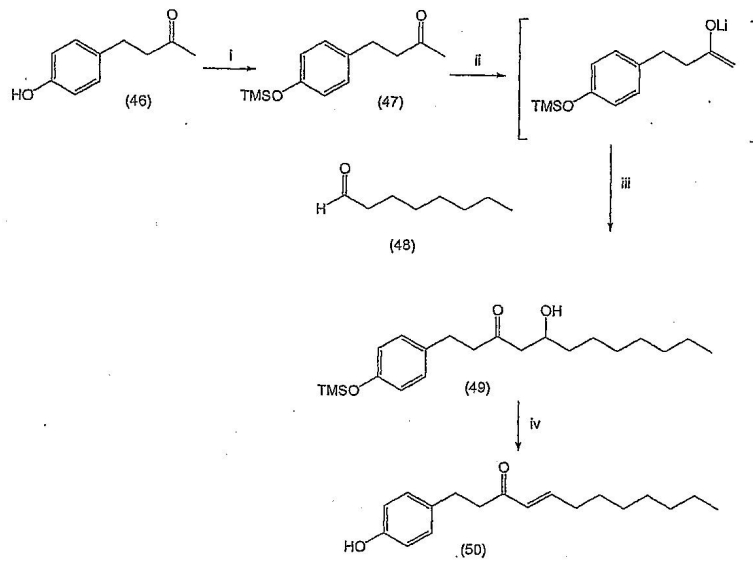
도면7



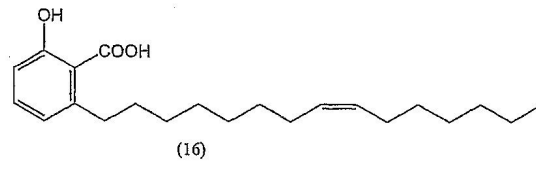
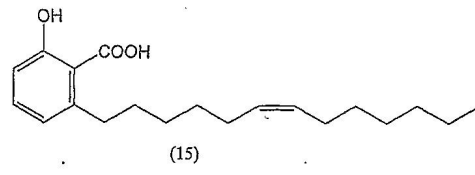
도면8



도면9



도면10



도면11

