(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0019644
(43) 공개일자 2008년03월04일

(51) Int. Cl.
C07D 307/93 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7030444
(22) 출원일자 2007년12월27일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년12월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2006/000641
국제출원일자 2006년05월31일
(87) 국제공개번호 WO 2006/129318
국제공개일자 2006년12월07일
(30) 우선권주장
60/685,374 2005년05월31일 미국(US)

(71) 출원인
파모스 코포레이션
미국 뉴저지 08830 아이셀린 우드 에버뉴 사우스 99
(72) 발명자
와코반, 아비하이
이스라엘, 제데라 70700, 추케르만 스트리트 10
그린스즈판, 플라비오
이스라엘, 마즈케르트 바트야 76804, 에셀 스트리트 37
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

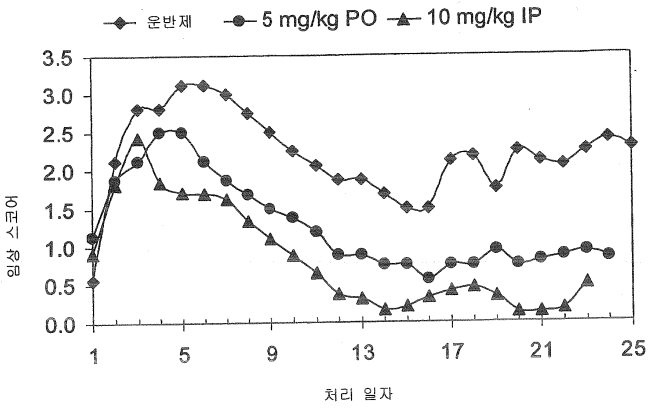
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 치료 활성을 갖는 벤조푸란 유도체

(57) 요 약

본 발명은 벤조푸란 유도체, 이를 포함하는 제약학적 조성물 및 이의 이용 방법에 관계한다. 본 발명의 특정 화합물은 칸나비노이드(cannabinoid)와 일부 약리학적 특성을 공유하고 광범위한 공통의 유익한 치료 효능을 갖는다. 특히, 본 발명의 화합물은 진통제, 신경보호제, 면역조절제 및 소염제로서 유용하다.

대표도 - 도6



(72) 발명자

아지코비치, 알렉산더

이스라엘, 라마트 간 52404, 하우림 스트리트 4

브로디, 마르쿠스 스테펜

미국, 캘리포니아 90035, 로스엔젤레스, 사우스 베드포드스트리트 1016

바르-조세프, 아비

이스라엘, 레호보트 76464, 신 벤-지온 스트리트 15

메일린, 시갈

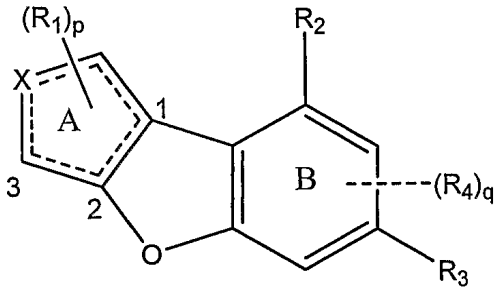
이스라엘, 지바타임 53464, 골롬브 스트리트 25

특허청구의 범위

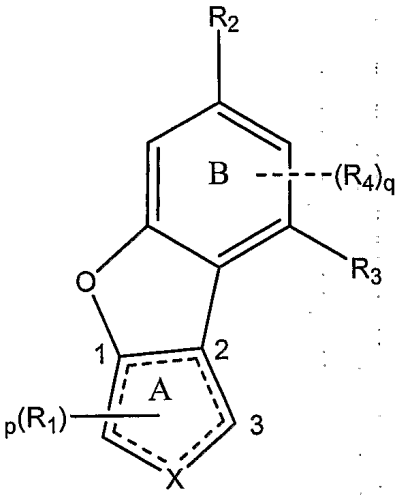
청구항 1

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물:

화학식 I



화학식 II



…는 단일 또는 이중 결합이고;

X는 $(CH_m)_n$이고, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 4의 정수이고;

R_1은 각 경우에, 아래에서 독립적으로 선택되고:

a) 할로겐;

b) 카르보닐;

c) 아릴;

d) Ra, 여기서 Ra는 Rb, ORb, C(O)ORb 및 OC(O)Rb(Rb는 N, O, S에서 선택되는 하나이상의 헤테로원자로 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 Ç-C_8 알킬이다)에서 선택되고;

e) Rc, 여기서 Rc는 R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R 및 $OC(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R은 수소, 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OR', C_1-C_6 알킬-$(OR')_2$, C_1-C_6 알킬-C(O)OR' 및 C_1-C_6 알킬-$C(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R'는 각 경우에, 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되고;

f) 옥심;

g) $N(R')_2$, 여기서 R'는 각 경우에, 앞서 정의된 바와 동일하고;

p는 0 내지 14의 정수이고;

R_2는 아래에서 선택되고:

a) 수소;

b) Ra 또는 Rc, 여기서 Ra와 Rc는 앞서 정의된 바와 동일하고;

c) OR"Z, 여기서 R"는 직접 결합, C(O), Re 및 C(O)Re에서 선택되고, 여기서 Re는 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이고, Z는 ONO_2, 할로겐, $P(O)(OR')_2$, SR', S(O)R', S(O)(O)R', $N(R')_2$(R'는 앞서 정의된 바와 동일하다) 및 N, O, S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 보유하는 최대 6개 원자의 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에서 선택되고;

R_3은 아래에서 선택되고:

a) Rd, 여기서 Rd는 수소, C(O)OR'", C(O)R'", CN 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R'"은 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고;

b) 치환되지 않거나 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬;

c) 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_{12} 알킬;

d) 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리, 상기 고리는 치환되지 않거나 적어도 하나의 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되고, 여기서 상기 알킬은 치환되지 않거나 아릴에 의해 치환될 수 있고;

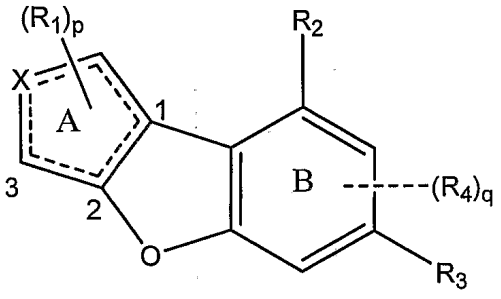
R_4는 각 경우에, 수소, NO_2 및 NH_2에서 독립적으로 선택되고; q는 0 내지 2의 정수이고;

단서로서, A는 페닐 고리가 아니고, 화학식 (I)의 화합물에서:(a) n이 1이면, R_1은 C2 위치에서 페닐이 아니고; (b) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니고; (c) n이 2이고, R_1이 C3에서 메틸과 하이드록실 및 C6에서 이소프로페닐이면, R_2는 OH, OCH_3 및 $OC(O)CH_3$이 아니고; 화학식 (II)의 화합물에서 n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_4은 메틸이 아니다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 화학식 (I)로 대표되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 I



청구항 3

청구항 2에 있어서, n이 1 내지 3의 정수이고, p가 0 내지 4의 정수이고, q가 0 내지 2의 정수이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 고리 A 상에서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 할로겐, 카르보닐, 옥심, NH_2, R, OR 및 C(O)OR에서 독립적으로 선택되고; R_2가

수소, Rc, OR, OR"Z, OC(O)Rb, ORb 및 OC(O)R에서 선택되고; R_3이 C(O)R'", C(O)OR'" 및 치환되지 않거나 헤테로환형 고리 또는 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R, R", R'", Rb, 헤테로환형 고리 및 Z는 앞서 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

a) n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 각 경우에, 수소 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH 및 OC(O)CH=CHC(O)OH에서 선택되고; R_3이 1,1-디메틸펜틸과 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

b) n이 2이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 카르보닐, OH, 이소프로필리덴, 옥심, 요오드 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH, OCH_3, $OCH_2C(O)OH$, OCH_2SCH_3, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, OCH_2CH_2-모르폴린, OC(O)-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고; R_3이 2-펜에틸-[1,3]-디티올란, 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소와 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

c) n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소, OH, 요오드, 옥심, $C(O)OCH_3$, NH_2, OC(O)CH=CHC(O)OH, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, C(O)OH, CH_2OH, CH_3 및 카르보닐에서 선택되고; R_2가 수소, OH, OCH_2CH_2-모르폴린, $OCH_2C(O)OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH_2-테트라졸, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 및 $O(CH_2)_3C(O)OH$에서 선택되고; R_3이 펜틸, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

a) n이 1이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 수소, C2 위치에서 CH_3 및 C2와 C3 위치에서 CH_3에서 선택되고; R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C2 위치에서 CH_3이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고; 또는

iii) R_1이 C2와 C3 위치에서 CH_3이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

b) n이 2이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐, 요오드 또는 옥심, C4 위치에서 젬(gem)-디메틸, C2 위치에서 CH_3과 C5 위치에서 이소프로필리덴, C3 위치에서 카르보닐과 C4 위치에서 젬-디메틸 및 C3 위치에서 OH와 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐 또는 옥심, C3 위치에서 요오드 및 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

iii) R_1이 C4 위치에서 수소 또는 젬-디메틸이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

iv) R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OH)_2$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, OC(O)-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

v) R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, C(O)CH_3 및 C(O)OCH_3에서 선택되고:

vi) R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 카르보닐 또는 옥심에서 선택되고; R_2가 OCH_2SCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

vii) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH 또는 OC(O)$(CH_2)_2NHCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

viii) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일이고; 또는

ix) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2는 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

c) n이 2이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

d) n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토(ortho) 위치 또는 파라(para) 위치, 또는 오르토와 파라 위치에 배치된 NO2인 화학식 (I)의 화합물;

e) n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고,

i) R_1이 수소이고, R_2가 OH 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C6 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

iii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C5 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고; 또는

iv) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

f) n이 3이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 C3 위치에서 수소, 카르보닐, OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 또는 C3과 C4 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

iii) R_1이 수소이고, R_2가 OCH_2CH_2-모르폴린이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

iv) R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$ 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

v) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$-모르폴린 및 OCH_2-테트라졸에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

vi) R_1이 C3 위치에서 요오드 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

vii) R_1이 C3 위치에서 수소 또는 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 펜틸이고;

viii) R_1이 C3 위치에서 옥심, 요오드 또는 NH_2; C7 위치에서 C(O)OCH_3, CH_2OH, $CH_2C(O)OCH_3$ 또는 C(O)OH; C3 위치에서 OH와 C7 위치에서 C(O)OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ix) R_1이 C3 위치에서 NH_2이고, R_2가 수소이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고; 또는

x) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토 위치 또는 파라

위치에 배치된 NO_2인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

6-(1,1-디메틸펜틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

부트-2-엔이산 모노-[6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

3-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-프로판-1,2-디올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(2-메틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

4-{2-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-에틸}-모르폴린;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

아세트산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

디에틸 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

[3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

3-(1,1-디메틸헵틸)-8-이소프로필리덴-5a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

1-(1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-일)-에타논;

1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-카르복실산 메틸 에스테르;

5-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시메틸]-1H-테트라졸;

피페리딘-3-카르복실산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

4-브로모부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

4-니트로옥시-부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-메틸아미노-프로피온산 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

부트-2-엔이산 모노-[7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸펜틸)-2,4-디니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-2-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-4-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

4-{2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-에틸}-모르폴린;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산;

부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,9a-테트라하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,8,9-트리올;

부트-2-엔이산 모노-[9-(3-카르복시-아크릴로일옥시)-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥

사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

인산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

4-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-부티르산;

2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-N,N-디에틸-아세트아마이드;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산 메틸 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4,9-디하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5-하이드록시메틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[a]아줄렌-5-일]-아세트산메틸 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원 옥심;

2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일 에스테르;

부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-데속시-벤조[a]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-3-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-1-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

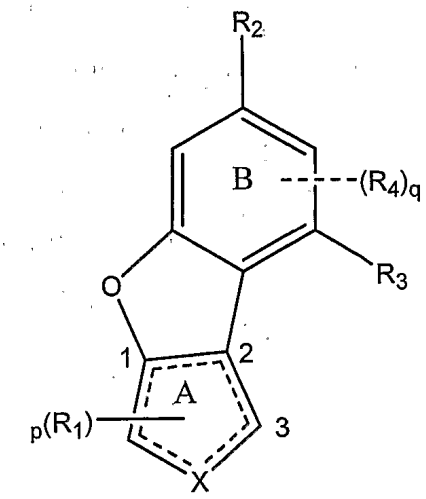
7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 화학식 (II)로 대표되는 것을 특징으로 하는 화합물:

화학식 II



청구항 8

청구항 7에 있어서, n이 1 내지 3의 정수이고, 고리 A가 불포화되고, R_1이 수소, 카르보닐 및 R에서 선택되고; R_2가 OR이고, R_3이 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬이고, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

청구항 8에 있어서, n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 수소, 카르보닐 및 CH_3에서 선택되고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 C6 위치에서 카르보닐 및 C3 또는 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

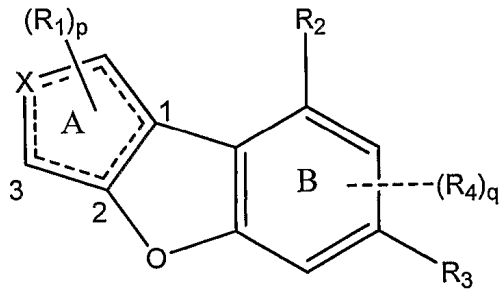
청구항 11

청구항 10에 있어서, 화합물은 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원및 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원에서선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

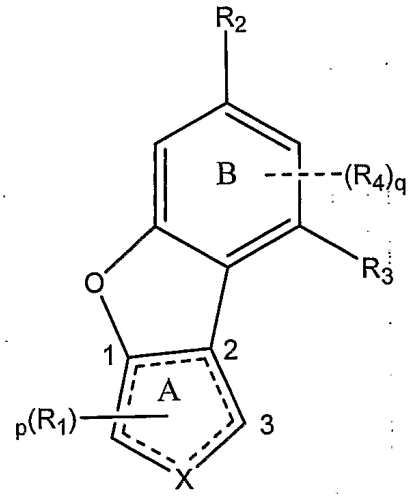
청구항 12

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하고, 제약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 더욱 포함하는 제약학적 조성물:

화학식 I



화학식 II



…는 단일 또는 이중 결합이고;

X는 $(CH_m)_n$이고, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 4의 정수이고;

R_1은 각 경우에, 아래에서 독립적으로 선택되고:

a) 할로겐;

b) 카르보닐;

c) 아릴;

d) Ra, 여기서 Ra는 Rb, ORb, C(O)ORb 및 OC(O)Rb(Rb는 N, O, S에서 선택되는 하나이상의 헤테로원자로 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이다)에서 선택되고;

e) Rc, 여기서 Rc는 R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R 및 $OC(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R은 수소, 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OR', C_1-C_6 알킬-$(OR')_2$, C_1-C_6 알킬-C(O)OR' 및 C_1-C_6 알킬-$C(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R'는 각 경우에, 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되고;

f) 옥심;

g) $N(R')_2$, 여기서 R'는 각 경우에, 앞서 정의된 바와 동일하고;

p는 0 내지 14의 정수이고;

R_2는 아래에서 선택되고:

a) 수소;

b) Ra 또는 Rc, 여기서 Ra와 Rc는 앞서 정의된 바와 동일하고;

c) OR"Z, 여기서 R"는 직접 결합, C(O), Re 및 C(O)Re에서 선택되고, 여기서 Re는 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이고, Z는 ONO_2, 할로겐, P(O)(OR')$_2$, SR', S(O)R', S(O)(O)R', N(R')$_2$(R'는 앞서 정의된 바와 동일하다) 및 N, O, S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 보유하는 최대 6개 원자의 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에서 선택되고;

R_3은 아래에서 선택되고:

a) Rd, 여기서 Rd는 수소, C(O)OR'", C(O)R'", CN 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R'"은 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고;

b) 치환되지 않거나 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬;

c) 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_{12} 알킬;

d) 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리, 상기 고리는 치환되지 않거나 적어도 하나의 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되고, 여기서 상기 알킬은 치환되지 않거나 아릴에 의해 치환될 수 있고;

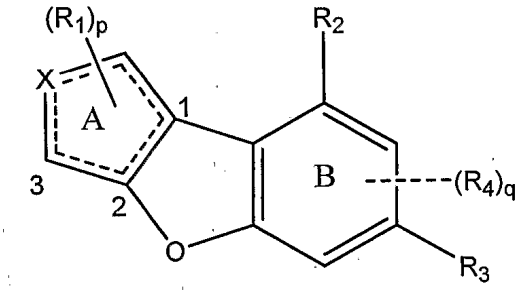
R_4는 각 경우에, 수소, NO_2 및 NH_2에서 독립적으로 선택되고; q는 0 내지 2의 정수이고;

단서로서, A는 페닐 고리가 아니고, 화학식 (I)의 화합물에서:(a) n이 1이면, R_1은 C2 위치에서 페닐이 아니고; (b) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니고; (c) n이 2이고, R_1이 C3에서 메틸과 하이드록실 및 C6에서 이소프로페닐이면, R_2는 OH, OCH_3 및 $OC(O)CH_3$이 아니고; 화학식 (II)의 화합물에서 n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_2은 메틸이 아니다.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 화학식 (I)로 대표되는 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

<u>화학식 I</u>



청구항 14

청구항 13에 있어서, n이 1 내지 3의 정수이고, p가 0 내지 4의 정수이고, q가 0 내지 2의 정수이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 고리 A 상에서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 할로겐, 카르보닐, 옥심, NH_2, R, OR 및 C(O)OR에서 독립적으로 선택되고; R_2가 수소, Rc, OR, OR"Z, OC(O)Rb, ORb 및 OC(O)R에서 선택되고; R_3이 C(O)R'", C(O)OR'" 및 치환되지 않거나 헤테로환형 고리 또는 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R, R", R'", Rb, 헤테로환형 고리 및 Z는 앞서 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 활성 성분은 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

a) n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 각 경우에, 수소 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH 및 $OC(O)CH=CHC(O)OH$에서 선택되고; R_3이 1,1-디메틸펜틸과 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

b) n이 2이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 카르보닐, OH, 이소프로필리덴, 옥심, 요오드 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH, OCH_3, $OCH_2C(O)OH$, OCH_2SCH_3, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, OCH_2CH_2-모르폴린, $OC(O)$-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고; R_3이 2-펜에틸-[1,3]-디티올란, 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소와 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

c) n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소, OH, 요오드, 옥심, $C(O)OCH_3$, NH_2, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, $C(O)OH$, CH_2OH, CH_3 및 카르보닐에서 선택되고; R_2가 수소, OH, OCH_2CH_2-모르폴린, $OCH_2C(O)OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, OCH_2-테트라졸, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 및 $O(CH_2)_3C(O)OH$에서 선택되고; R_3이 펜틸, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 활성 성분은 아래에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

a) n이 1이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 수소, C2 위치에서 CH_3 및 C2와 C3 위치에서 CH_3에서 선택되고; R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C2 위치에서 CH_3이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고; 또는

iii) R_1이 C2와 C3 위치에서 CH_3이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

b) n이 2이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐, 요오드 또는 옥심, C4 위치에서 젬(gem)-디메틸, C2 위치에서 CH_3과 C5 위치에서 이소프로필리덴, C3 위치에서 카르보닐과 C4 위치에서 젬-디메틸 및 C3 위치에서 OH와 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐 또는 옥심, C3 위치에서 요오드 및 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

iii) R_1이 C4 위치에서 수소 또는 젬-디메틸이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

iv) R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OH)_2$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, $OC(O)$-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

v) R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$ 및 $C(O)OCH_3$에서 선택되고:

vi) R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 카르보닐 또는 옥심에서 선택되고; R_2가 OCH_2SCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

vii) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 또는 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸

이고;

viii) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일이고; 또는

ix) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2는 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

c) n이 2이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

d) n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토(ortho) 위치 또는 파라(para) 위치, 또는 오르토와 파라 위치에 배치된 NO_2인 화학식 (I)의 화합물;

e) n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고,

i) R_1이 수소이고, R_2가 OH 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C6 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

iii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C5 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고; 또는

iv) R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (I)의 화합물;

f) n이 3이고, 고리 A가 포화되고,

i) R_1이 C3 위치에서 수소, 카르보닐, OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

ii) R_1이 C3 위치에서 카르보닐 또는 C3과 C4 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

iii) R_1이 수소이고, R_2가 OCH_2CH_2-모르폴린이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

iv) R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$ 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

v) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$-모르폴린 및 OCH_2-테트라졸에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

vi) R_1이 C3 위치에서 요오드 또는 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

vii) R_1이 C3 위치에서 수소 또는 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 펜틸이고;

viii) R_1이 C3 위치에서 옥심, 요오드 또는 NH_2; C7 위치에서 $C(O)OCH_3$, CH_2OH, $CH_2C(O)OCH_3$ 또는 C(O)OH; C3 위치에서 OH와 C7 위치에서 C(O)OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

ix) R_1이 C3 위치에서 NH_2이고, R_2가 수소이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고; 또는

x) R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토 위치 또는 파라 위치에 배치된 NO_2인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 아래에서 선택되는 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

6-(1,1-디메틸펜틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-올;

6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

부트-2-엔이산 모노-[6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

3-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-프로판-1,2-디올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

3-(2-메틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

4-{2-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-에틸}-모르폴린;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

아세트산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

디에틸 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

[3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

3-(1,1-디메틸헵틸)-8-이소프로필리덴-5a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

1-(1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-일)-에타논;

1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-카르복실산 메틸 에스테르;

5-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시메틸]-1H-테트라졸;

피페리딘-3-카르복실산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

4-브로모부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

4-니트로옥시-부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-메틸아미노-프로피온산 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

부트-2-엔이산 모노-[7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸펜틸)-2,4-디니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-2-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

3-(1,1-디메틸펜틸)-4-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸펜틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

4-{2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-에틸}-모르폴린;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산;

부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,9a-테트라하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,8,9-트리올;

부트-2-엔이산 모노-[9-(3-카르복시-아크릴로일옥시)-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

인산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

4-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-부티르산;

2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-N,N-디에틸-아세트아마이드;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산 메틸 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4,9-디하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

2-(1,1-디메틸헵틸)-5-하이드록시메틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

[2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[a]아줄렌-5-일]-아세트산메틸 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원 옥심;

2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일 에스테르;

부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-데속시-벤조[a]아줄렌-4-올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-3-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

2-(1,1-디메틸헵틸)-1-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

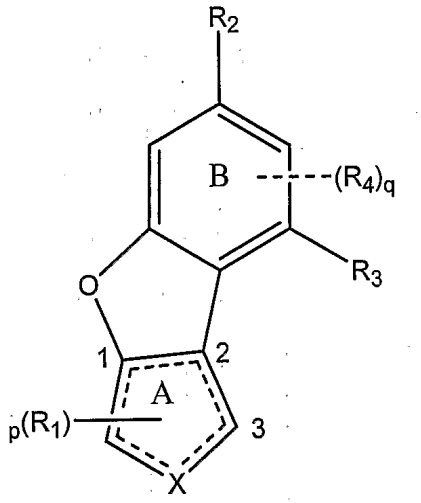
7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올.

청구항 18

청구항 12에 있어서, 화학식 (II)로 대표되는 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물:

화학식 II



청구항 19

청구항 18에 있어서, n이 1 내지 3의 정수이고, 고리 A가 불포화되고, R_1이 수소, 카르보닐 및 R에서 선택되고, R_2가 OR이고, R_3이 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬이고, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 동일한 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 수소, 카르보닐 및 CH_3에서 선택되고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서, n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 C6 위치에서 카르보닐 및 C3 또는 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 및 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원에서선택되는 화합물을 활성 성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 23

청구항 12 내지 22중 어느 한 항에 있어서, 희석제는 제약학적으로 허용되는 보조용매, 천연이나 합성 이온성 또는 비-이온성 계면활성제로 만들어지는 교질입자 용액이나 에멀젼, 또는 이런 보조용매 및 교질입자 또는 에멀젼 용액의 조합을 함유하는 수용액을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 담체는 에탄올 용액, 계면활성제 및 물을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 담체는 트리글리세리드, 레시틴, 글리세롤, 유화제 및 물을 함유하는 에멀젼인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 26

청구항 12 내지 22중 어느 한 항에 있어서, 단위 제형(unit dosage form)인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 비경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 29

염증, 자가면역 질환, 통증, 신경 장애, 신경퇴행성 질환, 신경염증성 질환, 안과 질환, 골 질환, 심혈관 질환과 심장-염증 질환, 식욕 장애, 구토 질환 및 특정 유형의 암을 예방, 완화 또는 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 11중 어느 한 항에 따른 화합물의 예방적 또는 치료적 효과량을 병든 개체에 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 염증과 자가면역 질환은 류머티스 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 알레르기와 알레르기 반응, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창, 중증근무력증, I형 당뇨병, 간염, 건선, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 장기 이식에서 조직 거부 반응, 흡수장애 증후군, 셀리악병, 폐 질환, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 쇼그렌 증후군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

청구항 29에 있어서, 통증은 급성 통증, 만성 통증, 말초 통증, 내장 통증, 신경병적 통증, 염증성 통증 및 연관 통증에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 신경 장애, 신경퇴행성 질환 및 신경염증성 질환은 뇌졸중, 편두통, 군집성 두통, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴 무도병, 프리온-관련된 질환, 중추신경계의 중독, 근육 경련과 진전, 수막염, 뇌염, 대뇌 허혈 및 귈레인-바레 증후군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

청구항 29에 있어서, 심혈관 질환과 심장-염증 질환은 죽상경화증, 심낭염, 심근염, 심장내막염, 부정맥, 고혈압 및 심근 허혈성 손상에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

청구항 29에 있어서, 골 질환, 안과 질환, 식욕 장애 및 구토 질환은 비정상적인 골 대사, 페제트병, 골다공증, 녹내장, 식욕부진, 악액질, 구토 및 메스꺼움에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

청구항 29에 있어서, 암은 악성 뇌 종양, 피부 종양, 폐 선암종, 자궁 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 림프종, 신경교종, 갑상선 상피종 및 신경모세포종에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

염증, 자가면역 질환, 통증, 신경 장애, 신경퇴행성 질환, 안과 질환, 골 질환, 심혈관 질환과 심장-염증 질환, 식욕 장애, 구토 질환 및 특정 유형의 암을 예방, 완화 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서 청구항 1 내지 11중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 염증과 자가면역 질환은 류머티스 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 알레르기와 알레르기 반응, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창, 중증근무력증, I형 당뇨병, 간염, 건선, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 장기 이식에서 조직 거부 반응, 흡수장애 증후군, 셀리악병, 폐 질환, 천식, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 쇼그렌 증후군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 통증은 급성 통증, 만성 통증, 말초 통증, 내장 통증, 신경병적 통증, 염증성 통증 및 연관 통증에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 39

청구항 36에 있어서, 신경 장애, 신경퇴행성 질환 및 신경염증성 질환은 뇌졸중, 편두통, 군집성 두통, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴 무도병, 프리온-관련된 질환, 중추신경계의 중독, 근육 경련과 진전, 수막염, 뇌염, 대뇌 허혈 및 귈레인-바레 증후군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 40

청구항 36에 있어서, 심혈관 질환과 심장-염증 질환은 죽상경화증, 심낭염, 심근염, 심장내막염, 부정맥, 고혈압 및 심근 허혈성 손상에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 41

청구항 36에 있어서, 골 질환, 안과 질환, 식욕 장애 및 구토 질환은 비정상적인 골 대사, 페제트병, 골다공증, 녹내장, 식욕부진, 악액질, 구토 및 메스꺼움에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 신규한 벤조푸란 유도체, 이를 포함하는 제약학적 조성물 및 이의 이용 방법에 관계한다. 특히, 본 발명의 화합물은 진통제, 신경보호제, 면역조절제 및 소염제로서 유용하다.

배 경 기 술

<2> 칸나비스(cannabis)는 역사적으로, 불면증, 염증, 통증, 다양한 정신병, 소화 장애, 우울증, 편두통, 신경통(neuralgia), 피로, 변비, 설사, 기생충, 감염, 식욕 장애(appetite disorder)의 치료에 이용되었다. 칸나비스의 잠재적인 의학적 용도 중의 일부는 다수의 과학 문헌에서 면밀하게 검토되었다[Pate D.W., Journal of the International Hemp Association 2(2): 74-6, 1995]. 초기에, 식물 칸나비스의 개별 생물활성 성분으로서 정의되었던 이들 칸나비노이드(cannabinoid)는 그들의 내생적 대응물 및 특이적인 G-단백질 결합된 칸나비노이드 수용체의 활성화를 통하여 대부분의 효과를 발휘하는 임의의 합성 화합물을 포괄한다. 현재까지, 2가지 칸나비노이드 수용체: 칸나비노이드 1형 수용체(CB_1)와 칸나비노이드 2형 수용체(CB_2)가 클론되고 특성화되었지만, 추가의 수용체가 존재할 수도 있다[Begg M. et al., Pharmacology & Therapeutics 106: 133-145, 2005]. 이들 CB_1 수용체는 중추신경계(CNS) 내에서 주로 관찰되고 칸나비노이드의 향정신성 효과(psychotropic effect)를 담당하는 반면, CB_2 수용체는 말초 내에 면역세포 상에서 주로 발현된다.

<3> 광범위한 치료 활성으로 인하여, 칸나비노이드는 새로운 약제의 개발에 종종 고려된다. 게다가, 칸나비스의 주요 정신활성 성분, Δ^9-테트라하이드로칸나비놀(tetrahydrocannabinol)(Δ^9-THC)의 분리와 합성은 의화학자(medicinal chemist)가 다수의 합성 칸나비노이드의 제조할 수 있는 길을 열었다. 칸나비노이드 수용체의 확인 및 이들의 개별 역할과 분포에 관한 설명은 치료 잠재력과 부작용을 분리시킬 수 있는 화합물의 합리적인 설계를 촉진하였다.

<4> 하지만, 예로써, 구토억제제(anti-emetic agent)로서 현재 처방되고 있는 Δ^9-THC를 비롯한 현재까지 개발된 칸나비노이드는 아래와 같은 단점이 존재한다: 정신활성 부작용 및 이로부터 유발되는 법적 우려; 합성의 복잡성 및 이로 인한 생산 비용; 수용성(water-solubility)의 부족 및 이로 인한 제조상의 문제점; 경구 생체이용효율

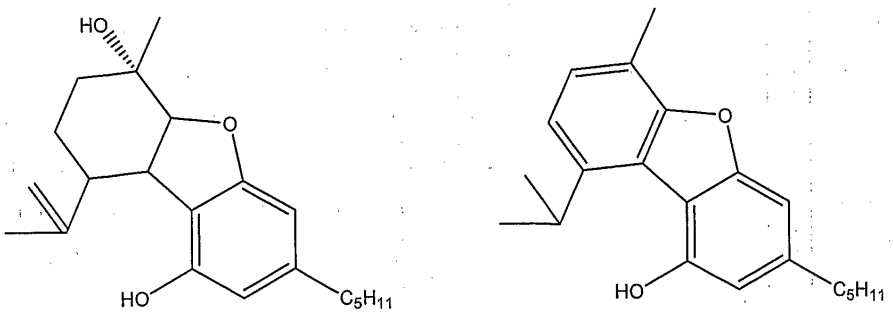
(oral bioavailability)의 부족 및 가능 투여 경로와 환자 순응도(patient compliance)에 관련된 이의 관계.

<5> 이런 이유로, 칸나비미메틱(cannabimimetic) 부작용이 부재하거나, 또는 더욱 높은 치료 지수(therapeutic index)를 적어도 제공하고, 약제 물질(drug substance)과 약제 산물(drug product)로서 제조하기 더욱 용이한 새로운 유형의 칸나비노이드를 개발하는 것이 바람직하다.

<6> 칸나비노이드 수용체의 발견이후, 모든 칸나비노이드-유도된 활성이 이로부터 수용체-매개된 메커니즘에 의해 충분히 설명될 수 있다. 하지만, 이들 칸나비노이드의 유익한 활성중의 일부는 2가지 확인된 CB_1과 CB_2 수용체에 의해 매개되지 않는 것으로 확인되었다. 이러한 관찰 결과로 인하여, 어느 한쪽의 공지된 칸나비노이드 수용체에 결합하지 않고 더욱 고전적인 칸나비노이드에 더욱 관련되는 화합물이 칸나비노이드 부류로 포함되었다. 가령, 전통적인 칸나비노이드의 제조에서 유래되거나 이용되는 특정 대사물질, 반응물 또는 부산물은 그들 자체가 칸나비노이드로서 지칭된다.

<7> 반응식 1에 도시된 2가지 자연 발생 벤조푸란 유도체, 칸나비푸란(Cannabifuran, CBF)과 칸나비엘소인(Cannabielsoin, CBE)은 이런 비-고전적인 칸나비노이드의 실례이고, 이런 이유로 약학 정보가 거의 또는 전혀 존재하지 않는다.

반응식 1



CBE CBF

<8>

<9> 칸나비푸란은 마리화나(cannabis sativa)의 소량 성분이고, 테트라하이드로칸나비놀(THC)의 고전적인 구조가 부재하는 자연 발생 디벤조푸란이다. 이의 미소한 생체이용효율로 인하여, 이의 생물학적 활성은 거의 알려진 바가 없다. 다른 식물에서 현재까지 확인된 극소수의 자연 발생 디벤조푸란 화합물은 피토알렉신(phytoalexin) 활성, 항진균 활성, 항생 활성을 보유하는 것으로 보고되었다. 일부 논문, 예를 들면, Sargent M.V. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 7: 1605-10, 1982; Serra S. et al. Synlett 13: 2005-8, 2003]에서 칸나비푸란의 합성 문제를 다루긴 했지만, 생물학적 활성은 보고되지 않았다.

<10> 칸나비엘소인은 간 마이크로솜(microsome)과 생체내에서 칸나비디올(CBD)의 소량 대사물질로서 확인된 마리화나(marijuana)의 한 성분이다. 이의 활성과 관련하여 가용한 정보는 CBE가 10 mg/kg i.v에서, 생쥐의 체온에 영향을 주지 않고 펜토바르비탈(pentobarbital)-유도된 수면을 연장시키지도 않는다는 점에서, CBE가 CB_1 매개된 메커니즘을 통하여 일차적으로 기능하지 않다는 것을 암시한다[Yamamoto I. et al., Pharmacology, Biochemistry & Behavior 40: 541-546, 1991]. 칸나비엘소인의 특정 유도체는 분석 목적으로 제조되었다.

<11> CBF와 CBE의 존재는 벤조푸란 구조를 보유하는 화합물이 칸나비노이드로서 간주될 수도 있고, 이러한 골격(scaffold)이 다른 칸나비노이드와 공통의 치료적 이점을 보유하는 신규한 화합물의 제조에 이용될 수 있음을 암시한다.

<12> EP 1206934에서는 칸나비푸란을 비롯한 특이적인 디벤조푸란 화합물을 포괄하는 특정한 페놀 유도체가 나트륨 채널(sodium channel)을 차단하고 및/또는 나트륨 채널의 동역학에 영향을 주는데 이용될 수 있음을 기술한다. 상기 특허에서는 또한, 표피(epidermis)의 박피(peeling)를 위한 미용 용도를 제안한다. 하지만, 이들 실험은 융합된 푸란 고리(furan ring)가 부재하는 치환된 페놀, 예를 들면, 3-메틸페놀, 4-클로로페놀 및 선택된 유도체로 수행되었다.

<13> United States Patent No. 4,960,815에서는 특정한 벤조푸란 아민이 신경퇴행성 질환을 진단하는데 유용한 동위원소-표지된 유도체의 제조를 위한 화학적 중간물질로서 이용될 수 있음을 기술한다. 상기 특허에 기술된 바람

직한 중간물질의 대부분은 치환되지 않은 페닐 모이어티(moiety)를 보유하고, 이들 중간물질의 활성에 관한 교시가 존재하지 않는다.

<14> 국제 특허 출원 No. WO 00/08007, WO 00/07579 및 WO 03/045375(Bayer)에서는 사이클로펜타벤조푸란(cyclopentabenzofuran) 유도체의 제조 및 핵 인자(nuclear factor) κB-의존성 질환의 치료를 위한 이의 용도를 기술한다. 이들 화합물은 융합된 사이클로펜탄(cyclopentan) 고리에 융합된 푸란 고리를 연결하는 탄소 원자상에서, 고정된 치환기, 다시 말하면, 선택적으로 치환된 하이드록실과 페닐을 보유한다. 상기 출원에 적용된 명명법에 따라 C1과 C2에 위치하는 이러한 하이드록실과 아릴은 서로에 대하여 cis 배치(configuration)된다. 게다가, 이들 사이클로펜타벤조푸란 유도체는 인접한 위치 C3에 추가적인 페닐을 보유한다.

<15> DE 199 34 952(Novartis) 역시 사이클로펜타벤조푸란 유도체를 기술한다. 매우 폭넓게 청구되긴 했지만, 이의 명세서에서는 벤조푸란 모이어티의 페닐 고리가 메톡시 기에 의해 가급적 치환되는 화합물만을 기술한다. Bayer 출원의 경우에서처럼, DE 199 34 952의 화합물은 C2 위치에서 고정된 페닐 기를 보유한다. 게다가, 이들 특이적인 화합물은 살비제(acaricide)와 살충제(insecticide)와 같은 농약(agro-chemical)으로 이용되고, 약제로서 고려되지 않는다.

<16> Cardillo B. et al., Gazetta Chimica Italiana 103: 127-39, 1973에서는 모노테르페노이드 알코올(monoterpenoid alcohol) 알코올로 레조르시놀(resorcinol)의 알킬화(alkylation)에 기초하여, 벤조푸란 유도체를 비롯한 칸나비노이드의 제조를 위한 합성 방법을 기술한다. 하지만, 오르시놀(orcinol)을 알킬화시키기 위한 멘트-3-엔-5-올 또는 풀레골(pulegol)의 이용은 이성질체를 산출하는데, 여기서 융합된 사이클로헥산(cyclohexan) 고리의 치환기는 본 문헌의 명명법에 따라, C2 위치에서 이소프로필 및 C5 위치에서 메틸에 한정된다. 제조된 4가지 이성질체에서 생물학적 활성은 보고되지 않았다.

<17> 칸나비노이드는 다수의 치료 증상의 치료에 유용한 후보이긴 하지만, 여전히 많은 단점을 안고 있다. 이들 화합물로 달성된 진전에도 불구하고, 광범위한 질환 상태(disease state)에 대한 치료적 이점, 제조의 용이성, 향상된 안전성을 제공하는 새로운 화합물을 제조하는 것이 유익할 것이다.

<18> 본 발명의 요약

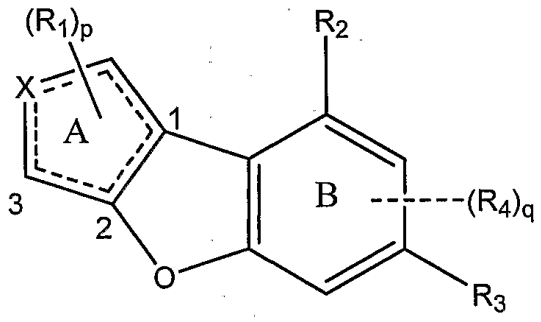
<19> 본 발명에서는 신규한 벤조푸란 유도체, 이를 포함하는 제약학적 조성물 및 이를 이용하는 방법을 제시한다.

<20> 본 발명의 화합물은 비-전통적인 칸나비노이드(cannabinoid)로서 간주되는데, 더욱 전통적인 칸나비노이드와 유사하게, 본 발명의 이들 신규한 벤조푸란 유도체는 칸나비노이드 수용체의 항진성 또는 길항성 조절을 통하여 및/또는 비-칸나비노이드 수용체 또는 비-수용체 매개된 메커니즘을 통하여 작용할 수 있다. 이들 치료 효과에는 특히, 소염, 면역조절, 신경보호, 진통, 항신생물, 심장보호 및 항-골다공증 활성이 포함된다.

<21> 본 발명의 화합물은 하나이상의 키랄 중심(chiral center)을 보유할 수 있고, 이런 이유로, 합성 조건 및 적절한 분류(separation)와 분리(isolation)에 따라, 개별 이성질체, 예를 들면, 거울상이성질체(enantiomer)와 부분입체이성질체(diastereomer), 또는 입체이성질체의 혼합물, 라셈체(racemic) 등으로 생산될 수 있다. 이들 모든 개별 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포섭되는 것으로 간주된다.

<22> 첫 번째 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물을 제시한다:

화학식 I



<23>

<24> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<25> X는 $(CH_m)_n$이고, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 4의 정수이고;

<26> R_1은 각 경우에, 아래에서 독립적으로 선택되고:

<27> a) 할로겐;

<28> b) 카르보닐;

<29> c) 아릴;

<30> d) Ra, 여기서 Ra는 Rb, ORb, C(O)ORb 및 OC(O)Rb(Rb는 N, O, S에서 선택되는 하나이상의 헤테로원자로 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이다)에서 선택되고;

<31> e) Rc, 여기서 Rc는 R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R 및 $OC(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R은 수소, 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OR', C_1-C_6 알킬-$(OR')_2$, C_1-C_6 알킬-C(O)OR' 및 C_1-C_6 알킬-$C(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R'는 각 경우에, 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되고;

<32> f) 옥심;

<33> g) $N(R')_2$, 여기서 R'는 각 경우에, 앞서 정의된 바와 동일하고;

<34> p는 0 내지 14의 정수이고;

<35> R_2는 아래에서 선택되고:

<36> a) 수소;

<37> b) Ra 또는 Rc, 여기서 Ra와 Rc는 앞서 정의된 바와 동일하고;

<38> c) OR"Z, 여기서 R"는 직접 결합, C(O), Re 및 C(O)Re에서 선택되고, 여기서 Re는 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이고, Z는 ONO_2, 할로겐, $P(O)(OR')_2$, SR', S(O)R', S(O)(O)R', $N(R')_2$(R'는 앞서 정의된 바와 동일하다) 및 N, O, S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 보유하는 최대 6개 원자의 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에서 선택되고;

<39> R_3은 아래에서 선택되고:

<40> a) Rd, 여기서 Rd는 수소, C(O)OR'", C(O)R'", CN 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R'"은 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고;

<41> b) 치환되지 않거나 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬;

<42> c) 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_{12} 알킬;

<43> d) 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리, 상기 고리는 치환되지 않거나 적어도 하나의 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되고, 여기서 상기 알킬은 치환되지 않거나 아릴에 의해 치환될 수 있고;

<44> R_4는 각 경우에, 수소, NO_2 및 NH_2에서 독립적으로 선택되고; q는 0 내지 2의 정수이고;

<45> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 1이면, R_1은 C2 위치에서 페닐이 아니고; (c) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니고; (d) n이 2이고, R_1이 C3에서 메틸과 하이드록실 및 C6에서 이소프로페닐이면, R_2는 OH, OCH_3 및 $OC(O)CH_3$이 아니다.

<46> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 n이 1 내지 3의 정수이고, p가 0 내지 4의 정수이고, q가 0 내지 2의 정수이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 고리 A 상에서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3

과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 할로겐, 카르보닐, 옥심, NH_2, R, OR 및 C(O)OR에서 독립적으로 선택되고; R_2가 수소, Rc, OR, OR"Z, OC(O)Rb, ORb 및 OC(O)R에서 선택되고; R_3이 C(O)R'", C(O)OR'" 및 치환되지 않거나 헤테로환형 고리 또는 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R, R", R'", Rb, 헤테로환형 고리 및 Z는 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (I)의 화합물을 제시한다.

<47> 부가적인 구체예에서, 본 발명에서는 아래에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물을 제시한다:

<48> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 각 경우에, 수소 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH 및 OC(O)CH=CHC(O)OH에서 선택되고; R_3이 1,1-디메틸펜틸과 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

<49> n이 2이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 카르보닐, OH, 이소프로필리덴, 옥심, 요오드 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH, OCH_3, $OCH_2C(O)OH$, OCH_2SCH_3, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, OCH_2CH_2-모르폴린, OC(O)-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고; R_3이 2-펜에틸-[1,3]-디티올란, 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소와 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

<50> n이 3이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 수소, OH, 요오드, 옥심, $C(O)OCH_3$, NH_2, OC(O)CH=CHC(O)OH, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, C(O)OH, CH_2OH, CH_3 및 카르보닐에서 선택되고; R_2가 수소, OH, OCH_2CH_2-모르폴린, $OCH_2C(O)OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH_2-테트라졸, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 및 $O(CH_2)_3C(O)OH$에서 선택되고; R_3이 펜틸, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

<51> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 아래에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물을 제시한다:

<52> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소, C2 위치에서 CH_3 및 C2와 C3 위치에서 CH_3에서 선택되고; R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<53> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C2 위치에서 CH_3이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<54> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C2와 C3 위치에서 CH_3이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<55> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐, 요오드 또는 옥심, C4 위치에서 젬(gem)-디메틸, C2 위치에서 CH_3과 C5 위치에서 이소프로필리덴, C3 위치에서 카르보닐과 C4 위치에서 젬-디메틸 및 C3 위치에서 OH와 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<56> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐 또는 옥심, C3 위치에서 요오드 및 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<57> n이 2이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<58> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 수소 또는 젬-디메틸이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<59> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$ 및 $C(O)OCH_3$에서 선택되고:

<60> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OH)_2$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, $OC(O)$-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<61> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 카르보닐 또는 옥심에서 선택되고; R_2가 OCH_2SCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<62> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 또는 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<63> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일이고;

<64> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<65> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토(ortho) 위치 또는 파라(para) 위치, 또는 오르토와 파라 위치에 배치된 NO_2이고;

<66> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<67> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C6 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<68> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C5 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<69> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<70> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소, 카르보닐, OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<71> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 또는 C3과 C4 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<72> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OCH_2CH_2-모르폴린이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<73> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$ 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<74> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$-모르폴린 및 OCH_2-테트라졸에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<75> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 요오드 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<76> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소 또는 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 펜틸이고;

<77> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 옥심, 요오드 또는 NH_2; C7 위치에서 $C(O)OCH_3$, CH_2OH, $CH_2C(O)OCH_3$ 또는 C(O)OH; C3 위치에서 OH와 C7 위치에서 C(O)OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵

틸이고;

<78> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 NH_2이고, R_2가 수소이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

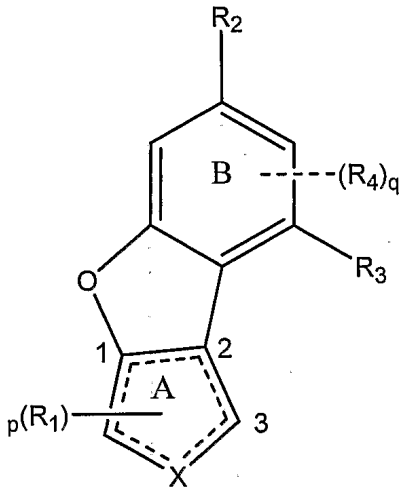
<79> n이 3이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에서 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<80> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토 위치 또는 파라 위치에 배치된 NO인 화학식 (I)의 화합물.

<81> 본 발명의 화합물은 입체이성질체뿐만 아니라 서로에 대한 구조이성질체인 위치이성질체(regioisomer)를 생산하는 합성 방법으로 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물의 위치이성질체이고, 이들 모든 위치이성질체는 본 발명의 범위 내에 포섭된다.

<82> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물을 제시한다:

화학식 II



<83>

<84> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<85> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하고;

<86> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니다.

<87> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 n이 1 내지 3의 정수이고, 고리 A가 불포화되고, R_1이 수소, 카르보닐 및 R에서 선택되고; R_2가 OR이고, R_3이 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬이고, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 동일한 화합물 (II)의 화합물을 제시한다.

<88> 부가적인 구체예에서, 본 발명에서는 n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 수소, 카르보닐 및 CH_3에서 선택되고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (II)의 화합물을 제시한다.

<89> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 C6 위치에서 카르보닐 및 C3 또는 C4 위치에서 겜-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (II)의 화합물을 제시한다.

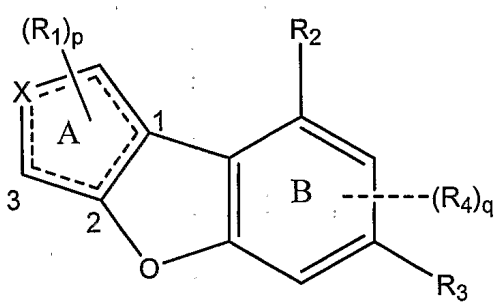
<90> 인지하는 바와 같이, 본 발명에서는 CBF, CBE 및 Cardillo에 의해 기술된 벤조푸란 유도체(특허 DE 199 34 952, EP 1206934, US 4,960,815 및 국제 특허 출원 WO 00/08007, WO 00/07579, WO 03/045375)를 비롯한 공지된 화합물을 특이적으로 배제한다; 하지만, 이들 화합물의 특정한 신규한 특징은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주

된다.

<91> 본 발명의 화합물은 활성 성분으로서, 그 자체로, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체, 용매화합물 또는 유도체의 형태로 약제의 제조에 이용될 수 있다.

<92> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물의 예방적 및/또는 치료적 효과량을 활성 성분으로 포함하고, 제약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 더욱 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다:

<93> **화학식 I**



<94>

<95> …는 단일 또는 이중 결합이고;

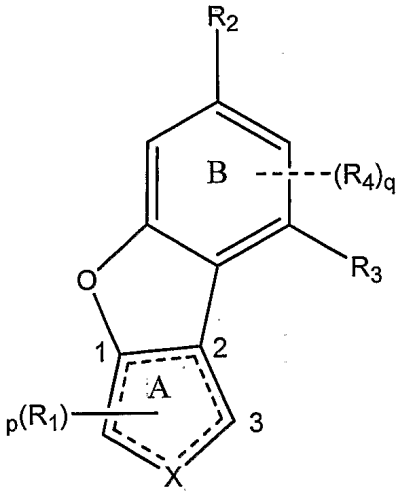
<96> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 앞서 정의된 바와 동일하고;

<97> 단서 역시 앞서 정의된 바와 동일하다.

<98> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 전형적인 치환기 X 및 R_1-R_4가 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<99> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물의 예방적 및/또는 치료적 효과량을 활성 성분으로 포함하고, 제약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 더욱 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다:

<100> **화학식 II**



<101>

<102> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<103> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하고;

<104> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니다.

<105> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 전형적인 치환기 X 및 R_1-R_4가 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (II)의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<106> 본 발명의 제약학적 조성물은 앞서 언급된 화합물 이외에, 생리학적으로 허용되는 안정적인 제제를 생산하는데 필요한 당분야에 널리 공지된 제약학적 불활성 성분, 예를 들면, 농후제(thickener), 담체, 완충제, 희석제, 표면 활성제, 보존제 등을 포함할 수 있다.

<107> 제약학적 첨가제, 담체, 희석제, 부형제 등의 선택은 조성물의 특정 활성 성분과 특정 투여 경로에 의해 부분적으로 결정될 것이다. 투여 경로에는 경구, 에어로졸, 비경구, 국소, 안구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 수막강내, 직장, 질이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

<108> 이들 제약학적 조성물은 액상, 에어로졸 또는 고형 제형(dosage form)일 수 있고, 특정 투여 경로에 의해 요구되는 임의의 적절한 제제, 예를 들면, 용액, 현탁액, 미셀(micelle), 에멀젼, 마이크로에멀젼, 에어로졸, 분말, 과립, 사쉐(sachet), 연성 겔(soft gel), 캡슐, 정제, 알약, 캐플릿, 좌약, 크림, 겔, 페이스트, 포말 등으로 제조될 수 있다.

<109> 본 발명에서는 염증, 자가면역 질환, 통증, 신경 장애, 신경퇴행성 질환, 신경염증성 질환, 안과 질환, 골 질환, 심혈관 질환과 심장-염증 질환, 식욕 장애, 구토 질환 및 특정 유형의 암을 예방, 완화 또는 치료하기 위한 약제의 제조에서 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 용도를 제시한다.

<110> 본 발명의 화합물의 소염 활성과 면역조절 활성은 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 자가면역 질환, 알레르기와 알레르기 반응, 류머티스 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창, 중증 근무력증, I형 당뇨병, 간염, 건선; 장기 이식에서 조직 거부 반응이 포함되지만 이에 국한되지 않는 면역 관련된 질환; 셀리악병과 같은 흡수장애 증후군; 천식, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 쇼그렌 증후군을 비롯한 폐 질환이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 염증과 염증 질환을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<111> 본 발명의 화합물의 진통 활성은 급성 통증, 만성 통증, 말초 통증, 내장 통증, 신경병적 통증, 염증성 통증 및 연관 통증이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 통증을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<112> 본 발명의 화합물의 신경보호 활성은 뇌졸중, 편두통, 군집성 두통, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴 무도병, 프리온-관련된 질환, 중추신경계의 중독, 운동 기능장애, 근육 경련과 진전, 수막염, 뇌염, 대뇌 허혈 및 귈레인-바레 증후군이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 신경 장애, 신경퇴행성 질환 및 신경염증성 질환을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<113> 본 발명의 화합물의 심장보호 활성은 죽상경화증, 심낭염, 심근염, 심장내막염, 부정맥, 고혈압 및 심근 허혈이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 심혈관 질환과 심장-염증 질환을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<114> 본 발명의 화합물의 항-신생물 활성은 악성 뇌 종양, 피부 종양, 폐 선암종, 자궁 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 림프종, 신경교종, 갑상선 상피종 및 신경모세포종이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 특정 유형의 암을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<115> 본 발명의 화합물은 비정상적인 골 대사, 페제트병, 골다공증을 비롯한 골 질환, 녹내장을 비롯한 안과 질환, 식욕부진과 악액질을 비롯한 식욕 장애, 구토와 메스꺼움을 비롯한 구토 질환을 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것이다.

<116> 이에 더하여, 본 발명에서는 앞서 언급된 질환을 예방, 완화 또는 치료하는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 앞서 정의된 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 제약학적 조성물의 예방적 및/또는 치료적 효과량을 병든 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

<117> 본 발명의 이와 같은 이점과 특징은 도면 및 무-제한적 실시예와 함께, 아래의 상세한 설명을 참조하면 당업자에 의해 더욱 명확하게 이해될 것이다.

발명의 상세한 설명

<126> 본 발명에서는 비-고전적인 칸나비노이드로서 간주되는 신규한 벤조푸란 유도체, 이들을 포함하는 제약학적 조성물 및 이들의 이용 방법을 제시한다.

<127> 예로써, 고전적인 THC 타입과 비-고전적인 엔도칸나비노이드를 비롯한 많은 부류의 칸나비노이드가 자연에서 확

인되었다[Di Marzo V. et al., Nature Reviews Drug Discovery 3(9): 771-84, 2004]. 과거 수십 년 동안, 더욱 많은 화학적 집단이 합성 칸나비노이드 유사체로서 설계되었는데, 이들에는 예로써, WIN 55,212-2와 같은 아미노알킬 인돌, HU-308과 같은 피넨 유도체, SR 25 141716A와 같은 피라졸(pyrazole), 이미다졸(imidazole), 티아졸(thiazole), 테트라하이드로퀴놀린(tetrahydroquinoline), 헤테로인단(heteroindane) 및 치환된 설폰아마이드(sulfonamide)가 포함된다.

<128> 일반적으로, 칸나비노이드의 활성은 막-결합된 칸나비노이드 수용체와의 항진성 또는 길항성 상호작용으로 매개된다. 하지만, 공지된 칸나비노이드 수용체와 독립적으로 아직 확인되지 않은 작용 부위의 존재를 지시하는 증거가 존재한다. 이들 대안적 메커니즘에는 예로써, 비-칸나비노이드 수용체 매개된 활성과 내재성 특징이 포함된다. 예로써, CB_1과 CB_2 수용체에 결합하지 않는 합성 THC 타입 칸나비노이드 덱사나비놀(dexanabinol)은 NMDA 길항제로서 작용하고 항산화 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

<129> 본 발명의 신규한 화합물은 벤조푸란 유도체이고, 이들은 추가적인 부류의 칸나비노이드에 속하는 것으로 간주된다. 더욱 전통적인 칸나비노이드와 유사하게, 이들 화합물은 칸나비노이드 수용체의 항진성 또는 길항성 조절(modulation) 및/또는 비-칸나비노이드 수용체 또는 비-수용체 매개된 메커니즘을 통하여 작용할 수 있다.

<130> 본 발명의 화합물은 하나이상의 키랄 중심(chiral center)을 보유할 수 있고, 이런 이유로, 합성 조건 및 적절한 분류(separation)와 분리(isolation)에 따라, 개별 이성질체, 예를 들면, 거울상이성질체(거울 이미지)와 부분입체이성질체(비-거울 이미지), 또는 입체이성질체의 혼합물, 라셈체(racemic) 등으로 생산될 수 있다. 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물은 공지된 방식으로 입체이성질성에서 균일한 성분으로 분리되거나, 또는 별개의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 선험적으로 합성될 수 있다. 이들 모든 개별 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포섭되는 것으로 간주된다.

<131> 본 발명의 화합물은 입체이성질체뿐만 아니라 위치이성질체(regioisomer)를 생산하는 합성 방법으로 제조될 수 있다. 위치이성질체는 동일한 반응으로부터 잠재적으로 발생하거나, 또는 위치선택적 반응(regioselective reaction) 조건 하에 개별적으로 제조될 수 있다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물의 위치이성질체이고, 이들 모든 위치이성질체는 본 발명의 범위 내에 포섭된다.

<132> 정의

<133> 본 발명의 이해를 조장하기 위하여, 다수의 용어와 관용구가 아래에 정의된다.

<134> 본 명세서에서, “중추신경계(CNS)”는 경막(dura mater) 내에 모든 구조를 지칭한다. 이런 구조에는 뇌와 척수가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

<135> 본 명세서에서, “CB”는 칸나비노이드 수용체를 지칭한다. CB_1 수용체는 CNS 내에서 주로 관찰되는 반면, CB_2 수용체는 말초 내에 면역 세포 상에서 주로 관찰된다. hCB_1과 hCB_2는 이들 수용체가 인간 기원임을 지시한다. 이들 2가지 수용체 이외에, 아직 클론되지 않은 칸나비노이드 수용체의 존재를 뒷받침하는 증거가 존재한다.

<136> 본 명세서에서, “칸나비노이드” 또는 “칸나비노이드”는 자연, 식물 유래된 또는 내인성 화합물, 또는 합성 화합물, 이의 대사물질과 유도체를 지칭하는데, 이들의 효과는 일반적으로, 칸나비노이드 수용체에 의해 매개되지만, 다른 수용체를 통하여 또는 수용체 독립된 메커니즘을 통하여 작용할 수도 있다.

<137> 본 발명에서, 결합 친화성은 방사성리간드(radioligand)의 부재에서 평형으로 결합 부위의 절반에 결합하는 표지되지 않은 약제의 농도를 나타내는 해리 상수(dissociation constant, Ki)로서, 또는 전체 용량 범위 곡선이 확립되지 않은 경우에, 일정한 화합물 농도에서 변위 비율(percent displacement)로서 표시된다. K_i 수치는 검사 화합물의 IC_{50} 수치, 다시 말하면, CB 수용체로부터 50%의 방사성표지된 항진제를 치환하는 검사 화합물의 농도, 방사성리간드 농도 및 이의 해리 상수 K_d에 기초하여 산정된다. 일정한 수용체에 특이적인 화합물은 50 nM 이하, 바람직하게는, 30 nM 이하, 더욱 바람직하게는, 10 nM 이하, 가장 바람직하게는, 1 nM 이하의 상기 수용체에 결합에 대한 Ki 수치를 나타낸다. 일정한 수용체에 선택적인 화합물은 적어도 5, 바람직하게는, 10, 더욱 바람직하게는, 20, 가장 바람직하게는, 50 또는 그 이상의 농도 하에 수용체 사이에 결합 친화성의 비율을 나타낸다. 적절하게는, 이들 비율은 인간 CB_1과 CB_2 수용체에 대하여 획득된다. 본 발명의 화합물은 각 칸나비노이드 수용체에 대하여 결합 친화성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있고, 또한, 상기 수용체 중에서 하나에 대하여 선택성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다.

<138> 항진제는 특이적인 리간드, 예를 들면, 호르몬, 신경전달물질, 또는 본 발명의 경우에, 칸나비노이드를 모방하고, 상기 리간드의 수용체에 부착할 수 있고, 따라서 자연 리간드가 산출하는 동일한 작용을 산출하는 물질이다. 대부분의 항진제가 관련된 수용체에 직접적인 결합과 후속 활성화를 통하여 작용하지만, 일부 항진제는 상기 리간드의 결합을 촉진하거나, 또는 수용체 상에서 이의 체류 시간을 증가시키고, 각 결합의 가능성과 효과를 증가시킴으로써 작용한다. 리간드의 작용을 촉진하는 대신에 이를 차단하는, 반대 효과를 갖는 화합물은 수용체 길항제이다. 적어도 하나의 칸나비노이드 수용체와 상호작용하는 본 명세서에 기술된 신규한 벤조푸란 유도체는 상기 수용체로부터 항진성 또는 길항성 반응을 개시할 수 있는데, 양쪽 작용 메커니즘은 본 발명에 포섭된다.

<139> 본 발명의 화합물의 가장 가능한 작용 메커니즘이 공지된 칸나비노이드 수용체에 결합 및 특이적인 신호 전달 경로에 기능적 결합 또는 이런 경로의 차단이긴 하지만, 대안적 메커니즘, 예를 들면, 아직 확인되지 않은 부가적인 칸나비노이드 수용체에 결합, 또는 비-칸나비노이드 수용체 또는 비-수용체 매개된 수단, 또는 이런 메커니즘의 조합이 배제되지 않는다.

<140> 본 명세서와 특허청구범위에서, “저해, 감소 또는 축소 효과”는 목적 활성을 적어도 20%, 바람직하게는, 40%, 더욱 바람직하게는, 60%, 가장 바람직하게는, 80% 또는 그 이상으로 감소시키는 능력을 의미한다. 최대 가능 효과가 100%가 아닌 활성의 경우에, 상기한 수치는 최대 가능 효과(maximal possible effect)의 비율에 관한다.

<141> 본 명세서와 특허청구범위에서, “강화 또는 증가 효과”는 목적 활성을 적어도 1.5 배, 바람직하게는, 대략 3 배, 더욱 바람직하게는, 대략 4 배, 가장 바람직하게는, 5 배 또는 그 이상으로 증가시키는 능력을 의미한다.

<142> 화학적 정의

<143> 본 발명에서, A 고리 구조 내에 위치는 시계방향으로 넘버링되는데, 여기서 위치 1, 2, 3은 화학식 (I)과 (II)에 도시된 바와 같다. 4개 내지 8개의 탄소 원자로 구성되는 고리 A는 고리 상에 임의의 위치에서 하나이상의 이중 결합을 포함하고, 여기서 2개의 이중 결합은 서로 인접하지 않는다.

<144> 알킬 치환기는 포화되거나 불포화된(가령, 알케닐, 알키닐), 선형, 가지형 또는 환형일 수 있는데, 후자는 알킬 사슬 내에 탄소 원자의 총수가 3개 이상이고 혼성 구조를 보유할 수 있는 경우에만 가능하다. 불포화된 탄화수소 라디칼은 1개 이상의 이중 결합을 보유하고 알케닐을 형성하거나, 또는 1개 이상의 삼중 결합을 보유하고 알키닐을 형성할 수 있다. 불포화 정도에 상관없이, 모든 알킬 치환기는 선형 또는 가지형일 수 있다.

<145> OR은 하이드록실 또는 에테르를 나타내고, OC(O)R과 C(O)OR은 에스테르를 나타내고, OC(O)OR은 탄산염 에스테르를 나타내고, C(O)R은 케톤을 나타내고, $OC(O)NR_2$는 카바메이트를 나타내고, NR_2는 아민을 나타내고, $C(O)NR_2$는 아마이드를 나타내고, SR은 티올 또는 설파이드를 나타내고, S(O)R은 설폭사이드를 나타내고, S(O)(O)R은 설폰을 나타내고, $P(O)(OR)_2$는 포스페이트를 나타내고, $OP(O)(OR)_2$는 에스테르 포스페이트를 나타내고, 여기서 R은 수소 또는 알킬 사슬이다.

<146> “젬-디메틸(gem-dimethyl)”은 2개의 메틸 기가 동일한 탄소 원자 상에 부착되는 것을 의미한다.

<147> “할로겐” 또는 “할로”는 불소(-F), 염소(-Cl), 브롬(-Br) 또는 요오드(-I)를 의미하는데, 화합물이 1개 이상의 할로겐을 보유하면(가령, 2개 이상의 변이가능 기(variable group)가 할로겐이면), 각 할로겐은 독립적으로, 앞서 언급된 할로겐 원자에서 선택된다.

<148> “헤테로환형 고리”는 탄소 원자 및 N, O, S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자로 구성되는 최대 6개 원자의 안정적인 치환되지 않거나 치환된, 포화되거나 불포화된 고리 체계를 의미한다. 질소와 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 상기 질소 원자는 선택적으로 4가화될 수 있다. 헤테로환형 체계는 달리 명시하지 않는 경우에, 안정적인 구조를 가능하게 하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로환형 고리에는 예로써, 푸란, 티아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피롤레, 피롤리딘, 피라졸, 이미다졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 피페라진, 피리미딘, 옥사디아졸, 숙신이미드, 모르폴린, 티오모르폴린이 포함된다.

<149> “아릴”은 단일 고리(가령, 페닐) 또는 복수의 축합된(융합된) 고리(가령, 나프틸 또는 안트릴)를 보유하는, 6개 내지 20개 탄소 원자의 방향족 환형 탄화수소 기를 지칭한다. 바람직한 아릴에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다. 아릴에는 “치환되지 않은 아릴” 및 “치환된 아릴”이 모두 포함되는데, 이들 중에서 후자는 상기 고리의 하나이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 보유하는 아릴 모이어티를 지칭한다. 이런 치환기에는 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 니트로, 카르복시, 카르보닐, 아미노, 또는 할로겐이 포함되지만 이들에 국한되

지 않는다.

<150> 본 발명은 앞서 언급된 특정 기와 바람직한 기의 모든 조합을 포괄한다.

<151> “치환된” 또는 “선택적으로 치환된”은 현재하는 환경 하에서 지정된 원자의 정상 결합가(valency)가 초과되지 않는 조건에서, 상기 지정된 원자 상에서 1개 이상의 수소가 지정된 군으로부터 선택된 것으로 대체되거나 선택적으로 대체된다는 것을 의미한다. 치환기 및/또는 변이의 조합은 이런 조합이 안정적인 화합물을 결과하는 경우에만 허용된다. “안정적인 화합물” 또는 “안정적인 구조”는 반응 혼합물로부터 유용한 수준의 순도까지 분리되고, 유효한 치료제로 제조될 수 있을 만큼 충분히 강한 화합물을 의미한다.

<152> 또한, 본 발명에는 화학식 (I) 과 (II)의 화합물의 용매화합물 및 이들의 염이 포함된다. “용매화합물”은 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 결합을 의미한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 비롯한 다양한 정도의 이온 결합을 수반한다. 특정 경우에, 용매화합물은 분리될 수 있다. “용매화합물”은 용액-상(solution-phase) 용매화합물과 분리가능 용매화합물을 모두 포괄한다. 적절한 용매화합물의 무-제한적 실례는 에탄올레이트(ethanolate), 메탄올레이트(methanolate) 등이다. “수화물(hydrate)”은 용매 분자가 물인 용매화합물이다.

<153> “다형체”는 X-레이 회절, IR 스펙트럼, 융점(melting point) 등과 같은 특정 물리적 특징으로 특성화될 수 있는, 물질의 특정한 결정 상태를 지칭한다.

<154> 본 명세서에서, “프로드러그(prodrug)”는 생체내에서, 예를 들면, 혈액 내에서 가수분해에 의해 화학식 (I)과 (II)의 부모 화합물로 신속하게 전환되는 화합물을 나타낸다. 일부 경우에는 프로드러그가 부모 약제보다 투여하기 용이하기 때문에, 유용하다. 가령, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용가능한 반면, 부모 약제는 그렇지 않다. 또한, 프로드러그는 제약학적 조성물 내에서 부모 약제에 비하여 향상된 용해도를 나타낼 수도 있다. 이들 제약학적 형태 모두 본 발명의 범위에 포함된다.

<155> 본 발명의 특정 화합물은 제약학적으로 허용되는 염과 에스테르를 더욱 형성할 수 있다. “제약학적으로 허용되는 염과 에스테르”는 제약학적으로 허용되고 원하는 약리학적 특성을 갖는 임의의 염과 에스테르를 의미한다. 예로써, 분자 내에 존재하는 임의의 카르복시 또는 설포 기에 의해 형성되는 이들 염에는 아미노산을 비롯하여 비-독성이거나 기준에 적합한 무기 또는 유기 산, 또는 무기 또는 유기 염기로부터 유래될 수 있는 염이 포함된다.

<156> 이들 화합물의 제약학적으로 허용되는 산 부가염(acid addition salt)에는 무기산, 예를 들면, 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 염 및 유기산, 예를 들면, 지방족 모노-와 디카르복실산, 페닐-치환된 알카논산(alkanoic acid), 하이드록시 알카논산, 알칸디온산(alkanedioic acid), 방향족 산(aromatic acid), 지방족과 방향족 설폰산 등으로부터 유래된 염이 포함된다. 따라서, 이들 염에는 황산염(sulfate), 피로황산염(pyrosulfate), 중환산염(bisulfate), 아황산염(sulfite), 중아황산염(bisulfite), 질산염(nitrate), 인산염(phosphate), 모노수소인산염(monohydrogenphosphate), 중수소인산염(dihydrogenphosphate), 메타인산염(metaphosphate), 피로인산염(pyrophosphate), 염화물(chloride), 브롬화물(bromide), 요오드화물(iodide), 아세트산염(acetate), 프로피온산염(propionate), 카프릴산염(caprylate), 이소부틸산염(isobutyrate), 옥살산염(oxalate), 말론산염(malonate), 숙신산염(succinate), 수베레이트(suberate), 세바케이트(sebacate), 푸마르산염(fumarate), 말레인산염(maleate), 만델산염(mandelate), 벤조산염(benzoate), 클로로벤조산염(chlorobenzoate), 메틸벤조산염(methylbenzoate), 디니트로벤조산염(dinitrobenzoate), 프탈산염(phthalate), 벤젠설폰산염(benzenesulfonate), 톨루엔설폰산염(toluenesulfonate), 페닐아세트산염(phenylacetate), 구연산염(citrate), 유산염(lactate), 말레인산염(maleate), 주석산염(tartrate), 메탄설폰산염(methanesulfonate) 등이 포함된다. 알긴산염(arginate) 등과 같은 아미노산의 염 및 글루콘산염(gluconate) 또는 갈락투론산염(galacturonate) 역시 고려된다[Berge S.M. et al., J. of Pharmaceutical Science, 66: 1-19, 1977].

<157> 상기 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생산함으로써 제조된다. 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시키고 유리 염기를 통상적인 방식으로 분리함으로써 재생될 수 있다. 이들 유리 염기 형태는 특정 물리적 특성, 예를 들면, 극성 용매 내에서 용해도에서 그들의 개별 염 형태와 다소 상이하지만 이들 염은 본 발명의 목적에서 그들의 개별 유리 염기와 동등하다.

<158> 상기 산성 화합물의 염기 부가염은 유리 산 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생산함으로써 제조된다. 유리 산 형태는 염 형태를 산과 접촉시키고 유리 산을 통상적인 방식으로 분리함으

로써 재생될 수 있다. 이들 유리 산 형태는 특정 물리적 특성, 예를 들면, 극성 용매 내에서 용해도에서 그들의 개별 염 형태와 다소 상이하지만 이들 염은 본 발명의 목적에서 그들의 개별 유리 산과 동등하다.

<159> 약리학

<160> 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서, 화합물의 효과량을 포함하는 조성물은 예방적으로 효과적인 조성물과 치료적으로 효과적인 조성물을 모두 포괄한다.

<161> "예방적으로 효과적인"은 부작용을 피하면서 본 발명의 목적, 질병 또는 질환의 발생 위험의 예방, 감소 또는 제거를 달성하는 화합물의 양을 지칭한다. "치료적으로 효과적인"은 부작용 없이, 질병이 더 이상 지연될 수 없고 환자가 증상을 느끼게 된 이후, 상기 질환의 완화, 감소된 진행 또는 치료를 달성함으로써 증상의 주관적인 완화, 또는 임상의 다른 자격 있는 관찰자에 의해 확인되는 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 화합물의 양을 지칭한다.

<162> 치료 목적에서 "개체" 또는 "환자"는 이러한 치료가 유익한 치료적 영향을 주는 임의의 질환으로 고통받는 인간 또는 동물을 의미한다. 일반적으로, 전임상 데이터를 확립하는 역할을 하고 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 동물은 침팬지, 원숭이, 짧은꼬리원숭이(macaques)를 비롯한 영장류, 생쥐, 쥐, 흰족제비, 토끼, 햄스터를 비롯한 설치류, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 개, 조류, 어류를 비롯한 가축이나 사냥용 동물(game animal)과 같은 척추동물이다.

<163> 다른 부류의 칸나비노이드와의 공유된 특성으로 인하여, 본 발명에 따른 조성물은 통증, 염증, 면역, 신경, 안구, 뼈, 심혈관 질환과 운동 장애, 식욕 자극(appetite stimulation), 구토, 메스꺼움, 녹내장 및 특정 유형의 암으로 예시되는, 칸나비노이드 개입에 민감한 징후를 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것으로 생각된다. 칸나비노이드의 투여가 유용한 병리학적 상태의 상세한 목록은 국제 특허 출원 No. WO 2004/018433에서 확인할 수 있다. Grotenhermen F. and Russo E., "Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology and therapeutic potential", Hatworth Press, 2002의 Chapter 11에서는 다양한 장애와 질환에 대한 포괄적인 근원을 제시하는데, 여기서 칸나비노이드는 치료 잠재력이 인정되었다.

<164> 소염 특성과 면역조절 특성으로 인하여, 본 발명에 따른 조성물은 류머티스 관절염, 소아 관절염, 골관절염을 비롯한 관절염, 알레르기와 알레르기 반응, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 낭창(SLE), 중증근무력증, I형 당뇨병, 간염, 건선; 장기 이식에서 조직 거부반응이 포함되지만 이에 국한되지 않는 면역 관련된 질환, 셀리악과 같은 흡수장애 증후군; 천식, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 쇼그렌 증후군과 같은 폐 질환, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 류머티스 질환으로 예시되는 병인(etiology) 또는 발병(pathogenesis)에 관여하는 염증 메커니즘 또는 자가면역 메커니즘을 갖는 징후를 예방, 완화 또는 치료하는데 유용할 것으로 생각된다. 소염 치료제로서 칸나비노이드의 잠재력은 Klein에 의해 최근에 면밀하게 검토되었다[Klein T. W., Nature Reviews Immunology 5: 400-11, 2005].

<165> 신경보호 특성으로 인하여, 본 발명에 따른 조성물은 뇌졸중, 편두통, 군집성 두통, 간질이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 신경 장애를 치료하는데 유용할 것이다. 본 발명의 조성물은 예로써, 신경발생(neurogenesis)을 촉진함으로써, 점진적이고 선택적인 신경 손실로 특성화되는 특정한 만성 퇴행성 질환을 치료하는 데에도 유효할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 조성물은 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측색경화증, 헌팅턴 무도병, 경련과 진전을 비롯한 운동 장애 및 프리온-관련된 신경퇴행의 치료에서 치료적으로 유효한 것으로 고려된다. 신경염증성 기초를 갖는 본 발명의 조성물에 대한 다른 치료 표적은 예로써, 수막염, 뇌염, 대뇌 허혈 및 궐레인-바레 증후군이다. 신경보호는 신경독성제(neurotoxic agent), 예를 들면, 신경가스(nerve gas) 및 화학 작용제 또는 생물 작용제에 의한 뇌 또는 신경 조직에 대한 다른 상해의 보호 및/또는 치료에도 효과적일 수 있다.

<166> 진통 특성으로 인하여, 본 발명에 따른 조성물은 말초 통증, 내장 통증, 신경병적 통증, 염증성 통증, 연관 통증(referred pain)을 비롯한 통증을 치료하는데 유용할 것이다. 진통제 및 소염제로서 칸나비노이드의 효용과 관련된 최근 조사 결과중의 일부가 Mbvundula 등에 의해 면밀하게 검토되었다[Mbvundula E.G. et al., Inflammo-pharmacology 12(2): 99-114, 2004].

<167> 본 발명의 다른 특징은 악성 뇌 종양, 피부 종양, 폐 선암종, 자궁 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 림프종, 신경교종, 갑상선 상피종 및 신경모세포종을 비롯한 특정한 암을 예방 또는 치료하는 본 발명에 따른 화합물의 능력인데, 여기서 CB 리간드는 종양 세포의 아폽토시스(apoptosis)를 유인할 수 있을 뿐만 아니라 종양 혈관신생(angiogenesis)을 저해할 수 있다. 항암제로서 칸나비노이드의 잠재력은Guzman에 의해 최근에 면밀하게 검토되

었다[Guzman M., Nature Reviews 암 3: 745-55, 2003]. 본 명세서에서, "암"은 고형과 비-고형 종양 및 암 전이를 모두 포괄한다.

<168> 심혈관 질환에서 칸나비노이드의 치료 잠재력은 Pacher 등에 의해 최근에 면밀하게 검토되었고[Pacher P. et al., Handb. Exp. Pharmacol. 168: 599-625, 2005], 중요한 염증 구성요소와 면역 구성요소를 보유하는 질환인 죽상경화증에서 이들의 역할은 Steffens 등에 의해 다루어졌다[Steffens S. et al., Nature 347: 782-6, 2005]. 심혈관계에 적용되는 경우에 본 발명의 화합물의 소염 활성으로 인하여, 본 발명의 조성물은 심낭염, 심근염, 심장내막염의 치료에도 유용하다.

<169> CB_1과 CB_2 수용체 모두 골다공증과 다른 뼈 질환의 발병에 관여하는 것으로 보인다[Idris A.I. et al., Nature Medicine 11(7): 774-9, 2005; Ofek O. et al., PNAS 103(3): 696-701, 2006]. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 비정상적인 골 대사, 페제트병 및 골다공증을 비롯한 골 질환을 치료하는데 유용할 것이다.

<170> 이후, "경구 투여"에는 약제가 삼켜지는 위장관을 통한 흡수를 위한 구강으로 투여(경구), 또는 볼, 잇몸, 혀, 혀밑, 입 인두(oropharyngeal) 투여에 의한 구강 내에서 경점막 흡수가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 경구 투여용 조성물에는 분말이나 과립, 물이나 비-수용성 매체에 녹인 현탁액이나 용액, 향가루, 캡슐 또는 정제가 포함된다. 경구 조성물은 농후제, 희석제, 향료, 분산 보조제, 유화제, 결합제, 보존제 등과 같은 불활성 제약학적 부형제를 선택적으로 함유할 수 있다.

<171> "비경구 투여"는 경구 투여 이외의 투여 경로를 지시하는데, 여기에는 정맥내 점적(intravenous drip) 또는 정맥 주사(bolus injection)에 의한 투여; 복강내, 경막내(intrathecal), 병소내(intralesional), 피하(subcutaneous), 또는 근육내(intramuscular) 주사에 의한 투여; 국소, 안구, 경피, 직장, 질, 비강 투여; 또는 흡입에 의한 투여가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

<172> 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균 수용액이 포함되지만 이에 국한되지 않는데, 상기 수용액은 완충제, 희석제 및 다른 적당한 첨가제를 포함할 수도 있다.

<173> 본 명세서에 기술된 조성물은 즉시 방출 제제 및/또는 통제되거나 지속된 방출 제제로 투여에도 적합하다. 지속된 방출 시스템은 제안된 투여 섭생(administration regime) 중에서 임의의 투여 섭생에 적합하게 맞춤될 수 있다. 다수의 생물중합체(biopolymer)(생물학-기초된 시스템), 리포좀(liposome)을 이용하는 시스템 및 중합성 전달 시스템(polymeric delivery system)을 비롯한 지연 또는 연장된-방출 전달 시스템은 치료 화합물의 연속적인 또는 장기적인 공급원을 제공하기 위하여 본 명세서에 기술된 조성물과 함께 이용될 수 있다.

<174> 본 명세서에 이용된 용어 또는 관용구는 설명을 목적으로 하고 한정하지 않으며, 본 명세서의 이들 용어 또는 관용구는 당분야의 통상적인 지식과 함께, 본 명세서에 제공된 교시와 보도의 비추어 당업자에 의해 해석된다.

<175> 제약학적 조성물은 활성 성분 이외에, 생리학적으로 허용되고 안정적인 제제를 생산하는데 필요한 통상적인 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제를 함유할 수 있다. 담체, 희석제 또는 부형제는 본 명세서에 기술된 조성물의 다른 성분과 양립하는 성분, 특히, 본 발명의 화합물과 상호작용하지 않고 상기 제제가 투여되는 환자 또는 동물에 과도하게 유해하지 않은 물질을 의미한다. 용해도가 불량한 화합물 및 소수성과 물에서 실질적으로 불용성으로 특성화되고, 높은 옥탄올/물 분배 계수(partition coefficient)와 로그 P 수치로 표시되는 높은 지질친화성(lipophilicity)을 갖는 본 발명의 일부 화합물의 경우에, 수용가능 제형을 제조하는 제조 전략이 적용될 것이다. 본 발명의 화합물의 치료 효과적이고 편의한 투여는 본 발명의 일부이다.

<176> 제약학적 조성물은 액상, 에어로졸 또는 고형 제형(dosage form)이고, 적절한 투여 경로에 요구되는 임의의 적절한 제제, 예를 들면, 용액, 현탁액, 미셀, 에멀젼, 마이크로에멀젼, 에어로졸, 연고, 겔, 좌약, 캡슐, 정제 등으로 제조될 수 있다.

<177> 정제, 알약, 캡슐, 연성 겔 등과 같은 경구 투여용 고형 조성물은 활성 성분을 제약학적으로 허용되는 희석제로서 통상적인 제약학적으로 허용되는 성분, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 솔비톨, 활석, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol), 사이클로덱스트린(cyclodextrin), 덱스트란(dextran), 글리세롤(glycerol), 폴리글리콜화된 글리세리드(polyglycolized glyceride), 토코페릴 폴리에틸렌글리콜 숙신산염(tocopheryl polyethyleneglycol succinate), 나트륨 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate), 폴리에톡실화된 피마자유(polyethoxylated castor oil), 비-이온성 계면활성제(non-ionic surfactant), 스테아르산(stearic acid), 마그네슘 스테아르산염(magnesium stearate), 인산이칼슘(dicalcium phosphate), 검(gum)과 혼합함으로써 제조될 수 있다. 정제 또는 알약은 코팅하거나, 또는 당분

야에 공지된 제약학적으로 허용되는 물질, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)와 셀룰로오스 유도체, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)와혼합하여 연장된 작용 또는 지속 방출을 할 수 있는 제형(dosage form)을 제공할 수 있다. 코팅 제제는 당분야에 공지된 바와 같이, 약제의 통제되거나 지속된 방출을 제공하도록 선택될 수 있다.

<178> 다른 고형 조성물은 통상적인 좌약 기부(suppository base), 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 이용한 직장 투여를 위하여 예로써, 좌약 또는 정체 관장(retention enema) 형태로 제조될 수 있다. 액상 형태는 경구 투여 또는 주사 목적으로 제조될 수 있는데, 상기 용어에는 피하, 경피, 정맥내, 경막내, 병소내, 종양 인접 또는 종양 내, 다른 비경구 투여 경로가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이러한 액상 조성물에는 유기 보조용매를 포함하거나 포함하지 않는 수용액; 현탁제(suspending agent)로서 예로써, 사이클로덱스트린을 포함하는 수성이나 유성 현탁액; 식용 오일, 트리글리세리드, 인지질과의 착향된 에멀젼; 엘릭시르 및 유사한 제약학적 운반제가 포함된다. 이에 더하여, 본 발명의 조성물은 비강내 투여를 위한 에어로졸로서 형성될 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 발명의 화합물은 적절한 추진제(propellant), 예를 들면, 디클로로디플루오르메탄, 트리클로로플루오르메탄, 디클로로-테트라플루오르에탄 또는 이산화탄소의 이용으로, 가압된 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편의하게 전달된다. 가압된 에어로졸의 경우에, 투약 단위(dosage unit)는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예로써, 흡입기 또는 취입기 내에 이용되는 젤라틴의 캡슐과 카트리지(cartridge)는 화합물 및 적절한 분말 기부(powder base), 예를 들면, 락토오스 또는 전분의 분말 혼합(powder mix)을 포함하도록 제조될 수 있다. 본 발명의 국소 제약학적 조성물은 프로필렌 글리콜, 인지질(phospholipid), 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 폴리소르베이트, 계면활성제, 하이드로겔, 바셀린(petrolatum) 또는 당분야에 공지된 다른 부형제가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 제약학적으로 허용되는 부형제에 의해 용액, 로션, 겔, 크림, 연고, 에멀젼 또는 점착성 필름으로 제조될 수 있다.

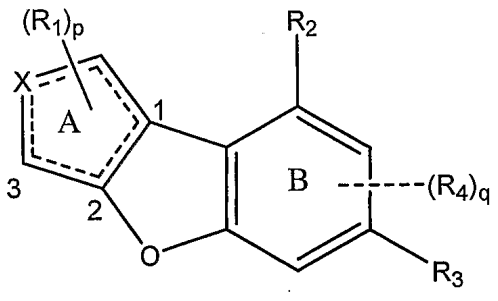
<179> 본 발명의 제약학적 조성물은 당분야에 널리 공지된 과정, 예를 들면, 통상적인 혼합, 용해, 과립형성, 건조-혼합, 직접 압착, 제분, 분쇄, 당의정-만들기, 가루 만들기, 유화, 캡슐화, 포획 또는 냉동 건조 과정으로 제조된다.

<180> 약제로서 사용에 앞서, 이들 제약학적 조성물은 단위 제형으로 제조될 수 있다. 인간의 경우 활성 용량(active dose)은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있는데, 일반적으로, 일일 1-4회의 섭생(regimen)에서 체중 kg당 대략 0.01 ㎎ 내지 50 ㎎의 범위이다. 용량의 바람직한 범위는 사용된 특정 화합물에 따라 달라지는데, 일반적으로, 체중 kg당 대략 0.1 ㎎ 내지 20 ㎎의 범위이다. 하지만, 용량이 치료되는 질병이나 질환, 이의 심각도, 원하는 치료 효과, 치료 기간, 투여 방법과 빈도, 환자의 연령, 체중, 성별과 치료 상태; 복합 치료, 다시 말하면, 공동 치료와 부가적인 약제와의 조합, 금기, 투여 경로 등에 따라, 담당 의사에 의해 결정될 것임은 당업자에게 명백하다. 병든 개체에 본 발명의 조성물의 투여는 연속으로, 예를 들면, 일일 1회, 2회 또는 3회, 또는 간헐적으로, 예를 들면, 주1회, 주2회, 월1회 등으로 진행될 수 있고, 점진적인 또는 연속적인, 일정한 또는 통제된 속도로 진행될 수 있다.

<181> 효과량은 시험관내 또는 동물 모형 검사 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다. 가령, 생쥐 또는 쥐 연구로부터 산출된 데이터에 기초하여 인간에 대한 추정 효과량(㎎/㎏)을 획득할 수 있는데, 최초 근사(approximation)를 위하여 생쥐 또는 쥐에서 효과량(㎎/㎏)은 각각, 12 또는 6으로 분할된다.

<182> 첫 번째 측면에 따라, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물을 제시한다:

<183> **화학식 I**



<184>

<185> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<186> X는 $(CH_m)_n$이고, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 4의 정수이고;

<187> R_1은 각 경우에, 아래에서 독립적으로 선택되고:

<188> a) 할로겐;

<189> b) 카르보닐;

<190> c) 아릴;

<191> d) Ra, 여기서 Ra는 Rb, ORb, C(O)ORb 및 OC(O)Rb(Rb는 N, O, S에서 선택되는 하나이상의 헤테로원자로 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이다)에서 선택되고;

<192> e) Rc, 여기서 Rc는 R, OR, OC(O)OR, C(O)OR, OC(O)R 및 $OC(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R은 수소, 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-OR', C_1-C_6 알킬-$(OR')_2$, C_1-C_6 알킬-C(O)OR' 및 C_1-C_6 알킬-$C(O)N(R')_2$에서 선택되고, 여기서 R'는 각 경우에, 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에서 독립적으로 선택되고;

<193> f) 옥심;

<194> g) $N(R')_2$, 여기서 R'는 각 경우에, 앞서 정의된 바와 동일하고;

<195> p는 0 내지 14의 정수이고;

<196> R_2는 아래에서 선택되고:

<197> a) 수소;

<198> b) Ra 또는 Rc, 여기서 Ra와 Rc는 앞서 정의된 바와 동일하고;

<199> c) OR"Z, 여기서 R"는 직접 결합, C(O), Re 및 C(O)Re에서 선택되고, 여기서 Re는 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_8 알킬이고, Z는 ONO_2, 할로겐, $P(O)(OR')_2$, SR', S(O)R', S(O)(O)R', $N(R')_2$(R'는 앞서 정의된 바와 동일하다) 및 N, O, S에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 보유하는 최대 6개 원자의 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에서 선택되고;

<200> R_3은 아래에서 선택되고:

<201> a) Rd, 여기서 Rd는 수소, C(O)OR'", C(O)R'", CN 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R'"은 수소 및 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고;

<202> b) 치환되지 않거나 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬;

<203> c) 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형 또는 가지형 C_1-C_{12} 알킬;

<204> d) 앞서 정의된 바와 같은 포화되거나 불포화된 헤테로환형 고리, 상기 고리는 치환되지 않거나 적어도 하나의 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되고, 여기서 상기 알킬은 치환되지 않거나 아릴에 의해 치환될 수 있고;

<205> R_4는 각 경우에, 수소, NO_2 및 NH_2에서 독립적으로 선택되고; q는 0 내지 2의 정수이고;

<206> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 1이면, R_1은 C2 위치에서 페닐이 아니고; (c) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니고; (d) n이 2이고, R_1이 C3에서 메틸과 하이드록실 및 C6에서 이소프로페닐이면, R_2는 OH, OCH_3 및 $OC(O)CH_3$이 아니다.

<207> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 n이 1 내지 3의 정수이고, p가 0 내지 4의 정수이고, q가 0 내지 2의 정수이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 고리 A 상에서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3

과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 할로겐, 카르보닐, 옥심, NH_2, R, OR 및 C(O)OR에서 독립적으로 선택되고; R_2가 수소, Rc, OR, OR"Z, OC(O)Rb, ORb 및 OC(O)R에서 선택되고; R_3이 C(O)R'", C(O)OR'" 및 치환되지 않거나 헤테로환형 고리 또는 아릴에 의해 치환된 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬에서 선택되고; R_4가 수소 및 NO_2에서 선택되고, 여기서 R, R", R'", Rb, 헤테로환형 고리 및 Z는 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (I)의 화합물을 제시한다.

<208> 부가적인 구체예에서, 본 발명에서는 아래에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물을 제시한다:

<209> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 각 경우에, 수소 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH 및 OC(O)CH=CHC(O)OH에서 선택되고; R_3이 1,1-디메틸펜틸과 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

<210> n이 2이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C1과 C2 사이에 또는 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 각 경우에, 수소, 카르보닐, OH, 이소프로필리덴, 옥심, 요오드 및 CH_3에서 독립적으로 선택되고; R_2가 OH, OCH_3, $OCH_2C(O)OH$, OCH_2SCH_3, $OP(O)(OH)_2$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, OCH_2CH_2-모르폴린, OC(O)-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$, $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고; R_3이 2-펜에틸-[1,3]-디티올란, 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되고; R_4가 수소와 NO_2에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물;

<211> n이 3이고, 고리 A가 포화되거나 불포화되고, 여기서 선택적 이중 결합이 C3과 C4 사이에 위치하고, R_1이 수소, OH, 요오드, 옥심, $C(O)OCH_3$, NH_2, OC(O)CH=CHC(O)OH, $C(O)OCH_3$, $CH_2C(O)OCH_3$, C(O)OH, CH_2OH, CH_3 및 카르보닐에서 선택되고; R_2가 수소, OH, OCH_2CH_2-모르폴린, $OCH_2C(O)OH$, OC(O)CH=CHC(O)OH, OCH_2-테트라졸, $OP(O)(OH)_2$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $OC(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 및 $O(CH_2)_3C(O)OH$에서 선택되고; R_3이 펜틸, 1,1-디메틸펜틸 및 1,1-디메틸헵틸에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

<212> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 아래에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물을 제시한다:

<213> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소, C2 위치에서 CH_3 및 C2와 C3 위치에서 CH_3에서 선택되고; R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<214> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C2 위치에서 CH_3이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<215> n이 1이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C2와 C3 위치에서 CH_3이고, R_2가 OC(O)CH=CHC(O)OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<216> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐, 요오드 또는 옥심, C4 위치에서 젬(gem)-디메틸, C2 위치에서 CH_3과 C5 위치에서 이소프로필리덴, C3 위치에서 카르보닐과 C4 위치에서 젬-디메틸 및 C3 위치에서 OH와 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<217> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 수소, OH, 카르보닐 또는 옥심, C3 위치에서 요오드 및 C4 위치에서 젬-디메틸에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<218> n이 2이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<219> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 수소 또는 젬-디메틸이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<220> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 2-메틸-[1,3]디티올란-2-일, $C(O)CH_3$ 및 $C(O)OCH_3$에서 선택되고:

<221> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$, $OC(O)CH=CHC(O)OH$, $OC(O)CH_3$, $OP(O)(OH)_2$, $OP(O)(OC_2H_5)_2$, OCH_2-테트라졸, $OC(O)$-피페리딘, $OC(O)(CH_2)_3Br$ 및 $OC(O)(CH_2)_3ONO_2$에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<222> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 추가의 젬-디메틸이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 C3 위치에서 카르보닐 또는 옥심에서 선택되고; R_2가 OCH_2SCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<223> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$ 또는 $OC(O)(CH_2)_2NHCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<224> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일이고;

<225> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OC(O)CH_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<226> n이 2이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토(ortho) 위치 또는 파라(para) 위치, 또는 오르토와 파라 위치에 배치된 NO_2이고;

<227> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<228> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C6 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH 또는 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<229> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 및 C5 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<230> n이 2이고, 고리 A가 C1과 C2 사이에 위치하는 이중 결합으로 불포화되고, R_1이 C4 위치에서 젬-디메틸이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<231> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소, 카르보닐, OH에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<232> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 카르보닐 또는 C3과 C4 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸이고;

<233> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OCH_2CH_2-모르폴린이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸이고;

<234> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$ 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<235> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 $OCH_2C(O)OH$, $OP(O)(OH)_2$, $O(CH_2)_3C(O)OH$, $OCH_2C(O)N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2$-모르폴린 및 OCH_2-테트라졸에서 선택되고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<236> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 요오드 또는 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_2가 $OC(O)CH=CHC(O)OH$이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<237> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 수소 또는 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 펜틸이고;

<238> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 옥심, 요오드 또는 NH_2; C7 위치에서 $C(O)OCH_3$, CH_2OH, $CH_2C(O)OCH_3$ 또는 $C(O)OH$; C3 위치에서 OH와 C7 위치에서 $C(O)OH$에서 선택되고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵

틸이고;

<239> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 NH_2이고, R_2가 수소이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<240> n이 3이고, 고리 A가 C3과 C4 사이에서 불포화되고, R_1이 수소이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고;

<241> n이 3이고, 고리 A가 포화되고, R_1이 C3 위치에서 OH이고, R_2가 OH이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸이고, R_4가 R_2에 대하여 오르토 위치 또는 파라 위치에 배치된 NO2인 화학식 (I)의 화합물.

<242> 화학식 (I)의 화합물의 실례에는 아래에서 선택되는 화합물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다:

<243> 6-(1,1-디메틸펜틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

<244> 6-(1,1-디메틸헵틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

<245> 6-(1,1-디메틸헵틸)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-올;

<246> 6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올;

<247> 부트-2-엔이산 모노-[6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-일] 에스테르;

<248> 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<249> 3-(1,1-디메틸헵틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<250> 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

<251> 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<252> 3-(1,1-디메틸펜틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<253> 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,8,9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

<254> 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

<255> 3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<256> 3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

<257> 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

<258> [3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

<259> 3-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-프로판-1,2-디올;

<260> 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올;

<261> 3-(2-메틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<262> 4-{2-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-에틸}-모르폴린;

<263> 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<264> 아세트산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

<265> 디에틸 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<266> 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<267> 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<268> [3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

<269> 3-(1,1-디메틸헵틸)-8-이소프로필리덴-5a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<270> 1-(1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-일)-에타논;

<271> 1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-카르복실산 메틸 에스테르;

<272> 5-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시메틸]-1H-테트라졸;

<273> 피페리딘-3-카르복실산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

<274> 4-브로모부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

<275> 4-니트로옥시-부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

<276> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<277> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<278> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

<279> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<280> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<281> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

<282> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

<283> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<284> 7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<285> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

<286> 7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심;

<287> [3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산;

<288> 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<289> 7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<290> 3-메틸아미노-프로피온산 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르;

<291> 부트-2-엔이산 모노-[7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<292> 3-(1,1-디메틸펜틸)-2,4-디니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<293> 3-(1,1-디메틸펜틸)-2-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<294> 3-(1,1-디메틸펜틸)-4-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올;

<295> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<296> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

<297> 2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<298> 2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

<299> 2-(1,1-디메틸펜틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

<300> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원;

<301> 4-{2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-에틸}-모르폴린;

<302> [2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산;

<303> 부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

<304> [2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트

산;

<305> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,9a-테트라하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<306> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,8,9-트리올;

<307> 부트-2-엔이산 모노-[9-(3-카르복시-아크릴로일옥시)-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

<308> 인산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르;

<309> 2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<310> 2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

<311> 4-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-부티르산;

<312> 2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-N,N-디에틸-아세트아마이드;

<313> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

<314> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올;

<315> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산 메틸에스테르;

<316> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4,9-디하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

<317> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5-하이드록시메틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<318> [2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[a]아줄렌-5-일]-아세트산메틸에스테르;

<319> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원 옥심;

<320> 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<321> [2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일 에스테르;

<322> 부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르;

<323> 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산;

<324> 9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올;

<325> 9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-데속시-벤조[a]아줄렌-4-올;

<326> 2-(1,1-디메틸헵틸)-3-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

<327> 2-(1,1-디메틸헵틸)-1-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올;

<328> 3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

<329> 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<330> 3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올;

<331> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<332> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

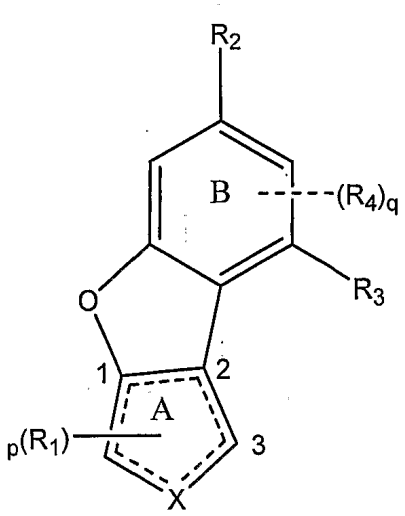
<333> 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르;

<334> 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원;

<335> 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올.

<336> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물을 제시한다:

<337> **화학식 II**



<338>

<339> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<340> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하고;

<341> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 2이고, C2에서 R_1이 이소프로필이면, C5에서 R_1은 메틸이 아니다.

<342> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 n이 1 내지 3의 정수이고, 고리 A가 불포화되고, R_1이 수소, 카르보닐 및 R에서 선택되고; R_2가 OR이고, R_3이 포화되거나 불포화된, 선형, 가지형 또는 환형 C_1-C_{12} 알킬이고, 여기서 R은 앞서 정의된 바와 동일한 화합물 (II)의 화합물을 제시한다.

<343> 부가적인 구체예에서, 본 발명에서는 n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 수소, 카르보닐 및 CH_3에서 선택되고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (II)의 화합물을 제시한다.

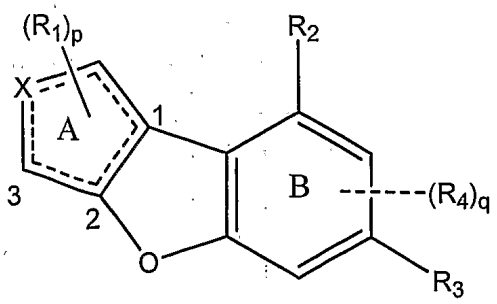
<344> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 n이 2이고, 고리 A가 불포화되고, 이중 결합이 C1과 C2 사이에 위치하고, R_1이 C6 위치에서 카르보닐 및 C3 또는 C4 위치에서 겜-디메틸이고, R_2가 OCH_3이고, R_3이 1,1-디메틸헵틸인 화학식 (II)의 화합물을 제시한다.

<345> 화학식 (II)의 화합물의 실례에는 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 및 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원이포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

<346> 본 발명의 화합물은 활성 성분으로서, 그 자체로, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 용매화합물 또는 유도체의 형태로 약제의 제조에 이용될 수 있다.

<347> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (I)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다:

<348> **화학식 I**



<349>

<350> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<351> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 앞서 정의된 바와 동일하고;

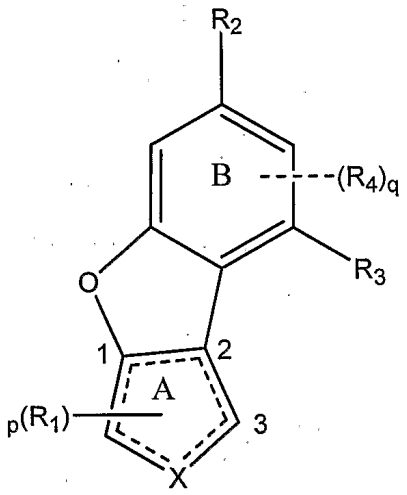
<352> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니고; (b) n이 1이고, R_1이 C2에서 페닐이면, C1에서 선택적인 R_1은 하이드록실이 아니고; (c) n이 2이고, R_1이 C3에서 메틸과 하이드록실 및 C6에서 이소프로페닐이면, R_2는 OH, OCH_3 및 $OC(O)CH_3$이 아니다.

<353> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 전형적인 치환기 X 및 R_1-R_4가 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (I)의 화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<354> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 앞서 정의된 화합물에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<355> 다른 측면에서, 본 발명에서는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물의 입체이성질체, 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 다형체 또는 용매화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다:

<356> **화학식 II**



<357>

<358> …는 단일 또는 이중 결합이고;

<359> X, R_1-R_4, m, n, p, q는 앞서 정의된 바와 동일하고;

<360> 단서로서, (a) A는 페닐 고리가 아니다.

<361> 특정 구체예에서, 본 발명에서는 전형적인 치환기 X 및 R_1-R_4가 앞서 정의된 바와 동일한 화학식 (II)의 화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<362> 전형적인 구체예에서, 본 발명에서는 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 및 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원에서 선택되는 화학식 (II)의 화합물의 효과량을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물을 제시한다.

<363> 본 발명의 제약학적 조성물은 앞서 정의된 화학식 (I)과 (II)의 화합물 이외에, 생리학적으로 허용되는 안정적인 제제를 생산하는데 필요한 당분야에 널리 공지된 제약학적 불활성 성분, 예를 들면, 농후제(thickener), 담체, 완충제, 희석제, 표면 활성제, 보존제 등을 포함할 수 있다.

<364> 이에 더하여, 본 발명에서는 앞서 언급된 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 제약학적 조성물의 예방적 및/또는 치료적 효과량을 병든 개체에 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제시한다.

<365> 다른 측면에서, 본 발명에서는 앞서 언급된 질환을 예방, 완화 또는 치료하는 방법을 제시하는데, 상기 방법은 앞서 정의된 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 상기 화합물을 활성 성분으로 포함하는 제약학적 조성물의 예방적 및/또는 치료적 효과량을 병든 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

<366> 본 발명의 원리는 아래의 실시예를 참조하면 더욱 완전하게 이해되는데, 이들 실시예는 무-제한적 방식으로, 본 발명의 바람직한 구체예를 예시한다.

실 시 예

<367> 아래의 실시예는 본 발명의 바람직한 구체예와 측면을 설명하고 예시하기 위하여 제공되고, 이의 범위를 결코 한정하지 않는다.

<368> 편의 및 더욱 명확한 이해를 위하여, 실시예 부문은 2가지 소부로 구분된다: 본 발명의 화합물의 합성, 이들의 일부 특징 및 이들의 제조를 기술하는 화학 부문 및 이들 화합물의 생물학적 활성을 기술하는 생물 부분.

<369> 하기 실험 부문에서, 아래의 약어가 적용된다: N(normal); M(molar); mM (millimolar); μM(micromolar); mmol(millimole); kg(kilogram); g(gram); mg(milligram); ㎍(microgram); ng(nanogram); pg(picogram); mℓ (milliliter); ㎕(microliter); mm(millimeter); ㎛(micrometer); hr/s(hour/s); min(minute/s); MHz(mega Hertz); IR(infra red); NMR(nuclear magnetic resonance); MS(mass spectroscopy); HPLC(high pressure liquid chromatography); TLC(thin layer chromatography); ACN(acetonitrile); Cs_2CO_3(cesium carbonate); DCC(dicyclohexylcarbodiimide); DCM(dichloromethane); DMAP(N,N-dimethyl-amino-pyridine); DMF(dimethyl formamide); EA(ethyl acetate); Et_2O(ethyl ether); IPA(isopropanol); PE(petroleum ether); TEA(triethylamine); THF(tetrahydrofuran); p-TsOH(para-toluene sulfonic acid); anh.(anhydrous); eq.(equivalent); sat.(saturated); ppm(part per million); ℃(degrees Centigrade); RH(relative humidity); RT(room temperature); i.m.(intramuscularily); i.p.(intraperitoneally); i.v.(intravenously); p.o.(per os); s.c.(subcutaneously); AUC(area under the curve); SD(standard deviation); SEM(standard error of the mean); NA(not available 또는 not tested); NB(no binding).

<370> **화학 부문**

<371> 합성 실시예에서, 달리 명시하지 않는 경우에, 반응은 아래와 같이 진행되었다. TLC(PE에서 20% EA)로 모니터되는 반응의 완결이후, 혼합물은 포화된 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기상은 분리하고 건조시키고 증발시키고, 정제되지 않은 산물은 분리하고 석유 에테르(PE)에 담긴 20% 에틸 아세테이트(EA)를 용리제(eluent)로 하는 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순도 수준은 HPLC를 이용하여 더욱 확증하였다. 모든 화합물은 질량 분광법(mass spectroscopy, MS)으로 특성화하고, 공명(resonance)은 적절한 경우에, 300 또는 600 MHz 핵 자기 공명(nuclear magnetic resonance, NMR)으로 설정하였다. MS와 NMR 스펙트럼은 이러한 설정된 구조와 일치하였다.

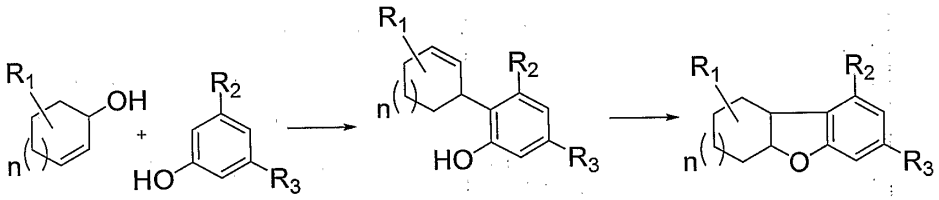
<372> 아래의 실시예에서, 다양한 5-치환된 레조르시놀(resorcinol)이 본 발명의 신규한 화합물의 제조에 이용되었다. 아래의 실시예에서 특정 레조르시놀 반응물을 기술하긴 하지만, 다양한 레조르시놀 모이어티가 의화학 분야에 평균적인 지식을 가진 자에게 공지된 동일한 또는 대안적 합성 절차에 이용될 수 있음은 명백하다. 이런 레조르시놀 유도체의 합성 방법은 공지되어 있고 기존 문헌에서 기술되었다. 가령, 5-(1',1'-디메틸헵틸)-레조르시놀의 합성이 국제 특허 출원 WO 2004/050011에서 상세하게 기술되어 있고, 추가적인 레조르시놀 유도체의 제조가 국제 특허 출원 WO 03/063758에서 기술된다. 이들 화합물의 제조를 위하여 대안적인 합성 방법이 존재한다.

<373> 본 명세서와 특허청구범위에서, 본 발명의 화합물은 전체 화학명이 아닌 ChemDraw Ultra7.0.1(CambridgeSoft Corporation)을 이용하여 결정된 대문자와 숫자의 조합으로 인용된다. 아래의 반응식에서 n=0, 1, 2 및 화학식 (I)과 (II)에서 n=0, 1, 2에 상응하는 접두어 C5S, C6S, C7S는 벤조푸란 모이어티에 융합된 A 고리가 C1과 C2 사이에서 포화되고, 사이클로펜틸(C5), 사이클로헥실(C6) 또는 사이클로헵틸(C7)임을 지시한다. 상기 접두어에

문자 N의 부가는 벤조푸란 모이어티의 B 고리가 화학식 (I)과 (II)에서 명시된 바와 같이 R_2와 R_3을 초과하여 더욱 치환된다는 것을 지시한다. 접두어 C6M이 붙은 화합물은 C1과 C2 사이에 이중 결합을 보유하는 6-원 A 고리를 포함한다.

<374> **실시예 1. 방법 A: 커플링(coupling)과 고리생성(cyclization)**

반응식 2

<375> 

<376> 화합물 C6S-1: 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올의 합성.

<377> 화합물 C6S-1의 합성은 반응식 2에 기술되는데, 여기서 n은 1이고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

<378> 100 ㎖의 디클로로메탄(DCM)에 녹인 5-(1,1-디메틸헵틸)-레조르시놀(1,174.2 ㎎, 4.97 mmol), 2-사이클로헥센-1-올(690 ㎎, 7.03 mmol) 및 메탄설폰산(110 ㎎, 0.79 mmol)의 혼합물은 RT에서 4시간동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다. 반응의 완결이후, 혼합물은 포화된 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기상의 상 분리와 증발이후, 정제되지 않은 산물은 분리하고 PE에서 20% EA를 용리제(eluent)로 하는 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 2-(2-사이클로헥세닐)-5-(1,1-디메틸헵틸)-레조르시놀을 81 %의 수율로 획득하였다.

<379> 앞서 획득된 2-(2-사이클로헥세닐)-5-(1,1-디메틸헵틸)-레조르시놀및 50 ㎖의 건성 DCM에 녹인 0.1 ㎖의 보론 트리플루오리드 에테레이트(boron trifluoride etherate)를 포함하는 혼합물은 RT에서 대략 12시간동안 교반하였다. 반응은 앞서 기술된 바와 같이 진행되었다. 화합물 C6S-1은 83%의 수율로 획득되었다.

<380> 이러한 방법을 이용하여, 사이클로알케놀 사이클로펜트-2-에놀, 사이클로헥스-2-에놀, 사이클로헵트-2-에놀, 4,4-디메틸-사이클로헥스-2-에놀, 2-하이드록시-사이클로헵트-3-엔카르복실산 메틸 에스테르, (2-하이드록시-사이클로헵트-3-에닐)-아세트산 메틸 에스테르, 2-메틸-2-사이클로펜텐-1-올, 2,3-디메틸-사이클로펜트-2-엔-1-올 및 (-)-카베올은 아래의 레조르시놀: 3-(1',1'-디메틸헵틸)-벤젠-1,5-디올, 3-(1',1'-펜틸)-벤젠-1,5-디올, 3-(1',1'-디메틸펜틸)-벤젠-1,5-디올, 5-(2-메틸-[1,3]디티올란-2-일)-벤젠-1,3-디올, 5-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-벤젠-1,3-디올 및 3,5-디하이드록시-벤조산 메틸 에스테르 중에서 하나와 결합될 수 있다. 이러한 절차에 이용되는 사이클로알케놀은 당분야에 공지된 방법에 따라, 상응하는 α,β 불포화된 케톤의 $LiAlH_4$에 의한 환원(reduction)으로 획득되었다. 이런 이유로, 아래에 기재된 화합물은 유사한 방식으로 제조되었다.

<381> C5S-1 6-(1,1-디메틸펜틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-올

<382> G5S-3 6-(1,1-디메틸헵틸)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-올

<383> C6S-3 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<384> C6S-6 3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<385> C6S-12 3-(1,1-디메틸펜틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<386> C6S-17 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<387> C6S-21 1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-카르복실산 메틸 에스테르

<388> C6S-38 7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<389> C7S-1 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올

<390> C7S-3 2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올

<391> C7S-14 2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올,

<392> C7S-20 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산 메틸 에스테르,

<393> C7S-23/4 [2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-일]-아세트산 메틸 에스테르

<394> 반응식 2에 도시된 바와 같은 중간 단계가 존재하지 않는 경우에 유사한 방법에 따라, 아래의 화합물이 직접 획득되었다.

<395> C5S-2 6-(1,1-디메틸헵틸)-8a-메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올

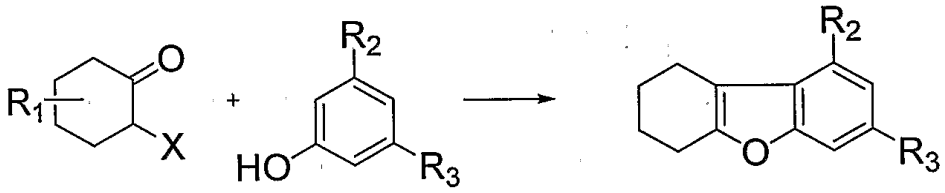
<396> C5S-4 6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로-펜타[α]인덴-4-올

<397> C6S-19 3-(1,1-디메틸헵틸)-8-이소프로필리덴-5a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올

<398> **실시예 2. 방법 B: 알킬화(alkylation)와 고리생성**

<399> a) 첫 번째 절차

반응식 3



<400>

<401> 화합물 C6M-1: 3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올의 합성.

<402> 화합물 C6M-1은 반응식 3에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 R_1은 수소이고, X이는 염소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

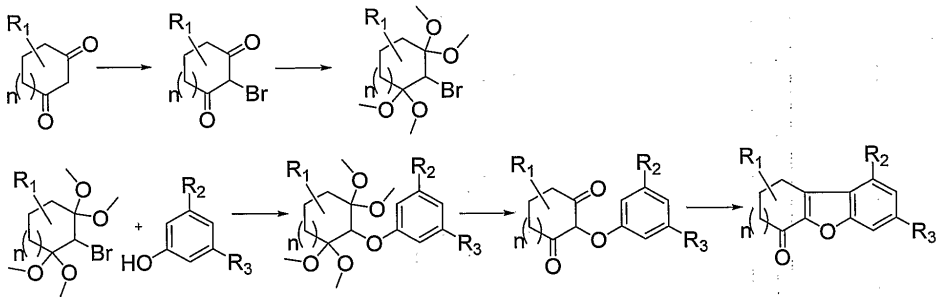
<403> 500 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 내로, 2-클로로사이클로헥사논(3.5 g, 26 mmol), 5-(1,1-디메틸헵틸)-레조르시놀(6.2 g, 26 mmol), 150 ㎖의 건성 아세톤에 녹인 무수성 탄산칼륨(3.5 g, 25 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물은 10시간동안 환류시켰다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다(PE에서 10% EA). 반응의 완결이후, 혼합물은 증발 건조시키고, 100 ㎖의 에틸 아세테이트와 50 ㎖의 10% HCl을 순차적으로 추가하였다. 상 분리와 유기 용매의 제거이후, 정제되지 않은 산물은 분리하고, 먼저, 칼럼 크로마토그래피(PE에서 10% EA)로, 이후, 바이오타지 크로마토그래피(biotage chromatography)로 2 단계 정제하였다. 이러한 정제로, 320 ㎎의 순수한 화합물 C6M-1을 획득하였다.

<404> 이러한 방법으로 상이한 레조르시놀을 이용하여, 아래의 화합물이 제조되었는데, 냉동 건조(lyophilization)이후, 143 ㎎의 화합물 C6M-3이 황색 분말로서 획득되었다.

<405> C6M-3 3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올

<406> b) 두 번째 절차

반응식 4



<407>

<408> 화합물 C6M-4와 C6M-5: 각각, 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원과 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원의 합성.

<409> 화합물 C6M-4와 C6M-5는 반응식 4에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 사이클로헥사디온 고리는 젬-디메틸로 치환되고, R_2는 메톡시이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

<410> 2-브로모-4,4-디메틸-1,3-사이클로헥사디온(1). -10℃에서, 75 ㎖의 디에틸 에테르에 녹인 4,4-디메틸-1,3-사이클로헥사디온(2 g, 14.3 mmol)의 냉각된 교반 현탁액에 브롬(732 ㎕, 14.3 mmol)을 천천히 주사기로 추가하였다. 첨가의 완결이후, 용액은 추가로 30분 동안 교반하고, 이후 물의 추가로 진정시켰다. 이들 층은 분리하고, 유기 층은 물과 중탄산나트륨의 1/2 포화된 용액으로 반복적으로 세척하였다. 수층은 합치고 에테르로 수회 추출하였다. 모아진 유기 분획물은 황산나트륨(Na_2SO_4 anh.)에서 건조시켰다. 여과하고, 이후 감압 하에 상기 용매를 제거하여, 2.5 g의 밝은 황색 고체(1)를 수득하였는데, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

<411> 3-브로모-2,2,4,4-테트라메톡시-1,1-디메틸사이클로헥산(2). 절대 메탄올에 녹인 화합물 1(1.5 g, 6.8 mmol)의 교반된 용액에 트리메틸 오르토포름산염(5 ㎖, 64 mmol)과 촉매량의 p-TsOH를 추가하였다. 반응물은 환류(reflux)로 가열하고 질소 공기 하에 하룻밤동안 교반하였다. 다음날, 반응물은 실온으로 냉각시키고, 모든 출발 물질의 소모는 TLC(용리액: EA)로 확증하였다. 상기 용매를 감압 하에 제거하고, 유성 황색 잔류물은 에틸 아세테이트에 재용해시켰다. 유기 용액은 물, 1/2 포화된 수성 중탄산나트륨 및 최종적으로, 염수로 반복적으로 세척하였다. 유기 분획물은 건조시키고(Na_2SO_4 anh.), 이동시키고, 회전-증발기 상에서 상기 용매를 제거하여 1.6 g의 화합물(2)를 황색 고체로서 획득하였다.

<412> 1-(2,2,6,6-테트라메톡시-3,3-디메틸)-사이클로헥실-3'-메톡시-4'-(1",1"-디메틸헵틸)-페닐 에테르(3). 10 ㎖ 아세토니트릴(ACN)에 녹인 1,1-디메틸-1-(3'-하이드록시-5'-메톡시)-페닐 헥산(500 mg, 2 mmol)의 교반된 용액에 Cs_2CO_3(1.5 g, 3 mmol)을 추가하였다. 교반 용액은 N_2 공기 하에 0.5 시간동안 75℃로 가열하고, 상기 시점에서 2(680 mg, 2.2 mmol)를 추가하였다. 추가로 1시간동안 75℃에서 교반한 이후, 30 ㎖의 DMF를 추가하고, 반응 온도는 추가로 10시간동안 최대 150℃로 상승시켰다. 실온으로 냉각한 이후, 회전-증발기 상에서 대부분의 용매를 제거하였다. 유성 잔류물은 에틸 아세테이트에 재용해시키고 물과 희석 HCl로 반복적으로 세척하였다. 유기 분획물은 건조시키고(Na_2SO_4 anh.), 이동시키고, 회전-증발기 상에서 상기 용매를 제거하였다. 정제되지 않은 물질은 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 820 mg의 원하는 산물을 획득하였다.

<413> 2[-3-(1,1-디메틸헵틸)-5-메톡시-페녹시]-4,4-디메틸-사이클로헥산-1,3-디원(4). 아세톤에서 3 당량의 p-TsOH와 함께 3(780 mg, 1.6 mmol)의 용액은 RT에서 24 내지 48 시간동안 교반하였다. 반응물은 TLC로, 출발 물질의 소멸을 모니터하였다. 화합물 3의 완전한 소모이후, 아세톤을 회전-증발을 통하여 제거하고, 잔류물은 에틸 에테르에 용해시켰다. 상기 에테르는 물과 포화된 중탄산나트륨으로 세척하고, 이후 황산나트륨에서 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피(용리제: 80:20 PE:EA → 70:30 PE:EA)로 최종 산물을 정제하여 400 mg의 4를 획득하였다.

<414> C6M-4와 C6M-5. 4 ㎖의 폴리인산 내에서, N_2 공기 하에 95℃에서 4시간동안 화합물 4(235 mg, 0.68 mmol)를 교반하였다. 반응물은 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 분획물은 합치고 물로 반복적으로 세척하였다. 유기 층은 황산나트륨에서 건조시키고 이동시켜 고체를 제거하고, 감압 하에 상기 용매를 제거하였다. 정제되지 않은 물질은 2가지 위치이성질체의 거의 50/50 분포를 보유하였다. 이들 2가지 위치이성질체는 칼럼 크로마토그래피(용리제: 95:05 PE:EA → 90:10 PE:EA → 80: PE:EA)로 분리하여 첫 번째 분

획물로서 화학식 (I)의 선형 화합물, C6M-4 및 이후, 화학식 (II)의 각진 화합물, C6M-5를 41% 전체 수율로 획득하였다.

<415> 이러한 방법으로 상이한 사이클로헥사디온, 2-브로모-5,5-디메틸-1,3-사이클로헥사디온을 이용하여, 아래의 화합물이 40% 전체 수율로 획득되었는데, 여기서 C6M-6은 화학식 (I)의 선형 위치이성질체이고, C6M-7은 화학식 (II)의 각진 위치이성질체이다.

<416> C6M-6 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<417> C6M-7 9-(1,1-디메틸헵틸)-7-메톡시-2,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<418> c) 세 번째 절차

<419> 화합물 C6M-9: 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-1,1-디메틸-2,3-디하이드로-1H-디벤조푸란-4-원의 합성.

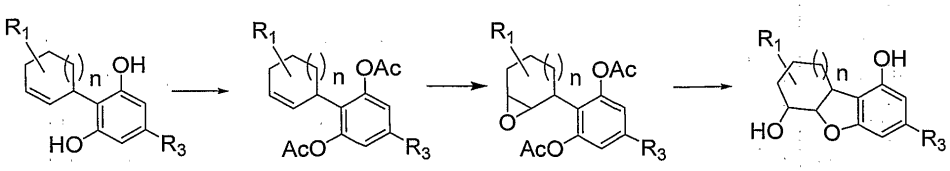
<420> 화합물 C6M-9는 앞서 기술된 바와 같이 제조된 C6M-4의 메톡실의 하이드록실에 의한 치환으로 제조되었다.

<421> 0℃로 냉각된 5 ㎖의 건성 CH_2Cl_2에 녹인 C6M-4(60 mg, 0.28 mmol)의 교반된 용액에 BBr_3(162 mg, 1.11 mmol)을 천천히 주사기로 추가하였다. 반응 용액은 실온으로 천천히 데우고, RT에서 추가로 16시간동안 교반하였다. 반응물은 증류된 물과 소량의 포화된 중탄산나트륨 용액을 순차적으로 조심스럽게 추가하여 진정시켰다. 진정된 반응물은 색채가 황색으로 밝아질 때까지 교반하고, 이후 유층과 수층을 분리하였다. 수층은 메틸렌 클로라이드로 수회 추출하고, 모아진 메틸렌 클로라이드 분획물은 포화된 중탄산나트륨과 염수로 세척하였다. 유기 분획물은 황산나트륨에서 건조시키고 회전-증발기 상에서 상기 용매를 제거하여 정제되지 않은 산물을 획득하였다. 칼럼 크로마토그래피(PE에서 10% EA)로 정제하여, 45 mg 순수한 화합물 C6M-9를 회백색 고체로서 수득하였다.

<422> **실시예 3. 방법 C: 산화(oxidation)와 고리생성**

<423> a) 첫 번째 절차

반응식 5

<424> 

<425> 화합물 C6S-5: 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올의 합성.

<426> 화합물 C6S-5의 합성은 반응식 5에 도시된 바와 동일하게 진행되는데, 여기서 n은 1이고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

<427> 50 ㎖의 DCM(1,012 mg, 7.84 mmol)에서 2-(사이클로헥스-2-에닐)-5-(1,1-디메틸헵틸)-벤젠-1,3-디올(945 mg, 2.99 mmol)과 에틸디이소프로필아민의 혼합물에, 아세트산 무수물(765 mg, 7.5 mmol)을 방울방울 추가하고, 생성된 혼합물은 RT에서 12시간동안 교반하였다. 반응의 완결이후, 유기 용매는 진공하에 증발시키고, 정제되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 아세트산 3-아세톡시-2-사이클로헥스-2-에닐-5-(1,1-디메틸헵틸)-페닐 에스테르를 74%의 수율로 획득하였다.

<428> 20 ㎖의 클로로포름에 녹인 앞서 획득된 아세트산 3-아세톡시-2-사이클로헥스-2-에닐-5-(1,1-디메틸헵틸)-페닐 에스테르를 포함하는 혼합물에, 30 ㎖의 클로로포름에 녹인 m-클로로과벤조산(900 mg, 3.66 mmol)을 추가하고, 생성된 혼합물은 대략 1시간동안 환류시키고 RT에서 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 세척하고, 산물은 분리하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 아세트산 3-아세톡시-5-(1,1-디메틸헵틸)-2-(7-옥사-비사이클로[4.1.0]헵트-2-일)-페닐 에스테르를 59%의 수율로 획득하였다.

<429> 30 ㎖의 메탄올과 5 ㎖의 물에 녹인 앞서 획득된 아세트산 3-아세톡시-5-(1,1-디메틸헵틸)-2-(7-옥사-비사이클로[4.1.0]헵트-2-일)-페닐 에스테르)와 탄산수소나트륨(250 mg, 2.97 mmol)을 포함하는 혼합물은 3시간동안 환류시켰다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 분리이후, 유기 층은 황산나트륨에서 건조시키고 용제를 증발시키고, 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물 C6S-5를 87%의 수율로 획득하였다.

<430> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

<431> C6S-7 3-(1,1-디메틸펜틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올

<432> C6S-8 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올

<433> C6S-11 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1,6-디올

<434> C7S-2 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올

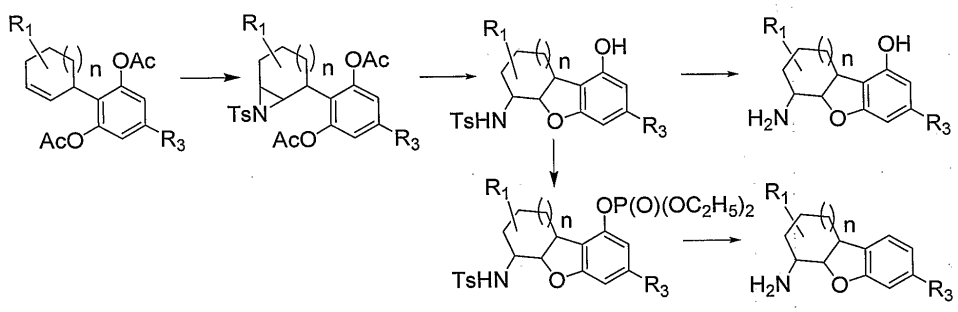
<435> C7S-4 2-(1,1-디메틸펜틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올

<436> C7S-15 2-펜틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올

<437> C7S-21 2-(1,1-디메틸헵틸)-4,9-디하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산

<438> b) 두 번째 절차

반응식 6



<439>

<440> 화합물 C7S-32와 C7S-33: 각각, 9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올과 9-아미노-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-데속시-벤조[α]아줄렌-4-올의 합성.

<441> 화합물 C7S-32와 C7S-33의 합성은 반응식 6에 도시된 바와 동일하게 진행되는데, 여기서 n은 1이고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이고, C7S-32의 최종 합성 단계는 상기 반응식의 위쪽 라인에 도시되는 반면, C7S-33의 최종 합성 단계는 아래쪽 부분에 도시된다.

<442> 상기 혼합물에, 50 ㎖의 아세토니트릴 클로라민-T(1,021 ㎎, 3.63 mmol)에 녹인 3,5-디아세톡시-2-(사이클로헵트-2-에닐)-5-(1,1-디메틸헵틸) 벤젠(1)(1,021 ㎎, 2.48 mmol)과 벤질트리에틸암모늄 삼브롬화물(480 ㎎, 1.23 mmol)을 추가하고, 생성된 혼합물은 48시간동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다. 백색 고체는 여과하고 감압하에 유기 용매를 증발시키고, 정제되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 30% EA)로 정제하였다. (2)의 수율 85%.

<443> (2)의 혼합물에, 3 ㎖의 물에 녹인 20 ㎖의 메탄올 수산화나트륨(400 ㎎, 1.0 mmol)을 추가하고, 생성된 혼합물은 RT에서 3시간동안 교반하였다. 디에틸 에테르를 추가하고, 반응 혼합물은 1N HCl 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 상 분리 및 유기 상의 증발이후, 산물은 분리하고 칼럼 크로마토그래피(PE에서 30% EA)로 정제하였다. (3)의 수율 69%.

<444> 50 ㎖의 THF에 녹인 (3) 용액은 아세톤 드라이아이스(-70℃) 암모늄으로 냉각시키고 2시간동안 농축하였다. 푸른색이 소멸될 때까지 리튬 금속(lithium metal)을 방울방울 추가하였다. 혼합물은 저온에서 2시간동안 교반하고, 이후 RT로 가열하였다. 암모늄 클로라이드 용액을 추가하고, 혼합물은 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층은 염수로 세척하고 황산나트륨에서 건조시키고 상기 용매를 증발시키고, 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 30% THF)로 정제하였다. 화합물 C7S-32를 69%의 수율로 획득하였다.

<445> 화합물 C7S-33은 화합물(3)과 유사하게 제조되었는데, 상기 화합물은 아래와 같이 더욱 반응되었다. 30 ㎖의 THF에 녹인 칼륨 t-부톡사이드(224 ㎎, 2.0 mmol) 용액에, 20 ㎖의 THF에 녹인 화합물(3)(498 ㎎, 1 mmol)을 방울방울 추가하고, 30분후, 디에틸클로로포스페이트(190 ㎎, 1.1 mmol)를 추가하였다. 생성된 혼합물은 하룻밤

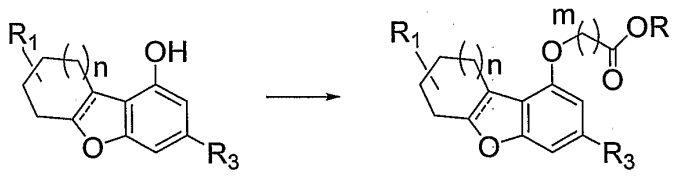
동안 교반하였다. 물과 디에틸 에테르를 순차적으로 추가하고, 반응 혼합물은 1N HCl 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 상 분리 및 유기 상의 증발이후, 산물은 분리하고 석유 에테르에 담긴 30% 에틸 아세테이트를 용리제로 하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. (4)의 수율 82%. 이후, 화합물(4)은 앞서 기술된 바와 같이, -70℃에서 암모늄 액체에 담긴 리튬 금속으로 탈보호하였다. 화합물 C7S-33은 69%의 수율로서 획득되었다.

<446> **실시예 4. 방법 D: 페놀성 하이드록실의 알킬화**

<447> 실시예 1 내지 3에 기술된 방법이 벤조푸란 유도체의 제조에 관련되긴 하지만, 아래의 절차는 전반적으로, 이들 화합물에서 수행되는 다양한 화학적 변형에 관한다.

<448> a) 첫 번째 절차

반응식 7

<449> 

<450> 화합물 C6S-9: [3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산의 합성.

<451> 화합물 C6S-9의 합성은 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 화합물 C6S-3의 에테르화(eterification)에 기초한다. C6S-9는 반응식 7에 전반적으로 기술된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, m이 1이고, R₁과 R은 수소 원자이고, R₃은 1,1-디메틸펜틸이다.

<452> 화합물 C6S-3(0.04 g, 0.138 mmol)은 10 ㎖ ACN 보유 고형 Cs_2CO_3(0.1 g, 0.31 mmol)에 용해시키고, 2시간동안 교반하면서 환류시켰다. 이후, 에틸 브로모아세테이트(0.25 ㎖, 1.49 mmol)를 반응 혼합물에 방울방울 추가하고, 상기 혼합물은 N_2 공기 하에 3시간동안 환류에서 교반하였다. 에틸 아세테이트(30 ㎖)를 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 염수로 2회 및 물로 1회 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 여과하고 감압 하에 증발시켜 97 ㎎의 정제되지 않은 [3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산 에틸 에스테르를 획득하였다.

<453> 이전 단계에서 획득된 정제되지 않은 물질은 15 ㎖의 메탄올에 용해시켰다. 이후, 물(5 ㎖)과 K_2CO_3(0.5 g)을 추가하였다. 반응 혼합물은 RT에서 24시간동안 교반하였다. 흐려질 때까지 HCl(1 N)을 추가하였다. EA(x 2)로 추출이후, 모아진 유기 층은 물(x 2)로 세척하였다. Na_2SO_4에서 건조이후 상기 용매를 증발시켜 41 ㎎의 순수한 C6S-9를 산출하였다.

<454> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여, 아래의 화합물을 획득하였다.

<455> C6S-18 [3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산

<456> C6S-36 [3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-아세트산

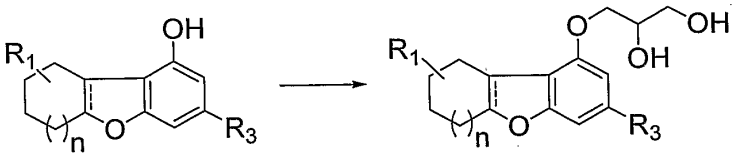
<457> C7S-8 [2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산

<458> C7S-10
[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-아세트산

<459> C7S-16 4-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-부티르산

<460> b) 두 번째 절차

반응식 8



<461>

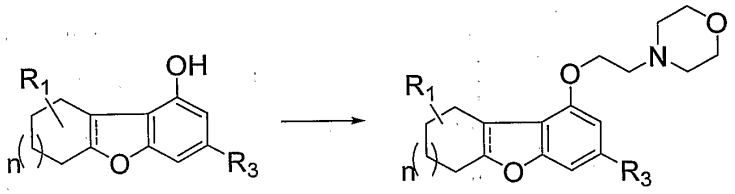
<462> 화합물 C6S-10: 3-[3-(1,1-디메틸펜틸-5a.6.7.8.9.9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-프로판-1,2-디올의 합성.

<463> 화합물 C6S-10의 합성은 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 화합물 C6S-3의 에테르화(eterification)에 기초한다. C6S-10은 반응식 8에 전반적으로 기술된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다.

<464> 30 ㎖의 THF에서 화합물 C6S-3(306 mg, 1.06 mmol), 글리시돌(355 mg, 4.79 mmol) 및 TEA(130 mg, 1.28 mmol)의 혼합물은 RT에서 2일 동안 환류시켰다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다(PE에서 35%). 완결이후, 반응 혼합물은 여과하고 진공에서 상기 용매를 증발시켰다. 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 30% EA)로 정제하였다. 화합물 C6S-10을 62%의 수율로서 획득하였다.

<465> c) 세 번째 절차

반응식 9



<466>

<467> 화합물 C7S-7: 4-{2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-에틸}-모르폴린의 합성.

<468> 화합물 C7S-7의 합성은 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 화합물 C7S-1의 에테르화에 기초한다. C7S-7은 반응식 9에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서, n은 2이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

<469> C7S-1은 ACN 보유 고형 Cs_2CO_3에 용해시키고 2시간동안 교반하면서 환류시켰다. 이후, 4-(2-클로로-에틸)-모르폴린 하이드로클로라이드를 반응 혼합물에 일 분량으로 추가하고, 상기 혼합물은 N_2 공기 하에 추가로 3시간동안 환류에서 교반하였다. 반응의 진행은 TLC로 모니터하였다. 에틸 아세테이트(30 ㎖)를 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 염수로 3회 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 실리카 베드(silica bed)(용리제: EtOAc)를 통하여 여과하고 감압 하에 증발시켜 155 ㎎의 깨끗한 C7S-7을 획득하고, 이는 추가 정제 없이 이용하였다.

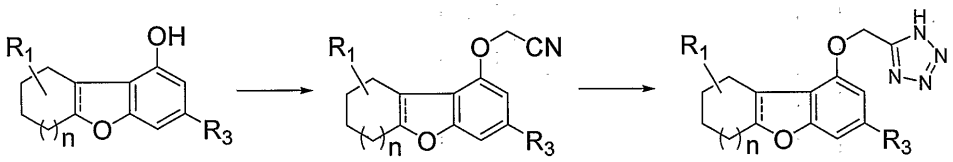
<470> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여, 아래의 화합물을 획득하였다:

<471> C6S-13 4-{2-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시]-에틸}-모르폴린

<472> C7S-18 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올

<473> d) 네 번째 절차

반응식 10



<474>

<475> 화합물 C6S-22: 5-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일옥시메틸]-1H-테트라졸의 합성.

<476> C6S-22는 반응식 10에 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-3인데, 이는 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조되었다.

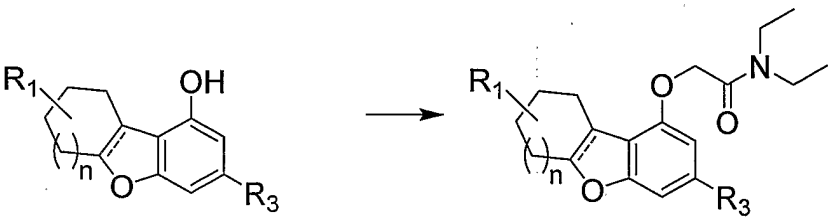
<477> C6S-3(0.23 g)은 ACN(50 ㎖) 보유 고형 Cs_2CO_3(0.5 g)에 용해시키고 2시간동안 교반하면서 환류시켰다. 이후, 클로로아세토니트릴(0.5 ㎖)을 반응 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 하룻밤동안 환류에서 교반하였다. 에틸 에테르를 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 HCl(1N)으로 1회 및 염수로 3회 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 플래시 크로마토그래피(PE에서 7% EA)이후 0.181 g의 니트릴 유도체를 획득하였다.

<478> 앞서 획득된 니트릴 유도체(0.15 g), NaN_3(0.059 g) 및 $ZnBr_2$(0.052 g)는 이소프로판올(IPA)(5 ㎖)과 물(2 ㎖)에 용해시켰다. 반응 혼합물은 하룻밤동안 환류에서 교반하였다. 에틸아세테이트와 HCl 1N을 추가하고, 고체가 존재하지 않을 때까지 교반을 지속하였다. 유기 층은 분리하고, 수상은 EtOAc로 2회 추출하였다. 모아진 유기 층은 Na_2SO_4에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 165 ㎎의 C6S-22를 획득하였다.

<479> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여, C7S-19, 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-(2H-테트라졸-5-일메톡시)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-올을 47.7%의 수율로 획득하였다.

<480> e) 다섯 번째 절차

반응식 11



<481>

<482> 화합물 C7S-17: 2-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5.6.7.8.9.9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일옥시]-N,N-디에틸-아세트아마이드의 합성.

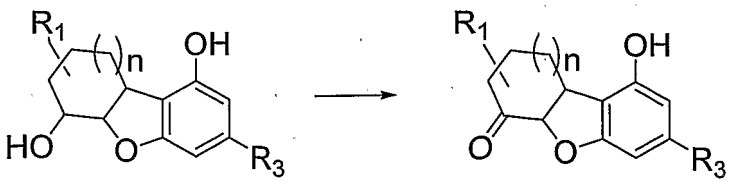
<483> C7S-17은 반응식 11에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 2이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C7S-2인데, 이는 실시예 3의 첫 번째 절차에 기술된 바와 같이 제조되었다.

<484> THF(건성, 3 ㎖)에 녹인 t-BuOK(31 ㎎, 0.27 mmol) 용액을 THF(건성, 2 ㎖)에 녹인 C7S-2(70 ㎎, 0.2 mmol) 용액에 방울방출 추가하였다. 생성된 혼합물은 RT에서 1시간동안 교반하였다. 브로모아세틸디에틸아마이드(44 ㎖, 0.22 mmol)를 추가하고, 반응 혼합물은 RT에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응의 진행은 TLC(PE에서 25% EA)로 모니터하였다. 에틸 아세테이트를 추가하고, 혼합물은 1N HCl 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유상은 황산나트륨에서 건조시키고 감압 하에 상기 용매를 제거하였다. 산물은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 25% EA)로 정제하였다. C7S-17을 79%의 수율로 획득하였다.

<485> **실시예 5. 방법 E: 산화(oxidation)와 옥심화(oxymation)**

<486> a) 첫 번째 절차

반응식 12



<487>

<488> 화합물 C7S-5: 2-(1,1-디메틸펜틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원의 합성.

<489> 화합물 C7S-5의 합성은 실시예 3의 첫 번째 절차에 기술된 바와 같이 제조된 C7S-4의 하이드록실의 카르보닐로의 산화(oxidation)에 기초한다. C7S-5는 반응식 12에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 2이고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다.

<490> 10 ㎖의 피리딘에 녹인 C7S-4(69 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에, 피리디늄 디크로메이트(102 mg, 0.27 mmol)를 추가하고, 생성된 혼합물은 RT에서 12시간동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다. 이후, 유기 용매를 진공 하에 증발시키고, 정제되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물 C7S-5를 65%의 수율로 획득하였다.

<491> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

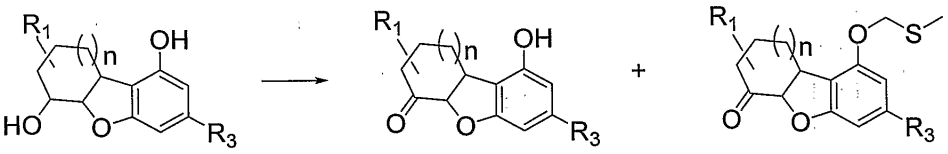
<492> C6S-25 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산 메틸 에스테르

<493> C6S-26 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<494> C7S-6 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원

<495> b) 두 번째 절차

반응식 13



<496>

<497> 화합물 C6S-28과 C6S-29: 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원의 합성.

<498> 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<499> C6S-28과 C6S-29는 반응식 13에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-11인데, 이는 실시예 3의 첫 번째 절차에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<500> DCM(50 ㎖)에 녹인 C6S-11(4,009 mg, 13.16 mmol)과 DMSO(8 ㎖)의 용액은 N_2 하에 교반하면서 냉각하였다(-50℃). 옥살릴 클로라이드(2,862 mg, 22.35 mmol)를 방울방울 추가하고, 생성된 혼합물은 1시간동안 교반하였다. 트리에틸아민(10 ㎖)을 추가하고, 혼합물은 RT에서 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물은 1N HCl과 염수로 세척하였다. 황산나트륨에서 유상을 건조시킨 이후, 감압 하에 상기 용매를 제거하고, 정제되지 않은 산물(오일, 3,410 mg)은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 25% EA)로 정제하였다. 2가지 분획물을 획득하였다. 분리된 화합물은 MS와 ^{1}H-NMR로 특성화시켰다. C6S-28은 29%의 수율로 첫 번째 분획물로서 획득되고, C6S-29는 26%의 수율로 두 번째 분획물로서 획득되었다.

<501> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

<502> C6S-32 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<503> C6S-33 7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원

<504> c) 세 번째 절차

반응식 14



<505>

<506> 화합물 C6S-27: 7-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심의 합성.

<507> C6S-27은 반응식 14에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-26인데, 이는 실시예 5의 첫 번째 절차에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<508> 에탄올(10 ㎖)에 녹인 C6S-26(50 ㎎, 0.15 mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(160 ㎎, 2.3 mmol), 나트륨 아세테이트(252 ㎎, 3.07 mmol)의 혼합물은 하룻밤동안 환류시켰다. 에틸 아세테이트를 추가하고, 혼합물은 물과 염수로 세척하였다. 건조시키고 상기 용매를 증발시킨 이후, 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 25% EA)로 정제하였다. C6S-27을 85%의 수율로 획득하였다.

<509> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

<510> C6S-30 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심

<511> C6S-31 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심

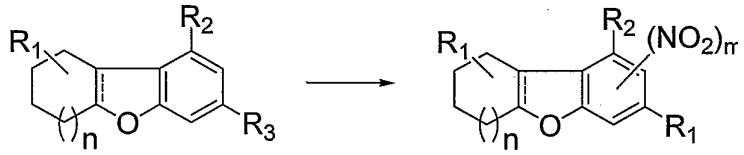
<512> C6S-34 7-(1,1-디메틸펜틸)-9-하이드록시-3,3-디메틸-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원 옥심

<513> C6S-35 7-(1,1-디메틸펜틸)-3,3-디메틸-9-메틸설파닐메톡시-2,3,4a,9b-테트라하이드로-1H-디벤조푸란-4-원옥심

<514> C7S-25 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-4b,5,6,7,8,9a-헥사하이드로-10-옥사-벤조[α]아줄렌-9-원 옥심

<515> **실시예 6. 방법 F: 질화(nitration)**

반응식 15



<516>

<517> 화합물 C6SN-1, C6SN-2, C6SN-3: 각각, 3-(1,1-디메틸펜틸)-2.4-디니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올, 3-(1,1-디메틸펜틸)-2-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올 및 3-(1,1-디메틸펜틸)-4-니트로-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올의 합성.

<518> 화합물 C6SN-1의 합성은 반응식 15에서 도시된 바와 동일한데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이고, 상기 벤젠 고리는 2와 4 위치 모두에서 니트로 기로 치환되고, 상기 하이드록실 기는 1 위치에 위치한다. C6SN-2는 2 위치에서 니트로 기로 모노-치환되는 반면, C6SN-3은 4 위치에서 니트로 기로 모노-치환된다. 이들 3가지 화합물 모두 기본적으로, 동일한 합성 절차에 따라 제조되고 분리되었다. 출발 벤조푸란은 C6S-3인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되

었다.

<519> 2 ㎖의 HNO_3에 녹인 250 ㎎의 C6S-3 현탁액은 환류로 가열하였다. 뜨거운 용액에 500 ㎕의 아세트산 무수물과 100 ㎕의 아세트산을 추가하였다. 15분후, 반응은 물을 추가하여 진정시켰다. 짙은 적색 용액은 EA로 수회 추출하고, 모아진 유기 분획물은 황산나트륨에서 건조시켰다. 감압 하에 상기 용매를 제거하여, 300 ㎎의 화합물 C6SN-1을 황색 오일로서 획득하였다.

<520> 0℃로 냉각된 500 ㎕의 아세트산 무수물에 녹인 250 ㎎ C6S-3의 교반된 용액에, 100 ㎕의 아세트산에 용해된 35 ㎕의 질산을 추가하였다. 반응물은 서서히 데우고, 18시간동안 실온에서 교반하였다. 물의 추가로 진정시킨 이후, 반응 용액은 에틸 아세테이트로 수회 추출하고, 모아진 유기 분획물은 황산나트륨에서 건조시켰다. 감압 하에 상기 용매의 제거이후, 정제되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 10% EA)로 정제하여 4가지 분획물을 획득하였다. 두 번째와 세 번째 분획물은 각각, 75 ㎎과 123 ㎎의 C6SN-2와 C6SN-3을 획득하였다.

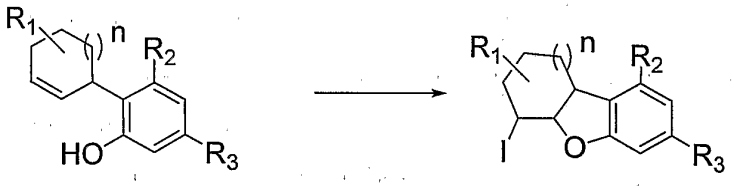
<521> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

<522> C7SN-1 2-(1,1-디메틸헵틸)-3-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올

<523> C7SN-2 2-(1,1-디메틸헵틸)-1-니트로-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올

<524> **실시예 7. 방법 G: 요오도고리생성(iodocyclization)과 디하이드로요오드화(dehydroiodination)**

반응식 16

<525> 

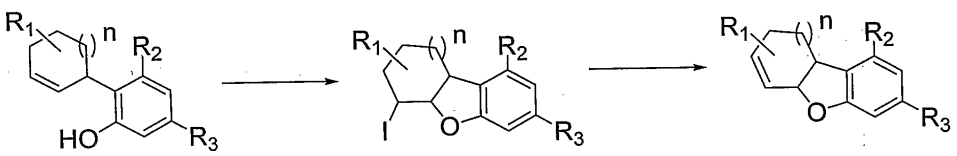
<526> 화합물 C7S-26: 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올의 합성.

<527> C7S-26은 반응식 16에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 2이고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다.

<528> 100 ㎖의 ACN에 녹인 요오드(610 ㎎, 2.4 mmol) 용액을 50 ㎖의 ACN의 녹인 2-사이클로헵트-2-에닐-3-(1',1'-디메틸헵틸)-벤젠-1,5-디올(533 ㎎, 1.61 mmol)과 탄산나트륨(2,820 ㎎, 26.6 mmol)의 혼합물에 방울방울 추가하였다. 혼합물은 RT에서 하룻밤동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 추가하고, 혼합물은 물과 염수로 세척하였다. 건조시키고 상기 용매를 증발시킨 이후, 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 10% EA)로 정제하였다. C7S-26을 71%의 수율로 획득하였다.

<529> 유사하게, n이 1이고, R_3이 1,1-디메틸펜틸 또는 1,1-디메틸헵틸인 2가지 화합물, 다시 말하면, 3-(1,1-디메틸헵틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올과 3-(1,1-디메틸펜틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올이 제조되었다. 이들은 화합물 C6S-2에서 후술되고 반응식 17(n은 1이고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다)에서 전반적으로 도시된 바와 같이 직접적으로 디하이드로요오드화된다.

반응식 17

<530> 

<531> 화합물 C6S-2; 3-(1,1-디메틸헵틸)-5a,8.9,9a-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올의 합성.

<532> 10 ㎖의 건성 DMF에 녹인 3-(1,1-디메틸헵틸)-6-요오도-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-올(77 ㎎,

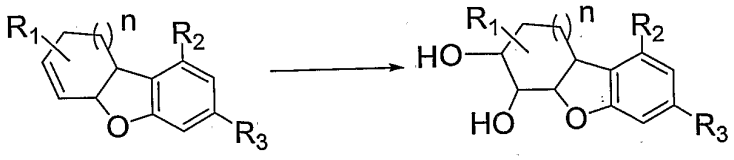
0.17 mmol)과 아세트산나트륨(150 mg, 1.82 mmol)의 혼합물을 가열 조건(80-85℃) 하에 대략 12시간동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC로 모니터하였다. 반응 혼합물은 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 상 분리 및 유상의 증발이후, 산물은 분리하고 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물 C6S-2를 86%의 수율로 획득하였다.

<533> 유사한 방법을 이용하여, 화합물 C6S-4를 79%의 수율로 제조하였다. 또한, 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,9a-테트라하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올을 86%의 수율로 획득하였다.

<534> 사이클로알켄 융합된 고리를 보유하는 이들 화합물은 화합물 C7S-11에서 후술되고 반응식 18(n은 2이고, R_1은 수소, R_2는 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다)에서 전반적으로 도시된 바와 같이 더욱 반응시켜 디올 유도체를 제공할 수 있다.

반응식 18

<535>



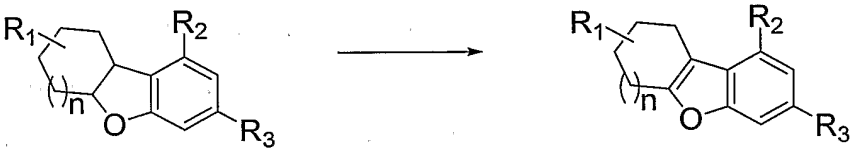
<536> 화합물 C7S-11: 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,8,9-트리올의 합성.

<537> 2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,9a-테트라하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올(104 mg, 0.31 mmol)을 아세톤에 용해시키고, 상기 용액은 얼음으로 냉각시켰다. 오스뮴 테트라옥사이드 용액을 N_2 하에 일 분량으로 추가하고, 혼합물은 ON 교반하였다. 물을 추가하고, 혼합물은 아황산수소나트륨으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층은 염수로 2회 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 용매의 제거이후, 정제되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(헥산에서 15% IPA)로 정제하였다. 화합물 C7S-11을 31 %의 수율로 획득하였다.

<538> **실시예 8. 방법 H: 산화**

반응식 19

<539>



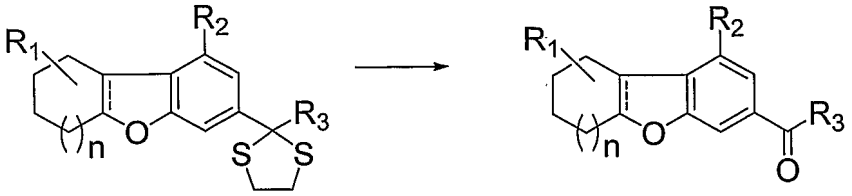
<540> 화합물 C6M-10; 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-올의 합성.

<541> C6M-10은 반응식 19에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, R_1은 젬-디메틸이고, R_2는 OH이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-17인데, 이는 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조되었다.

<542> 디클로로에탄(25 ml)에 녹인 C6S-17(144 mg, 0.42 mmol)과 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논(100 mg, 0.44 mmol)의 용액은 2.5시간동안 80℃로 가열하였다. 다른 0.5 당량의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-p-벤조퀴논(50 mg, 0.22 mmol)을 반응물에 추가하고, 상기 반응물은 추가로 1시간동안 80℃에서 교반하였다. 반응 용액은 셀리트를 통하여 여과하였다. 진공 하에 1,2-디클로로에탄을 제거하고, 잔류물은 메틸렌 클로라이드에 재용해시켰다. 용액은 재여과하여 임의의 용해되지 않은 물질을 제거하였다. 정제되지 않은 물질은 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 12%의 수율로 순수한 C6M-10을 획득하였다.

<543> **실시예 9. 방법 J: 디티안(dithiane) 탈보호**

반응식 20



<544>

<545> 화합물 C6S-20: 1-(1-하이드록시-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-3-일)-에타논의 합성.

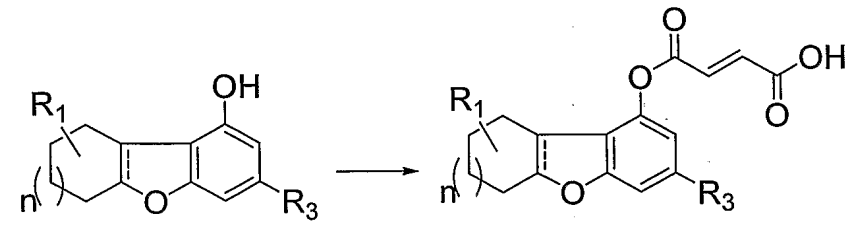
<546> C6S-20은 반응식 20에서 전반적으로 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_2는 하이드록실이고, R_3은 메틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-12인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<547> 물(3 ml)에 녹인 AgNO3(0.82 g, 4.83 mmol) 용액을 RT에서, 에탄올(20 ml)에 녹인 C6S-12(0.5 g, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 추가하였다. 반응 혼합물은 RT에서 하룻밤동안 교반하였다. 여과이후, 용액은 EtOAc에서 희석하고 염수(x2)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4 anh.). 용매 증발로 315 mg의 정제되지 않은 물질을 획득하고, 상기 물질은 ACN으로부터 재결정화시켜 162 mg의 순수한 C6S-20을 획득하였다.

<548> **실시예 10. 방법 K: 아실화(acylation)**

<549> a) 첫 번째 절차

반응식 21



<550>

<551> 화합물 C6M-2: 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일]에스테르의 합성.

<552> 화합물 C6M-2는 반응식 21에서 도시된 바와 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 이중 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C6M-1인데, 이는 실시예 2의 첫 번째 절차에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<553> 10 ml의 무수성 THF에 녹인 C6M-1(0.3 g, 0.96 mmol)의 교반된 용액에 N_2 공기 하에 -40℃에서 푸마릴 클로라이드(0.13 ml, 1.5 mmol)를 주사기로 방울방울 추가하고, 직후에 트리에틸아민(0.160 ml, 1.5 mmol)을 추가하였다. 추가의 완결이후, 반응물은 냉각 용액조로부터 이전하고 실온으로 데우고, 이후 1시간동안 교반하였다. 반응물은 물의 추가로 진정시키고, 이후 디에틸 에테르로 추출하였다. 모아진 유기 분획물은 물로 세척하고 황산나트륨에서 건조시키고 감압 하에 상기 용매를 제거하여 530 mg의 정제되지 않은 산물을 획득하였다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 76%의 수율로 순수한 C6M-2를 획득하였다.

<554> 유사한 방법에 따라, 상이한 출발 물질을 이용하여 아래의 화합물을 획득하였다.

<555> C5S-5 부트-2-엔이산 모노-[6-(1,1-디메틸헵틸)-1,8a-디메틸-2,3,3a,8a-10 테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[α]인덴-4-일] 에스테르

<556> C6S-14 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르

<557> C6S-37 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르

<558> C6S-40 부트-2-엔이산 모노-[7,7-디메틸-3-(2-펜에틸-[1,3]디티올란-2-일)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤

조푸란-1-일] 에스테르

<559> C6M-8 부트-2-엔이산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-6,7,8,9-테트라하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르

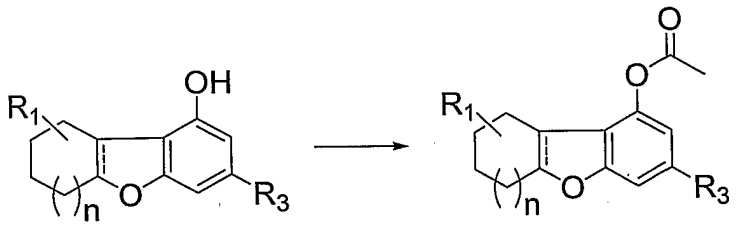
<560> C7S-9 부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르

<561> C7S-12 부트-2-엔이산 모노-[9-(3-카르복시-아크릴로일옥시)-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르

<562> C7S-28 부트-2-엔이산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-요오도-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-oxa-벤조[α]아줄렌-4-일] 에스테르

<563> b) 두 번째 절차

반응식 22

<564> 

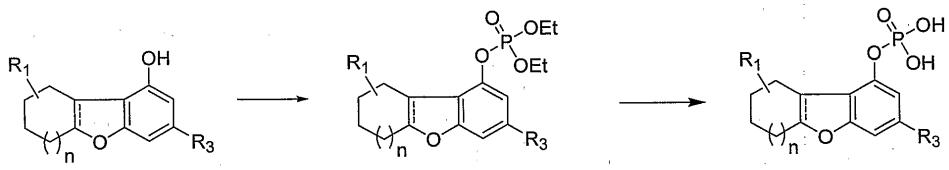
<565> 화합물 C6S-15: 아세트산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르의 합성.

<566> 화합물 C6S-15는 반응식 22에서 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-3인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<567> 3 ㎖ 피리딘에 녹인 C6S-3(0.15 g)과 아세트산 무수물(3 ㎖)의 혼합물은 N_2 하에 RT에서 4시간동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물은 파쇄된 얼음 위에 부어넣고 Et_2O(3x60 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층은 1N HCl(5x30 ㎖), 물(3x30 ㎖), 염수(2x30 ㎖)로 세척하였다. $MgSO_4$(anh.)에서 건조시킨 이후, 에테르성 용액은 여과하고, 감압 하에 상기 용매를 증발시켜 0.152 g의 순수한 고체 C6S-15를 획득하였다.

<568> c) 세 번째 절차

반응식 23

<569> 

<570> 화합물 C6S-16: 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르의 합성.

<571> 화합물 C6S-16은 반응식 23에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다.

<572> 디에틸 인산 모노-[3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일] 에스테르(1). 건성 THF(15 ㎖)에 녹인 C6S-3(0.76 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 t-부톡사이드(1 mmol)를 추가하였다. N_2 하에 RT에서 15분간 교반한 이후, 디에틸 에스테르 클로로인산을 추가하고, 반응물은 RT에서 18시간동안 교반하였다. THF의 제거이후, 잔류물은 EtOAC에 재용해시키고 물(x2)과 염수(x2)로 세척하였다. 유기 용액은 황산나트륨에서 건조시키고 상기 용매를 제거하여 374 mg의 정제되지 않은 인산염 에스테르(1)를 획득하였다.

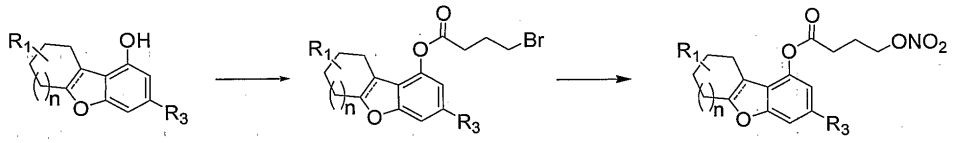
<573> 건성 메틸렌 클로라이드(4 Å 분자체(molecular sieves))(10 ㎖)에 용해된 앞서 제조된 인산염 에스테르 1(0.76

mmol)의 용액에 비스(트리메틸실릴)트리플루오르아세트아마이드(7.6mmol)를 추가하고, 반응물은 N_2 하에 RT에서 20분동안 교반하였다. 반응 용액은 얼음물 용액조 내에서 0℃로 냉각하고, 상기 냉각된 용액에 트리메틸실릴 요오드화물(6.1 mmol)을 도입하였다. 반응물은 0℃에서 1시간동안 교반하고, 이후 용액조를 떼어내고, 상기 반응물은 RT에서 교반하였다. 추가로 2시간의 교반이후, 상층 용매를 제거하고, 잔류물은 10:5:3 ACN:H_2O:트리플루오르아세트산의 혼합물(18 ㎖)에 용해시켰다. 1시간후, 상기 용매를 제거하고, 갈색 잔류물은 냉동 건조시켜 165 ㎎의 C6S-16을 갈색 분말로서 획득하였다.

<574> 유사한 방법에 따라, C7S-13, 인산 모노-[2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일]에스테르를 제조하였다.

<575> d) 네 번째 절차

반응식 24

<576> 

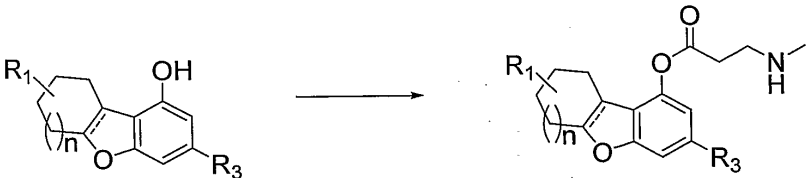
<577> 화합물 C6S-24: 4-니트로옥시-부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르의 합성.

<578> 화합물 C6S-24는 반응식 24에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-3인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<579> C6S-3(0.11 g)은 TEA(0.1 ㎖)를 포함하는 건성 THF(10 ㎖)에 용해시켰다. 이후, 4-브로모-부티릴 클로라이드(1 ㎖ THF에서 0.15 ㎖)를 혼합물에 방울방울 추가하고, 상기 혼합물은 N_2 하에 RT에서 3-4시간동안 교반하였다. 에틸 아세테이트(100 ㎖)와 물을 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 $NaHCO_3$, 염수와 물로 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 여과하고 감압 하에 증발시켜 320 ㎎의 정제되지 않은 4-브로모부티르산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일에스테르를 획득하였는데, 이는 추가 정제 없이 이용하였다. 상기 정제되지 않은 물질은 10 ㎖의 CH_3CN(건성)에 용해시키고, 질산은(0.2 g)을 추가하였다. 반응 혼합물은 RT에서 4시간동안 환류시켰다. 반응 진행은 TLC와 HPLC로 추적하였다. 추가 분량의 질산은(0.2 g)을 추가하고, 혼합물은 하룻밤동안 더욱 환류시켰다. 반응 완결 시점에, 활성화된 목탄을 추가하고, 혼합물은 실리카 베드(silica bed)를 통하여 여과하였다. 이후, 감압 하에 상기 용매를 제거하였다. EtOAc에서 희석이후, 혼합물은 물과 염수(x2)로 세척하였다. 유상은 Na_2SO_4에서 건조시키고, 상기 용매를 증발시켜 205 ㎎의 정제되지 않은 물질을 획득하였다. C6S-24(수율: 63 ㎎)는 바이오타지 크로마토그래피(biotage chromatography)(5%EA in PE)를 통하여 정제하였다.

<580> e) 다섯 번째 절차

반응식 25

<581> 

<582> 화합물 C6S-39: 3-메틸아미노-프로피온산 3-(1,1-디메틸헵틸)-7,7-디메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르의 합성.

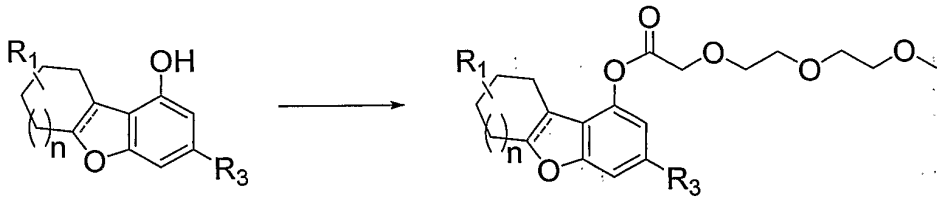
<583> 화합물 C6S-39는 반응식 25에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 젬-디메틸이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-17인데, 이는 실시예 1에서

기술된 바와 같이 제조되었다.

<584> 3-피페리딘-1-일-프로피온산(0.1 g)을 건성 $SOCl_2$(0.5 ㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물은 N_2 공기 하에 RT에서 18시간동안 교반하였다. 반응되지 않은 $SOCl_2$를 조심스럽게 증발시켰다. 이후, 건성 THF(5 ㎖)에 녹인 C6S-17(100 ㎎)과 디이소프로필 에틸 아민(120 ㎎)의 용액을 혼합물에 추가하고 RT에서 24시간동안 계속 교반하였다. 에틸 아세테이트(100 ㎖)와 물을 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 $NaHCO_3$, 염수와 물로 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 상기 화합물은 중간 압력 플래시 크로마토그래피 CombiFlash(용리제: 100% PE에서 100% 디에틸에테르로 20 min. 선형 구배)를 이용하여 정제하고 22 ㎎의 C6S-39를 획득하였다.

<585> f) 여섯 번째 절차

반응식 26



<586>

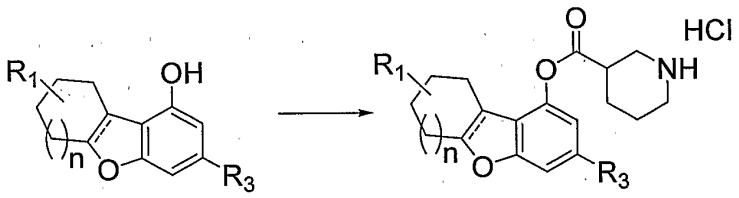
<587> 화합물 C7S-27: [2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산 2-(1,1-디메틸헵틸)-9-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-일 에스테르의 합성.

<588> 화합물 C7S-27은 반응식 26에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 2이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 하이드록실이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C7S-2인데, 이는 실시예 3의 첫 번째 절차에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<589> C7S-2(0.15 g)는 N,N-디메틸아미노피리딘(DMAP)(20 ㎎)과 [2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-아세트산(53 ㎎)을 포함하는 건성 DCM(30 ㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물은 완전히 용해될 때까지 N_2 공기 하에 RT에서 교반하였다. DCM(5 ㎖)에 녹인 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드(DCC, 167 ㎎) 용액을 혼합물에 추가하고 RT에서 24시간동안 계속 교반하였다. 에틸 아세테이트(100 ㎖)와 물을 혼합물에 추가하고, 상기 혼합물은 $NaHCO_3$, 염수와 물로 세척하였다. 유기 층은 Na_2SO_4(anh.)에서 건조시키고 여과하고 감압 하에 증발시켰다. 상기 화합물은 앞서 기술된 바와 같이 CombiFlash 크로마토그래피를 통하여 정제하고 10 ㎎의 C7S-27을 획득하였다.

<590> g) 일곱 번째 절차

반응식 27



<591>

<592> 화합물 C6S-23: 피페리딘-3-카르복실산 3-(1,1-디메틸펜틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-디벤조푸란-1-일 에스테르의 합성.

<593> 화합물 C6S-23은 반응식 27에 도시된 바와 동일하게 제조되는데, 여기서 n은 1이고, C1과 C2 사이에 단일 결합이 존재하고, R_1은 수소이고, R_3은 1,1-디메틸펜틸이다. 출발 벤조푸란은 C6S-3인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

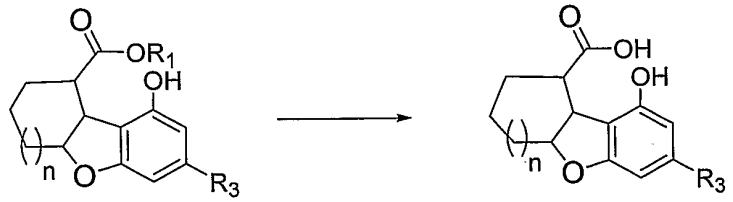
<594> 10 ㎖ DCM에 녹인 C6S-3(284 ㎎, 1.0 mmol), N-Boc-3-모르폴린산, DMAP(12.3 ㎎, 0.10 mmol)의 용액은 30분 동안 교반하였다. 10 ㎖의 DCM에 녹인 DCC(231 ㎎, 1.12 mmol) 용액을 방울방울 추가하고, 생성된 혼합물은 하룻밤동안 교반하였다. 생성된 디사이클로헥실우레아는 여과하고 감압 하에 상기 용매를 제거하였다. 생성된 정제

되지 않은 오일은 칼럼 크로마토그래피(PE에서 10% EA)로 정제하였다. 산물은 DCM에 용해시키고 5 ㎖의 HCl-디옥산을 추가하였다. 혼합물은 하룻밤동안 교반하고, 이후 용매를 제거하고, 최종 화합물은 진공에서 건조시켰다. 49%의 수율로 C6S-23의 HCl 염을 획득하였다.

<595> **실시예 11. 기타 방법**

<596> a) 카르복실산으로의 가수분해

반응식 28



<597>

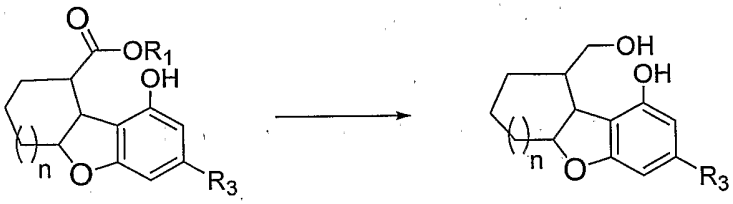
<598> 화합물 C7S-31: 2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-카르복실산의 합성.

<599> 화합물 C7S-31은 반응식 28에 도시된 바와 동일하게 제조되었는데, 여기서 n은 2이고, R_1은 메틸이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C7S-20인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<600> 5 ㎖의 물에 녹인 수산화나트륨(121 ㎎, 3 mmol)을 메탄올에 녹인 C7S-20(410 ㎎, 1.05 mmol) 용액에 추가하였다. 혼합물은 RT에서 하룻밤동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 추가하고, 혼합물은 1N HCl과 염수로 세척하였다. 건조 및 상기 용매의 증발이후, C7S-31을 93%의 수율로 고체로서 획득하였다.

<601> b) 알코올로의 환원

반응식 29



<602>

<603> 화합물 C7S-22: 2-(1,1-디메틸헵틸)-5-하이드록시메틸-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4-올의 합성.

<604> 화합물 C7S-22는 반응식 29에 도시된 바와 동일하게 제조되는데, 여기서 n은 2이고, R_1은 메틸이고, R_3은 1,1-디메틸헵틸이다. 출발 벤조푸란은 C7S-20인데, 이는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

<605> $LiAlH_4$(1 ㎖, THF에서 1 M)를 5 ㎖의 THF(엑스트라 드라이(extra dry))에 녹인 C7S-20(60 ㎎, 0.154 mmol) 용액에 방울방울 추가하고 N_2 공기 하에 RT에서 72시간동안 교반하였다. 염수와 HCl(1M)을 혼합물에 추가하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 모아진 유기 층은 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 여과하고, 이후 감압 하에 상기 용매를 증발시켜 54 ㎎(수율: 100%)의 C7S-22를 획득하였다.

<606> c) 거울상이성질체 분리

<607> 앞서 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 키랄 중심(chiral center)을 보유하고, 따라서, 입체이성질체, 예를 들면, 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재한다. 앞서 기술된 방법으로 제조된 일부 화합물은 Chiral HPLC를 이용하여 개별 거울상이성질체로 분리하였다. 이러한 HPLC는 화학적으로 변형된 아밀로오스-기초된 키랄 칼럼 ChiralPak AD-H, 250x4.6 ㎜, 5 ㎛ 입자 크기(Daicel Ltd)에서 수행된다. 키랄 정지상(chiral stationary phase)은 macroporous 실리카 겔 상에 고정된 아밀로오스의 tris-(3,5-디메틸페닐카바메이트) 유도체이다. 이동상(mobile phase)은 헥산:IPA이고, 일반적으로, 크로마토그래피는 RT에서 분

당 1 ㎖의 유속으로 수행된다. 이러한 방법을 이용하여, 아래의 화합물은 개별 거울상이성질체, F1과 F2의 2가지 분획물: C6S-17, C7S-1, C7S-2, C7S-22로 분리하였다. 이들 분리된 거울상이성질체를 포함하는 C7S-2의 분획물은 (-)-와 (+)-2-(1,1-디메틸헵틸)-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-4,9-디올에 대하여, 각각, C7S-29와 C7S-30으로 명명되었다. 각 거울상이성질체의 평면 편광(plane-polarized light)의 광학회전(optical rotation)은 메탄올 내에 1 mg/㎖의 농도에서 편광계(polarimeter)의 나트륨 램프의 589 nm 라인을 이용하여 결정하였다. 화합물 C7S-23과 C7S-24는 거울상이성질체 쌍의 2가지 부분입체이성질성 분획물인데, 이들은 통상적인 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 R-cis-와 S-cis-[2-(1,1-디메틸헵틸)-4-하이드록시-5,6,7,8,9,9a-헥사하이드로-4bH-10-옥사-벤조[α]아줄렌-5-일]-아세트산 메틸 에스테르로 분리하였다.

<608> d) 염화(salification)

<609> 앞서 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 염 유도체로 제조될 수도 있다. C6S-23과 같은 일부 화합물은 탈보호(deprotection)의 결과로써, 염 유도체로서 직접적으로 획득될 수 있다. 다른 화합물은 더욱 변형하여 이의 염을 획득할 수 있다. 가령, 화합물 C7S-32와 C7S-33(이들의 합성은 실시예 3의 두 번째 절차에서 기술된다)은 아래의 절차를 이용하여 더욱 염화시켰다. 메탄올에 녹인 C7S-32 또는 C7S-33의 용액에, 1N HCl을 추가하고, 생성된 혼합물은 감압 하에 증발시키고 진공에서 건조시켰다. 생성된 고체는 분석하고 추가 정제 없이 이용하였다.

<610> **실시예 12**

<611> 구조 및 선택된 특성

<612> 실시예 1 내지 11에서 앞서 기술된 합성 절차에 따라 제조된 화합물 중에서 일부의 구조는 도 1에서 일람표 형태로 제공된다. 이들 화합물의 특정한 물리화학적 특성과 관련된 정보 역시 포함된다. pH 7에서 예상된 물 용해도(g/ℓ), logP와 logD는 Advanced Chemistry Development 소프트웨어(ACD labs, version 4.04)를 이용하여 산정하였다. 가능하면, 컷-오프 농도(cut-off concentration)에서 Ki(nM) 또는 결합 백분율(percent binding)로 표시되고 하기 실시예 13에 따라 분석되는, 인간 칸나비노이드 수용체에 대한 결합 친화성(binding affinity)이 지시된다. 도 1에 이용된 약어 DMP와 DMH는 각각, 1,1-디메틸펜틸과 1,1-디메틸헵틸 기를 나타낸다.

<613> 본 발명의 신규한 화합물의 치료 효과의 평가는 이들 약제의 유용성을 뒷받침하기 위하여 일련의 실험 장치에서 수행하였다. 시험관내 또는 생체내 모형을 준비하고, 이들 화합물을 조사하고, 결과를 분석하기 위하여 이용되는 기술의 대부분은 당분야에서 폭넓게 수행되고 있고, 대부분의 수행자(practitioner)는 특정한 조건과 절차를 요구하는 표준 재료 물질에 익숙하다. 하지만, 편의를 위하여, 아래의 설명이 가이드라인으로서 기능한다.

<614> 달리 명시하지 않는 경우에, 검사 화합물은 아래와 같이 제조된다: 시험관내 검사의 경우에, 화합물은 먼저 용해시키고 DMSO에서 단계적으로 희석하고, 이후 검사 완충액(assay buffer), 일반적으로, 조직 배양 배지 내에서 0.1% DMSO의 최종 농도로 희석한다. 생체내 검사의 경우에, 검사 화합물은 적절한 양에 도달하기 위하여, 먼저 CREMOPHOR EL::에탄올(각각, 70%와 30% w/w)에 희석하고 생리 완충액(physiological buffer), 일반적으로, 염수 내에서 1:20으로 더욱 희석한다. 따라서, 운반제(vehicle)는 적절한 완충액 내에서 희석된 최초 "용매"이다.

<615> 동물에서 모든 실험은 Israeli Law for Animal Protection-Experiments in Animal 1994에 따른 인도적인 조건하에 수행되었다. AU 연구는 내부 윤리 위원회에 의해 면밀하게 검토되었고 정부 당국으로부터 승인을 받았다. 달리 명시하지 않는 경우에, 동물은 연구의 시작에 앞서 1주일동안 순응시키고, 통제된 환경 하에 유지시켰다. 동물은 12 시간 밝음/12 시간 어두움 방식으로, 22± 4℃의 일정한 온도와 55 ± 15% RH의 통제된 습도에서, 쥐의 경우에 우리당 최대 5마리씩, 생쥐의 경우에 우리당 최대 10마리씩 사육되었는데, 설치류 사료의 펠릿과 여과된 물은 자유롭게 섭취할 수 있었다. 실험의 종결 시점에서, 이들 동물은 100 mg/kg 나트륨 펜토바르리톤(sodium pentobarbitone, CTS)의 i.p. 주입으로 안락사시켰다. 원칙적으로, 이들 실험은 치료 군에 맹검인 인원에 의해 수행되고 다양한 스코어가 측정되었다.

<616> **생물학적 부문**

<617> **실시예 13. CB_1과 CB_2 수용체에 대한 결합 친화성**

<618> 결합 검사는 안정적으로 형질전환된 HEK-293 세포(PerkinElmer)로부터 유래된 막 상에서, 인간 CB_1(hCB_1) 또는 인간 CB_2(hCB_2) 수용체로부터 방사성표지된 합성 비-선택적 칸나비노이드 항진제 [^{3}H]CP55940(168 Ci/mmol;

PerkinElmer)을 치환하는 새로운 화합물의 능력을 조사함으로써 수행되었다. 막은 검사 완충액(50 mM Tris-HCl, 2.5 mM EDTA, 5 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/mℓ BSA, pH=7.4) 내에서 희석하였다. 막의 양은 단백질 결합 검사(protein binding assay)에 따라, 막의 각 배치(batch)에서 결정하였다. 50% 특이적인 결합을 제공하는 막의 최소량이 이러한 결합 검사에 이용되었다. 대부분의 검사에서, 결합은 각각, hCB_1과 hCB_2 막의 8 ㎍과 4 ㎍ 단백질을 이용하여 조사하였다. 검사 화합물은 DMSO에 용해시키고 검사 완충액 내에서 2.5% 용매의 최종 농도로 희석하였다. [^{3}H]CP55940의 전체 결합(total binding)은 개별 막에 대한 [^{3}H]CP55940의 Kd 친화성에 따라, 1.5 nM(hCB_1)과 1 nM(hCB_2)으로 평가하였다. [^{3}H]CP55940을 치환하는 검사 화합물의 능력은 hCB_1 또는 hCB_2에 대한 결합에 대하여, 10, 100, 300, 500 또는 1000 nM의 단일 농도 지점에서 먼저 평가하였다. 특정 사례에서, 이러한 치환은 0.03 nM 내지 6 μM 범위의 화합물 농도에서 검사하였다. 비-특이적인 결합은 이들 튜브에 6 μM의 표지되지 않은 CP55940의 추가로 측정하였다. 결합 검사는 진탕 용액조 내에서 30℃에서 60분동안 200 ㎕의 전체 부피로 삼중으로 수행되었다. 유리 방사성리간드와 결합된 방사성리간드는 0.1% 폴리에틸렌이민(Sigma)으로 미리 적셔진 96-웰 GF/C 수확 필터 플레이트(PerkinElmer)를 통한 신속 여과(rapid filtration)에 의해 분리하였다. 필터는 건조시키고 0.025 mℓ 신틸레이션 유체(scintillation fluid)(PerkinElmer)와 함께 30분간 항온처리하고 액체 신틸레이션 계산기(Topcount; PerkinElmer)로 방사능(radioactivity)을 측정하였다. 결합 분석을 위하여, log 농도는 전체 결합 중에서 특이적인 결합의 비율(Prism; GraphPad)에 대하여 도면에 좌표로 기입하였다. IC_{50} 수치는 이러한 도면으로부터 추정하고, Ki 수치는 각 검사에서 추가되는 [^{3}H]CP55940의 특이적인 농도로부터 산정하였다. 도 2 패널 A에서는 전형적인 화합물 C6S-37에 대한 이런 도표를 도시한다.

<619> 결과는 도 1에 보고된다. 적절한 산정을 가능하게 하는 일정한 농도 범위에서 조사된 화합물의 경우에, 보고된 수치는 화합물의 Ki(nM)를 나타낸다. hCB_1 또는 hCB_2에 대하여 10, 100, 300, 500 또는 1000 nM의 단일 농도에서 조사된 화합물의 경우에, 보고된 수치는 상기 농도에서 검사 화합물에 의해 달성되는 결합 치환(binding displacement)의 비율을 나타낸다.

<620> 단일 농도에서 조사된 화합물은 500 nM에서 hCB_1 친화성 및 100 nM에서 hCB_2 친화성을 먼저 조사하였는데, 이들 농도에서 저해 비율(percent inhibition)은 도 1의 마지막 칼럼에서 보고된다. 상기 칼럼에서 1개의 별표는 화합물이 hCB_1과 hCB_2 모두에 대하여 500 nM에서 조사되었음을 지시하고, 2개의 별표는 화합물이 hCB_1에 대하여 500 nM 및 hCB_2에 대하여 1000 nM에서 조사되었음을 지시하고, 3개의 별표는 화합물이 hCB_1과 hCB_2 모두에 대하여 1000 nM에서 조사되었음을 지시한다. 높은 비율은 조사되는 특이적인 수용체에 대하여 더욱 높은 친화성을 갖는 화합물을 지시한다.

<621> 도 1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 조사된 농도에서 인간 칸나비노이드 수용체에 결합하거나 결합하지 않는다. 특정 화합물은 다른 CB 수용체에 비하여 한 가지 CB 수용체에 더욱 선택적으로 결합하는 반면, 다른 화합물은 양쪽 수용체에 대하여 상대적으로 필적하는 친화성을 나타낸다.

<622> **실시예 14. [^{35}S]GTPγS-결합 검사**

<623> 칸나비노이드 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 기능적 활성은 hCB_1 수용체를 발현하는 HEK-293 세포로부터 막 및 Sf9(PerkinElmer) 또는 HEK-293 세포로부터 유래된 hCB_2 수용체를 발현하는 막을 이용한 [^{35}S]-GTPγS 결합의 자극으로 결정하였다. 활성은 공지된 칸나비노이드 완전 항진제 CP55940(Alexis)의 활성에 필적하였다. 이러한 실험의 목적은 조사된 각 수용체에 대한 항진제 또는 길항제로서 본 발명의 화합물의 효능을 결정하는 것이다.

<624> [^{35}S]-GTPγS 결합 반응은 50 μM GDP 및 0.06 nM-10 μM의 조사되는 화합물로 보충된 0.1 mℓ 결합 완충액[20 mM HEPES-NaOH, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 0.2%(w/v) 소 혈청 알부민] 내에 현탁된 5-10 ㎍ 막 단백질을 포함하는 96-웰 플레이트 내에서 30℃에서 수행되었다. 결합은 [^{35}S]-GTPγS(0.3 nM 최종 농도)의 추가로 시작되었다. 배양은 90분간 수행하고, GF/C 필터 플레이트(PerkinElmer) 상에서 여과로 종결시켰다. 필터는 차가운 세척 완충액(wash buffer)(20 mM HEPES-NaOH, pH 7.4, 10 mM 피로인산나트륨)으로 10회 세척하였다. 비-특이적인 결합은 15 μM GTPγS의 존재에서 측정하였다.

<625> 검사는 이중으로 수행되었다. 데이터는 Y 축 상에 기초 [^{35}S]-GTPγS 결합 중에서 특이적인 [^{35}S]-GTPγS 결합의

비율에 대한 log 농도를 X 상에 좌표로 기입함으로써 분석하고, 이후, GraphPad Prism, version 3.0(GraphPad, San Diego, CA)을 이용한 비-선형 회귀(non-linear regression)를 수행하여 화합물의 EC_{50}과 E_{max}를 산정하였다. EC_{50} 수치는 50% [^{35}S]-GTPγS 결합이 나타나는 농도를 나타내고, E_{max} 수치는 상기 곡선의 상위 정체기(upper plateau)를 나타낸다.

<626> 도 2 패널 B와 C에서는 전형적인 화합물 C6S-37에서 각각, hCB_1과 hCB_2에 대한 기능적 활성을 분석할 때 이런 도면을 도시한다. 선택된 화합물의 EC_{50}과 E_{max} 수치는 하기 표 1에 제공된다.

표 1

GTPγS.

	인간 CB_1 수용체		인간 CB_2 수용체	
화합물	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)
C6S-17	2878	-25	4	43
C6S-27	NB	NB	5562	64
C6S-37	3974	102	24	44
C6S-38	NB	NB	184	19
C6M-8	0.25	-25	NB	NB
C6M-10	5300	132	25	72
C7S-2	359	50	227	26
C7S-9	NB	NB	712	52
C7S-26	20	155	0.07	38
C7S-28	217	118	16	44
C7S-29	79	41	54	60
C7S-30	NB	NB	1026	66
C7S-31	NB	NB	641	54

<627>

<628> 비교를 위하여, 대조 칸나비노이드 CP55940로 유도되는 전체 항진성 활성은 CB_1 수용체에서 50 내지 100% 및 CB2 수용체에서 30 내지 60%의 E_{max} 수치를 산출하였다. 각 실험에서, 대조의 EC_{50} 수치는 기존 문헌에서 보고된 수치에 필적하였다. 100 nM 미만의 EC_{50} 수치를 보유하는 화합물은 강력한 항진제인 것으로 간주된다. 상기 표에 제시된 결과는 본 발명의 일부 화합물이 칸나비노이드 수용체에 선택적인 또는 비-선택적인 항진성 활성을 나타낸다는 것을 입증한다. 가령, 화합물 C6S-17, C6S-37, C6M-10은 CB_2 수용체에 대하여 특이적인 항진제이고, C7S-26, C7S-28, C7S-29는 CB_2 수용체에 대하여 일정한 정도의 선택성(selectivity)을 나타내긴 하지만 양쪽 수용체에 대하여 항진제이다. C7S-29는 비-선택적인 항진제로서 간주될 수 있는 반면, C7S-28은 CB2에 대하여 대략 10-배 선택적이고, C7S-26은 대략 285-배 선택적이다. 칸나비노이드 항진제와 길항제는 공인된 치료적 이점을 갖는다.

<629> **실시예 15. 활성화된 대식세포에서 소염 효과**

<630> 본 연구는 본 발명의 화합물의 소염과 면역조절 활성을 시험관내에서 평가하도록 설계되었다. 이러한 소염 활성은 염증성 매개인자를 전사하고 분비하도록 활성화된 면역 세포에서 평가된다. 이러한 활성은 2가지 수준에서 측정되는데, 먼저 유전자 전사의 수준에서 및 이후, 단백질 분비의 수준에서 측정된다. 본 연구에 이용된 유도물질(inducer), 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide)(LPS)는 다수의 병리학적 질환에서 그람-음성 세균(gram-negative bacteria)에 대한 선천성 면역 반응(innate immune response)에 매우 중요한 것으로 알려져 있다.

<631> RAW 264.7 대식세포, 생쥐 세포주(ATCC # TIB 71)는 4 mM L-글루타민을 포함하고 1.5 g/ℓ 중탄산나트륨, 4.5 g/ℓ 글루코오스, 10% 열 불활화된 소 태아 혈청을 보유하도록 조정된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium) 내에서 성장시켰다. 세포는 조직 배양 플라스크 내에서 성장시키고 6-웰 조직 배양 플레이트 내에 적절한 밀도로 접종하였다. 1/2 mℓ 내에 4백만 개의 Raw 세포는 1 ㎍/mℓ LPS 대장균(*E. coli*) 055:B5(DIFCO Laboratories)로 자극하였다. 이들 생쥐 대식세포는 1시간동안 대조 또는 10 μM의 검사 화합물로 미리 처리하고, 이후 LPS로 활성화시켰다. 활성화후 3시 시점에 이들 세포로부터 RNA 샘플을 추출하고 실시간 RT-PCR로 유전자 발현 수준을 분석하였다. 병행하여, 상층액을 수집하고 키트 제조업체의 사용설명서에 따라 ELISA 기술을 이용하여 염증성 매개인자의 분비를 분석하였다:

<632> 전체 RNA는 SV 전체 RNA 분리 시스템(Promega)을 이용하여 준비한다. 세포는 용해 완충액(lysis buffer) 내에서 균질화시켰다. 용해질은 RNA 분리 칼럼으로 이전하고 DNAse로 처리하고 세척하고 키트 사용설명서에 따라 용리하였다. RNA 농도는 GeneQuant II(Pharmacia-Amer sham)를 이용하여 결정하였다. SUPERSCRIPT II 역전사효소(Life Technologies)를 이용하여 전체 RNA로부터 상보성 DNA(cDNA)를 합성하였다. 2 ㎍의 전체 RNA는 키트 사용설명서에 따라, 올리고($(dT)_{15}$ 프라이머, 0.5 mM dNTP 혼합물, 8 단위(unit)의 역전사효소 및 20 ㎕의 최종 부피까지 다른 반응 성분과 합쳤다. 반응 혼합물은 42℃에서 45분간 배양하고 70℃에서 15분간 불활성화시켰다. 정량적 실시간 RT-PCR은 15 ㎕의 전체 반응 부피 내에 1 ㎕의 cDNA, 300 nM의 적절한 정방향과 역방향 프라이머(모니터되는 유전자에 따라), 7.5 ㎕의 반응 혼합물 보유 완충액, 뉴클레오티드, Taq 중합효소 및 SYBER 그린(SYBER Green master 혼합물, Applied Biosystems)을 포함하였다. 유전자 증폭은 GeneAmp 5700 서열 검출 시스템(Applied Biosystems)을 이용하여 획득하였다. 증폭은 95℃에서 10분; 2-단계 루프(loop): 95° C에서 20 초 및 60℃에서 1분의 40회 주기의 1 단계(stage)를 포함하였다. 각 어닐링(annealing) 단계 동안, 증폭된 산물의 양은 이중 가닥 DNA 결합 염료, SYBER Green의 형광으로 측정하였다. 기준 신호(baseline signal) 이상으로 형광의 증가가 최초로 탐지될 수 있는 PCR 주기를 나타내는 역치 주기(cycle of threshold, C_T)를 각 산물에서 결정하였다. C_T에서 1회 PCR 주기의 지연은 출발 주형 분자(template molecule)에서 2배 감소 및 이의 역으로 해석된다. 특정 유전자 산물의 C_T에서 변화는 참고 유전자(reference gene)로서 하우스키핑 사이클로필린 또는 GAPDH의 C_T에서 변화에 표준화시켰다. 결과는 사이클로필린 또는 GAPDH로의 표준화(normalization)이후, 처리되거나 처리되지 않은 활성화된 세포 내에서 휴지기 세포(resting cell) 이상으로 유전자 발현의 배수적 증가(fold increase)로서 표시되었다. 세포는 또한, 유전자 발현에 대한 효과가 실제로 세포독성(cytoxicity)이 아닌 특정 표적의 전사 조절에 기인하는 지를 확증하기 위하여 생존능(viability)을 조사하였다. 본 발명의 화합물은 처리된 용량에서 이들 세포에 대하여 안전한 것으로 밝혀졌다.

<633> 아래의 목록에서, 문자 *f*와 *r*은 각각, 정방향과 역방향 프라이머를 지시한다.

<634> 이용된 프라이머 서열

Mouse COX-2 ***f***	5'-TTCCGTTTCTCGTGGTCACTT-3'	(SEQ ID NO: 1)
Mouse COX-2 ***r***	5'- AGCGCTGAGGTTTTCCTGAA-3'	(SEQ ID NO: 2)
Mouse IL-1β ***f***	5'-ACACTCCTTAGTCCTCGGCCA-3'	(SEQ ID NO: 3)
Mouse IL-1β ***r***	5'-CCATCAGAGGCAAGGAGGAA-3'	(SEQ ID NO: 4)
Mouse IL-10 ***f***	5'-GCCCTTTGCTATGGTGTCCTT-3'	(SEQ ID NO: 5)
Mouse IL-10 ***r***	5'-TCCCTGGTTTCTCTTCCCAA-3'	(SEQ ID NO: 6)
Mouse iNOS ***f***	5'-TTCCAGGTGCACACAGGCTA-3'	(SEQ ID NO: 7)
Mouse iNOS ***r***	5'-GCACGCTGAGTACCTCATTGG-3'	(SEQ ID NO: 8)
Mouse MCP-1 ***f***	5'-TCACAGTTGCCGGCTGG-3'	(SEQ ID NO: 9)

<635>

Mouse MCP-1 *r*	5'-TCTTTGGGACACCTGCTGCT-3'	(SEQ ID NO: 10)
Mouse TNF-α *f*	5'-AAGGACTCAAATGGGCTTTCC-3'	(SEQ ID NO: 11)
Mouse TNF-α *r*	5'-CCTCATTCTGAGACAGAGGCAAC-3'	(SEQ ID NO: 12)
Mouse cyclophilin A *f*	5'-TCGCCATTGCCAAGGAGTAG-3'	(SEQ ID NO: 13)
Mouse cyclophilin A *r*	5'-GGTCACCCCATCAGATGGAA-3'	(SEQ ID NO: 14)
Mouse GAPDH *f*	5'-GGTTGTCTCCTGCGACTTCAA-3'	(SEQ ID NO: 15)
Mouse GAPDH *r*	5'-GTAGGCCATGAGGTCCACCA-3'	(SEQ ID NO: 16)

<636>

<637> 염증성 매개인자를 인코딩하는 유전자의 발현은 RAW 세포의 LPS 활성화이후 급격하게 증가하였다. LPS 활성화된 세포는 각각, COX-2, IL-1β, IL-10, iNOS, MCP-1와 TNF-α에 대하여, 휴지기 세포와 비교하여 1189-배, 86-배, 202-배, 261-배, 760-배, 160-배 과다발현을 보였다. 결과는 운반제 "처리된" 활성화된 세포에 비하여 화합물 처리된 활성화된 세포 내에서 유전자 발현의 저해 비율로서 더욱 표시되었다. 본 발명의 화합물에 의한 IL-10과 TNF-α 유전자 발현의 조절이 상대적으로 경미하기 때문에, 이는 보고되지 않는다. COX-2, IL-1β, iNOS, MCP-1에 대한 결과는 하기 표 2에 제공된다. NO는 조사된 화합물이 평가된 유전자의 전사에 별다른 영향을 주지 않고 이의 활성이 운반제에 필적하는 상기 대조로부터 ±20% 이내에 존재한다는 것을 지시한다. 50% 이상의 저해는 유의한(significant) 것으로 간주된다.

표 2

유전자 발현의 저해 비율.

화합물	COX-2	IL-1β	iNOS	MCP-1
C5S-1	29%	47%	37%	NO
C5S-2	NO	81%	NO	NO
C6S-1	NA	NO	NO	66%
C6S-2	61%	58%	23%	44%
C6S-3	65%	74%	68%	55%
C6S-6	NO	37%	NO	NO
C7S-2	26%	NO	NO	NO
C6M-8	NA	51%	66%	85%
C6M-9	50%	NO	32%	37%

<638>

<639> 상기 표에 도시된 결과는 본 발명의 화합물이 염증 과정과 면역 과정에 관여하는 유전자의 발현을 감소시키는 능력으로 나타나는 소염과 면역조절 특성을 갖는다는 것을 입증한다. 특정 화합물, 예를 들면, 현저한 저해 활성을 나타내는 화합물 C6S-3은 조사된 모든 유전자의 발현을 저해하였다. 다른 한편, 특정 화합물은 조사된 용량에서, 더욱 특이적인 저해를 보였다. 가령, C5S-2는 선택적으로 IL-1β 발현을 81% 저해하고, C6S-1은 MCP-1 발현을 66% 저해하고, C7S-2는 COX-2 발현을 26% 저해하고, C6S-7은 IL-10 발현을 33% 저해하였다.

<640> **실시예 16. LPS 주입된 쥐에서 소염 효과**

<641> 본 연구는 본 발명의 화합물의 소염 활성을 생체내에서 평가하기 위하여 설계되었다. 이러한 소염 활성은 염증성 매개인자의 혈액 순환계(blood circulation)로의 분비를 유도하기 위하여 LPS에 전신 노출된 생쥐에서 평가한다.

<642> Balb/C 암컷 생쥐(평균 체중 20 g, Harlan, Israel)는 2 mg/kg의 용량에서 운반제 또는 검사 화합물을 5 mg/kg의 부피 용량(volume dosage)으로 i.v. 주입하였다. 각 치료 군은 적어도 9마리 동물로 구성되었다. 화합물 또는 대조 투여 직후에, 이들 생쥐는 3 mg/kg LPS(대장균(*E. coli*) 055:B5, Calbiochem)를 주입하였다. LPS 도입 후 90분 시점에, 혈액 샘플을 헤파린처리된 검사 튜브 내로 수집하였다. 혈장은 원심분리(RT에서 5분간 10,000

rpm)로 분리하고 분석 때까지 20℃에서 보관하였다. 조사 중인 염증성 매개인자, IL-1β, IL-6, IL-10 또는 TNF-α의 수준은 ELISA 기술로 분석하였다.

<643> 액체 샘플, 예를 들면, 조직 배양 상층액 또는 체액(body fluid) 내에서 일정한 단백질의 양을 정량하는데 이용되는 기술은 효소 결합 면역흡착 측정법(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)에 기초한다. 상업적으로 가용하거나 사내에서 확립된 이러한 측정법은 ELISA 플레이트 웰의 바닥에 결합된 특정 항체에 의한 목적 단백질의 포획에 기초한다. 결합되지 않은 물질은 씻어내고, 포획된 단백질은 일반적으로, 양고추냉이 과산화효소(HRP) 또는 알칼리성 인산염(ALP)으로 표지된 이차 항체(secondary antibody)에 노출시킨다. 다시 한 번, 결합되지 않은 물질은 씻어내고, 샘플은 비색 반응(colorimetric reaction)을 산출하는 적절한 기질과 함께 배양한다. 이러한 반응은 중단시키고 적절한 파장에서 분광광도계(spectrophotometer)에서 판독을 수행한다. 샘플은 적어도 이중으로 조사하고, 재조합 표적 단백질의 일련의 희석액으로 구성되는 적절한 표준 곡선을 각 플레이트에 편입한다. 샘플 내에서 단백질의 농도는 상기 표준 곡선으로부터 산정된다.

<644> 이들 결과는 운반제 "처리된" 동물 내에서 최대 사이토킨 농도 및 고유 동물 내에서 기저 수준을 고려하여, 분비의 저해 비율로서 표시된다. 본 연구에서 본 발명의 화합물에 의해 획득되는 사이토킨 분비의 저해 수준은 하기 표 3에 보고된다. NO는 조사된 화합물이 LPS 주입된 생쥐의 혈장 내에서 사이토킨의 수준에 별다른 영향을 주지 않고 이의 활성이 운반제에 필적하는 상기 대조로부터 ±20% 이내에 존재한다는 것을 지시한다. 50% 이상의 저해는 매우 유의한(significant) 것으로 간주되었다.

표 3

혈액 순환계 내로 사이토킨 분비의 저해.

화합물	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
C5S-1	41%	28%	75%	77%
C5S-2	53%	NO	64%	38%
C6S-2	56%	NO	68%	NO
C6S-3	NO	NO	79%	78%
C6S-5	NO	85%	84%	NO
C7S-1	NO	82%	82%	NO

<645>

<646> 상기 표에 도시된 결과는 본 발명의 화합물이 LPS에 전신 노출된 동물의 혈장 내에서 염증성 매개인자의 수준을 감소시키는 능력으로 나타나는 생체내 소염 특성을 갖는다는 것을 입증한다. 이러한 활성은 폭넓은 치료 분야에 적용된다.

<647> **실시예 17. 내장 통증에 대한 진통 효과**

<648> 본 연구에서, 본 발명의 화합물의 진통 활성은 내장 통증 모형에서 평가하였다. 내장 통증은 위, 신장, 담낭, 방광, 장 등과 같은 내부 장기의 장애에 의해 유발된다. 내장 통증은 성격상 침해수용성(nociceptive)이고, 비만 세포(mast cell)와 대식세포와 같은 복막 체류 세포(peritoneal resident cell)에 의해 유인되는 것으로 생각된다. 내장 통증은 일반적으로, 아편유사제(opioid)와 NSAID에 반응한다. 본 연구에서, 내장 통증은 아세트산의 i.p. 주입에 의해 생쥐 내에서 유도되었다.

<649> 수컷 ICR 생쥐(평균 체중 25 g, Harlan, Israel)는 다양한 용량에서 운반제, 대조, 검사 화합물의 5 ㎖/kg의 부피 용량에서 i.v. 주입으로 미리 처리하였다. 선택된 화합물은 2.5 ㎖/kg의 부피 용량에서 i.m. 또는 s.c. 주입 및 5 ㎖/kg의 부피 용량에서 p.o. 위관영양(gavage)을 비롯한 다른 투여 경로가 조사되었다. 화합물은 CREMOPHOR:에탄올에 용해시키고 주입 또는 위관영양에 앞서 염수에서 1:20 희석하였다. 달리 명시하지 않는 경우에, i.v. 투여되는 화합물은 통증 유도전 15분 시점에 주입되는 반면, i.m., s.c. 또는 p.o. 투여되는 화합물은 통증 유도전 30분 시점에 공급되었다. 적어도 30마리 동물로 구성되는 대조를 제외한 각 처리 군은 적어도 6마리 동물로 구성되었다. 투여 경로에 따라, 약제 투여후 15분 또는 30분 시점에, 이들 생쥐는 10 ㎖/kg의 0.6% 아세트산을 i.p. 주입하고, 아세트산 투여후 5분 시점부터 시작하여 5분 기간 동안, 내장 통증 관련된 행동(WR 정의되는 몸부림 동작, 다시 말하면, 긁기(stretching), 몸체의 신장(과 뒷발의 확대를 수반하는 복부의 수축)

의 횟수를 계산하였다. 이들 내장 통증 관련된 행동은 몸부림 반응(writhing response, WR)으로 정의되었다. 이들 결과는 몸부림 반응의 평균 횟수± SEM으로 표시된다. 데이터는 분산분석(analysis of variance, ANOVA) 및 사후 피셔 검증(Fisher test)으로 분석하였다. $p<0.05$의 수치는 통계학적으로 유의한 것으로 간주되는데, 화합물이 몸부림 반응의 25% 내지 50%를 저해할 때 일반적으로 관찰되고 관련된 치료 군 위에 1개의 별표로 도면에 표시된다. 도면에서 2개의 별표로 표시되는 $p<0.01$의 수치는 매우 유의한 것으로 간주되는데, 화합물이 몸부림 반응의 50% 이상을 저해할 때 일반적으로 관찰되었다.

<650> 본 연구의 첫 번째 부분에서, 본 발명의 화합물은 2 mg/kg i.v.의 단일 용량에서 조사되었다. 처리되지 않은 군에 비하여 몸부림 반응의 저해 비율로서 표시되는 결과는 하기 표 4에 제공된다. 처리되지 않은 동물은 평균 28.3±2.5회의 몸부림 반응을 나타내고, 운반제 단독은 26.0±1.6회의 몸부림 반응으로 어떤 효과도 나타내지 않았다.

표 4

내장 통증 몸부림 반응의 저해 비율.

화합물	C5S-1	C5S-2	C5S-4	C5S-5	C6S-1	C6S-5
저해%	41%	72%	100%	27%	39%	35%
화합물	C6S-6	C6S-7	C6S-8	C6S-10	C6S-17	C6S-39
저해%	38%	40%	37%	28%	38%	100%
화합물	C7S-1	C7S-2	C7S-6	C7S-9	C7S-10	C7S-13
저해%	76%	100%	99%	26%	53%	72%
화합물	C7S-26	C7S-28	C7S-29	C7S-30	C6M-9	
저해%	26%	56%	100%	92%	38%	

<651>

<652> 상기 표에 도시된 결과는 본 발명의 화합물이 강력한 진통 활성을 갖는다는 것을 입증한다. 조사된 화합물 중에서 6가지: C5S-4, C6S-39, C7S-2, C7S-6, C7S-29, C7S-30은 2 mg/kg i.v.의 상대적으로 낮은 용량에서 처리된 동물에서 90% 이상의 몸부림 반응을 저해하였다. 이러한 진통 활성은 아래에 도시된 바와 같이 용량 관련되기 때문에, 다른 화합물은 통증 반응의 유사한 소멸을 달성하기 위하여 4 내지 10 mg/kg의 더욱 높은 용량을 필요로 하였다. 대조적으로, NSAID 셀렉코시맙(celecoxib)은 최대 10 mg/kg 용량까지 이러한 모형에서 무효한 반면, 아편유사제 모르핀(morphine)은 2 mg/kg i.v.에서 통증 반응을 소멸시켰다.

<653> 별개의 연구에서, 본 발명의 선택된 화합물의 진통 활성이 용량 관련되는 것으로 밝혀졌다. 각각, 0.02와 0.05 mg/kg에서 시작되는 용량 범위에서 조사를 위하여, 2 mg/kg i.v.에서 통증 반응을 완전히 저해하는 C6S-39와 C7S-2가 선택되었다. 몸부림 반응의 횟수로서 표시되는 결과는 도 3에 도시된다. C6S-39와 C7S-2는 각각, 0.02와 0.075 mg/kg의 낮은 용량에서도 강력한 것으로 밝혀졌는데, 여기서 이들은 운반제와 비교하여 몸부림 반응을 38%와 28% 저해하였다. 0.08 mg/kg의 용량에서, C6S-39는 통증 반응을 완전히 저해하였는데, 이는 상기 화합물의 개산된 IC_{50}이 0.03 mg/kg에 불과하다는 것을 지시한다. C7S-2는 0.1 mg/kg에서 몸부림 반응의 74%를 저해하고, 0.5 mg/kg에서 통증 반응을 완전히 소멸시켰다. 내장 통증에서 화합물 C7S-2의 산정된 IC_{50}은 0.09 mg/kg에 불과하다. 대조적으로, 이러한 모형에서 모르핀은 1.07 mg/kg의 IC_{50}을 산출하였는데, 이는 C6S-39와 C7S-2가 실제로, 모르핀보다 35-와 12-배 강력한 진통 작용제임을 입증한다.

<654> 다른 연구에서, 투여 경로의 효과를 평가하였다. 앞서 기술된 바와 같이, i.v. 투여된 화합물 C7S-2의 IC_{50}은 0.09 mg/kg에 불과한 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물은 i.m. 투여되는 경우에. 몸부림 반응의 35% 저해로 0.25 mg/kg에서도 강력한 것으로 밝혀졌다. 0.5 mg/kg에서. 이러한 저해 비율은 90%까지 상승하고, 1 mg/kg i.m.에서, 상기 화합물은 통증 반응을 완전히 소멸시켰다. i.m. 투여이후 산정된 IC_{50}은 대략 0.27 mg/kg이었다. C7S-2는 p.o. 투여되는 경우에, 10 mg/kg의 가장 낮은 용량에서도 매우 강력(58% 저해)하였고, 20 mg/kg에서 몸부림 반응의 83%를 저해하였다. p.o. 투여이후 산정된 IC_{50}은 대략 6.6 mg/kg이었다. 최종적으로, 상기 화합물은 피하 투여하였는데, 이러한 투여 경로에 의해 대략 1 mg/kg의 추정된 IC_{50}을 보유하는 것으로 밝혀졌다. 본 연구

에서는 조사된 모든 투여 경로에서 상기한 전형적인 화합물이 매우 강력한 진통 활성을 유지한다는 것을 입증한다.

<655> 다른 연구에서, 이러한 실험 설정(experimental setup)은 염 유도체가 부모 화합물의 활성을 유지하는 지를 평가하는데 이용되었다. 이를 위하여, C7S-32를 이의 HCl 염과 비교하였는데, 양쪽 화합물은 4와 10 mg/kg i.v.에서 조사하였다. 용량이 동물 체중당 화합물 중량이기 때문에, 이러한 염 유도체가 투여되는 동물은 부모 화합물의 90% 정도만을 실제로 섭취하였다. 부모 C7S-32는 각각, 4와 10 mg/kg에서 통증 반응의 38%와 100%를 저해하는 반면, 이의 염은 몸부림 반응의 50%와 84%를 저해하였다. 이와 같은 상당히 유사한 진통 활성은 염 유도체의 효능을 뒷받침한다.

<656> 종합하면, 이들 결과는 본 발명의 화합물의 강력한 진통 활성이 다수의 투여 경로를 통하여 달성된다는 것을 뒷받침한다.

<657> **실시예 18. 염증성 통증에 대한 진통 효과**

<658> 본 연구의 목적은 이들 화합물의 소염 통증 활성을 조사하는 것이다. 염증성 통증은 성격상 침해수용성(nociceptive)인데, 여기서 통증 감각(sensation)이 종종, 예로써 실시예17에서 유도된 것과 같은 급성 통증에서보다 더욱 긴 기간 동안 인지된다. 내장 통증에서 이들 화합물의 예방적 진통 활성은 최대 1/2 시간동안 평가되는 반면, 본 모형에서 급성 통증에 대한 화합물의 예방 활성의 지속은 최대 3시간 동안 평가되었다. 동물 뒷발에 2% λ 카라기닌(carrageenan)의 주입으로 염증성 통증과 발 부종을 유도하였다.

<659> 수컷 Sprague Dawley 쥐(평균 체중 200 g, Harlan, Israel)는 주입 기간 동안 드라이아이스 위에 위치시켜 일시적으로 진정시켰다. 쥐는 무균 염수에 담긴 0.1 ㎖의 2% w/v λ 카라기닌을 한쪽(오른쪽) 발의 발바닥아래 부위(subplantar region) 내에 피하 주입하였다. 반대쪽(왼쪽) 발에는 주입하지 않았는데, 그 이유는 경험으로 확증된 기존 문헌으로부터 데이터가 0.1 ㎖의 통상적인 염수의 주입이 후기 진통 수치에 영향을 주지 않았기 때문이다. 검사 화합물은 달리 명시하지 않는 경우에, 3, 10 또는 20 mg/kg의 최초 단일 용량 및 카라기닌 주입직후에 5 ㎖/kg의 부피 용량으로 i.p. 투여하였다. 선택된 화합물 역시 경구 위관영양(oral gavage)이후 p.o. 조사하였다. 운반제와 셀레콕시맙 처리된 동물은 대조로서 이용되었다. 각 처리 군은 적어도 7마리 동물로 구성되었다.

<660> 염증성 통증의 도입이전 및 주입후 3시간 시점에, 통증 자극에 대한 동물 반응을 2가지 시스템에서 조사하였다. 첫 번째 자극은 열적 자극인데, 이는 Ugo Basile Model 7370을 이용하여 Hargreaves에 따른 Plantar Test로 평가하였다. 스케일(scale)은 50 임의 단위(arbitrary unit)의 강도로 설정되었다. 동물이 열적 자극에 대한 반응으로 발을 들어 올릴 때까지 지연 시간(latency time)을 염증된 뒷발과 비-염증된 뒷발 모두에서 기록하였다. 두 번째 자극은 기계적(촉각) 자극인데, 이는 Dynamic Plantar Sesthesiomether(Ugo Basile Model 73400-002)를 이용하여 평가하였다. 상기 시스템은 50 gram의 최대 힘(maximal force)이 설정되고, 가해지는 힘이 10 g/sec의 비율로 점진적으로 증가하였다. 최종적으로, 발 부종에 대한 영향을 평가하였다. 발의 두께(paw thickness)는 다이알 두께 게이지(dial thickness gauge)(Spring-dial, 지속적인 저압 게이지, Mitutoyo, TG/L-1, 0.01㎜)를 이용하여 측정하고, 발 크기(paw volume)는 부종측정기(plethysmometer)(모델 #7150, Ugo Basile, Italy)를 이용하여 측정하였다. 연구의 종결 시점에서, 동물은 안락사시켰다.

<661> 이들 결과는 본 연구의 열적 자극 부분에서 지연 시간의 경우에 ΔLT 및 본 연구의 기계적 자극 부분의 경우에 Δ포스로서, 0시와 3시 시점에 2개의 뒷발 사이에 차이로서 측정된다. 발 크기는 운반제 처리된 동물로부터 비율로서 표시된다. 결과는 각 실험 군에 대한 평균± SEM으로 표시되고, 이들 군간 차이는 분산분석(ANOVA)과 사후 터키 검증(Tukey' s test)으로 분석된다.

<662> 2% λ 카라기닌의 투여는 발의 종기(swelling)와 조홍(redness)으로 특성화되는 발 염증을 유도하였다. 운반제 처리된 동물의 발은 원래 상태의 발에 비하여 크기가 거의 2배이었다(기준에 비하여 96% 팽창). 카라기닌 주입에 의한 염증성 통증 유도에 앞서, 열적 자극이후 뒷발 사이에 지연 시간에서 차이는 대략 0.9초이다. 3시간후, 운반제 처리된 동물은 정상적인 발과 손상된 발 사이에 9.7초의 ΔLT를 나타냈다. 유사하게, 기계적 자극이후 뒷발 사이에 가해지는 힘(force)에서 차이에 대한 기준 수치는 통증 유도에 앞서 대략 0.5 gram인 반면, 3시간후, 운반제 처리된 동물은 정상적인 발과 손상된 발 사이에 26 gram의 Δ포스를 나타냈다.

<663> 본 발명의 화합물은 이들 결과를 감소시켰는데, 아래의 표에 제공된 결과는 측정된 파라미터에 따라, 발 종기(paw swelling)에서 감소 비율, ΔLT, Δ포스로서 표시된다. 결과는 10 mg/kg으로 i.p. 처리를 나타낸다. 1개의 별표로 표시된 결과는 3 mg/kg 용량을 나타내는 반면, 2개의 별표는 20 mg/kg을 나타낸다. 셀렉콕시맙은 참조

(reference)로서 포함된다.

표 5

염증성 통증 반응의 저해 비율.

화합물	부종	ΔLT	ΔForce		화합물	부종	ΔLT	ΔForce
Celecoxib	45%	58%	2%		C6S-17*	44%	60%	37%
C5S-2	48%	43%	8%		C6S-18**	48%	49%	31%
C5S-4	49%	100%	88%		C6S-21**	38%	44%	NA
C6S-1**	48%	NA	NA		C7S-1	60%	0%	13%
C6S-2	36%	58%	30%		C7S-2*	56%	66%	66%
C6S-3	48%	84%	49%		C7S-3	43%	46%	35%
C6S-5	56%	61%	34%		C7S-10	41%	61%	25%
C6S-7	NA	54%	41%		C7S-13	34%	0%	6%
C6S-9	NA	53%	14%		C6M-1	31%	12%	12%
C6S-10**	37%	50%	24%		C6M-7	26%	NA	NA
C6S-12	53%	33%	37%		C6M-8	NA	45%	20%
C6S-16**	31%	69%	6%		C6M-9	49%	75%	27%

<664>

<665> 상기 표에 도시된 결과는 본 발명의 화합물이 생체내에서 소염과 진통 활성을 갖는다는 것을 확증하고, 이들이 적어도, 공지된 NSAID 셀레콕시맙만큼 강력하다는 것을 입증한다. 이들 화합물 중에서 일부는 본 모형에서 측정된 특정 측면에서 더욱 강한 활성을 나타내는 반면, 다른 화합물은 3가지 파라미터 모두에서 매우 강력하다. 주목할 점은 셀레콕시맙이 기계적 통각과민(mechanical hyperalgesia)에서 효과적이지 않다는 것인데, 이는 이러한 상업적으로 가용한 약제에 비하여 본 발명의 특정 화합물의 진통 활성에서 이점을 뒷받침한다. 가령, 화합물 C5S-4, C6S-2, C6S-3, C6S-5, C6S-12, C6S-17, C7S-2, C7S-3, C6M-9는 부종의 감소 및 열 통각과민과 관련하여 셀렉콕시맙에 필적하거나 이보다 우수하다. 하지만, 이들은 셀렉콕시맙의 효과 부재(2% 저해)와 비교하여 27% 내지 88% 범위의 기계적 통각과민의 저해로 상기 참조 약제보다 명백하게 우수하다. 본 발명의 화합물은 부작용과 관련하여, NSAID를 유익하게 대체할 수도 있다.

<666> 이들 화합물에 의해 달성되는 결과는 도 4에 도시된다. 패널 A에서는 카라기닌 주입과 처리이후 3시 시점에 발 부종을 기준과 비교한 비율로서 도시한다. 패널 B에서는 열적 자극이후 발 사이에 지연 시간(second)에서 차이를 도시한다. 패널 C에서는 기계적 자극이후, 동물이 손상된 발 vs. 대조 발을 움츠리도록 유발하는 힘(gram)에서 차이를 도시한다. $p<0.05$의 통계학적으로 유의한 수치는 관련된 처리 군 위에 1개의 별표로 도면에 표시되고, 2개의 별표는 0.01 미만의 p 값을 지시한다.

<667> 추가적인 연구에서, 선택된 화합물은 일정한 용량 범위에서 경구 효능(oral efficacy)을 조사하였다. C7S-2는 5 mg/kg p.o.에서 발 부종을 41% 감소시켰고, 20 mg/kg p.o.에서 50% 감소를 유도하였다. C7S-10은 30 mg/kg p.o.에서 발 부종의 60%를 저해하지만, 더욱 높은 용량에서 더욱 나은 소염 효과는 관찰되지 않았다. 이들 결과는 이러한 모형과 실험 설정에서, 화합물이 발 부종에서 대략 60% 이상의 감소를 달성할 수 없다는 것을 암시한다. 이와 같은 구체적인 연구 결과는 내장 통증 모형에서 앞서 관찰된 바와 같이, 본 발명의 화합물이 다양한 투여 경로를 통하여 효과를 나타낸다는 것을 뒷받침한다.

<668> **실시예 19. 신경병적 통증에 대한 진통 효과**

<669> 만성 통증과 연관된 신경병적 통증은 급성 통증과 연관된 앞서 평가된 내장 통증과 염증성 통증과 상이하다. 급성 통증과 만성 통증은 그들의 병인, 병태생리, 진단, 치료가 상이하다. 급성 통증은 성격상 침해수용성이고 A-델타와 C-다형성 통증 수용체의 화학적, 기계적, 열적 자극에 부수적으로 발생한다. 급성 통증은 자기-제한적(self-limiting)이고 최초 손상이후 단기간에 소멸된다. 다른 한편, 만성 통증은 지속적이고 최초 손상이후 수년간 지속될 수 있다. 이는 말초 또는 중추 신경계에 대한 손상, 또는 이들 신경계 내에서 병리학적 변화에 의해 유발된다. 신경병적 통증은 아편유사제 요법에 부분적으로만 반응하는 경향이 있다. 이런 이유로, 내장 통증

과 염증성 통증과 같은 일정한 유형의 급성 통증에 대한 활성을 나타내는 약제가 신경병적 통증에 대하여 반드시 효과적인 것은 아니다.

<670> 본 발명의 화합물의 진통 활성은 신경병적 통증의 만성 수축 유도된(CCI) 모형에서 평가되었다. Bennet 등[Bennet, G.J. & Xie, Y-K., Pain 33: 87-107, 1988]에 따라 좌골 신경(sciatic nerve)의 만성 수축이후 쥐의 오른쪽 뒷발에서 말초 병리(peripheral monopathy)를 유발하였다. 기계적 알로디나(mechanical allodyna)의 발생은 실시예 18에 기술된 바와 같이 Dynamic Plantar Sesthesiomether를 이용하여 모니터하였다. 이러한 장치는 고전적인 von Frey filaments 검사의 자동화된 이형이다.

<671> 수술전 기준 수치는 2가지 수술전 수치의 평균으로서 확인되었다. 이들 기준 수치가 확립되면, 이들 동물은 4-0 크롬 캣 구트 루스 결찰(chromic cat gut loose ligature)로 오른쪽 좌골 신경을 수축시킴으로써 외과적으로 준비하였다. 수술후 11일 시점에, 기계적 알로디나가 발생된 동물은 수술전 수치에 기초하여 다양한 처리 군에 임의적으로 배치하였다.

<672> 이러한 설계는 약제 또는 운반제가 제공되는 지와 관련하여 불명 방식으로 무작위로 수행되었다. 수컷 Sprague Dawley 쥐(평균 체중 240 g, Harlan, Israel)는 검사에 앞서 행동 검사 장치에 적응할 수 있도록 하였다. 검사 당일에, 이들 동물(처리 군당 적어도 6마리)은 5 ㎖/kg의 부피 용량(volume dosage)에서 화합물과 대조를 투여하였다. 15분후, 기계적 자극을 가하고, 각 동측과 반대측 뒷발에 대한 움츠림 반응(withdrawal response)을 유발하는 gram 단위로 측정되는 힘을 평가하였다.

<673> 결과는 각 처리 군에 대하여 평균± SEM으로 표시되고, 이들 군간 차이는 분산분석(ANOVA)과 사후 터키 검증(Tukey' s test)으로 분석된다. $p<0.05$의 수치는 통계학적으로 유의한 것으로 간주된다. 이후, 정상적인 발과 비교하여 손상된 발에 가해지는 힘에서 차이를 산정하였다. 기준 및 처리후 1시와 4.5시 시점에, gram 단위로 표시되는 Δ포스를 측정하였다.

<674> 이들 결과는 도 5에 도시되는데, 여기서 각 처리에 대한 Δ포스(gram)가 도면에 좌표로써 기입된다. 패널 A는 0.005 내지 0.5 ㎎/kg i.v.의 범위에서 조사된 C7S-2에 관련되고, 패널 B는 0.25 내지 2 ㎎/kg i.v.의 범위에서 조사된 C7S-10에 관련된다.

<675> 기준에서 발 사이에 Δ포스는 모든 처리 군에서 대략 14.8 gram이었다. 운반제가 투여된 동물만 시간의 흐름에서 Δ포스에서 경미하고 비-유의한 감소를 보였다. 운반제 투여후 4와 1/2시 시점에, 기준과 비교하여 Δ포스에서 25% 감소가 관찰되었다. 0.005 ㎎/kg C7S-2 또는 0.25 ㎎/kg C7S-10로 처리된 동물은 시간의 흐름에서 Δ포스에서 유의한 감소를 보였는데, 이는 손상된 발의 명백한 개선을 의미한다. 화합물 투여후 4와 1/2시 시점에, C7S-2로 처리된 동물은 각각, 0.005, 0.01, 0.025, 0.5 ㎎/kg의 용량에서 기준과 비교하여, 통증 행동의 58%, 67%, 84%, 92% 저해(Δ포스로 표시됨)를 보였다. 최종 시점에서, 0.25와 2 ㎎/kg의 C7S-10은 통증 반응을 완전히 소멸시켰는데, 상기 반응은 화합물 투여후 1시 시점에 이미 70-80% 감소하였다.

<676> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 본 모형에서 유도된 바와 같이, 만성 통증의 치료를 비롯한 폭넓은 범위의 진통 활성을 갖는다는 것을 암시한다.

<677> **실시예 20. PLP 유도된 이완-재발성 EAE에 대한 효과**

<678> 실험적 알레르기 뇌척수염(experimental allergic encephalomyelitis)으로 불리는 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)은 다발성 경화증(MS)의 동물 모형이다. 다양한 EAE 모형은 유도 방법, 동물의 계통, 이러한 질병을 유도하는데 이용되는 항원에 따라, 당분야에 공지되어 있다. EAE는 급성 또는 만성-재발성, 후천성, 염증성, 탈수초 자가면역 질환이다. 상이한 형태의 EAE는 다양한 방식으로 MS의 다양한 형태와 단계를 매우 유사하게 모의한다.

<679> 수초 기초 단백질(myelin basic protein, MBP)과 수초 희소돌기아교세포 당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)은 상기 질환의 급성 양상 또는 만성 진행성 형태를 유도하는데 이용되는 반면, 단백지질 단백질(proteolipid protein, PLP)은 이완-재발성 유형의 질환을 유도하는데, 이는 MS 환자에서 신경결함 결과(neurodeficit outcome)의 최초 패턴을 더욱 유사하게 모의한다.

<680> SJL 암컷 생쥐(6주령, Harlan, Israel)는 125 ㎍의 PLP 및 300 ㎍의 결핵균(Mycobacterium Tuberculosis)을 포함하는 0.2 ㎖/생쥐의 유화된 프레운드 어쥬번트로 양쪽 옆구리에 s.c. 투여하였다. 직후에, 이들 생쥐는 600 ng의 백일해 독소(pertussis toxin)를 포함하는 0.3 ㎖/생쥐의 인산염 완충액(PBS)으로 i.p. 투여하였다. 48시간후에 동일한 양의 독소를 다시 주입하였다. 동물은 칭량하고 매일 임상적으로 평가하고 아래의 스코어링 체계

에 따른 스코어를 기록하였다. 0 - 비정상 없음; 1 - 다리 약화; 2 - 흐느적거리는 꼬리; 3 - 흐느적거리는 꼬리와 뒷다리 약화; 4 - 부분적인 뒷다리 마비; 5 - 뒷다리 마비와 앞다리 부분 마비; 6 - 앞다리 마비; 7 - 빈사 상태(moribund state).

<681> 발병은 동물이 임상적으로 1 또는 그 이상으로 채점될 때(일반적으로, 질병 유도로부터 7 내지 10일 사이)로 정의되었다. 질병의 첫 번째 피크는 동물에 질병 유도 작용제(disease inducing agent)가 주입된 이후 적어도 2일 연속으로 적어도 하나의 스코어 단위(score unit)의 지속적인 증가로서 정의되었다. 이완(remission)은 동물이 최대 피크 스코어(peak maximal score)의 적어도 50% 감소를 나타내고 이러한 새로운 스코어로 적어도 2일 동안 안정화될 때 달성되었다. 처리는 발병 시점에 시작되는데, 운반제 또는 화합물이 5 ㎖/kg의 부피 용량(volume dosage)에서 10일 동안 매일 투여되었다. 부가적인 대조 군은 처리되지 않은 동물로 구성되었다. 각 처리 군은 적어도 8마리 생쥐로 구성되었다. 동물은 최대 2개월 동안 추적하는데, 이 기간 동안 질병의 최초 피크이후 2 내지 3회의 경미한 재발이 관찰되었다.

<682> 연구의 종결 시점에서, 생쥐는 안락사시켰다. 척수, 비장, 뇌를 떼어내고, 조직 평가(histological evaluation)에 앞서 4% 포름알데히드 용액 내에서 고정시켰다.

<683> 결과는 평균±SEM으로 표시되고, 처리 군간 차이는 분산분석(ANOVA)과 사후 터키 검증(Tukey' s test)으로 분석된다. $p<0.05$의 수치는 통계학적으로 유의한 것으로 간주된다.

<684> 화합물 C7S-2의 5 mg/kg p.o.와 10 mg/kg i.p. 투여와 관련된 결과는 도 6에 도시되는데, 여기서 평균 임상 스코어(mean clinical score)는 첫 번째 처리이후 일자에 대하여 도면에 좌표로 기입된다. 운반제 처리된 동물은 처리되지 않은 동물과 유사한 패턴을 보였다(데이터 제시되지 않음). 도 6에서 확인할 수 있는 바와 같이, C7S-2는 유의한 효과를 달성하였는데, 먼저, 임상 스코어를 감소시키고 질병의 첫 번째 피크의 지속 기간을 단축시키고, 둘째, 재발의 발생을 완전히 예방하였다. 질병의 첫 번째 피크 시점에 평균 임상 스코어는 운반제 처리된 동물에서 3.63±0.25이었다. 이러한 결과는 5 mg/kg p.o.의 C7S-2로 처리된 동물에서 2.78±0.15 및 10 mg/kg i.p.의 C7S-2로 처리된 동물에서 2.43±0.26으로 감소하였다. 이러한 추세(운반제와 비교하여 피크 시점에 평균 임상 스코어에서 각각, 23%와 33% 감소)는 질병의 두 번째 피크(즉, 첫 번째 재발) 시점에 유의하게 강화되었는데, 여기서 운반제 처리된 동물은 3.14±0.48의 여전히 높은 평균 임상 스코어를 나타내는 반면, C7S-2 p.o.는 이러한 결과를 1.25±0.41로 감소시키고 C7S-2 i.p.는 이러한 결과를 0.57±0.11로 더욱 감소시킨다. 운반제와 비교하여 감소 비율(percent reduction)로서 표시될 때, p.o.와 i.p. 투여의 경우에 평균 임상 스코어에서 각각, 60%와 82% 감소의 수치는 이러한 면역조절 효과가 매우 강력함을 입증한다.

<685> 23일간의 처리 동안, 운반제로 처리된 동물의 AUC는 54.13±9.58인 반면, 5 mg/kg p.o.의 C7S-2로 처리된 동물의 경우에 28.13±5.74 및 10 mg/kg i.p.의 C7S-2로 처리된 동물의 경우에 19.43±2.51에 불과하였다. 따라서, 연구 기간 동안, C7S-2는 질병의 전체 심각도(AUC로 표시됨)를 p.o. 투여의 경우에 48% 및 i.p. 투여의 경우에 64% 감소시켰다.

<686> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 상대적으로 급성 모형에서 소염 효과뿐만 아니라 다발성 경화증의 상기 모형에서 예증된 바와 같이 만성 자가면역 질환에서 강한 면역조절 잠재력을 나타낸다는 것을 입증한다. 이들 결과는 또한, 신경 변성(neural degeneration), 측색 손실(axonal loss), 신경염증, 신경 탈수초화(nerve demyelination)가 상기 질환의 특징이라는 점에서, 강력한 신경보호 활성을 암시한다.

<687> **실시예 21. CFA 유도된 류머티스 관절염에 대한 효과**

<688> 본 연구의 목적은 염증에 의해 유발된 관절 변형(joint deformation)에 기인하는 만성 통증 모형에서 본 발명의 화합물의 소염 활성과 진통 활성을 평가하는 것인데, 여기서 완전 프레운드 어쥬번트(complete Freund's adjuvant, CFA)가 인간에서 류머티스 관절염과 유사한 상황을 유도하는데 이용된다.

<689> 암컷 Lewis 쥐(125 g 평균 체중, Harlan, Israel)(처리 군당 적어도 8마리)가 본 연구에 이용되었다. CFA는 100 mg의 결핵균(Mycobacterium Tuberculosis)(Difco)을 5 ㎖의 불완전 프레운드 어쥬번트(incomplete Freund's adjuvant)와 합치고, 갈색 현탁액이 획득될 때까지 생성 혼합물을 대략 3분간 연마함으로써 준비하였다. CFA 현탁액은 0.2 ㎖/동물로 꼬리의 기부에 s.c. 투여하였다.

<690> 3회 검사를 수행하여 상기 질병에 의해 유발되는 통증과 염증을 평가하였다. 이들 검사는 기준 수치를 확립하기 위하여 CFA 주입 이전 및 질병 유도 이후 14일, 21일과 28일 시점에 수행하였다. 본 발명의 화합물은 발병이후, 14일(day 14)부터 시작하여 10 mg/kg의 용량으로 14일 동안 매일 p.o. 투여하였다. 5 ㎖/kg의 운반제 단독으로

처리된 동물 군은 대조로서 이용되었다.

<691> 모니터된 파라미터는 실시예 18에 상세하게 기술되는데, 여기에는 발 부종과 조홍 및 열적 통증 자극과 기계적 통증 자극에 대한 반응이 포함된다. 처리 기간의 종결 시점에서, 이들 동물은 안락사시켰다. 발은 절단하고 조직 평가 때까지 4% 포르말린 용액 내에 보관하였다.

<692> 발 부종과 조홍으로 표시되는, 임상 징후(clinical sign)의 심각도 사이에 다양한 처리 군간 차이; 열적 자극과 기계적 자극이후 발의 움츠림을 관찰하는데 요구되는 지연 시간(sec)과 힘(g)으로 표시되는, 통증 반응에서 차이; 최종적으로, 조직 스코어(histological score)로 표시되는 조직 손상은 분산분석(ANOVA)과 사후 t 검증(t-test)을 이용하여 비교하였다. $p<0.05$의 수치는 통계학적으로 유의한 것으로 간주된다.

<693> 부종과 관련된 평균 임상 스코어는 14일(day 14)에 처리의 시작 시점에, 운반제 처리된 동물에서 6.00±1.18 및 10 mg/kg p.o.의 C7S-2로 처리된 동물에서 5.86±1.70으로 유사하였다. 21일(day 21)에 1주간의 처리후, 평균 임상 스코어에서 차이는 C7S-2 처리된 동물에게 유리하도록 1.89 단위(unit)이었다. 2주간의 처리후, 운반제 처리된 동물에 대한 이러한 임상 스코어는 6.67±1.85의 평균으로 기준과 매우 유사한 반면, C7S-2 처리된 동물은 치료 첫날과 비교하여 임상 스코어에서 44% 감소한 3.29±0.97의 현저하게 감소된 스코어를 보였다. 유사하게, 14일과 28일에, 열적 자극 또는 기계적 자극이후 동물이 발을 들어 올리는데 요구되는 지연 시간 또는 힘을 비교하는 경우에, 운반제 처리된 동물은 연구의 종결 시점에서, 열적 자극이후 대략 2초 정도 단축된 지연 시간 및 움츠림 반응을 유도하는데 요구되는 기계적 자극으로서 2.6 gram 정도 감소된 힘으로, 근소한 악화(worsening)를 보였다. 다른 한편, 10 mg/kg p.o. C7S-2를 섭취한 동물은 양쪽 파라미터가 눈에 띄게 호전되었다. 지연 시간이 대략 5초 정도 연장되는데, 이는 14일의 기준 수치에 비하여 32% 이상의 증가를 나타내고, 움츠림 반응을 유도하는데 요구되는 힘이 11.1 gram 정도 증가하는데, 이는 기준에 비하여 대략 63% 증가를 나타낸다.

<694> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 폭넓은 범위의 질환에 적용될 수 있는 강한 소염 활성과 면역조절 활성을 갖는다는 것을 확증한다.

<695> **실시예 22. TNBS 유도된 염증성 장 질환에 대한 효과**

<696> 본 연구의 목적은 염증성 장 질환(IBD) 모형에서 본 발명의 화합물의 치료 활성을 조사하는 것이다. 이러한 질환의 다양한 측면은 유도에 이용되는 작용제에 따라 조사될 수 있다. 가령, 덱스트란 황산나트륨(dextran sulfate sodium, DSS)의 경구 투여는 초기에 상피 세포 손상을 유발하고, 이후 대장염의 발생과 궁극적으로, 상대적으로 느린 점막 회복을 유발한다. 이런 모형에서 유도된 상기 질환은 특히, 호중구(neutrophil)에 의한 선천성 면역(innate immunity)에 의해 최초 유인된다. 다른 한편, 상기 질환이 트리니트로벤젠설폰산(TNBS)의 직장 투여에 의해 유도되는 경우에, 상피 장벽(epithelial barrier)의 최초 교란이 장내 면역 세포의 활성화를 유발하고, 상기 질환은 특히, T 세포에 의한 획득 면역(acquired immunity)에 의해 주로 유인된다. 상기 후자 모형은 조절장애된 T 보조 1 면역 반응에 기인하는 것으로 생각되는 인간 크론병과 다수의 특징을 공유한다.

<697> 암컷 Balb/C 생쥐(평균 체중 20 g, Harlan, Israel)는 가볍게 진정시키고, 50% 에탄올에 용해된 70 ㎕의 2.5% TNBS(Sigma)으로 직장내 공격 주입하여 장내 염증과 대장염을 발생시켰다. 동물은 연구의 시작에 앞서 칭량하고, 처리 물질은 20 mg/kg에서 5 ㎖/kg의 부피 용량(volume dosage)으로 6일 동안 매일 i.p. 투여하였다. 최대 7일의 연구 기간 동안, 아래의 파라미터를 매일 모니터하고 기록하였다: 체중, 대변 내에 혈액의 존재, 대변 경도(stool consistency). 이들 조사 결과는 표 6[Murthy S.N. et al, Dig. Dis. Sci. 38: 1722-34, 1993]에 따라 스코어를 기록하였다.

표 6

<698> IBD의 질병 활성 지수(Disease Activity Index, DAI[#])를 채점하는 기준.

스코어	체중 감소(%)	대변 경도[*]	육안으로 보이지 않는 혈액 또는 전반적인 출혈
0	없음	정상	네거티브
1	1-5	느슨한 대변	네거티브
2	5-10	느슨한 대변	잠혈(hemoccult) 파지티브
3	10-15	설사	잠혈 파지티브
4	>15	설사	전반적인 출혈

<699> # DAI-(체중 감소, 대변 경도, 출혈의 통합 스코어)/3.

<700> * 정상 대변 - 잘 형성된 펠릿; 느슨한 대변 - 항문에 들러붙지 않는 풀 같은 대변; 항문에 들러붙는 설사-액상 대변.

<701> 연구의 최종일에, 동물은 안락사시켰다. 복부를 개봉하고, 전체 대장을 맹장(caecum)과 직장(rectum) 수준에서 절개하였다. 전체 대장은 칭량하고 길이를 측정하였다. 전체 칼럼(whole column)은 절단하고, 세로로 찢고, 확대 렌즈 하에서 검사하였다. 가시적인 손상은 기록하고 Wong[Wong et al., J. Pharm. Exp. Ther. 274: 475-80, 1995]에 따라 전반적인 병리에 대한 스코어를 기록하였다. 다시 말하면, 0의 스코어는 손상 없음을 지시하고, 1은 국소 충혈(hyperemia) 및/또는 부종을 지시하고, 2는 적어도 두 부위의 충혈 및/또는 부종을 지시하고, 3은 국소 병소를 지시하고, 4는 국소 궤양을 지시하고, 5는 대장을 따라 2 ㎝ 이상 확장되는 미란(erosion) 부위 또는 궤양, 또는 적어도 두 부위의 미란 또는 궤양을 지시한다. 최종적으로, 전체 대장은 조직 평가를 위하여 4% 포름알데히드 내에 고정시켰다.

<702> 이러한 임상 결과 및 전반적인 병리 결과는 분산분석(ANOVA)과 사후 피셔 검증(Fisher's test)을 이용하여 비교하였다. $p<0.05$의 수치는 통계학적으로 유의한 것으로 간주된다.

<703> 각 처리 군은 적어도 7마리 동물로 구성되었다. 아래의 군은 음성 대조(negative control)로서 이용되었다; 원래 상태의 동물, TNBS 없이 70 ㎕의 50% 에탄올이 투여된 샴(sham) 동물, TNBS 공격 접종된 처리되지 않은 동물, 운반제 처리된 동물. 10 ㎎/㎏ 설파살라진(sulfasalazine)이 투여된 동물 군은 양성 대조(positive control)로서 이용되었다. 설파살라진은 경등도 내지 중등도 궤양성 대장염과 크론병의 치료 및 중증도 궤양성 대장염의 치료에서 보조 치료제로서 이용되는 표준 소염 약제이다. 상기 약제는 또한, 비-IBD 관련된 질환, 예를 들면, 류머티스 관절염과 강직성 척추염(ankylosing spondylitis)의 치료에도 이용된다. 이러한 치료의 인정된 부작용은 장기 치료이후 간독성(hepatotoxicity)이다.

<704> 결과는 1일(day 1)에 기준 체중의 비율로서 표시되고, 도 7에 도시된다. 원래 상태의 동물과 샴 동물은 유사한 패턴을 나타내고, 연구 기간 동안 원래 체중을 유지하고 변동이 1%를 넘지 않았다. 처리되지 않은 동물과 운반제 처리된 동물은 TNBS에 대한 직장 노출에 의해 유사하게 영향을 받았고, IBD 유도후 1일 시점에 대략 10% 및 6일(day 6)에 16%의 체중 감소를 보였다. 10 ㎎/㎏ 설파살라진으로 처리된 동물은 TNBS 주입후 1일 시점에 10%의 일시적인 체중 감소를 보였다. 3일간의 처리후, 체중 감소가 중단되고 반전되며, 동물은 6일에 정상 체중을 회복하였다. 20 ㎎/㎏의 화합물 C6S-3과 C6S-9로 처리된 동물은 체중 감소와 치사(mortality)로부터 현저하게 보호되었다. C6S-3으로 처리된 동물은 TNBS 주입후 1일 시점에 대략 5%의 일시적인 체중 감소를 보이는 반면, 화합물 C6S-9로 처리된 동물은 설파살라진 처리 군과 동일한 반응을 나타냈다. 4일간의 처리후, 화합물 C6S-3으로 처리된 동물은 정상 체중을 이미 회복하였다.

<705> 이러한 모형에서 발생된 염증성 장 질환은 상당히 중증이었는데, 치사율(mortality)이 연구 기간 동안 30마리의 처리되지 않은 동물 군에서 60%에 육박하였다. 본 발명의 화합물, C6S-3과 C6S-9 및 양성 대조, 설파살라진은 치사율을 각각, 7%(14마리 중에서 1마리), 0%, 0%로 극적으로 감소시켰다.

<706> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 염증성 장 질환의 모형에서 생체내 소염과 위-보호 활성을 갖는다는 것을 입증한다. 이들 화합물은 적어도, 현재 이용되고 있는 약제, 설파살라진만큼 강력하다. 설파살라진의 부작용은 널리 공지되어 있고, 본 발명의 화합물은 이를 유익하게 대체할 수 있다. 이에 더하여, 이들 결과는 본 발명의 화합물이 자가면역 병인(autoimmune etiology)에 기인한 질병의 치료에도 유용할 수 있음을 암시한다.

<707> **실시예 23. 옥사졸론(oxazolone) 유도된 지연성 과민반응(delayed type hypersensitivity)에 대한 효과**

<708> 지연성 과민반응(delayed type hypersensitivity, DTH)은 면역계의 세포 팔(cellular arm)에 의해 유인된다. 특성이 변화될 수 있는 유도인자(inducer)의 피부 적용은 24시간 내지 72시간 이내에 경화(induration), 종기(swelling), 병소 부위 내로 단핵 침윤(monocytic infiltration)을 전반적으로 포괄하는 반응을 유도한다. 본 연구에서는 옥사졸론 유도된 DTH에 대한 본 발명의 화합물의 면역조절 활성(immuhoregulatory activity)을 조사한다.

<709> 수컷 ICR 생쥐(평균 체중 20-25 g, Harlan, Israel)는 35 ㎎/㎏ 케타민(ketamine)과 8 ㎎/㎏ 실라진(xylazine)의 혼합물을 이용하여 마취시켰다. 진정된 동물의 복부는 털을 제거하고, 이들 동물은 아세톤:참기름(4:1

volume/volume)에 녹인 2% 옥사졸론의 국소 투여(털이 제거된 복부에 100 ㎕ 및 각각의 발에 5 ㎕)로 감작화시켰다. 5일후, 감작화된 생쥐는 다시 마취시키고, 오른쪽 귀를 10 ㎕의 1% 옥사졸론으로 공격 접종하였다. 이러한 공격 접종 직후에, 운반제(5 ㎖/kg) 또는 검사 화합물을 i.v. 투여하였다. 각 처리 군은 적어도 5마리 동물로 구성되었다. 공격 접종후 24시와 48시 시점에 마이크로미터(micrometer)를 이용하여 귀 두께(ear thickness)를 측정하였다. 공격 접종된 귀와 비-공격 접종된 귀 사이에 귀 두께에서 차이(Δ두께)를 산정하였다. 평균 Δ두께와 SEM은 모든 처리 군에서 공격 접종(기준)후 매일 산정하였다. 결과는 하기 표 7에 보고된다.

표 7

DTH에서 Δ두께.

	귀 두께(x 10^{-2} mm)에서 차이					
	기준		Day 1		Day 2	
처리	평균	SEM	평균	SEM	평균	SEM
처리되지 않음	3.76	0.01	11.50	0.14	11.80	0.14
운반제	3.62	0.07	10.96	1.15	8.50	0.27
C6S-3 (2 mg/kg IV)	3.76	0.17	8.64	0.17	5.78	0.36
C7S-2 (0.5 mg/kg IV)	3.66	0.07	8.18	0.51	5.90	0.34

<710>

<711> 처리되지 않은 동물과 운반제 처리된 동물은 감작화된 동물의 옥사졸론 공격 접종후 Δ두께에서 유사한 증가 패턴을 보이는데, 이는 공격 접종된 귀의 면역 상태의 악화를 암시한다. 공격 접종후 1일 시점에, 2 mg/kg i.v. C6S-3 또는 0.5 mg/kg i.v. C7S-2로 처리된 동물은 처리되지 않은 동물과 비교하여 25%와 29% 저해를 의미하는, Δ두께에서 감소를 보였다. 공격 접종후 2일 시점에, 이러한 추세는 현저하게 강화되고, 양쪽 화합물은 Δ두께를 50% 이상 감소시키는데, 이는 이들 처리된 군에서 공격 접종된 귀의 개선을 암시한다.

<712> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 면역 조절장애(immune dysregulation)의 단기 모형에서 면역조절 활성을 갖는다는 것을 입증한다.

<713> **실시예 24. 안정성**

<714> 본 연구에서, 중추신경계에 대한 본 발명의 화합물의 영향은 설치류의 체온, 강경증(catalepsy), 자발 운동 활성(spontaneous locomotor activity)을 모니터함으로써 측정하였다. 이들 활성은 모든 파라미터가 영향을 받는 경우에, CB_1 매개된 활성을 지시하는 Tetrad 검사법의 일부이다, 이에 더하여, 상승된 플러스 미로 모형(elevated plus maze model)에서 CNS 정신병유사 효과(psychomimetic effect)의 부재를 평가하였다. 최종적으로, 말초 CB_1 관련된 활성을 평가하기 위하여 촉감에 대한 감수성을 측정하였다.

<715> ICR 수컷 생쥐(평균 체중 25 g, Harlan, Israel)는 2 mg/kg의 용량에서 5 ㎖/kg의 부피 용량으로 본 발명의 화합물을 i.v. 투여하였다. 정신활성 칸나비노이드 HU-210은 0.02 mg/kg i.v.의 100-배 낮은 용량에서 양성 대조로서 이용하였다. 화합물 투여후 15분 시점에 아래와 같은 측정을 수행하였다. 모든 검사는 대략 10분 내에 각 동물에서 완결되었다. 표면형 프로브(thermistor probe)(YSI model 400, USA)를 이용하여 직장 온도를 모니터하였다. 자발 운동량 측정(open field methodology)을 이용하여 자발적 운동을 평가하였다. 3분 동안, 동물이 교차하는 평방(square) 수를 기록하고 분석하였다. 각 자발 운동량 검사의 종결 시점에서, 이들 동물은 강경증 증상을 조사하였다. 이는 이들 동물이 높게 놓인 빔에 앞발을 유지하면서 뒷발에 기대어 서있도록 함으로써 수행되었다. 동물이 빔으로부터 발을 내려놓는 시간(초)을 측정하였다. 정상적인 동물은 빔으로부터 즉시 움츠리는 반면, 강경증 동물은 빔에 계속 머물러 있는 경향이 있다. 동물이 빔에 기대어 있는 시간이 길수록, 동물의 강경증은 더욱 심각하다. 이후, 이들 동물의 행동을 상승된 플러스 미로(elevated plus maze)에서 평가하였다. 상승된 플러스 미로는 2개의 열린 팔 및 높은 벽(팔 30x10 ㎝, 벽 높이 20 ㎝)으로 둘러싸인 2개의 팔로 구성된다. 상승된 플러스 미로는 통상적으로, 마루로부터 80 ㎝ 높이에 위치한다. 생쥐는 열린 팔을 마주하는 미로 헤드(maze head)에 위치시키고, 다음 5분 동안, 미로의 상이한 구획(열린 팔, 닫힌 팔, 중앙 부분) 내에서 소모되는 시간을 측정한다. 결과는 열린 팔 내에서 소모되는 시간의 비율로서 표시되는데, 정상적인 동물은 미로의 닫힌 팔 내에 머무르기를 선호한다. 최종적으로, 동물은 치료 군에 대하여 맹검인 1명의 관찰자가 부드럽게 접촉

하고, 아래의 등급에 따라 이들의 감수성을 스코어로 기록하였다: 0 민감하지 않음, 1 민감함, 2 매우 민감함. 결과는 평균±SEM으로 표시된다. 연구의 종결 시점에서, 이들 동물은 안락사시켰다.

<716> C5S-1, C5S-2, C6S-2, C6S-3, C6S-5, C6S-7, C6S-8, C7S-1, C6M-7, C6M-9 중에서 어느 것도 2 mg/kg i.v.의 용량에서 모니터된 이들 파라미터에서 유해한 칸나비미메틱 효과(cannabimimetic effect)를 나타내지 않았다. 100-배 낮은 용량에서 대조로서 기능하는 HU-210은 CB_1 관련된 정신병유사 효과(psychomimetic effect)의 평가를 위한 이들 모형의 유효성(validity)을 확증하였다.

<717> 가령, 3분 동안, 원래 상태의 동물은 평균 73.38±13.69 평방(square)을 교차하고, 운반제 처리된 동물은 평균 75.63±6.24 평방으로 매우 유사한 행동을 보였다. 본 발명의 화합물은 자발 운동 활성(spontaneous locomotor activity)에 영향을 주지 않고, 가장 강한 활성을 나타내는 화합물, C6S-3은 65.80±7.04의 평균으로, 교차되는 평방 수를 13% 정도 비-유의하게 감소시켰다. 대조적으로, 100-배 낮은 용량으로 정신활성 대조 HU-210이 주입된 동물은 현저하게 손상된 운동 활성을 나타내고, 32.33±10.21의 평균으로 50% 이상이나 적은 평방을 교차하였다.

<718> 유사하게, 원래 상태의 동물 및 운반제 처리된 동물은 각각, 38.68±0.25℃와 38.88±0.11℃의 직장 온도를 보였다. 본 발명의 화합물은 동물의 직장 온도에 영향을 주지 않았는데, 가장 강한 "체온 저하(hypothermic)" 활성을 나타내는 화합물, C7S-1은 정상 체온에 해당하는 37.45±0.39℃의 평균으로, 이러한 온도를 대략 1.2℃ 정도 비-유의하게 감소시켰다. 대조적으로, 0.02 mg/kg i.v.에서 HU-210은 36.73±0.29℃로 대략 2℃의 하락으로, 통계학적으로 유의한 체온저하(hypothermia)를 유발하였다.

<719> 본 발명의 화합물은 강경증 행동에 유발하지 않았다. 중추 CB_1 관련된 활성의 부재는 모든 화합물 처리된 동물이 미로의 닫힌 팔에 대한 정상적인 선호(preference)를 나타내고, 열린 팔 내에서 25% 이하의 시간을 소모한다는 사실에 의해 뒷받침되었다. 대조적으로, 운반제 처리된 동물은 열린 팔 내에서 대략 15%의 시간을 소모하는 반면, HU-210이 주입된 동물은 거의 41%의 평균으로, 열린 팔 내에서 훨씬 오랜 시간을 소모하였다. 최종적으로, 조사된 이들 화합물 중에서 어느 것도 더욱 많은 말초 CB_1 관련된 활성의 부재를 지시하는 파라미터인 접촉에 대한 감수성을 유발하지 않는 반면, HU-210이 주입된 동물은 평균 1 이상의 스코어로, 특정의 촉각 감수성(tactile sensitivity)을 나타냈다.

<720> 화합물 C7S-17은 10 내지 40 mg/kg i.v.의 증가하는 용량에서 조사하였다. 조사된 최대 용량에서, 상기 화합물의 투여에 의해 다소 영향을 받는 유일한 파라미터는 직장 온도이었는데, 이는 주사후 0.5시 시점에 대조보다 대략 0.9℃ 낮았다. 하지만, 이러한 군에 의해 달성되는 37.84±0.62℃의 평균은 정상 범위에 속하는 것으로 간주되고, 이러한 하락은 통계학적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다. 주사후 3시 시점에서, 40 mg/kg의 C7S-17이 투여된 동물은 기준으로 회복되었다.

<721> 따라서, 본 발명의 화합물은 치료 이점이 앞서 밝혀진 용량에서 유해한 칸나비미메틱 효과(cannabimimetic effect)가 부재한다. 게다가, 본 발명의 화합물은 정신활성 대조 HU-210보다 적어도 100-배 안전하다. 최종적으로, 흥미롭게도, 조사된 이들 화합물 중에서 일부는 나노몰(nanomolar) 범위 내에 IC_{50}과 Ki로 hCB_1 수용체에 결합하는 것으로 앞서 밝혀졌다. hCB_1에 대한 친화성과 관련된 이와 같은 조사 결과에도 불구하고, 이들 화합물은 앞서 언급된 측정검사에서 칸나비미메틱 활성(cannabimimetic activity)이 부재하는 것으로 보인다.

<722> **실시예 25. 내성**

<723> 칸나비노이드 화합물과 종종 연관되는 다른 우려는 이들 화합물의 긍정적인 효과에 대한 내성(tolerance)의 발생인데, 이는 시간의 흐름에서 효능의 감소 또는 유사한 효능 수준을 유지하기 위하여 투여되는 용량의 증가를 의미한다. 본 발명의 화합물이 내성의 발생을 유발하지 않는다는 것을 확인하기 위하여, 이들 화합물은 앞서 기술된 내장 통증 모형에서 반복된 투여이후 조사하였다.

<724> 간단히 말하면, 본 발명의 화합물은 10일 동안 매일 10 mg/kg i.p.로 투여하고, 실시예 17에 기술된 바와 같이(즉, 2 mg/kg i.v.로) 11일(day 11)에 진통 활성을 조사하였다. 내성을 유도하는 것으로 알려져 있는 진통 화합물, 모르핀은 대조로서 이용하였다. 각 처리 군은 10마리 동물로 구성되었다. 11일에, 운반제 처리된 동물은 평균 29.75±1.09회의 몸부림 반응(writhing response)을 보였다. 10일 동안 모르핀이 반복 투여된 동물은 11일에 아세트산으로 공격 접종되는 경우에 평균 9.60±2.85회의 몸부림 반응을 나타내는 반면, C7S-2가 반복 투여된 동물은 11일에 2.45±1.49회의 몸부림 반응으로, 상기 화합물의 진통 활성에 훨씬 높게 반응하였다. 다시 말하면, 2 mg/kg으로 1회 투여되는 경우에 통증 반응을 완전히 소멸시키는 모르핀은 반복 투여 시에 활성을 상실하

고 투여 11일 시점에 통증 반응을 68% 정도 감소시켰다. 다른 한편, 2 ㎎/㎏으로 1회 투여되는 경우에 몸부림 반응을 100% 저해하는 C7S-2는 통증 반응에서 92%의 영속적인 감소로, 반복 투여후에도 효능을 유지하였다.

<725> 이들 결과는 본 발명의 화합물이 내성의 발생을 유도하지 않는다는 것을 입증하고, 이의 안전성을 뒷받침한다.

<726> 본 발명의 개시를 이해하거나 완성하기 위한 필요에 의해, 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원은 본 명세서에 순전히 참조로써 편입된다.

<727> 본 발명이 설명을 위하여 본 명세서에 제공된 다양한 특정 구체예와 관련하여 기술되긴 했지만, 이들 특이적으로 개시된 구체예는 본 발명을 한정하지 않는다. 본 명세서에 기초한 많은 다른 구체예는 당업자에게 자명하고, 본 발명은 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 기술적 사상과 범위에 의해서만 한정된다.

도면의 간단한 설명

<118> 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부된 도면은 본 발명의 특정 구체예를 예시하고, 상세한 설명과 함께, 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

<119> 도 1에서는 일부 물리화학적 정보와 생물학적 정보와 함께, 본 발명의 특정 화합물의 화학 구조를 일람표 형태로 도시한다.

<120> 도 2에서는 본 발명의 전형적인 화합물, C6S-37의 결합 친화성(binding affinity)(패널 A) 및 상기 화합물의 인간 CB_1과 CB_2 칸나비노이드 수용체에 대한 항진 활성(각각, 패널 B와 C)을 도시한다.

<121> 도 3에서는 내장 통증 모형에서 본 발명의 화합물의 용량 관련된 진통 활성(analgesic activity)을 도시한다. 각 처리 군에 대한 몸부림 반응(writhing response, WR))의 횟수를 좌표에 기입한다.

<122> 도 4에서는 염증성 통증 모형에서 본 발명의 화합물의 소염 활성과 진통 활성을 도시한다. 패널 A에서는 자연 상태의 발에 비하여 종기 비율(percent swelling)로서 표시되는 발 부종에 대한 소염 활성을 도시한다. 패널 B에서는 Δ 지연 시간(latency time)(second)으로 표시되는, 열적 자극이후 진통 활성을 도시한다. 패널 C에서는 Δ포스(force)(gram)로서 표시되는, 기계적 자극이후 진통 활성을 도시한다.

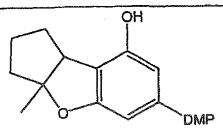
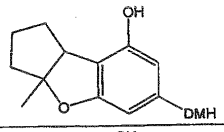
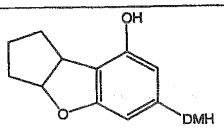
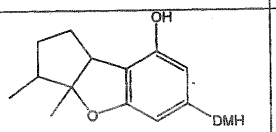
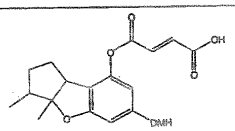
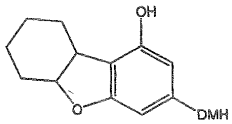
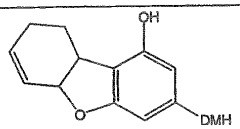
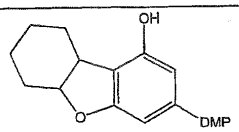
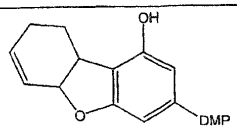
<123> 도 5에서는 좌골 신경 결찰(sciatic nerve ligation)에 의해 유도된 만성 통증 모형에서 본 발명의 화합물의 진통 활성을 도시한다. 결과는 시간(hour) 단위로 좌표에 기입되는 다양한 시점에서 기계적 자극이후 Δ포스(gram)로서 표시된다.

<124> 도 6에서는 PLP 유도된 이완-재발성(remitting-relapsing) EAE에서 p.o.와 i.p. 투여된 전형적인 화합물 C7S-2의 면역조절 활성을 도시한다.

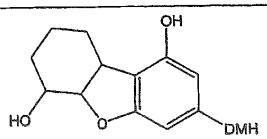
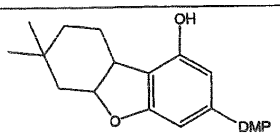
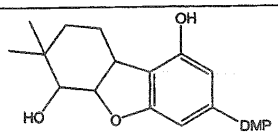
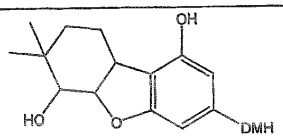
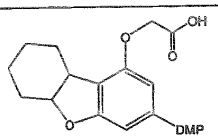
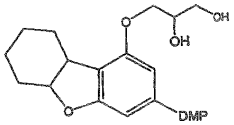
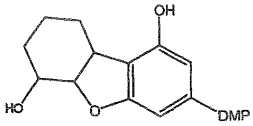
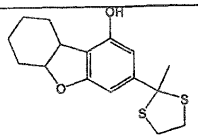
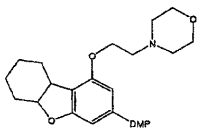
<125> 도 7에서는 염증성 장 질환 모형에서 본 발명의 화합물의 소염 활성과 위-보호(gastro-protective) 활성을 도시한다.

도면

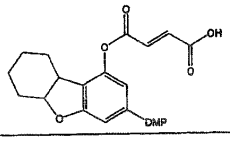
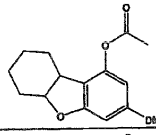
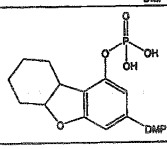
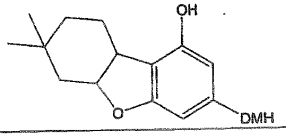
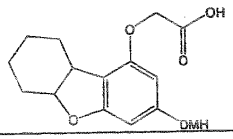
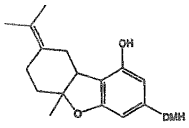
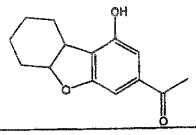
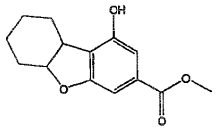
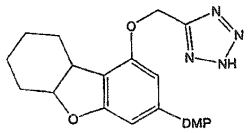
도면1a

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C5S-1		288.42	5.1×10^{-5}	6.26 6.26	7.5 33
C5S-2		316.48	2.9×10^{-6}	7.33 7.33	8.3 1.6
C5S-3		302.45	1.1×10^{-5}	6.85 6.85	* 57% 66%
C5S-4		330.50	7.5×10^{-7}	7.82 7.82	21 3.4
C5S-5		428.56	0.013	7.43 3.79	90 24
C6S-1		316.24	2.3×10^{-6}	7.41 7.41	53 21
C6S-2		314.22	6.1×10^{-6}	7.06 7.06	28 12
C6S-3		288.11	4.0×10^{-5}	6.35 6.35	497 24
C6S-4		286.19	1.1×10^{-4}	5.99 5.99	459 59

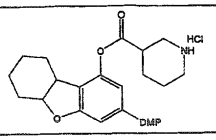
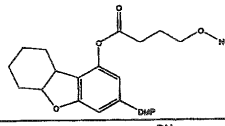
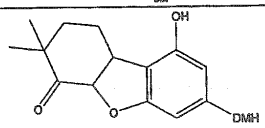
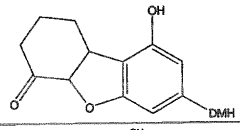
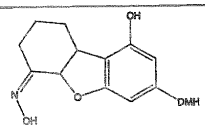
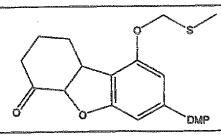
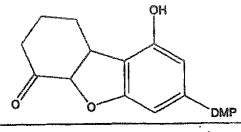
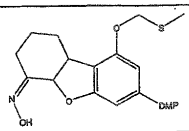
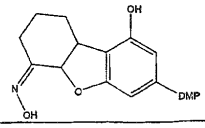
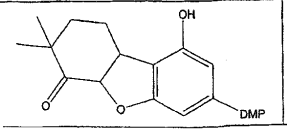
도면1b

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-5		332.48	2.2×10^{-4}	5.79 5.79	276 99
C6S-6		316.48	2.4×10^{-6}	7.38 7.38	** 34% 68%
C6S-7		332.48	2.4×10^{-4}	5.76 5.76	57% 0%
C6S-8		360.53	1.3×10^{-5}	6.82 6.82	* 42% 54%
C6S-9		346.46	0.66	5.97 2.29	* 0% 19%
C6S-10		362.50	7.6×10^{-4}	5.38 5.38	* 0% 10%
C6S-11		304.42	3.9×10^{-3}	4.73 4.73	NB NB
C6S-12		302.45	0.087	3.63 3.63	NB NB
C6S-13		401.58	1.6×10^{-4}	6.12 5.93	* 0% 0%

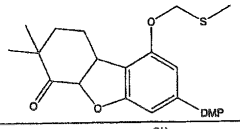
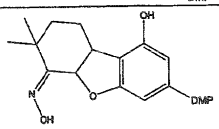
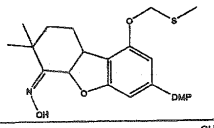
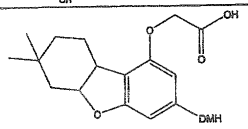
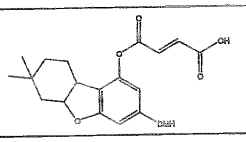
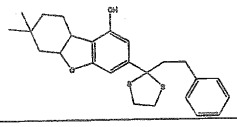
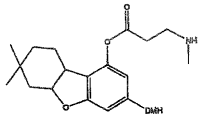
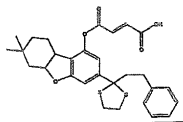
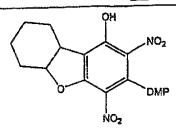
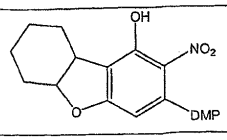
도면1c

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-14		386.48	0.7	5.96 2.32	* 10% 0%
C6S-15		330.46	5.2×10^{-5}	6.31 6.31	NA
C6S-16		368.40	139	4.93 0.22	* 0% 40%
C6S-17		344.53	Insoluble	8.45 8.45	289 11
C6S-18		374.51	0.036	7.03 3.36	* 0% 14%
C6S-19		370.57	Insoluble	9.17 9.17	* 54% 85%
C6S-20		232.11	0.2	3.23 3.23	* 2% 4%
C6S-21		248.10	0.053	3.73 3.73	* 0% 12%
C6S-22		370.24	0.4	5.34 2.68	* 15% 0%

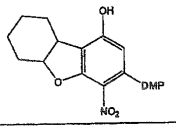
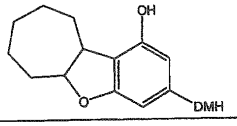
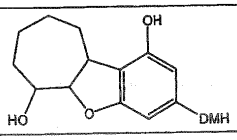
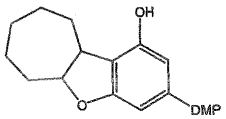
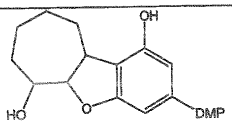
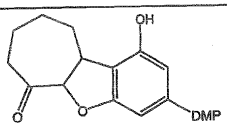
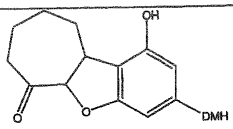
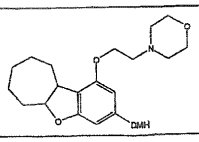
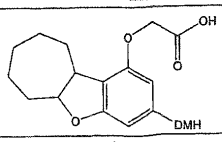
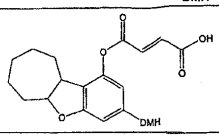
도면1d

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-23		399.57	0.015	6.55 3.88	* 28% 69%
C6S-24		419.51	5.1×10^{-6}	7.22 7.22	NA
C6S-25		358.51	2.3×10^{-5}	6.62 6.62	19 6.8
C6S-26		330.50	3.8×10^{-4}	5.59 5.59	65 48
C6S-27		345.50	6.1×10^{-4}	5.44 5.44	420 22
C6S-28		362.53	1.2×10^{-3}	5.21 5.21	968 404
C6S-29		302.41	6.8×10^{-3}	4.53 4.53	931 76
C6S-30		377.54	1.9×10^{-3}	5.06 5.06	568 306
C6S-31		317.42	0.011	4.38 4.38	2226 300
C6S-32		330.46	4.2×10^{-4}	5.56 5.56	3346 266

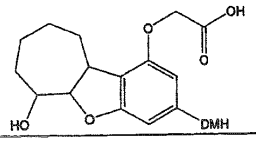
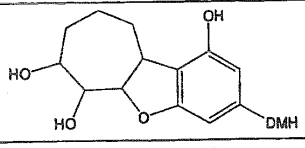
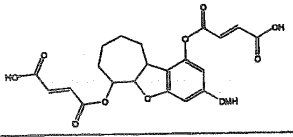
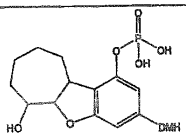
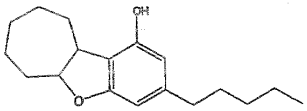
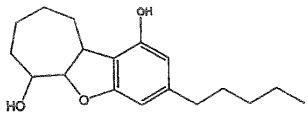
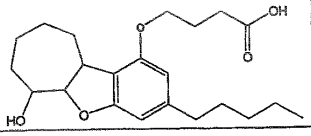
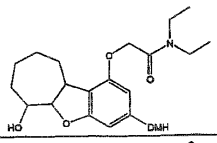
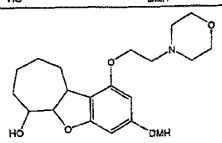
도면1e

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6S-33		390.62	7.3×10^{-5}	6.24 6.24	258 46
C6S-34		345.48	6.6×10^{-4}	5.41 5.41	720 1027
C6S-35		405.23	1.2×10^{-4}	6.09 6.09	420 417
C6S-36		402.57	2.2×10^{-3}	8.07 4.39	NB NB
C6S-37		442.59	2.3×10^{-3}	8.06 4.41	791 13
C6S-38		426.63	1.8×10^{-5}	6.77 6.77	200 14
C6S-39		429.64	8.5×10^{-5}	8.06 5.83	2.6 2.2
C6S-40		524.69	0.29	6.39 2.74	2600 46
C6SN-1		378.42	9.1×10^{-3}	6.64 4.05	* 0% 20%
C6SN-2		333.42	2.5×10^{-5}	6.74 6.52	* 10% 40%

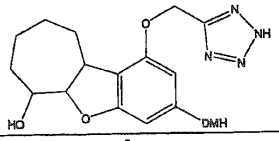
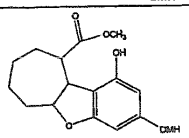
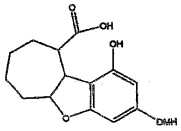
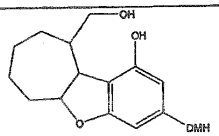
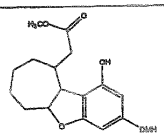
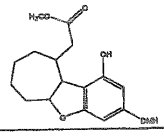
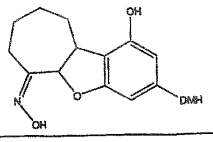
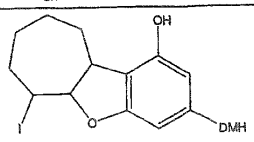
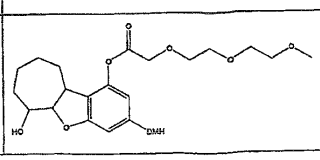
도면1f

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6SN-3		333.42	7.9×10^{-5}	6.31 6.13	* 20% 20%
C7S-1		330.26	4.9×10^{-7}	7.98 7.98	38 2.8
C7S-2		346.25	1.1×10^{-5}	6.88 6.88	10 4.5
C7S-3		316.50	2.1×10^{-6}	7.44 7.44	27% 0%
C7S-4		318.45	8.5×10^{-4}	5.29 5.29	79 25
C7S-5		316.43	1.8×10^{-3}	5.02 5.02	NA
C7S-6		344.49	1.0×10^{-4}	6.09 6.09	40 21
C7S-7		443.66	1.9×10^{-5}	7.74 7.56	143 217
C7S-8		388.54	7.8×10^{-3}	7.60 3.92	3134 NB
C7S-9		428.56	8.2×10^{-3}	7.59 3.94	80 85

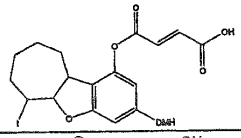
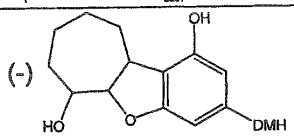
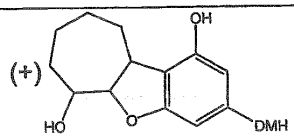
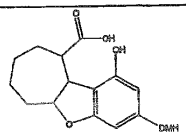
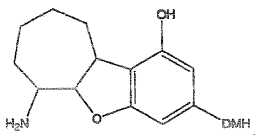
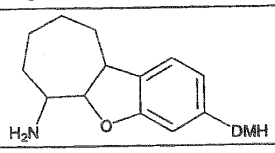
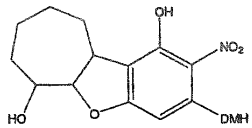
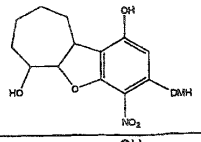
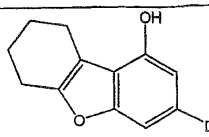
도면1g

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-10		404.54	0.79	5.98 2.28	NA 630
C7S-11		362.50	6.1×10^{-4}	5.46 5.46	* 0% 20%
C7S-12		542.62	6.22	6.42 1.42	* 0% 20%
C7S-13		426.50	159	4.94 0.22	73 198
C7S-14		274.40	5.5×10^{-5}	6.22 6.22	* 0% 20%
C7S-15		290.19	5.5×10^{-3}	4.60 4.60	* 5% 20%
C7S-16		432.29	7.7×10^{-3}	6.60 4.20	* 27% 35%
C7S-17		459.33	4.6×10^{-5}	6.46 6.46	* 0% 0%
C7S-18		459.66	1.8×10^{-4}	6.12 5.94	* 0% 0%

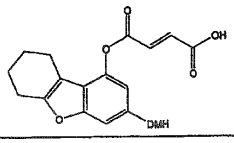
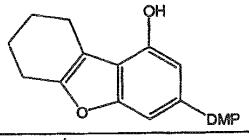
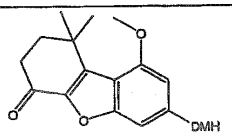
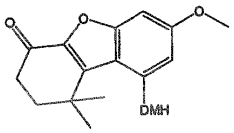
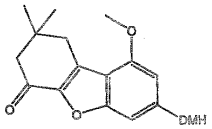
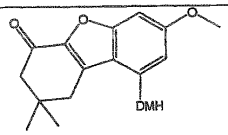
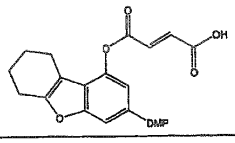
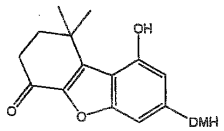
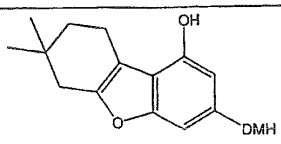
도면1h

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-19		428.57	0.46	5.34 2.67	* 20% 30%
C7S-20		388.54	5.5×10^{-6}	7.17 7.17	16 3
C7S-21		390.51	0.33	5.25 2.79	* 54% 66%
C7S-22		360.50	2.1×10^{-5}	6.67 6.67	12.7 2.1
C7S-23		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	8.5 8.7
C7S-24		402.57	1.9×10^{-5}	7.56 7.56	126 31
C7S-25		359.50	1.5×10^{-4}	5.95 5.95	55 29
C7S-26		456.40	Insoluble	8.42 8.42	9.8 1.0
C7S-27		506.67	5.0×10^{-5}	6.47 6.47	137 20

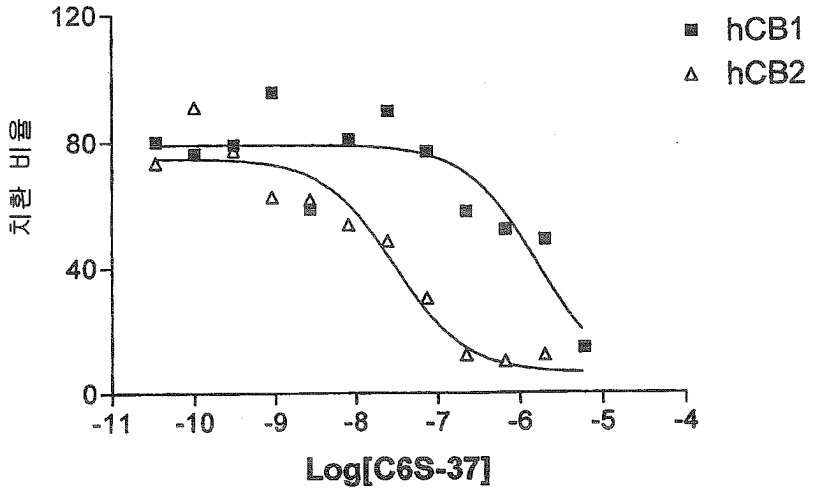
도면1i

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C7S-28		554.46	3.1×10^{-3}	8.03 4.39	38 2.7
C7S-29		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	6.6 3.5
C7S-30		346.50	4.8×10^{-5}	6.35 6.35	91 23
C7S-31		374.51	3.6×10^{-3}	6.71 4.43	343 60
C7S-32		345.52	2.9×10^{-3}	6.00 3.80	46 8.7
C7S-33		329.52	4.7×10^{-4}	6.89 5.22	400 400
C7SN-1		391.50	3.0×10^{-5}	6.31 6.10	952 1445
C7SN-2		391.50	9.9×10^{-5}	6.31 6.10	422 38
C6M-1		314.46	4.8×10^{-7}	7.96 7.96	72% 16.4

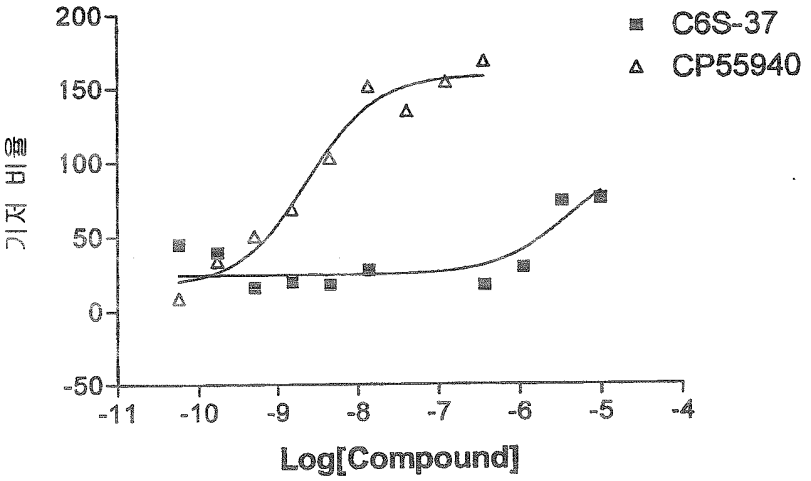
도면1j

화합물	구조	MW	용해도	LogP / LogD	CB_1 / CB_2
C6M-2		412.52	6.2×10^{-3}	7.69 4.02	* 30% 45%
C6M-3		286.41	8.5×10^{-6}	6.90 6.90	390 29
C6M-4		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	0% 0%
C6M-5		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 60% 52%
C6M-6		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	*** 55% 54%
C6M-7		370.52	6.4×10^{-7}	7.92 7.92	6 79
C6M-8		384.47	0.10	6.63 2.99	NB 418
C6M-9		356.50	3.2×10^{-6}	7.34 7.34	29 1.5
C6M-10		342.51	Insoluble	9.00 9.00	100 33

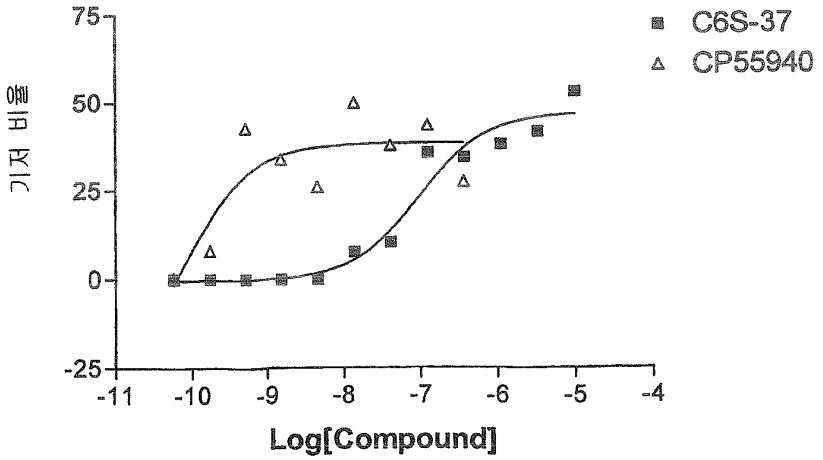
도면2a


120
80
40
0
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
치환 비율
Log[C6S-37]
hCB1
hCB2

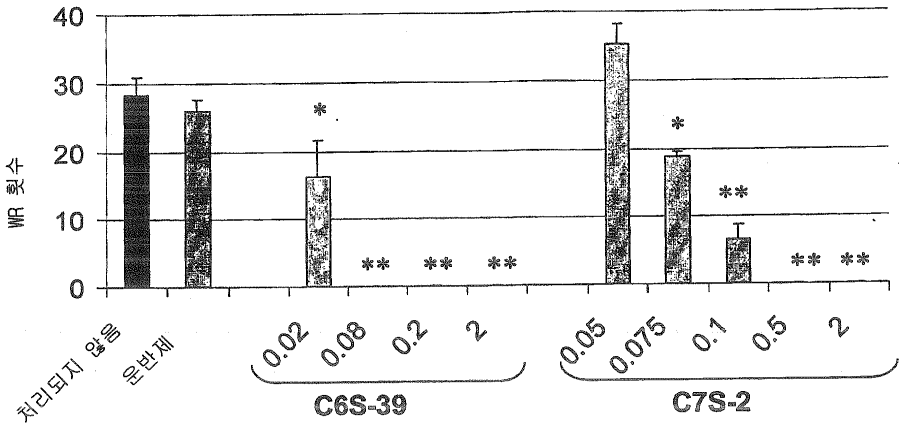
도면2b


200
150
100
50
0
-50
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
기저 비율
Log[Compound]
C6S-37
CP55940

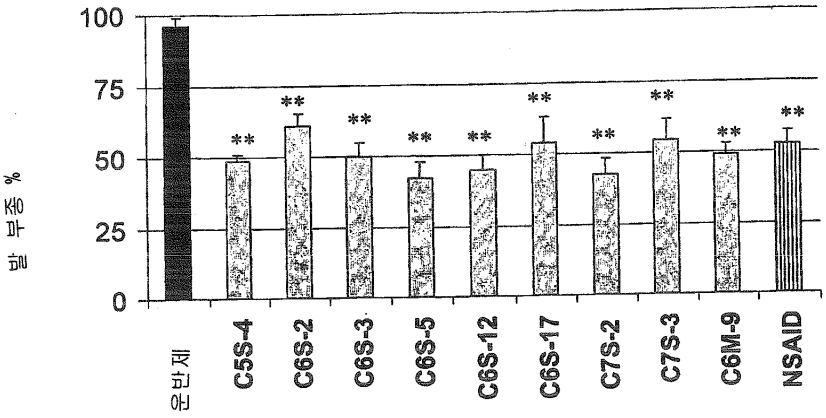
도면2c



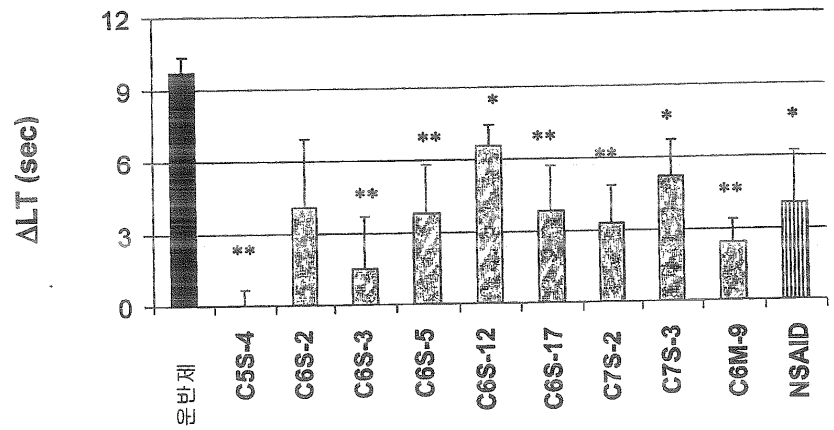
도면3



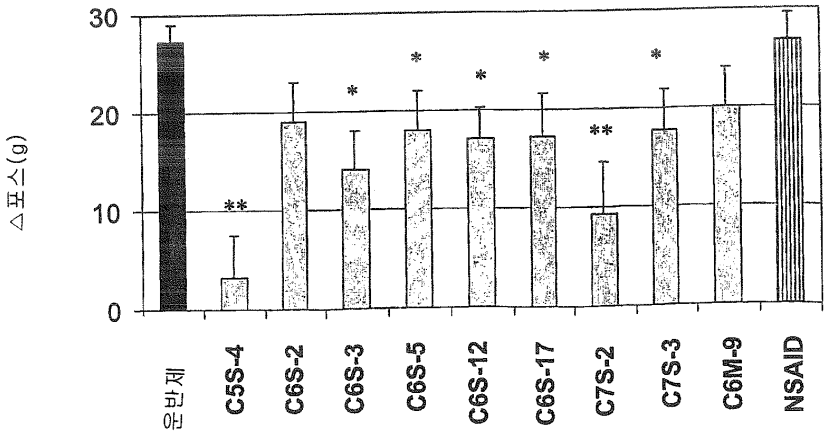
도면4a



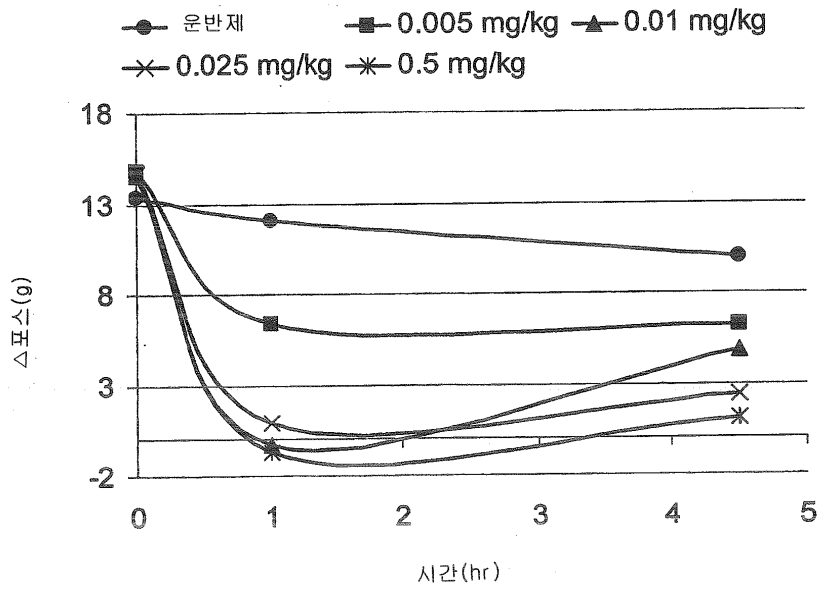
도면4b


ΔLT (sec)
12
9
6
3
0
운반제
C5S-4
C6S-2
C6S-3
C6S-5
C6S-12
C6S-17
C7S-2
C7S-3
C6M-9
NSAID

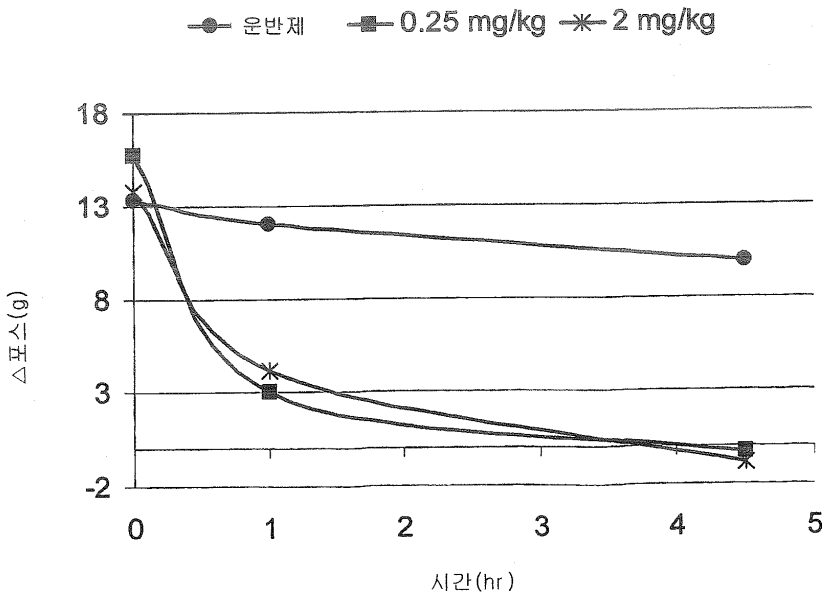
도면4c


스포스(g)
30
20
10
0
운반제
C5S-4
C6S-2
C6S-3
C6S-5
C6S-12
C6S-17
C7S-2
C7S-3
C6M-9
NSAID

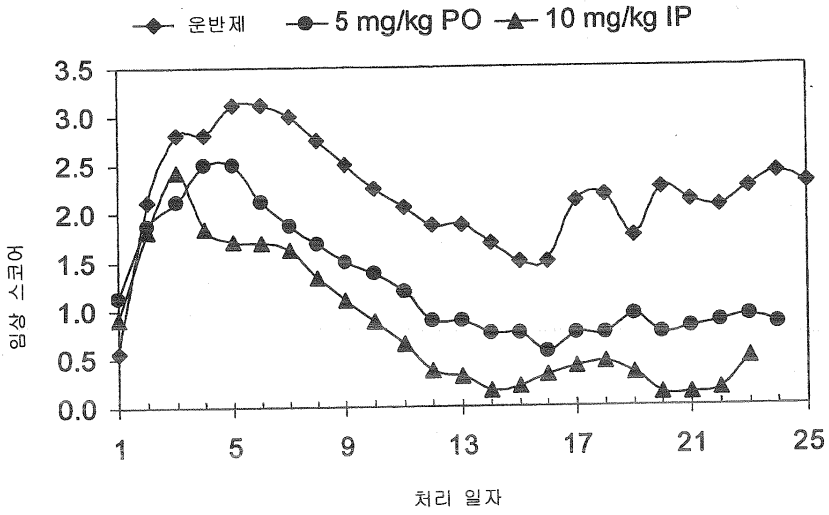
도면5a


운반제
0.005 mg/kg
0.01 mg/kg
0.025 mg/kg
0.5 mg/kg
18
13
8
3
-2
0
1
2
3
4
5
스포스(g)
시간(hr)

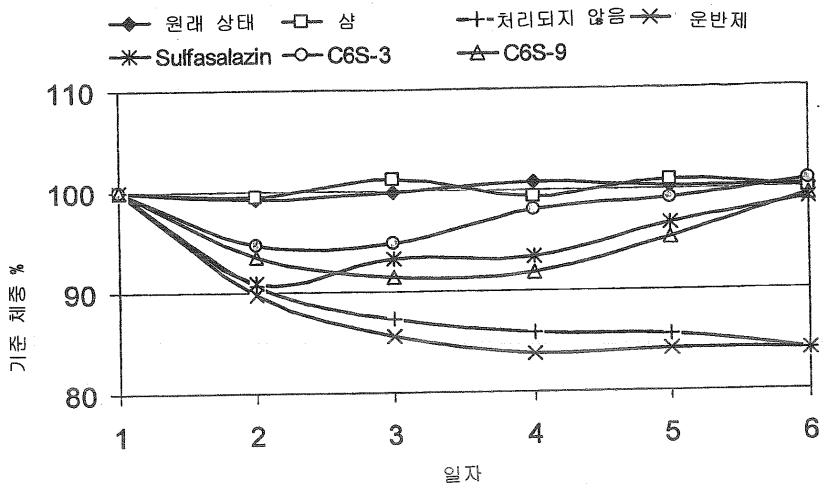
도면5b


운반제
0.25 mg/kg
2 mg/kg
18
13
8
3
-2
0
1
2
3
4
5
스포스(g)
시간(hr)

도면6



도면7



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Yacovan, Avihai
Grynszpan, Flavio

Aizikovich, Alexander
Brody, Marcus Stephen
Bar-Joseph, Avi
Meilin, Sigal

<120> Benzofuran derivatives with therapeutic activities

<130> PRS2/019 PCT

<150> US 60/685,374
<151> 2005-05-31

<160> 16

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 1
ttccgtttct cgtggtcact t 21

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 2
agcgctgagg ttttcctgaa 20

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 3
acactcctta gtcctcggcc a 21

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 4
ccatcagagg caaggaggaa 20

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 5
gcccttgct atggtgtcct t 21

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 6
tccctggttt ctcttcccaa 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 7
ttccaggtgc acacaggcta 20

<210> 8
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 8
gcacgctgag tacctcattg g 21

<210> 9
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 9
tcacagttgc cggctgg 17

<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 10
tctttgggac acctgctgct 20

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>

<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 11
aaggactcaa atgggctttc c 21

<210> 12
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 12
cctcattctg agacagaggc aac 23

<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 13
tcgccattgc caaggagtag 20

<210> 14
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 14
ggtcacccca tcagatggaa 20

<210> 15
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 15
ggttgtctcc tgcgacttca a 21

<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Single strand DNA oligonucleotide

<400> 16
gtaggccatg aggtccacca 20