(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 311/04
A61K 31/335
A61K 31/34
A61K 31/352

(11) 공개번호 10-2005-0033654
(43) 공개일자 2005년04월12일

(21) 출원번호 10-2005-7003055
(22) 출원일자 2005년02월23일
번역문 제출일자 2005년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/026886
국제출원출원일자 2003년08월27일
(87) 국제공개번호 WO 2004/019874
국제공개일자 2004년03월11일

(30) 우선권주장 60/407,210 2002년08월30일 미국(US)

(71) 출원인 알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 휘넨베르그 시이에이취 6331 보쉬 69
(72) 발명자 메이, 제쎄, 에이.
미국 76109 텍사스주 포트 워쓰 힐드링 드라이브 이스트 4132
단타나라야나, 아누라, 피.
미국 76132 텍사스주 포트 워쓰 베이사이드 드라이브 5824
(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 치환된 5-크로만-5-일-에틸아민 화합물 및 녹내장의 치료용그의 용도

명세서

기술분야

본 발명은 치환된 5-크로만-5-일-에틸아민 화합물에 관한 것이다. 이들 신규 화합물은 표준 또는 상승된 안압(IOP)을 낮게 하고 조절하며 녹내장을 치료하는데 유용하다.

배경기술

녹내장으로 불리는 질병 상태는 시신경에 대한 비가역적 손상으로 인한 시각 기능의 영구적인 상실이 그 특징이다. 녹내장의 몇개의 형태학적 또는 기능적 뚜렷한 유형은 전형적으로 상승된 IOP가 그 특징인데, 그 IOP는 질병의 병리학적 과정과 인과관계로 관련된 것으로 간주된다. 고안압증은 안압이 상승되지만, 시각 기능의 뚜렷한 상실은 일어나지 않는 상태이고; 그와 같은 환자는 녹내장과 관련된 시력 상실의 궁극적인 진전에 대한 높은 위험이 있는 것으로 간주된다. 녹내장 또는 고안압증이 초기에 발견되어 상승된 안압을 효율적으로 감소시키는 의약으로 신속히 치료된다면, 시각 기능의 상실 또는 그의 점진적인 악화는 통상상 개선될 수 있다. 안압의 감소에 효과적인 것으로 증명된 의약 치료제는 방수 생성을 감소시키는 제제 및 방수유출률을 증가시키는 제제 모두를 포함한다. 그와 같은 치료제는 통상 2개의 가능한 경로(즉 국소적으로(눈에 직접 적용) 또는 경구적으로) 중의 하나에 의해 통상 투여된다.

존재하는 어떤 녹내장 치료제로 치료할 때, 잘 반응하지 않는 일부 개인이 있다. 따라서, IOP를 조절하는 기타 국소 치료제에 대한 필요가 있다.

세로토닌성 5-HT_{1A} 작용제는 동물 모델에서 신경보호인 것으로 보고되었고, 많은 이들 제제는 기타 징조 중에서 급성 중풍의 치료를 위해 평가되었다. 이러한 부류의 화합물은 (IOP를 낮게 하고 조절하는) 녹내장의 치료를 위해 언급되었다, 참조, 예를 들어, WO 98/18458 및 EP 0771563A2. 오스본(Osborne) 등(1996)은 8-히드록시-2-(디-n-프로필아미노)테트랄린(8-OH-DPAT)(5-HT_{1A} 작용제)가 토끼의 IOP를 감소시킨다는 것을 가르친다. 왕(Wang) 등(1997 및 1998)은 5-메틸우라피딜, α_{1A} 길항제 및 5-HT_{1A} 작용제는 단지 α_{1A} 수용체 활성에 기인하여 원숭이의 IOP를 낮게 한다는 것을 지적

한다. 또한, 5-HT_{1A} 길항제는 녹내장(상승된 IOP)의 치료에 유용한 것으로 개시되어 있다(예를 들어, WO 92/0338). 또한, WO 97/35579 및 U.S. 5,578,612는 녹내장(상승된 IOP)의 치료를 위한 5-HT_1 및 5-HT_1 유사 작용제의 용도에 관한 것이다. 이들 항편두통 화합물은 5-$HT_{1B,D,E,F}$ 작용제, 예를 들어, 수마트립탄(sumatriptan) 및 나라트립탄(naratriptan) 및 관련 화합물이다.

5-HT_2 수용체에서 작용제 활성을 갖는 세로토닌성 화합물이 표준 및 상승된 IOP를 효율적으로 낮게 하고 조절하며 녹내장의 치료에 유용하다는 것을 발견했다, 참조, 공유의 함께 계류중인 출원, PCT/US99/1988(그의 전체가 참고로 본 명세서에 포함되어 있음). 5-HT_2 수용체에서 작용제로서 행동하는 화합물은 공지되어 있고, 주로 중추신경계(CNS)와 관련된 장애 또는 상태를 위해 다양한 유용성을 보여주었다. 미국 특허 No. 5,494,928은 강박 장애 및 기타 CNS 유도 성격 장애의 치료를 위한 5-HT_{2c} 작용제인 어떤 2-(인돌-1-일)-에틸아민 유도체에 관한 것이다. 미국 특허 No. 5,571,833은 문맥 고혈압 및 편두통의 치료를 위한 5-HT_2 작용제인 트립타민 유도체에 관한 것이다. 미국 특허 No. 5,874,477은 5-$HT_{2A/2C}$ 작용제를 사용하는 말라리아의 치료 방법에 관한 것이다. 미국 특허 No. 5,902,815는 NMDA 수용체 기능저하의 역효과를 방지하기 위한 5-HT_{2A} 작용제의 용도에 관한 것이다. WO 98/31354는 우울증 및 기타 CNS 상태의 치료를 위한 5-HT_{2B} 작용제에 관한 것이다. U.S 특허 6,380,238 및 국제 특허 출원 WO 01/12602 및 WO 00/44753은 인돌린 유도체에 관한 것이고, 미국 특허 6,433,175 및 6,365,598은 중추신경계의 다양한 장애의 치료, 특히 비만증의 치료를 위한 5-HT_{2B} 및 5-HT_{2C} 수용체 작용제로서 어떤 인돌 유도체에 관한 것이다. WO 00/35922는 강박장애, 우울증, 식사 장애, 및 기타 장애(CNS 포함)의 치료를 위한 5-HT_{2C} 작용제로서 어떤 피라지노[1,2-a]퀴녹살린 유도체에 관한 것이다. WO 00/77002 및 WO 00/77010은 특히 비만증, 불안, 우울증, 수면 장애, 두통, 및 사회공포증을 비롯한 중추신경장애의 치료의 유용성을 갖는 5-HT_{2C} 작용제로서 어떤 치환된 4환계 피리도[4,3-b]인돌에 관한 것이다. 5-HT_{2A} 수용체에서의 작용제 반응은 가능한 5-HT_{2C} 수용체의 일부 더 적은 병발과 함께 환각 활성을 초래하는 1차 활성인 것으로 보고되었다(Fiorella 등 1995).

5-히드록시트립트아민(세로토닌)은 혈액뇌장벽을 가로지르지 않고 뇌에 들어간다. 그러나, 뇌 세로토닌 수준을 증가시키기 위해, 5-히드록시-트립토판의 투여를 적용할 수 있다. 5-히드록시-트립토판의 뇌로의 수송은 쉽게 일어나고, 일단 뇌에서 5-히드록시-트립토판은 빠르게 탈카르복실화되어 세로토닌을 제공한다. 녹내장의 치료는 바람직하게는 CNS에 들어가지 않는 화합물에 의하기 때문에, 5-HT_2 작용제이고 구조 내로 페놀성 히드록실 기(이는 세로토닌의 구조에 필적하는 것으로 간주될 수 있음)를 혼입한 비교적 극성인 화합물이 특히 흥미를 끈다.

2-(6,7-디메톡시-2,3-디히드로-벤조푸란-4-일)-에틸아민은 합성되었고, 5-HT_2 수용체에 대한 친화력을 갖는 것으로 보인다(Monte 등 1997).

2-(7-브로모-5-메톡시-2,3-디히드로-벤조푸란-4-일)-1-메틸에틸아민의 제조는 보고되었고(Waldman 등 1996), 이 화합물은 5-HT_{2A} 수용체에 대해 높은 친화력을 가지며 의약 식별 연구에서 LSD로 일반화되는 것을 보여주었다(Nichols 등 1991). 마찬가지로, 치환된 5-(2-아미노프로필)벤조디푸란 및 치환된 5-(2-아미노프로필)-벤조디피란은 5-HT_2 수용체에 대해 높은 친화력을 가지며 의약 식별 연구에서 LSD로 일반화되는 것을 보여주었다(Monte 등 1996; Parker 등 1998; Whiteside 등 2002).

벤조푸란, 예컨대 2-벤조푸란-4-일-1-메틸에틸아민 및 관련 화합물은 5-HT_{2C} 수용체에서 작용제 활성을 가지며, 이에 따라 다양한 중추신경계 장애, 예컨대 그 중에서도 발작, 및 식사 장애의 치료에 유용한 것으로 보고되어 있다(WO 00/44737).

치환된 3-크로만-5-일-알킬아민 및 3-(2,3-디히드로-벤조푸란-4-일)-알킬아민의 아미드는 멜라토닌 수용체에서 작용제 또는 길항제 활성을 가지며, 이에 따라 멜라토닌에 의해 조절되는 장애의 치료에 유용하다. 이들은 생활생물학 장애, 예컨대 계절정동 장애 및 불면증, 또는 정신과 장애, 예컨대 양극성 장애 및 우울증을 포함한다(U.S. 5,981,572).

따라서, 상기에 기재된 불리한 점을 피하고, 증가된 화학적 안정성, 및 예를 들어 안압의 감소 및 녹내장의 치료 시의 원하는 길이의 치료적 활성을 제공하는 신규 화합물을 제공할 필요가 있다.

본 발명의 요약

본 발명의 특징은 5-HT_2 작용제인 신규 화합물을 제공하는 것이다.

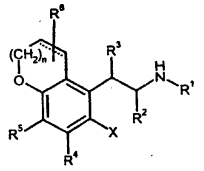
본 발명의 다른 특징은 증가된 화학적 안정성을 가지며 표준 또는 상승된 안압을 낮게 하고 조절하며/하거나 녹내장을 치료하는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 특징은 표준 또는 상승된 안압을 낮게 하고 조절하며/하거나 녹내장을 치료할 때 원하는 수준의 치료적 활성을 제공하는 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가적인 특징 및 이점은 하기에 기재된 명세서에서 부분적으로 설명될 것이고, 부분적으로 명세서로부터 분명할 것이고, 또는 본 발명의 실행으로 배울 수 있다. 본 발명의 목적 및 이점은 명세서 및 부가되는 청구의 범위에서 특히 지적된 구성요소 및 조합에 의해 파악되고 달성될 것이다.

이들 및 다른 이점을 달성하기 위해, 그리고 여기에서 구체화되고 널리 기재된 바와 같은 본 발명의 목적에 따라, 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



[식 중, R^1은 수소 또는 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬이고;

R^2는 수소, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2는 함께 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$일 수 있고;

R^3은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트릴, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 알킬티올, 예컨대 C_{1-6}알킬티올, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 치환된 알킬 기, 예컨대 할로겐 또는 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나; 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$일 수 있거나, 또는 비치환 또는 할로겐, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬 또는 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시로 치환될 수 있는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성할 수 있고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 치환된 알콕시, 예컨대 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 $OC(=O)C_{1-6}$알킬, =O, NR^7R^8, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 치환된 알킬 기, 예컨대 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 그러나, n = 0일 때, R^6은 수소일 수 없고;

X는 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 히드록실, 또는 할로겐이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 점선(----) 결합은 단일 또는 이중 결합을 나타냄].

화학식 I의 제약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 본 발명의 일부이다.

본 발명은 또한 1종 이상의 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 상기에 기재된 화학식 I을 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 유효량으로 투여하여 표준 또는 상승된 안압을 낮게 하고/하거나 조절하는 방법에 관한 것이다.

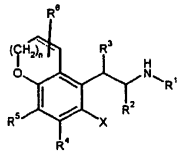
본 발명은 또한 상기에 기재된 화학식 I을 갖는 화합물을 함유하는 조성물을 유효량으로 투여함을 포함하는 녹내장의 치료 방법에 관한 것이다.

상기의 전반적인 기재 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며 청구된 바와 같은 본 발명의 추가 설명을 제공하기 위한 것임을 이해해야 한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 본 발명에 따라 유용한 다양한 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 하기 화학식 I로 나타낸다:

[화학식 I]



[식 중, R^1은 수소 또는 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬이고;

R^2는 수소, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2는 함께 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$일 수 있고;

R^3은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트릴, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 알킬티오, 예컨대 C_{1-6}알킬티올, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 치환된 알킬 기, 예컨대 할로겐 또는 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나; 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$일 수 있거나, 또는 비치환 또는 할로겐, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬 또는 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시로 치환될 수 있는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성할 수 있고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 치환된 알콕시, 예컨대 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, 또는 $OC(=O)C_{1-6}$알킬, =O, NR^7R^8, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 또는 치환된 알킬 기, 예컨대 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 그러나, n = 0일 때, R^6은 수소일 수 없고;

X는 알콕시 기, 예컨대 C_{1-4}알콕시, 히드록실, 또는 할로겐이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, 알킬 기, 예컨대 C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되고; 점선(----) 결합은 단일 또는 이중 결합을 나타냄].

화학식 I의 제약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 또한 본 발명의 일부이다.

바람직한 화합물은 하기이다:

여기서, R^1 및 R^3은 수소이고;

R^2는 C_{1-4}알킬이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나; 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$일 수 있거나, 또는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬로 치환될 수 있는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성할 수 있고;

m = 3-4;

n = 1;

R^6은 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7N^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 그러나, n = 0일 때, R^6은 수소일 수 없고;

X는 C_{1-4}알콕시 또는 히드록실이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택된다.

화학식 I의 바람직한 화합물의 대표적인 예는 다음과 같다:

5-(2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노-1-히드록시-프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

시클로프로판카르복실산 5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-일 에스테르;

[5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-일]-메탄올;

5-(2-아미노프로필)-8-요오도-크로만-3,6-디올; 또는

[4-(2-아미노프로필)-5-메톡시-7-메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-2-일]-메탄올; 또는 이의 조합물.

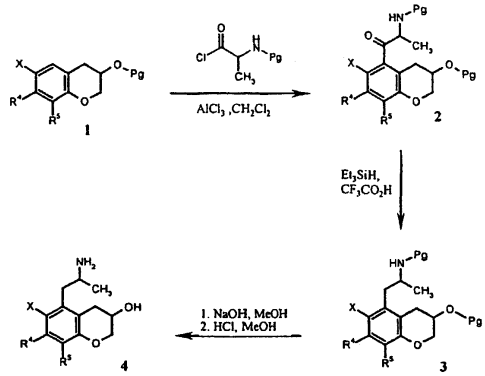
화학식 I의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있는 것으로 인정된다. 본 발명은 광학이성질체, 부분입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려한다.

상기 정의에서, 치환기 중 탄소의 총수는 C_{i-j} 접두어에 의해 나타내는데, 여기서, 수 i 및 j는 탄소 원자의 수를 정의하고; 이 정의는 직쇄, 분지쇄, 및 환상 알킬 또는 (환상 알킬) 알킬 기를 포함한다. 치환체는 지시된 구조 단위에 포함될 때 단독으로 또는 다수 존재할 수 있다. 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 치환체 할로겐은 부착되는 단위가 동일 또는 상이한 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있다는 것을 나타낸다.

합성

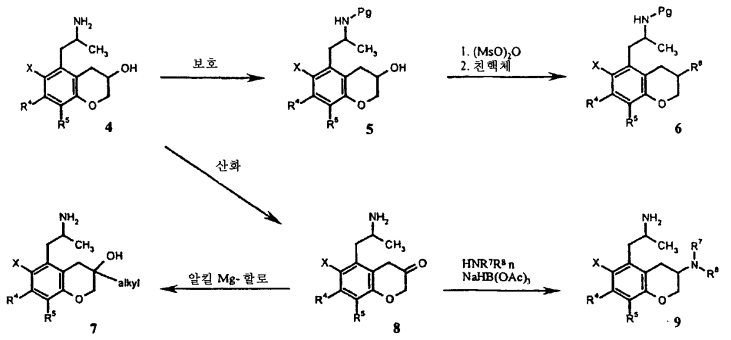
화학식 I의 화합물은 몇 개의 합성 절차 중의 하나를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, n이 1인 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 적합하게 치환된 크로만올 **1**로부터 제조될 수 있다(Chambers 등 2001).

반응식 1



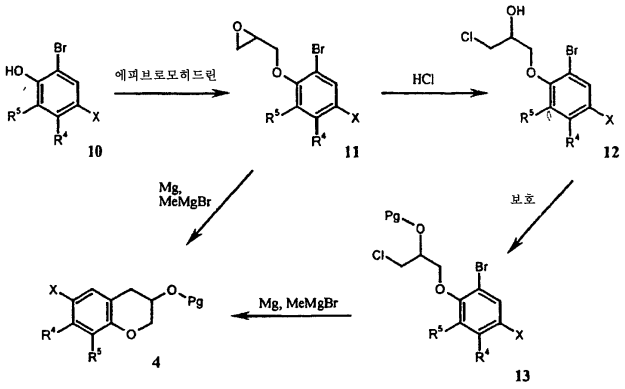
화학식 I의 기타 화합물은 선행기술에 공지된 선택된 관능기 변형을 통해 **4**로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 1차 아민 기의 최초 보호, 그 다음, 술포네이트 에스테르, 예를 들어 메탄술포닐의 형성에 의한 히드록실 기의 활성, 및 원하는 친핵체, 예컨대 알킬아민, 디알킬아민, 아릴 또는 알킬티올 등과의 차후의 반응은 화학식 I의 화합물 **6**을 제공할 것이다(반응식 2). 또한, 적합한 산화제, 예를 들어 초과원자가(hypervalent) 요오드 시약, 예컨대 *o*-요오독시벤조산에 의한 4의 직접 산화(Frigerio 등, 1995)는 화학식 I의 여전히 다른 화합물, 예컨대 환원 알킬화를 통한 **9**, 및 그리냐드(Grignard) 첨가를 통한 **7**을 제공하기 위해 관능화될 수 있는 케톤 **8**을 제공한다.

반응식 2



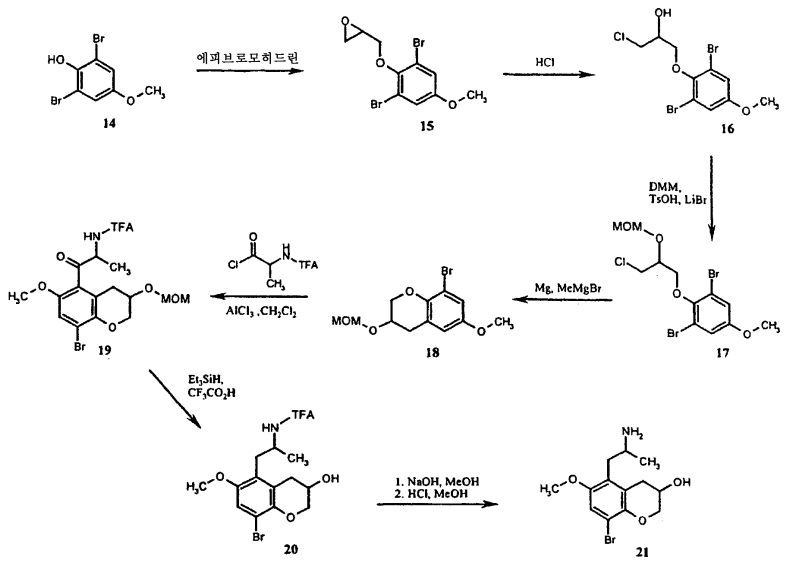
원하는 크로만올 4는 시판되고 있는 것으로부터 구매할 수 있고 또는 반응식 3에 기재된 바와 같이 공지된 절차에 의해 제조될 수 있는 적합하게 치환된 오르토브로모페놀 10으로부터 제조될 수 있다. 어떤 다양한 공지된 알킬화 조건, 예컨대 DMF/NaH를 사용하는 페놀 10과 에피브로모히드린의 반응은 중간체 에폭시드 11을 제공한다. 적합한 염기, 예컨대 *n*-부틸리튬에 의한 또는 그리냐드 조건 하에서의 처리에 의해 11의 화합물 4로의 고리화를 직접 이루는 것이 유익할 수 있다. 대안적으로, 존재하는 특정 치환체에 의존하여, 11을 보호된 할로에테르 13(이는 화합물 4를 제공하기 위한 고리화 반응을 더욱 쉽게 수행할 것임)으로 초기에 전환하는 것이 더욱 유익할 수 있다.

반응식 3



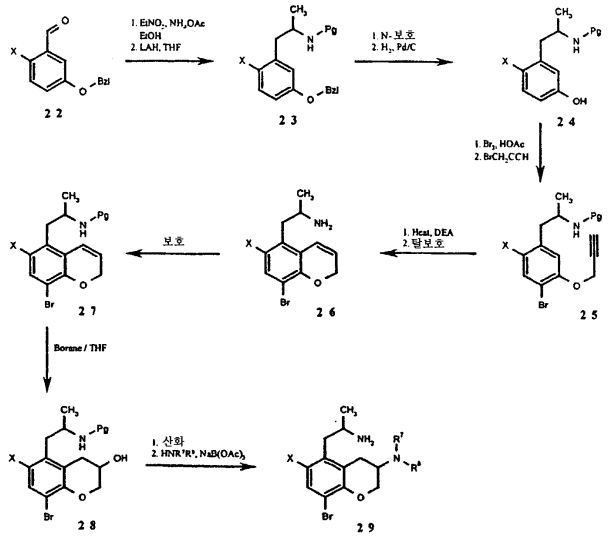
화학식 I의 구체적인 예는 화합물 21의 제조인데, 여기서, n은 1이고, R^1, R^3, 및 R^4은 수소이고, R^2는 메틸이고, X는 브로모이고, R^6은 히드록시이다. 이 화합물은 반응식 4에서 기재된 바와 같이 2,6-디브로모-4-메톡시페놀(Curran 등, 1996)으로부터 제조될 수 있다.

반응식 4



대안적으로, 화학식 I의 화합물은 중간체 크로메네스 26을 얻기 위해 초기 클라이센(Claisen) 재배열 반응(Plug 등 1992; Macor 등 1994; Macor 등 2000)을 통해 프로파르길록시 치환 중간체(25)로부터 제조될 수 있다. 반응식 5에 개략된 바와 같이, 공지된 관능기 변환을 사용하는 26의 추가 합성 조작은 화학식 I의 다른 원하는 화합물을 제공한다.

반응식 5



본 발명의 화합물은 인간을 비롯한 항온동물에서 정상안압 녹내장, 고안압증, 및 녹내장과 관련된 IOP를 비롯한 IOP를 낮게 하고 조절하기 위해 사용될 수 있다. 본 화합물은 바람직하게는 환자의 눈에 국소적으로 전달하기에 바람직하게는 적합한 제약학적 조성물로 제제화된다.

본 발명의 화학식 1의 화합물은 눈에 (예를 들어, 국소적으로, 앞방내로 또는 이식물을 통해) 전달하기 위한 각종 유형의 안과용 제형에 혼입될 수 있다. 화합물은 바람직하게는 눈에 전달하기 위한 국소 안과용 제형에 혼입될 수 있다. 화합물은 수성, 살균 안과용 현탁액 또는 용액을 형성하기 위해 안과용으로 허용가능한 보존제, 점도 향상제, 침투 향상제, 완충액, 염화나트륨, 및 물과 배합될 수 있다. 안과용 용액 제형은 화합물을 생리학적으로 허용가능한 등장 수성 완충액에 용해시켜서 제조될 수 있다. 또한, 안과용 용액은 화합물의 용해를 돕기 위해 안과용으로 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다. 또한, 안과용 용액은 점도를 증가시키는 제제, 예컨대 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 함유하여 결막낭에서 제형의 체류를 향상시킬 수 있다. 겔화제는 또한 겔란 및 크산탄검을 포함하지만 그에 한정되지 않고 사용될 수 있다. 살균 안과용 연고 제형을 제조하기 위해, 활성 성분은 적합한 매개제, 예컨대 미네랄 오일, 액체 라놀린 또는 백색 바셀린에서 보존제와 배합된다. 살균 안과용 겔 제형은 유사 안과용 제제를 위한 발표된 제형에 따라 예를 들어 카르보폴-974 등의 배합물로부터 제조된 친수성 염기에 활성 성분을 현탁시켜서 제조될 수 있고; 보존제 및 삼투압조절제가 혼입될 수 있다.

화합물은 바람직하게는 약5-8의 pH를 갖는 국소 안과용 현탁액 또는 용액으로서 제형된다. 화합물은 통상 이들 제형에 0.01-5중량%, 그러나 바람직하게는 0.25-2중량%의 양으로 혼입될 것이다. 따라서, 국소 제공을 위해, 1-2방울의 이들 제형은 임상 숙련가의 결정에 따라 1-4회/1일로 눈의 표면에 전달된다.

화합물은 또한 녹내장을 치료하기 위한 하기를 포함하지만, 그에 한정되지 않는 다른 제제와 배합하여 사용될 수 있다: β-차단제(예를 들어, 티몰롤, 베탁솔롤, 레보벡탁솔롤, 케르테올롤, 레보부놀롤, 프로프라놀롤), 탄산탈수효소 억제제(예를 들어, 브린졸아미드 및 도르졸아미드), α1 길항제(예를 들어, 니프라돌롤), α2 작용제(예를 들어, 요오피딘 및 브리모니딘), 축동제(예를 들어, 필로카르핀 및 에피네프린), 프로스타글란딘 유사물(예를 들어, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 및 미국 특허 No. 5,889,052; 5,296,504; 5,422,368; 및 5,151,444에 기재된 화합물), "저혈압 지질"(예를 들어, 비마토프로스트 및 미국 특허 No. 5,352,708에 기재된 화합물), 및 신경보호제(예를 들어, 미국 특허 No. 4,690,931로부터의 화합물, 특히 WO 01/85152에 기재된 엘리프로딜 및 R-엘리프로딜, 및 WO 94/13275로부터의 적절한 화합물, 메만틴을 포함).

상기에 기재된 화학식에서, 알킬 기는 직쇄, 분지형 또는 환형 등일 수 있다. 할로겐은 Cl, Br, F, 또는 I를 포함한다. 알콕시는 산소 원자를 통해 결합된 알킬 기로서 이해된다.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 5-HT_2 작용제로서 역할을 하고, 바람직하게는 CNS에 들어가지 않는다. 더욱 상세하게는, 본 발명의 특정 화합물은 그의 구조 내에 페놀성 히드록실 기(이는 세로토닌의 기에 필적하는 것으로 간주됨)를 혼입시켰고, 따라서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 뇌혈관 장벽을 가로지르지 않고 뇌에 들어간다. 5-HT_2 작용제로 되는 능력을 갖는 화합물은 본 명세서에 전체가 참고로 포함되어 있는 WO 00/16761에 나타나 있는 녹내장의 치료뿐만 아니라 IOP의 조절에 대해 유익하다.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 증가된 화학적 안정성을 제공하고, 바람직하게는 IOP를 낮게 하거나 조절함을 포함하는 원하는 수준의 치료적 활성을 달성한다.

본 발명의 화합물은 인간을 비롯한 항온동물에서 IOP를 조절하거나 낮게 하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 유효량의 화합물은 IOP가 허용가능한 수준로 조절되거나 낮게 되는 정도로 환자에게 투여된다. 또한, 본 발명의 화합물은 녹내장의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 상기 화합물을 투여함으로써 인간을 비롯한 항온동물에서 녹내장을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 다른 구체화는 본 명세서의 고찰 및 본 명세서에 개시된 본 발명의 실행으로부터 당업자에게 분명할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 진정한 범위 및 정신은 하기의 청구의 범위 및 그의 균등물에 의해 나타낸다.

방법 1

5-HT_2 수용체 결합 검정

5-HT_2 수용체에서 세로토닌성 화합물의 친화력을 측정하기 위해, 작용제 방사선리간드 [^{125}I]DOI의 뇌 5-HT_2 수용체로의 결합을 완성하기 위한 그의 능력은 문헌 절차(Johnson 등 1987)의 최소 변경으로 하기에 기재된 바와 같이 측정된다. 50mM의 트리스-HCl 완충액(pH 7.4)에 분산된 사후분석 래트 또는 인간 대뇌피질 세포파쇄액(400㎕)의 시료는 전체 및 비특이적 결합을 규정짓기 위해 총체적 0.5 mL 에서 메티오테핀(10μM 최종)의 존재 또는 부재에서 각각 [^{125}I]DOI(80pM 최종)와 함께 배양된다. 시험 혼합물은 폴리프로필렌 튜브에서 23℃에서 1시간 동안 배양되고, 검정은 빙냉의 완충액을 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민에 미리 담근 왓트만(Whatman) GF/B 유리 섬유 필터 상에서 신속한 진공 여과에 의해 종결된다. (상이한 농도에서의) 테스트 화합물은 메티오테핀 대신에 사용된다. 필터에 결합된 방사능은 베타계수기 상에서 섬광 분광법으로 측정된다. 데이타는 화합물 친화력 파라미터를 결정하기 위해 비선형의 반복적 곡선 적합 컴퓨터 프로그램(Bowen 등 1995)을 사용하여 분선된다. 최대의 50%까지 [^{125}I]DOI 결합을 억제하는데 필요한 화합물의 농도를 IC_{50} 값이라 한다.

방법 2

5-HT_2 기능 검정: $[Ca^{2+}]_i$ 이동

세포내 칼슘($[Ca^{2+}]_i$)에 대한 수용체 매개 이동을 형광 화상판 리더(FLIPR) 기기를 사용하여 연구하였다. 래트 혈관 평활근 세포, A7r5를 DMEM/10% FBS 및 10 ㎍/mL 겐타마이신의 표준 배지에서 성장시켰다. 융합 세포 단층을 트립신화하고, 펠렛화하고, 표준 배지에서 재현탁시켰다. 세포를 흑색 벽의 96웰 조직 배양판에서 20,000개의 세포/웰의 밀도에서 50 ㎕의 체적으로 식종하고 2일 동안 성장시켰다.

실험하는 날에, 하나의 바이알의 FLIPR 칼슘 검정 키트 염료를 행크(Hank) 평형 염료 용액(HBSS), 20 mM HEPES, 및 2.5 mM 프로베네시드, pH7로 이루어진 50 mL의 FLIPR 완충액에 재현탁시켰다. 동등한 체적(㎕)의 96웰 플레이트를 각 웰에 첨가하여 칼슘 민감성 염료를 세포에 올려 놓고, 세포를 23℃에서 1시간 동안 염료와 함께 배양했다.

전형적으로, 테스트 화합물은 50% DMSO/50% 에탄올 용매 중 25μM으로 저장되었다. 화합물을 20% DMSO/20% 에탄올 중 1:50으로 희석하였다. 히트(hit) 스크리닝을 위해, 화합물을 FLIPR 완충액에서 1:10으로 추가 희석하고, 10μM의 최종 농도에서 테스트하였다. 투여량 반응 실험을 위해, 화합물을 FLIPR 완충액에서 1:50으로 희석하고, 연속적으로 1:10으로 희석하여 5- 또는 8-포인트 투여량 반응 곡선을 얻었다.

화합물 플레이트 및 세포 플레이트를 FLIPR 기기에 위치시켰다. 실험 수행 초기에, 신호 테스트는 염료 적재 세포로부터 기초 형광 및 플레이트를 가로지르는 신호의 균일성을 점검하기 위해 수행되었다. 기초 형광은 노출 시간, 카메라 F 스탑(F-stop), 또는 레이저 출력을 변경하여 8000-12000 카운트 사이에서 조절되었다. 전형적인 검정을 위한 기기 설정은 하기와 같다: 레이저 출력 0.3-0.6 W, 카메라 F스탑 F/2, 및 노출시간 0.4초. 시험 화합물의 시료(25㎕)를 존재하는 100㎕ 염료 적재 세포에 50㎕/초의 분사 속도로 첨가하였다. 형광 데이타는 최초 60초 동안 1.0초 간격으로, 그리고 추가 120초 동안 6.0초 간격으로 실시간으로 수집하였다. 반응은 피이크 형광 강도 마이너스 기초 형광으로서 측정하고, 적절한 경우에 최대 5-HT 유도 반응의 %로서 표현하였다. 화합물이 10μM 5-HT에 대한 길항제로서 테스트될 때, 5-HT의 추가 전에 15분 동안 세포와 함께 배양하였다.

상기 절차를 사용하여 표 1에 보여진 데이타를 산출하였다.

[표 1]

5-HT2A 수용체 결합 및 기능 데이타

여기에서 개시되고 청구된 모든 화합물 및 방법은 본 명세서에 비추어 부당한 실험없이 제조되고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 구체화에 의하여 기재되지만, 본원에 기재된 조성물 및/또는 방법 및 방법의 단계 및 순서를 본 발명의 개념, 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 변경할 수 있다는 것은 당업자에게 명확할 것이다. 더욱 구체적으로, 화학적 및 구조적 모두로 관련된 임의 제제가 유사한 결과를 달성하기 위해 본원에 기재된 제제 대신에 사용될 수 있다는 것은 분명할 것이다. 당업자에게 분명한 모든 그와 같은 대체 및 변형은 첨부되는 청구의 범위에 의해 한정되는 바와 같이 본 발명의 정신, 범위 및 개념 내인 것으로 간주된다.

참조물

하기 참조물은, 본원에 설명된 것에 보충적인, 대표적인 절차 또는 다른 세부사항을 제공할 정도로, 참조로 본원에 구체적으로 포함된다.

미국 특허 및 출원

4,690,931

5,151,444

5,296,504

5,352,708

5,422,368

5,494,928

5,571,833

5,578,612

5,874,477

5,889,052

5,902,815

5,981,572

6,365,598

6,380,238

6,433,175

외국 특허 및 공개된 특허 출원

EP 0771563 A2

PCT/US99/19888

WO 01/85152

WO 92/0338

WO 94/13275

WO 97/35579

WO 98/18458

WO 98/31354

WO 00/16761

WO 00/35922

WO 00/44737

WO 00/44753

WO 00/77002

WO 00/77010

WO 01/12602

기타 공개물

W.P. Bowen 등, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:413 (1995).

J.J. Chambers 등, *J. Med. Chem.* 44:1003 (2001).

D. Curran 등, *J. Amer. Chem. Soc.* 118:3142 (1996).

D. Fiorella 등, *Psychopharmacology* 121:357 (1995).

M. Frigerio 등, *J. Org. Chem.* 60:7272 (1995).

M.P. Johnson 등, *Neuropharmacology* 26:1803 (1987).

J.E. Macor 등, *Tetrahedron Lett.* 35:45 (1994).

J.E. Macor, *Tetrahedron Lett.* 41:3541 (2000).

A.P. Monte 등, *J. Med. Chem.* 39:2953 (1996).

A.P. Monte 등, *J. Med. Chem.* 40:2997 (1997).

D.E. Nichols 등, *J. Med. Chem.* 34:276 (1991).

M.A. Parker 등, *J. Med. Chem.* 41:5148 (1998).

J.P.M. Plug 등, *Tetrahedron Lett.* 33:2179 (1992).

Osborne 등, *Ophthalmologia* 210:308-314 (1996).

S.R. Waldman 등, *Tetrahedron Lett.* 37:7889 (1996).

Wang 등, *Current Eye Research* 16(8):769-775 (1997).

Wang 등, *IVOS* 39(4):S488 (1998).

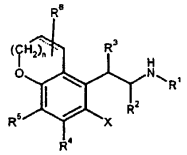
M.S. Whiteside 등, *Bioorg. Med. Chem.* 10:3301 (2002).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 I]



[식 중,

R^1은 수소 또는 알킬 기이고;

R^2는 수소, 알킬 기이거나, 또는 R^1 및 R^2는 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$를 나타내고;

R^3은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트릴, 알콕시 기, 알킬티올, 치환 또는 비치환 알킬 기로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환된 또는 할로겐, 알킬 기, 또는 알콕시 기로 치환된 페닐 또는 티오펜 고리를 나타내거나 완성하고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, 알콕시 기, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 알콕시, OC(=O)알킬, =O, NR^7R^8, 또는 치환 또는 비치환 알킬 기이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 알콕시 기, 히드록실, 또는 할로겐이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, 알킬 기, 또는 C(=O)알킬로부터 선택됨].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^2는 수소, C_{1-4}알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2는 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$를 나타내고;

R^3은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐 또는 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$를 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알콕시로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, =O, NR^7R^8, C_{1-4}알킬, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시 또는 히드록실이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^3은 수소이고;

R^2는 C_{1-4}알킬이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$를 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n = 1;

R^6은 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시 또는 히드록실이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이:

5-(2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노-1-히드록시-프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

시클로프로판카르복실산 5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-일 에스테르;

[5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-일]-메탄올;

5-(2-아미노프로필)-8-요오도-크로만-3,6-디올; 또는

[4-(2-아미노프로필)-5-메톡시-7-메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-2-일]-메탄올; 또는 이의 조합물인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 X는 히드록실인 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 X는 알콕시 기인 화합물.

청구항 8.

1종 이상의 제1항의 화합물을 포함하는 조성물을 제약학적 유효량으로 투여함을 포함하는 표준 또는 상승된 안압을 조절하는 방법.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 상기 화합물이 R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^2는 수소, C_{1-4}알킬이고, 또는 R^1 및 R^2는 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$를 나타내고;

R^3은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐 또는 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$를 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알콕시로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, =O, NR^7R^8, C_{1-4}알킬, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시, 히드록실 또는 할로겐이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 10.

제 8 항에 있어서, 상기 화합물이 R^1 및 R^3은 수소이고;

R^2는 C_{1-4}알킬이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$을 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n= 1;

R^6은 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시 또는 히드록실이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이

5-(2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노-1-히드록시-프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

시클로프로판카르복실산 5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-일 에스테르;

[5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-일]-메탄올;

5-(2-아미노프로필)-8-요오도-크로만-3,6-디올; 또는

[4-(2-아미노프로필)-5-메톡시-7-메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-2-일]-메탄올; 또는 이의 조합물인 방법.

청구항 12.

1종 이상의 제1항의 화합물을 포함하는 조성물을 제약학적 유효량으로 투여함을 포함하는 녹내장의 치료 방법.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 상기 화합물이 R^1은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^2는 수소, C_{1-4}알킬이거나, 또는 R^1 및 R^2는 복소환 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_{2-4}$를 나타내고;

R^3은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 또는 할로겐이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐 또는 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$을 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}알콕시로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n = 0-2;

R^6은 수소, 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, =O, NR^7R^8, C_{1-4}알킬, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시, 히드록실 또는 할로겐이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 14.

제 12 항에 있어서, 상기 화합물이 R^1 및 R^3은 수소이고;

R^2는 C_{1-4}알킬이고;

R^4 및 R^5는 독립적으로 할로겐, 니트릴, C_{1-4}알콕시, C_{1-6}알킬티올, C_{1-4}알킬, 할로겐으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5는 함께 시클로알킬 고리를 완성하기 위해 $(CH_2)_m$을 나타내거나, 또는 R^4 및 R^5는 비치환 또는 할로겐, C_{1-4}알킬로 치환되는 페닐 또는 티오펜 고리를 함께 완성하고;

m = 3-4;

n = 1;

R^6은 히드록실, C_{1-4}알콕시, 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알콕시, $OC(=O)C_{1-6}$알킬, NR^7R^8, 또는 히드록실, 할로겐, 또는 NR^7R^8로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 여기서, n = 0일 때, R^6은 수소가 아니고;

X는 C_{1-4}알콕시 또는 히드록실이고;

R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, C_{1-4}알킬, 또는 $C(=O)C_{1-6}$알킬로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15.

제 12 항에 있어서, 상기 화합물이

5-(2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-올;

5-((R)-2-아미노-1-히드록시-프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-올;

시클로프로판카르복실산 5-((R)-2-아미노프로필)-8-브로모-6-메톡시-크로만-3-일 에스테르;

[5-(2-아미노프로필)-6-메톡시-8-메틸-크로만-3-일]-메탄올;

5-(2-아미노프로필)-8-요오도-크로만-3,6-디올; 또는

[4-(2-아미노프로필)-5-메톡시-7-메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-2-일]-메탄올; 또는 이의 조합물인 방법.

청구항 16.

제 1 항의 화합물 및 1종 이상의 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 17.

1종 이상의 제 1 항의 화합물의 유효량을 환자에 투여함을 포함하는 세로토닌 수용체를 차단하고 그 수용체에 결합하는 방법.

요약

치환된 5-크로만-5-일-에틸아민 화합물을 개시한다. 또한, 본 발명의 1종 이상의 화합물을 함유하는 조성물을 사용하여 표준 또는 상승된 안압을 낮게 하고 조절하는 방법, 및 녹내장을 치료하는 방법을 개시한다.

색인어

치환된 5-크로만-5-일-에틸아민 화합물, 녹내장