(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 311/80
A61K 31/35

(45) 공고일자 2001년05월02일
(11) 등록번호 10-0289202
(24) 등록일자 2001년02월16일

(21) 출원번호	10-1995-0700133	(65) 공개번호	특1995-0702549
(22) 출원일자	1995년01월13일	(43) 공개일자	1995년07월29일
번역문제출일자	1995년01월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/06580	(87) 국제공개번호	WO 94/01429
(86) 국제출원일자	1993년07월13일	(87) 국제공개일자	1994년01월20일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 덴마크 모나코 국내특허 : 오스트레일리아 일본 대한민국		
(30) 우선권주장	913,096 1992년07월14일 미국(US)		

(73) 특허권자 버스타인 섬너,에이치.
미합중국 매사추세츠 01701 프래밍톤 나이트로드 6
(72) 발명자 버스타인 섬너 에이치.
미합중국 매사추세츠 01701 프래밍톤 나이트 로드 6
메크호울람 라파엘
이스라엘 예루살렘 92 581, 트체르니코브스키 스트리트 12
(74) 대리인 강명구

심사관 : 이태영

(54) (3R,4R)-델타6-테트라하이드로카나비놀-7-오인산

요약

Δ^6-THC-7-오인산의 비 정신 활성유도체는 무통과 항 염증성 특징을 가진다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

(3R,4R)-Δ^6-테트라하이드로카나비놀-7-오인산

[도면의 간단한 설명]

제1도는 Δ^6-THC-7-오인산 유도체의 합성과정도이고,

제2도는 아라키돈산 유도된 발육종에 조성물 3a로 선치료에 대한 시간에 따른 효과를 나타낸다. 시간은 아라키돈산의 주사(1.0㎎/발)의 조성물 3a(0.05㎎/㎏)의 경구투여 사이의 시간간격이다. ANOVA에 의해 *95% 의미를 가진다. N은 집단당 5마리 쥐가 된다.

제3도는 조성물 3a에 의해 쥐의 복막세포에서 프로스타글란딘 E_2 합성의 저해도이다. 세포는 Burstein et al. J. Pharmacol. Exper. Ther, 251:531-5(1989) 방법에 의해 준비되고, 30분간 칼슘 이온포어(1.0ug/㎖)에 노출시켜 자극한다. 배지를 Burstein et al. Biochem. Pharmacol. 35:2553-2558 (1986)에 보고된 방사능 면역검사에 의해 PGE_2 분석한다. 값은 4회 반복의 평균값 ±S.E가 된다.

[발명의 상세한 설명]

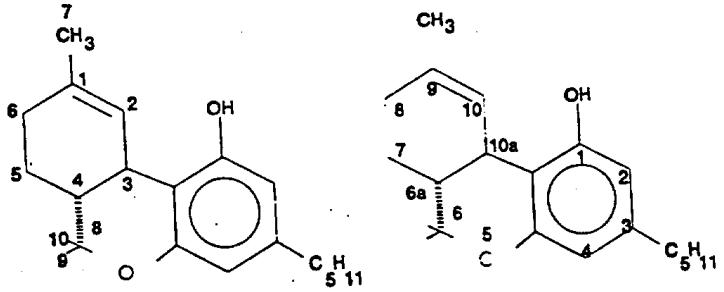
[1. 개요]

본 발명은 NIDA에서 수여하는 인증번호 DA02052와 DA06481하에 정부지원하에 실행되었다. 정부가 이 발명에 대한 특정권한을 가진다.

본 발명은 테트라하이드로 카나비놀의 비-정신활성 유도체에 관계하며, 이는 항염증성, 무통제와 백혈구 세포 항흡착활성을 나타낸다. 본 발명은 (3R,4R)-Δ^6-테트라하이드로카나비놀-7-오인산(이하 (3R,4R)-Δ^6-THC-7-오인산이라 칭함)의 신규의 유도체와 (3R,4R)-Δ^6-THC-7 오인산 유도체를 포함하는 제약학적 조성물도 포함한다. 본 발명은 통증치료와 조직염증의 치료제로써 신규한 유도체와 제약학적 조성물의 사용도 포함한다.

[2. 발명의 배경]

하기 구조식 I (선택적으로 번호부여 시스템)으로 나타나는 Δ^1-테트라하이드로키나비놀 [THC]는 마리화나의 주요 정신 활성성분이다.



Δ^1-THC = Δ^9-THC

Formula I

기분전환 효과에 추가하여 THC는 또다른 활성을 나타내는 것으로 보고되는데 이중일부가 치료요법적 가치를 가진다. THC의 잠재적인 요법적 가치는 관련 조성물의 연구를 유도하고, 이는 정신활성 효과없이 잠재적인 의료적 가치의 활성을 유지한다.

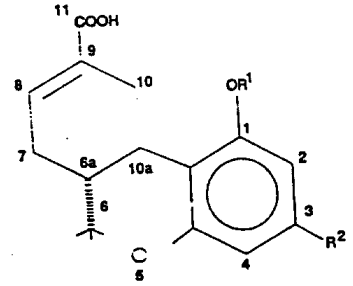
Δ^6 -테트라하이드로카나비놀 [(3R,4R) 6a,7,10,10a-테트라하이드로-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6H-디벤조[b,d]피란-1-올](이하 Δ^6-THC라 칭함)(구조식 II)을 사용한 기초작업에서 이 조성물의 유도체가 임상적인 유용성이 있음이 입증되었다. Δ^6-THC[Δ^6-THC-7-오인산)의 7-카르복시 유도체는 정신활성이 없고, 내생혈소판 활성인자에 대해 강력한 길항제이고 따라서 천식, 전신과민증, 폐혈증쇼크와 같은 PAF 유도성 질환의 치료에 유용하다 (미국특허 4,973,603), 또 다른 유도체인 (3S,4S)-7-하이드록시-Δ^6-THC-1,1-디메틸헵틸은 무통활성과 제토제 활성을 가지는 것으로 보고된다(미국특허 4,876,276).

[3. 발명의 요약]

본 발명은 강력한 무통제와 항염증제이고 백혈구세포 항흡착활성을 가지는 Δ^6-THC-7-오인산의 비-정신활성 유도체에 관계한다. 본 발명은 통증과 조직염증 치료 특히 류마티스 관절염과 같은 장기질환의 치료제로써 이들 유도체의 사용에 관계한다.

[5. 발명의 상세한 설명]

본 발명은 구조식 II로 나타낸 (3R,4R)-Δ^6-테트라하이드로카나비놀-7-오인산 유도체에 관계한다.



Formula II

이때 R^1은 수소원자, $-COCH_3$ 또는 $-COCH_2CH_3$; R^2는 직쇄 또는 분지쇄 C_5-C_{12}알킬로 단부에 방향족 고리를 가지고, $-(CH_2)_m-O-R^3$에서 m은 0 내지 7의 정수, R^3은 탄소원자가 1 내지 12 탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 가지고, 단부에 방향족 고리를 가지며; $CH-(CH_3)-(CH_2)_n-O-R^4$기에서 n은 1 내지 7의 정수이고, R^4는 탄소원자가 1-12개있는 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 단부에 방향족 고리를 가진다.

본 발명에 따른 용도에 적합한 조성물은 R^1이 수소, R^2가 1,1-디메틸헵틸 [도면 1의 조성물 3a]일때와 R^2이 $-COCH_3$이고 R^2가 1,1-디메틸헵틸 [제1도의 조성물 3c]일때 수득된다.

[5.1. 유도체의 제조]

구조식 II의 조성물은 제1도에 나타낸 합성과정에 따라 제조한다.

일반적으로, 용융점은 토마스-후버-유니-멜트 기구로 모세관에서 취한다. JASCO A-200 분광광도계에서 적외선 스펙트럼을 기록한다. 회전은 클로로포름에서 페르킨-엘머 모델 141 편광계에서 결정한다. 색층분석 분리는 실리카겔(Woelm TSC Silica, for dry chromatography, activity III/30㎜, No. 04530)에서 실시하고 고해상 질량광도계(HRMS)는 바리안 711 기구로 실행한다.

[5.1.1. 조성물 4a의 합성]

일반적으로, 이와 같은 에스테르화 반응은 Corey와 Venkateswarlu 과정에 따른다(Corey EJ and Venkateswarlu A. "Protection of Hydroxyl Groups as Tert-Butyldimethylsilyl Derivatives." J. Am. Chem. Soc. 94:6190 (1972). 조성물 1b (2.9g, 6.17mmol) $[\alpha]_D^{}$ 1152.6° (c 17.2m/mL, CHCl3)는 Mechoulam et al (Mechoulam R. et al. "Synthesis of the Individual, Pharmacologically Distinct, Enantiomers of a Tetrahydrocannabinol Derivative." Tetrahydron:Asymmetry 1:315 (1990)에 따라 제조되고 건조 DMF (6ml)에 용해시킨다. 디메틸-터트-부틸실릴 클로라이드(1.85g, 12.27mmol)과 이미다졸(1.67g, 24.6mmol)을 첨가하고, 물(30mL)를 첨가하고, 혼합물은 에테르로 추출한다. 건조된 에테르층을 기화시킨후에 오일(4b, 3.6g)이 수득된다:

$[\alpha]_D$ 153° (c 24.45 mg/mL, $CHCl_3$); IR λ_{max} (neat) 1725 cm^{-1}, 자유 애가는 없음 ; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.28 (1 H, br d, J = 16 Hz, C-2 eq H), 4.46 (2 H, s, C-7 H), 5.70 (1 H, m, C-6 H), 6.38 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 6.42 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom)

이 오일 (조성물 4b)는 더 이상의 정제없이 다음 단계에 사용된다.

건조에테르(50mL)에 조성물 4b(3.2g, 5.5mmol)용액은 건조에테르(60mL)에 리튬 알루미늄 하이드리드(870mg)에 질소 대기하에 첨가한다. 생성된 혼합물은 1.5시간동안 재환류하에 가열시킨다. 표준 작업후에 (맑은 상층액이 형성될때까지 황산 마그네슘 포화용액을 에틸아세테이트에 서서히 첨가한다), 에테르층은 건조시키고, 기화시켜 오일(3.2g)을 수득한다. 오일은 용출액으로 에테르-페트롤륨 에테르(6:4)를 사용하여 실리카겔컬럼(100g)에 크로마토그래피하여 알코올 4a(8g, 67%)를 얻는다:

$[\alpha]_D$ -175° (c 7.6 mg/Ml, $CHCl_3$); IR λ_{max} (neat) 3320 cm^{-1} (OH band), 카보닐 밴드 없음 ; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.38 (1 H, br d, J = 16 Hz, C-2 eq H), 4.02 (2 H, s, C-7 H), 5.72 (1 H, br d, J = 16 Hz, C-2 eq H), 4.02 (2 H, s, C-7 H), 5.72 (1 H, br d, C-6 H), 6.36, 6.42 (2 H, s, arom)

[5.1.2. 조성물 5b의 합성]

Corey와 Samuelsson(Corey EJ and Samuelsson B. "One Step Conversion of Primary Alcohols in the Carbohydrate Series to the Corresponding Carboxylic-Tert-Butyl Esters. "J. Org. Chem. 49:4735 (1984)의 과정다음에 건조 피리딘(2.3ml)과 산화크롬(1.44g, 14.4mmol)을 메틸렌 클로라이드-DMF(4:1)(36ml)용액에 첨가하였다. 혼합물은 15분간 교반시킨다. 메틸렌 클로라이드-DMF(4:1)(7.2ml)에 1차 알릴하이드록시 조성물 4a(1.8g, 3.6mmol)을 첨가하고 반응혼합물은 1시간동안 실온에서 교반시킨다. 에탄올(1.8ml)을 첨가하고, 혼합물은 추가 10분 더 교반시키고 에틸아세테이트(180ml)로 희석시킨다. 생성혼합물은 상층에는 무수 황산나트륨층이 있는 실리카(3㎝)로 채워진 소결유리 펀넬을 통과시켜 여과시키고, 에틸아세테이트로 용출시킨다(Ca 600ml). 에틸 아세테이트 여과물은 희석된 염산(1N)로 세척한후 중탄산나트륨과 물로 세척한다. 건조된 유기용매를 기화시킨후에 반고형 조성물(5b, 1.7g, 95%)를 수득한다. 펜탄에서 결정화하여 알데히드 5b를 얻는다:

mp 80-81 °C; $[\alpha]_D$ -268° (c 6.82 mg/mL, $CHCl_3$); IR λ_{max} 1690 cm^{-1} (neat); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.82 (1 H, br d, J = 15 Hz, C-2 eq H), 6.38 and 6.42 (2 H, s, arom), 6.80 (1 H, m, C-6 H), 9.50 (1 H, s, C-7 H). Anal. ($C_{31}H_{50}O_3Si$) C, H

[5.1.3. (3R,4R)-Δ^6-THC-DMH-7-오인산(3a)의 합성]

Pellegata et al. (Pellegata R et al. "An Improved Procedure for the Synthesis of Oleuropeic Acid." Synth. Commun. 15:165 (1985) 과정 다음에 염화나트륨(488㎎, 1mmol), 2-메틸-2-부텐 (2,24ml), 포화된 수용성 포타슘 디하이드로겐 포스페이트 (1.34ml)과 터트-부틸 알코올(22ml) 혼합물에 교반시키면서 적하시킨다. 반응혼합물은 5시간동안 실온에서 교반시킨다. 물(20ml)을 첨가하고 혼합물은 건조된 에틸아세테이트로 수차례 추출하고 산을 얻기위해 기화시키고, 오일로써 산 3b를 얻기위해 실리카겔 컬럼(10g, 10% 에테르-페르롤륨 에테르로 용출)에서 정제시킨다:

$[\alpha]_D$ -218° (c 13.7 mg/mL, $CHCl_3$); IR λ_{max} 1680 cm^{-1} 넓은 밴드 2800-3600 cm^{-1} region; ^1H NMR δ 3.75 (1 H, br d, J = 18 Hz, C-2 eq H), 6.23 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 6.27 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 7.00 (1 H, br d, C-6 H)

테트라부틸암모니움 플로라이드(THF 1.0M 용액으로부터 0.6mmol, Aldrich)를 산 3b (280㎎, 0.54mmol) THF 냉용액에 질소하에서 주입식으로 첨가시킨다. 생성된 용액은 15분간 0℃에서 교반시킨다. 물을 첨가하고, 혼합물은 에테르로 수회 추출한다. 에테르층을 건조시키고, 생성물을 얻기위해 기화시킨다. 생성물은 용출액으로 에테르-페트롤륨 에테르(1:1)로 실리카겔 컬럼으로 정제한다. 따라서 수득된 고형은 아세토니트릴에서 결정화되어 산 3a를 얻는다:

mp 112-114 °C (sintering); $[\alpha]_D$ -275° (c 3.8 mg/mL, $CHCl_3$); IR λ_{max} (Nujol) 1680 cm^{-1} 넓은 밴드 3100-3600 cm^{-1} region; ^1H NMR δ 3.82 (1 H, br d, J = 18 Hz, C-2 eq H), 6.22 (1 H, d, J = 18 Hz, C-2 eq H), 6.22 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 6.38 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 7.16 (1 H, m, C-6, H); m/z 400(M); HRMS calculated for $C_{25}H_{36}O_4$ 400.2613, found 400.2592

[5.1.4. (3R,4R)-Δ^6-THC-DMH-7-오인산 아세테이트 (3c)의 합성]

피리딘(2ml)와 무수아세트(1ml)에 산 3a(100㎎, 0.25mmol) 용액은 실온에서 24시간 교반시킨다. 물(5ml)은 형성된 무수혼합물을 가수분해하기 위해 첨가시키고 혼합물은 2시간 교반시킨후 물과 에테르층이 분리된다. 에테르층은 (피리딘을 제거하기 위해) 희석 HCl과 물로 세척한다. 유기층은 건조시키고 기화시킨다. 순수 산물은 TLC(용출액 에테르-페트롤륨 에테르, 60:40)와 펜탄에서 결정화하여 얻을 수 있다. 아세테이트 3c, 65㎎은 120-122℃에서 용융된다:

$[\alpha]_D$ -265° (c 9.0 mg/mL, $CHCl_3$); IR λ_{max} (Nujol) 1760 cm^{-1} 넓은 밴드 3100-3600 cm^{-1} region; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (3 H, s, $OCOCH_3$), 3.38 (1 H, br d, J = 19 Hz, C-2 eq H), 6.56 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 6.68 (1 H, d, J = 1.5 Hz, arom), 7.18 (1 H, m, C-6, H); HRMS calculated for $C_{27}H_{38}O_4$ 442.2719, found 442.2691

[6. 실시예]

[6.1. 발육종의 염증 테스트]

아라키돈산의 주사에 의해 유도된 설치류에서 발바닥 육종 염증 테스트용 실험동물로 사용된다(Calhoun W. et al. "Effect of Selected Antiinflammatory Agents and Other Drugs on Zymosan, Arachidonic Acid, PAF and Carrageenan Induced Paw Edema in the Mouse." Agents Actions 21:306-309 (1987). 아라키돈산으로 유도 하기전에 비-스테로이드성 항염증제(NSAIDs)의 투여는 임상적 효과를 예측할 수 있는 약량 관련된 저해를 유도한다.

기존의 보고된 Calhoun et al., and by Burstein et al. (Burstein S. et al. "Antagonism to the Actions of PAF by a Nonpsychoactive Cannabinoid." J. Pharmacol. Exper. Ther, 251:531-535 (1989) 대체 배지로써 물이 수은으로 대체된 것으로 사용한다. 5% 에탄올 50ul 염용액에 용해된 PAF (1.0ug) 또는 아라키돈산 (1.0㎎)은 Charles River Laboratories에서 얻은 에테르 마취시킨 CD-1 암쥐 (20~25g)의 우측뒷발의 발바닥으로 피하주사한다. 우측발의 부피는 치료전 물로 대체시킬때, PAF 주사후 15분에 또는 아라키돈산 주사후 30분에 복사뼈 측부에서 측정한다. 발의 용적의 변화는 각 쥐에서 계산하고, 각 집단의 차이는 t-테스트로 결정한다.

표 1에서 보는 것과 같이, 본 발명의 조성물 3a는 아라키돈산 유도된 발육종을 감소시키는데 효과가 있고, 또한 조성물 3a는 이와 같은 육종을 감소시키는데 있어서 이의 이성질체인 조성물 6a보다 더 효과가 있었다.

[표 I. 아라키돈산 유도된 발육종의 저해도]

Edema[a] 약량 (mg/kg)[b]	3a	6a
0.005	26.3(28±4)	----
0.010	52.6*(18±6)	----
0.025	56.4*(17±4)	----
0.050	73.7*(10±4)	42.1(22±4)
0.100	97.4*(0.05±11)	65.8*(13±3)
0.250	100*(0.0±5)	52.6*(18±6)
0.500	100*(0.0±6)	47.4*(20±4)

[a] 치료 콘트롤과 비교할때 발바닥 육종의 저해도%로 나타낸다.
( )의 수는 μl 당 발부피 ± S.E가 증가됨을 나타낸 것이다.
* 95% 신뢰성 N=5 마리쥐/집단.
[b] 콘트롤쥐는 구강으로 땅콩유(50μl)를 준다.
용적증가는 = 38 ± 4μl이다.

제2도에서는 경구로 0.05㎎/㎏이 주어질경우 조성물 3a에 의해 저해도를 시간별로 나타낸 것이다. 나타낸 시간은 약물치료와 발로 1.0㎎ 아라키돈산의 주업시간 간격이다. 피크효과는 90분에 나타나나, 3시간후에도 일부 보호가 유지된다.

[표 II. PAF-유도된 발바닥 육종의 저해]

Treatment 약량 (mg/kg)[a]	0.05	0.10	0.25	0.5	1.0	20.0
3a	101*(-1.2±4)[f]	135*(-10±3)[f]	150*(-14±7)[f]	171*(-20±5)[f]	—	—
6a	44.4(10±5)[f]	38.7*(19±16)[f]	31.9*(21±2)[f]	60.1*(12±7)[f]	—	—
3c	—	39.3*(19±6)[f]	63.9*(11±3)[f]	76.0*(7.5±10)[f]	—	—
6b	—	-44.2(38±7)[f]	7.6(24±4)[f]	-7.5(28±4)[f]	—	—
1a	—	—	—	6.3(30±4)[f]	56.3(14±5)[f]	—
2a	—	—	—	-37.5(44±8)[f]	21.8(28±5)[f]	—
Δ⁸-THC-7-oic acid		—	—	—	—	50.2

[a] 치료 콘트롤과 비교할때 발바닥 육종의 저해도 %로 나타낸다.
( )의 수는 μl 당 발부피 ± S.E가 증가됨을 나타낸 것이다.
* 95% 신뢰성 N=8 마리쥐/집단.
[b] 콘트롤 쥐는 구강으로 땅콩유(50μl)를 준다.
용적증가는 c. 28±7; d. 31±3; e. 26±4; f. 22±7μl.

[6.2. 백혈구 세포 유착 테스트]

백혈구 세포는 염증반응의 주요한 공헌자이고, 다양한 기질에 유착에 의해 반응한다. Audette and Burstein (Audette CA and Burstein S. "Inhibition of Leukocyte Adhesion by the In Vivo and In Vitro Administration of Cannabinoids." Life Sci. 47:753-759 (1983) 과정에 따라 암컷 CD-1 쥐 (20-25g)에서 복막세포는 90분간 수집하고 조성물 3a 또는 매체(땅콩기름 50ul)을 경구투여한다. 각 치료집단

(N=3)에서 세포를 수득하고 동수의 세포를 6개 배양접시 웰(1.9㎠)에 나누어 넣는다. 18-20시간 배양후에 비-유착세포는 제거하고, DNA 측정에 의해 남아있는 세포단층을 정량한다. 트립판 블루 추출에 의해 세포 생존능을 측정한다.

표 III에서 볼수 있는 것과 같이, 조성물 3a는 백혈구 세포 유착을 감소시키는데 가장 효과적이다. 이 결과는 항 염증제로의 조성물 3a의 능력을 설명하는 발바닥 육종 테스트의 결과와 일치한다.

[표 III. 백혈구세포 유착에 효과]

양 (mg/kg)	1a	2a	3a	6a	Δ⁶-THC-7-oic Acid
Control	0.88±0.08 (100)	0.88±0.08 (100)	1.26±0.05 (100)	1.26±0.05 (100)	---
0.01	---	---	0.88±0.03 (70)*	1.34±0.14 (106)	---
0.05	1.12±0.12 (127)*	1.09±0.08 (124)*	1.34±0.08 (106)	1.29±0.05 (102)	---
0.10	0.94±0.11 (106)	0.44±0.03 (50)*	0.64±0.08 (54)*	1.38±0.17 (110)*	---
0.20	0.58±0.06 (66)*	---	---	---	---
0.50	0.59±0.05 (67)*	0.64±0.06 (73)*	0.87±0.08 (69)*	1.46±0.05 (116)*	---
1.00	---	0.59±0.06 (67)*	0.30±0.03 (24)*	0.70±0.12 (56)*	---
Control	---	---	---	---	0.81±0.03 (100)
20	---	---	---	---	0.67±0.02 (82.7)*
40	---	---	---	---	0.55±0.02 (67.9)*

a. 유착 세포수는 10^6 ± S.D 로 나타내고,

괄호안의 수는 콘트롤 % 로 나타내고, 95% (ANOVA),

b. 콘트롤 쥐는 경구로 50㎖ 땅콩유를 제공받다.

복부세포는 카나비노이드 경구투여후 90분에 채취.

[6.3. 무통에 대한 핫플레이트 테스트]

핫 플레이트 테스트는 54-56℃로 가열하고 이 온도에서 유지시킨 알루미늄 핫플레이트에 쥐를 두고 앞발로 긁는 점프하는 쥐의 반응시간에 기초한 무통활성을 측정하는 방법이다(Kitchen I and Green PG. "Differential Effects of DFP Poisoning and Its Treatment on Opioid Antinociception in the Mouse." Life Sci. 33:669-672(1983).

알루미늄 면은 금속에 통로를 통하여 물을 순환시킴으로써 55±1℃로 유지시킨다. 깨끗한 플라스틱 실린더(직경 18㎝, 높이 26㎝)를 도망을 치지 못하도록 면에 둔다. 종결점은 쥐가 뒷발로 면을 치거나 점프할 때로 하고, 어떠한 경우에도 플레이트에 동물을 30초이상 두지 않는다. 실험에 쥐를 반복사용하지 않는다. 콘트롤 값은 오전 11시에 측정하고, 테스트는 오후 2시에 측정한다. 조성물 3a와 다른 조성물은 핫 플레이트 테스트 90분전에 경구로 투여한다. 반응시간의 % 변화는 콘트롤의 평균값과 테스트값의 평균과 비교하여 계산하고, t 테스트에 의해 통계치를 결정한다.

표 IV에서 본 것과 같이 본 발명의 조성물 3a는 이와 같은 테스트에 의해 측정했을때 효과적인 무통제로 나타났다.

[표 IV. 무통효과]

약량 (mg/kg)	2a	1a	6b	3e	6a	3a
.025	-----	-----	-----	-----	10.3(5)	20.8(5)
.050	-----	-----	-----	-----	61.7(5)*	85.0(5)*
0.10	-----	-----	-----	-----	49.5(20)*	68.3 (5)***
0.25	30.0(5) *	44.4(5)*	10.4(5)	-----	61.5 (17)***	33.4(5)*
0.50	72.5 (5)***	58.5 (5)**	49.0 (10)*	-2.8(8)	51.7(8)*	34.0(5)
1.0	-10.2 (5)	106.1 (5)*	61.4 (15)*	-----	14.7(5)	28.4(5)
2.0	-----	-----	37.5(10)	42.9(9)	-----	-----
4.0	-----	-----	3.1(10)	-----	-----	-----

a *값은 % 변화이고, ( )는 쥐의 수를 나타내고, *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.005 동일한 조건하에서 인도메타신 (10mg/kg)은 잡복기에 51.1% 증가하고, 나프록신 (40mg/kg)은 64.4% 증가되었다.

[6.4. 부전효과의 측정]

부전반응은 Pertwee에 의해 설명한 링테스트에 의해 측정한다 (Pertwee RG. "The Ring Test. A Quantitative Method of Assessing the Cataleptic Effect of Cannabis in Mice." Br. J. Pharmacol. 46:753-763 (1972). 쥐는 16㎝ 수직막대가 부착된 직경이 5.5㎝ 수평 와이어링에 둔다. 뒷발과 앞발은 링의 반대편에 둔다. 대기는 30℃로 유지시키고, 청각과 밝은빛에 대한 자극이 없는 환경을 만든다. 반응은 5분동안의 테스트 기간동안에 쥐가 움직이지 않는 별도 시간으로 계산된다.

표 V에서 나타낸 것과 같이, Δ^1-THC와 비교할때 조성물 3a는 거의 반응을 나타내지 않으며, 장시간 투여할때 바람직하지 못한 효과는 없는 것으로 기대된다.

[표 V. 쥐에서 부전효과]

Treatment	약량 (mg/kg)	Response±SD
Vehicle[b]	----	7.7± 4.4
1a	0.1	22.9±10.3*
3a	0.1	5.8± 3.4
3a	1.0	12.2± 6.0
6a	0.25	12.3±10.3
6a	0.5	13.8± 7.9
6a	1.0	10.4±10.6
6a	4.0	8.7± 5.6
Δ^6-THC-7-oic acid	5.0	10.1± 6.8
Δ^6-THC-7-oic acid	0.5	10.0± 7.5
Δ^1-THC	40	48.9±16*

a 같은 쥐가 움직이지 않을때 시간에 대한 평균으로 나타난다 ± S.D. *95% (AVOVA);

b 땅콩기름 (50㎖)을 경구로 투여한다.

[6.5. 제약학적 제형]

본 발명에 따른 조성물은 가축 및 사람의 치료약물로 사용될 수 있다. 이 조성물은 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 투여될 약의 형은 투여경로에 따라 달라질 수 있다. 구체예에서 약은 올리브유 또는 땅콩유와 같은 식물성 기름에 용해시키거나 또는 젤라틴 캡슐에 넣어 만들 수 있다. 사람치료에서 제형투약의 적절한 방법은 젤라틴 캡슐형으로 경구투여한다. 본 발명의 활성성분량은 하루에 70㎏ 체중당 10 내지 500㎎이 되고, 적절하게는 50 내지 150㎎이 된다. 활성성분의 실제 적정량은 포유류종, 치료할 질병의 성질 및 상태, 투약방법에 따라 다양하다. 일반적으로 본 발명의 조성물은 치료될 질병의 증상개선의 필요에 따라 개별적으로, 주기적으로 투여한다. 조성물이 투여되는 시간과 투여양은 치료할 질병의 성질과 심각성 및 환자의 강상태에 따라 달라진다.

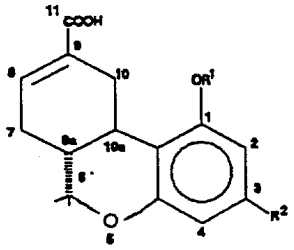
본 발명의 조성물은 경구투여를 위한 젤라틴 캡슐 또는 식용기름(가령, 식물성유)와 같은 제약학적 담체에 무통효과량 또는 항염증 효과량의 제형을 포함하는 제약학적 조성물형으로 투여될 수 있고, 비경구식 투여일 경우 멸균염 용액이 담체로 사용된다. 정제형으로 경구로 투여될 제약학적 조성물에는 본 발명에 따라 청구된 활성성분, 충전물(가령, 락토즈), 결합제 (가령, 카르복시메틸셀룰로오스, 검 아르빅, 젤라틴), 어쥬번트, 향료, 색소, 코팅제(왁스, 가소제)등이 포함될 수 있다.

본 기술에 숙지된 자는 여기에서 상술한 구체예와 등가의 실험 및 다른 실시예도 인지할 수 있다. 이와 같은 것도 다음의 청구범위내에 속한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기와 같은 구조식을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



이때 R^1은 수소, $-COCH_3$, $-COCH_2$, CH_3이 될 수 있고; R^2는 단부에 페닐 고리를 가지는 분지쇄 C_5-C_{12} 알킬.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 수소이고 R^2는 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 $-COCH_3$이고, R^2는 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

통증을 경감시키거나 염증을 완화시키기 위한 제약학적 조성물에 있어서, 제1항에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

통증을 경감시키거나 염증을 완화시키기 위한 제약학적 조성물에 있어서, 제2항에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 6

통증을 경감시키거나 염증을 완화시키기 위한 제약학적 조성물에 있어서, 제3항에 따른 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 7

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제1항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 8

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제4항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 9

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제2항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 10

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제5항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 11

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제3항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 12

인간을 제외한 포유류에서 통증을 경감시키기 위한 방법에 있어서, 제6항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 통증을 경감시키는 방법.

청구항 13

인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제1항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

청구항 14

인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제4항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

청구항 15

인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제2항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

청구항 16

인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제5항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

청구항 17

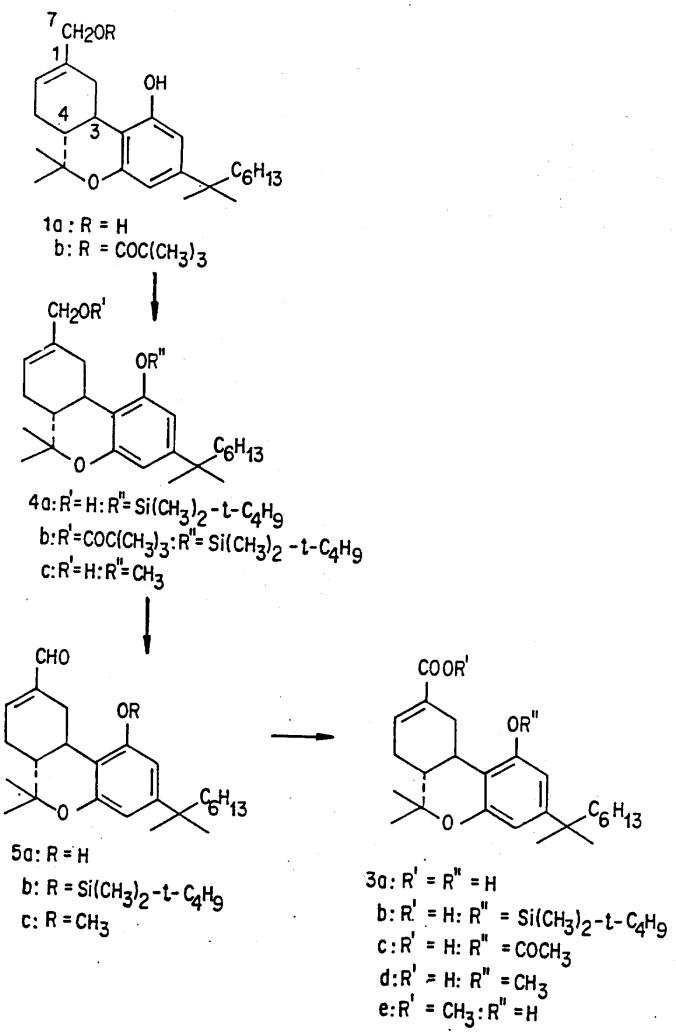
인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제3항에 따른 화합물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

청구항 18

인간을 제외한 포유류에서 염증을 완화시키기 위한 방법에 있어서, 제6항에 따른 제약학적 조성물의 무통 효과량을 포유류에 투여하여 인간을 제외한 포유류에 염증을 완화시키는 방법.

도면

도면1


7 CH2OR
1
OH
4
3
O
C6H13
1a : R = H
b: R = COC(CH3)3
CH2OR'
OR"
C6H13
4a: R' = H: R" = Si(CH3)2-t-C4H9
b: R' = COC(CH3)3: R" = Si(CH3)2-t-C4H9
c: R' = H: R" = CH3
CHO
OR
C6H13
5a: R = H
b: R = Si(CH3)2-t-C4H9
c: R = CH3
COOR'
OR"
C6H13
3a: R' = R" = H
b: R' = H: R" = Si(CH3)2-t-C4H9
c: R' = H: R" = COCH3
d: R' = H: R" = CH3
e: R' = CH3: R" = H