



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0120499  
(43) 공개일자 2009년11월24일

(51) Int. Cl.

A61K 31/416 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2009-7020429
- (22) 출원일자 2008년02월27일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2009년09월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/055084
- (87) 국제공개번호 WO 2008/115671  
국제공개일자 2008년09월25일
- (30) 우선권주장  
60/896,014 2007년03월21일 미국(US)

(71) 출원인

얀센 파마슈티카 엔.브이.

벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자

샤 밍더

미국 뉴 저지주 08502 벨 미드 윌로우 로드 71

플로레스 크리스토퍼 엠.

미국 펜실베이니아주 19446 랜스데일 베로니카 레인 107

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

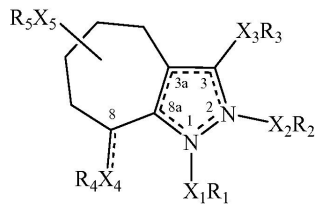
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) C B 2 수용체 매개 통증의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 일형태를 대상에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서,

X<sub>1</sub>R<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>R<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 및 X<sub>5</sub>R<sub>5</sub>는 명세서에 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

**맥시락 마크 제이.**

미국 뉴 저지주 08876 브랜치버그 세네카 트레일 8

**파블릭 케빈 폴**

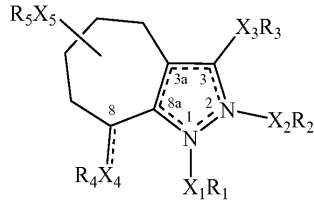
미국 펜실베니아주 18901 뉴 브리튼 골든아이 코트  
11

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 일형태를 대상에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법:



(I)

상기 식에서,

화학식 (I)의 위치 2-3과 위치 3a-8a 사이의 점선은  $X_1R_1$ 이 존재할 경우, 존재하는 두 이중결합의 각 위치를 나타내고;

화학식 (I)의 위치 3-3a와 위치 8a-1 사이의 점선은  $X_2R_2$ 가 존재할 경우, 존재하는 두 이중결합의 각 위치를 나타내며;

화학식 (I)의 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선은 이중결합의 위치를 나타내고;

$X_1$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;

$X_2$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;

여기에서,  $X_1R_1$  및  $X_2R_2$  중 하나만이 존재하며;

$X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴 또는 -NH-이고;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않고;

$X_5$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;

$R_1$ 은 수소, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알킬-술포닐, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 하이드록시 또는 저급 알콕시 (할로젠 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

$R_2$ 는 수소, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알킬-술포닐, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 하이드록시 또는 저급 알콕시 (할로젠 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;

$R_3$ 은  $-C(O)-Z_1(R_6)$ ,  $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$  또는  $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ 이며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고,  $R_4$ 는 하이드록시, 저급 알콕시, 할로젠, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알

킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하이드록시, 옥소, 저급 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨) 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않으며,  $R_4$ 는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 하이드록시, 옥소, 저급 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨) 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

$R_5$ 는 수소, 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴이고;

$R_6$ 은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며;

$R_7$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;

$R_8$ 은 수소, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환되며;

$R_9$ 는 수소 또는 저급 알킬이고;

$R_{10}$ 은 수소, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;

$Z_1$  및  $Z_2$ 는 각각 존재하지 않거나, 알킬이며;

$Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-NH-$ ,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이다.

## 청구항 2

제 1항에 있어서,  $X_1$ 이 존재하지 않고,  $R_1$ 이 수소, 알킬, 저급 알킬-술포닐, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로겐, 아미노술포닐 또는 알킬 (할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 3

제 1항에 있어서,  $R_3$ 이  $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ 이고;

$X_3$ 이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

$R_7$ 이 수소 또는 저급 알킬이고;

$Z_2$ 가 존재하지 않거나, 알킬이며;

R<sub>8</sub>이 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 4**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -SO<sub>2</sub>-NH-Z<sub>2</sub>(R<sub>8</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

Z<sub>2</sub>가 존재하지 않거나, 알킬이며;

R<sub>8</sub>이 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 5**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -C(O)-NR<sub>9</sub>-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

R<sub>9</sub>가 수소 또는 저급 알킬이고;

Z<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이며;

R<sub>10</sub>이 수소, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술포닐로 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 6**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -C(O)-NH-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

Z<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;

R<sub>10</sub>이 수소, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술포닐로 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -C(O)-NH-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

Z<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;

R<sub>10</sub>이 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시 또는 아미노술포닐로 임의로 치환된 아릴임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 8**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -C(O)-NH-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;

Z<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;

R<sub>10</sub>이 수소, 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬이며, 여기에서, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬은 하나 이상의 하이드록시, 알킬, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시 또는 카바모일알킬로 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

제 1항에 있어서, R<sub>3</sub>이 -C(O)-NH-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;

X<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, 저급 알킬리덴이며;

Z<sub>3</sub>이 존재하지 않거나, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;

R<sub>10</sub>이 수소, 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 헤테로사이클릴은 하나 이상의 카보닐알콕시로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제 1항에 있어서, 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>의 사이에 점선이 존재하지 않고, X<sub>4</sub>가 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고, R<sub>4</sub>가 저급 알킬 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환된 아릴임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

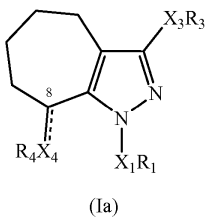
제 1항에 있어서, 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub>의 사이에 점선이 존재하고, X<sub>4</sub>가 존재하지 않으며, R<sub>4</sub>가 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12**

제 1항에 있어서, X<sub>5</sub>가 존재하지 않고, R<sub>5</sub>가 수소임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13**

제 1항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체임을 특징으로 하는 방법:



상기 식에서,

X<sub>1</sub>은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;

X<sub>3</sub>은 존재하지 않거나, 저급 알킬리덴이며;

위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재하지 않을 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;

위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재할 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않고;

R<sub>1</sub>은 수소, 알킬, 저급 알킬-술포닐, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐 또는 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로

치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;

$R_3$ 은  $-C(O)-(R_6)$ ,  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$  또는  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $R_4$ 는 아릴이고, 여기에서, 아릴은 저급 알킬 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $R_4$ 는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

$R_6$ 은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

$Z_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬이며;

$R_8$ 은 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고;

$Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로겐, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이며;

$R_{10}$ 은 수소, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴,  $C_3-C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 알킬 (할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술폰닐로 임의로 치환된다.

#### 청구항 14

제 1항에 있어서,  $X_1$ 이 존재하지 않고;

$X_3$ 이 존재하지 않거나, 저급 알킬리덴이며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $X_4$ 는 저급 알킬렌이며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않고;

$R_1$ 이 수소 및 알킬로부터 선택되며;

$R_3$ 이  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$  또는  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이고;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $R_4$ 는 아릴이고, 여기에서, 아릴은 저급 알킬 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $R_4$ 는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

$Z_2$ 가 존재하지 않거나, 알킬이고;

$R_8$ 이 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

$Z_3$ 이 알킬 (여기에서, 알킬은 할로겐, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;

$R_{10}$ 이 아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 알킬 (할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술폰닐로 임의로 치환됨을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 15

제 1항에 있어서, 화합물이

8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에

틸]-아미드,

(8R<sup>\*</sup>)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8R<sup>\*</sup>)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8S<sup>\*</sup>)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(2E)-2-[(8R<sup>\*</sup>)-8-(3-플루오로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-일]-에텐술폰산 [(1S)-1-페닐-에틸]-아미드,

(8E)-8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(2E,8E)-2-[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-일]-에텐술폰산 [(1S)-1-페닐-에틸]-아미드,

(8E)-(2S)-2-[[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,

(8E)-8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8E)-(2S)-2-[[8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,

(8E)-(2S)-2-[[8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,

(8E)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8E)-(2S)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [1-하이드록시메틸-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아미드,

(8E)-(2R)-2-[[8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,

(8E)-(2R)-2-[[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,

(8E)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-3-하이드록시-1-페닐-프로필]-아미드,

(8E)-8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-3-하이드록시-1-페닐-프로필]-아미드,

(8R<sup>\*</sup>)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1S)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8S<sup>\*</sup>)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1S)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드,

(8S<sup>\*</sup>)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드 및

(8R<sup>\*</sup>)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산 [(1R)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 16**

제 1항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 만성 또는 급성임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

제 16항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 수술후, 염증성 또는 신경병증성 또는, 상해 또는 노화의 결과임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 18**

제 16항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 달리 특징지어 지지 않은 증추 또는 말초 경로 매개 통증 상태이고 CB2 수용체 작용제 처리로 이익을 얻을 수 있음을 특징으로 하는 방법.

**청구항 19**

제 17항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 골관절염, 류마티스 관절염, 두통, 편두통, 치통, 산통, 월경통, 간질성 방광염, 말초신경염, 점막염, 수술 통증, 스포츠 상해 통증, 외상, 암 통증, 섬유근육통, 채식염, 장염, 연조직염통, 골절, 수술후 장폐색, 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환에 인한 통증, 크론씨병, 궤양성 대장염, 담낭염, 화상, 일광화상, 독사 교상, 독거미 교상 또는 독곤충 자상으로 인한 통증 및 비독사 교상, 비독거미 교상 또는 비독곤충 자상으로 인한 통증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 염증성 통증을 특징으로 하는 방법.

**청구항 20**

제 17항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 화학요법 신경병증, AIDS-관련 신경병증, 당뇨병 신경병증 및 대상 포진후 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택된 신경병증성 통증을 특징으로 하는 방법.

**청구항 21**

제 1항에 있어서, 제 1항의 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 300 mg/kg/일임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 22**

제 1항에 있어서, 제 13항의 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 300 mg/kg/일임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 23**

제 1항에 있어서, 제 14항의 화합물의 유효량이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 300 mg/kg/일임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 24**

제 1항에 있어서, 유효량의 제 1항의 화합물 및 치료제를 포함하는 배합물 및/또는 요법을 대상에 투여하는 것을 추가로 포함함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 25**

필요한 대상에서 CB2 수용체 매개 통증의 치료, 개선 또는 예방용 의약을 제조하는데 있어서 제 1항의 화합물의 용도.

**청구항 26**

제 25항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 만성 또는 급성임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 27**

제 25항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 수술후, 염증성 또는 신경병증성 또는 상해 또는 노화의 결과임을 특징으로 하는 용도.

**청구항 28**

제 25항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 달리 특징지어 지지 않은 증추 또는 말초 경로 매개 통증 상태이고 CB2 수용체 작용제 처리로 이익을 얻을 수 있는 것을 특징으로 하는 용도.

**청구항 29**

제 27항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 골관절염, 류마티스 관절염, 두통, 편두통, 치통, 산통, 월경통, 간질성 방광염, 말초신경염, 점막염, 수술 통증, 스포츠 상해 통증, 외상, 암 통증, 섬유근육통, 궤양염, 장염, 연조직염통, 골절, 수술후 장폐색, 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환에 인한 통증, 크론씨병, 궤양성 대장염, 담낭염, 화상, 일광화상, 독사 교상, 독거미 교상 또는 독곤충 자상으로 인한 통증 및 비독사 교상, 비독거미 교상 또는 비독곤충 자상으로 인한 통증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 염증성 통증을 특징으로 하는 용도.

**청구항 30**

제 27항에 있어서, CB2 수용체 매개 통증이 화학요법 신경병증, AIDS-관련 신경병증, 당뇨병 신경병증 및 대장 포진후 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택된 신경병증성 통증을 특징으로 하는 용도.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 CB2 수용체 매개 통증의 치료, 개선 또는 예방이 필요한 대상에서 상기 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 상기 방법은 대상에 유효량의 본 발명의 헥사하이드로-사이클로헵타피라졸 CB2 작용제 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

**배경기술**

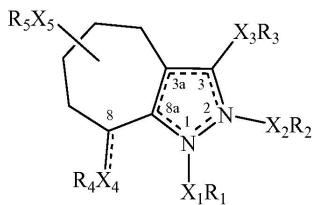
- <2> PCT 출원 W02006/030124는 CB1 또는 CB2 수용체 작용제로서의 피라졸 유도체를 기술하였다.
- <3> CB2-선택 작용제는 염증성 통증의 카라기난 발 모델에서 효과적인 것으로 나타남에 따라 급성 및 만성 염증성 통증의 치료에 효과적일 수 있다(참조: Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A and Hohmann AG, Activation of peripheral cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses the maintenance of inflammatory nociception: A comparative analysis, British Journal of Pharmacology, (2007), 150(2), 153-163; Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A and Malan TP, Jr., Inhibition of Inflammatory Hyperalgesia by Activation of Peripheral CB2 Cannabinoid Receptors, Anesthesiology, (2003), 99(4), 955-960; and, Nackley AG, Makriyannis A and Hohmann AG, Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses spinal Fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation, Neuroscience (Oxford, United Kingdom) (2003), 119(3), 747-757).
- <4> CB2-선택 작용제는 또한 형질전환 마우스에서 열성 통각의 유효한 저해제로 나타났으며 급성 통증의 치료에 잠재적으로 유용할 수 있다(참조: Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW, Porreca F, Buckley NE, Makriyannis A and Malan TP, Jr., CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception, Pain, (2006), 122(1-2), 36-42).
- <5> CB2 수용체의 활성화는 수술적 절개후 항통각을 생성하는데, 이는 선택적 카나비노이드 CB2 수용체 작용제가 수술후 통증을 관리하는데 유용할 것임을 제안한다(참조: LaBuda CJ, Koblisch M and Little PJ, Cannabinoid CB2 receptor agonist activity in the hindpaw incision, European Journal of Pharmacology, (2005), 527(1-3), 172-174).
- <6> 말초 카나비노이드 CB2 수용체의 활성화는 통각 역치를 정상화하기에 충분하고 지속성 통증 상태에서 항통각을 생성한다(참조: Hohmann AG, Farthing JN, Zvonok AM and Makriyannis A, Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses hyperalgesia evoked by intradermal capsaicin, Journal of

Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2004), 308(2), 446-453).

- <7> 선택적 CB2 수용체 작용제는 동물 모델에서 급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증 반응을 억제함에 따라, 급성 및 만성 통증의 치료에 유망한 것으로 나타났다(참조: Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A and Porreca F, CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects?, Current Opinion in Pharmacology, (2003), 3(1), 62-67; Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP, Vanderah TW, Lai J, Porreca F, Makriyannis A and Malan TP, Jr., Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: Pain inhibition by receptors not present in the CNS, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, (2003), 100(18), 10529-10533; and, Burns TL and Ineck JR, Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain, Annals of Pharmacotherapy, (2006), 40(2), 251-260).
- <8> CB2 수용체-선택 작용제 AM1241은 열 자극에 대하여 항통각을 생성한다(참조: Malan TP, Jr., Ibrahim MM, Deng H, Liu Q, Mata HP, Vanderah T, Porreca F and Makriyannis A, CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception, Pain, (2001), 93(3), 239-245).

**발명의 상세한 설명**

- <9> 본 발명은 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 일형태를 대상에 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:



(I)

- <10>
- <11> 상기 식에서,
- <12> 화학식 (I)의 위치 2-3과 위치 3a-8a 사이의 점선은 X<sub>1</sub>R<sub>1</sub>이 존재할 경우, 존재하는 두 이중결합의 각 위치를 나타내고;
- <13> 화학식 (I)의 위치 3-3a와 위치 8a-1 사이의 점선은 X<sub>2</sub>R<sub>2</sub>가 존재할 경우, 존재하는 두 이중결합의 각 위치를 나타내며;
- <14> 화학식 (I)의 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선은 이중결합의 위치를 나타내고;
- <15> X<sub>1</sub>은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;
- <16> X<sub>2</sub>는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;
- <17> 여기에서, X<sub>1</sub>R<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 중 하나만이 존재하며;
- <18> X<sub>3</sub>은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴 또는 -NH-이고;
- <19> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재하지 않을 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;
- <20> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재할 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않고;
- <21> X<sub>5</sub>는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이며;
- <22> R<sub>1</sub>은 수소, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알킬-술포닐, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 알킬 (할로젠, 하이드록시 또는 저급

알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 하이드록시 또는 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;

- <23> R<sub>2</sub>는 수소, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알킬-술포닐, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로겐, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 하이드록시 또는 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;
- <24> R<sub>3</sub>은 -C(O)-Z<sub>1</sub>(R<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>-NR<sub>7</sub>-Z<sub>2</sub>(R<sub>8</sub>) 또는 -C(O)-NR<sub>9</sub>-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이며;
- <25> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재하지 않을 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고, R<sub>4</sub>는 하이드록시, 저급 알콕시, 할로겐, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하이드록시, 옥소, 저급 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨) 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;
- <26> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재할 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않으며, R<sub>4</sub>는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 하이드록시, 옥소, 저급 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨) 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;
- <27> R<sub>5</sub>는 수소, 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴이고;
- <28> R<sub>6</sub>은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며;
- <29> R<sub>7</sub>은 수소 또는 저급 알킬이고;
- <30> R<sub>8</sub>은 수소, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환되며;
- <31> R<sub>9</sub>는 수소 또는 저급 알킬이고;
- <32> R<sub>10</sub>은 수소, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 할로겐, 아미노, 저급 알킬-아미노, 알킬 (할로겐, 하이드록시 또는 저급 알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 저급 알콕시 (할로겐 또는 하이드록시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일, 카바모일알킬, 아미노술포닐, 저급 알킬-아미노술포닐, 아릴, 아릴옥시, 아릴알콕시 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환되고;
- <33> Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 각각 존재하지 않거나, 알킬이며;
- <34> Z<sub>3</sub>은 존재하지 않거나, -NH-, -SO<sub>2</sub>- 또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로겐, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 카복시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이다.
- <35> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기

에서,  $X_1$ 은 존재하지 않고,  $R_1$ 은 수소, 알킬, 저급 알킬-술포닐, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐 또는 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환된다.

<36> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-SO_2-NR_7-Z_2(R_8)$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $R_7$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;  $Z_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬이며;  $R_8$ 은 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이다.

<37> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $Z_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬이며;  $R_8$ 은 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이다.

<38> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-C(O)-NR_9-Z_3(R_{10})$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $R_9$ 은 수소 또는 저급 알킬이고;  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이며;  $R_{10}$ 은 수소, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술포닐로 임의로 치환된다.

<39> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;  $R_{10}$ 은 수소, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술포닐로 임의로 치환된다.

<40> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;  $R_{10}$ 은 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시 또는 아미노술포닐로 임의로 치환된 아릴이다.

<41> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;  $R_{10}$ 은 수소, 또는  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬이며, 여기에서,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬은 하나 이상의 하이드록시, 알킬, 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시 또는 카바모일알킬로 임의로 치환된다.

<42> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $R_3$ 은  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이고;  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리텐이며;  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;  $R_{10}$ 은 수소, 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 헤테로사이클릴은 하나 이상의 카보닐알콕시로 치환된다.

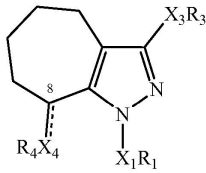
<43> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서, 위치 8과  $X_4R_4$ 의 사이에 점선이 존재하지 않고,  $X_4$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고,  $R_4$ 는 저급 알킬 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환된 아릴이다.

<44> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서, 위치 8과  $X_4R_4$ 의 사이에 점선이 존재하고,  $X_4$ 는 존재하지 않으며,  $R_4$ 는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치

환된다.

<45> 본 발명의 일예는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $X_5$ 는 존재하지 않고,  $R_5$ 는 수소이다.

<46> 본 발명의 일예는 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함한다:



(Ia)

- <47>
- <48> 상기 식에서,
- <49>  $X_1$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;
- <50>  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리덴이며;
- <51> 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않거나, 저급 알킬렌이고;
- <52> 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $X_4$ 는 존재하지 않고;
- <53>  $R_1$ 은 수소, 알킬, 저급 알킬-술포닐, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 할로젠, 아미노술포닐 또는 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되고;
- <54>  $R_3$ 은  $-C(O)-(R_6)$ ,  $-SO_2-NH-Z_2(R_8)$  또는  $-C(O)-NH-Z_3(R_{10})$ 이며;
- <55> 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $R_4$ 는 아릴이고, 여기에서, 아릴은 저급 알킬 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;
- <56> 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재할 경우,  $R_4$ 는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;
- <57>  $R_6$ 은 하나 이상의 아릴 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- <58>  $Z_2$ 는 존재하지 않거나, 알킬이며;
- <59>  $R_8$ 은 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고;
- <60>  $Z_3$ 은 존재하지 않거나,  $-SO_2-$  또는 알킬 (여기에서, 알킬은 할로젠, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이며;
- <61>  $R_{10}$ 은 수소, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴,  $C_3$ - $C_{12}$  사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로젠, 알킬 (할로젠으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술포닐로 임의로 치환된다.
- <62> 본 발명의 일예는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 염, 이성체, 프로드럭, 대사체 또는 다형체를 포함하고, 여기에서,  $X_1$ 은 존재하지 않고;
- <63>  $X_3$ 은 존재하지 않거나, 저급 알킬리덴이며;
- <64> 위치 8과  $X_4R_4$  사이의 점선이 존재하지 않을 경우,  $X_4$ 는 저급 알킬렌이며;

- <65> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재할 경우, X<sub>4</sub>는 존재하지 않고;
- <66> R<sub>1</sub>은 수소 및 알킬로부터 선택되며;
- <67> R<sub>3</sub>은 -SO<sub>2</sub>-NH-Z<sub>2</sub>(R<sub>8</sub>) 또는 -C(O)-NH-Z<sub>3</sub>(R<sub>10</sub>)이고;
- <68> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재하지 않을 경우, R<sub>4</sub>는 아릴이고, 여기에서, 아릴은 저급 알킬 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;
- <69> 위치 8과 X<sub>4</sub>R<sub>4</sub> 사이의 점선이 존재할 경우, R<sub>4</sub>는 CH-아릴 또는 CH-헤테로사이클릴이고, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 저급 알콕시 또는 할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환되며;
- <70> Z<sub>2</sub>는 존재하지 않거나, 알킬이고;
- <71> R<sub>8</sub>은 아릴 또는 헤테로사이클릴이며;
- <72> Z<sub>3</sub>은 알킬 (여기에서, 알킬은 할로겐, 하이드록시 또는 카보닐알콕시로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨)이고;
- <73> R<sub>10</sub>은 아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 여기에서, 아릴 또는 헤테로사이클릴은 각각 하나 이상의 하이드록시, 할로겐, 알킬 (할로겐으로 하나 이상의 위치에서 임의로 치환됨), 알콕시, 카복시, 카보닐알콕시, 카바모일알킬 또는 아미노술폰닐로 임의로 치환된다.
- <74> 본 발명의 일예는 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 형태를 포함한다:

<75>

화합물	명칭
1	8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
2	(8R*)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
3	(8R*)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
4	(8S*)-8-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1S)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
5	(2E)-2-[(8R*)-8-(3-플루오로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-일]-에텐술폰산 [(1S)-1-페닐-에틸]-아미드,
6	(8E)-8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
7	(2E,8E)-2-[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-일]-에텐술폰산 [(1S)-1-페닐-에틸]-아미드,
8	(8E)-(2S)-2-[[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,
9	(8E)-8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
10	(8E)-(2S)-2-[[8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,
11	(8E)-(2S)-2-[[8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,
12	(8E)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-하이드록시-1-페닐-에틸]-아미드,
13	(8E)-(2S)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[1-하이드록시메틸-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아미드,
14	(8E)-(2R)-2-[[8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,
15	(8E)-(2R)-2-[[8-(4-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카보닐]-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르,
16	(8E)-8-(3-플루오로-벤질리덴)-1-메틸-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-3-하이드록시-1-페닐-프로필]-아미드,

17	(8E)-8-(3-클로로-벤질리덴)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-3-하이드록시-1-페닐-프로필]-아미드,
----	---

<76>

18	(8R*)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1S)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드,
19	(8S*)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1S)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드,
20	(8S*)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드 및
21	(8R*)-(3-클로로-벤질)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-사이클로헵타피라졸-3-카복실산[(1R)-2-메톡시-1-페닐-에틸]-아미드.

<77> 정의

<78> 본 명세서에 사용된 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

<79> 용어 "알킬"은 탄소 원자수가 10 이하인 포화 측쇄상 또는 직쇄상 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬은 전형적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

<80> 용어 "저급 알킬"은 탄소 원자수가 4 이하인 알킬 라디칼을 의미한다. 결합점은 임의의 알킬 또는 저급 알킬 탄소 원자 상에 있을 수 있고, 추가로 치환되는 경우에, 가변 치환기는 임의의 탄소 원자에 위치할 수 있다.

<81> 용어 "알킬렌"은 탄소 원자수가 10 이하인 포화 측쇄상 또는 직쇄상 1가 탄화수소 연결기를 의미하며, 연결기는 2개의 탄소 원자로부터 각각 1개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다. 알킬렌은 전형적으로 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, n-부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 용어 "저급 알킬렌"은 탄소 원자수가 4 이하인 알킬렌 연결기를 의미한다. 결합점은 임의의 알킬렌 또는 저급 알킬렌 탄소 원자 상에 있을 수 있고, 추가로 치환되는 경우에, 가변 치환기는 임의의 탄소 원자 상에 위치할 수 있다.

<82> 용어 "알킬리덴"은 2개의 인접 탄소 사이에 형성되는 적어도 하나의 이중결합을 갖는 탄소 원자수가 1 내지 10인 알킬렌 연결기를 의미하고, 여기에서, 이중결합은 2개의 탄소 원자로부터 각각 1개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다. 원자는 이중결합에 대하여 시스 (E) 또는 트랜스 (Z) 형태로 배향될 수 있다. 알킬리덴은 전형적으로 메틸리덴, 비닐리덴, 프로필리덴, 이소-프로필리덴, 메트알릴렌 (methallylene), 알릴리덴 (2-프로페닐리덴), 크로틸렌 (2-부테닐렌), 프레닐렌 (3-메틸-2-부테닐렌) 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 용어 "저급 알킬리덴"은 탄소 원자수가 1 내지 4인 라디칼 또는 연결기를 의미한다. 결합점은 임의의 알킬리덴 또는 저급 알킬리덴 탄소 원자 상에 있을 수 있고, 추가로 치환되는 경우에, 가변 치환기는 임의의 탄소 원자 상에 위치할 수 있다.

<83> 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 결합된 탄소 원자수 10 이하의 알킬, 알킬렌 또는 알킬리덴 라디칼을 의미하고, 결합점은 모 라디칼 (parent radical) 상의 하이드록사이드 치환기로부터 수소 원자가 제거됨으로써 형성된다.

<84> 용어 "저급 알콕시"는 탄소 원자수가 4 이하인 상술한 바와 같은 알킬, 알킬렌 또는 알킬리덴 라디칼을 의미한다. 저급 알콕시는 전형적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 추가로 치환되는 경우에, 가변 치환기는 임의의 알콕시 탄소 원자 상에 위치할 수 있다.

<85> 용어 "사이클로알킬"은 포화 또는 부분 불포화된 일환식, 다환식 또는 가교 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기를 의미한다. 탄소 원자수가 3 내지 20인 환은 C<sub>3-20</sub> 사이클로알킬로 나타낼 수 있고; 탄소 원자수가 3 내지 12인 환은 C<sub>3-12</sub> 사이클로알킬로 나타낼 수 있으며, 탄소 원자수가 3 내지 8인 환은 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬 등으로 나타낼 수 있다.

<86> 사이클로알킬은 전형적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 인다닐, 인데닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈레닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조사이클로헵테닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-벤조사이클로옥테닐, 플루오레닐, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[2.2.1]헵테닐, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.1.1]헵틸, 비사

이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[2.2.2]옥테닐, 비사이클로[3.2.1]옥테닐, 아다만타닐, 옥타하이드로-4,7-메타노-1H-인테닐, 옥타하이드로-2,5-메타노-펜탈레닐 (헥사하이드로-2,5-메타노-펜탈레닐로도 명명됨) 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 추가로 치환되는 경우에, 가변 치환기는 임의의 환 탄소 원자 상에 위치할 수 있다.

- <87> 용어 "헤테로사이클릴"은 포화, 부분 불포화 또는 불포화된 일환식, 다환식 또는 가교 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기를 의미하며, 여기에서, 적어도 하나의 환 탄소 원자는 N, O 또는 S 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자로 대체된다. 헤테로사이클릴환계는 4개 이하의 질소 원자 환 구성원을 갖는 환계 또는 0 내지 3개의 질소 원자 환 구성원과 1개의 산소 원자 또는 황 원자 환 구성원을 갖는 환계를 추가로 포함한다. 유효 원자가가 허용되면, 2개 이하의 인접한 환 구성원은 헤테로원자일 수 있고, 여기에서, 하나의 헤테로원자는 질소이며, 다른 하나는 N, O 또는 S 중에서 선택된다. 헤테로사이클릴 라디칼은 단일 탄소 또는 질소 환 원자로부터 1개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다. 헤테로사이클릴 연결기는 탄소 또는 질소 환 원자로부터 각각 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다.
- <88> 헤테로사이클릴은 전형적으로 푸릴, 티에닐, 2H-피롤, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2-이미다졸릴 (4,5-디하이드로-1H-이미다졸릴로도 명명됨), 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 2H-피란, 4H-피란, 피리디닐, 피페리디닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오 모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 아제파닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티에닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 프탈지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프트리디닐, 프테리디닐, 퀴뉴클리디닐, 헥사하이드로-1,4-디아제피닐, 1,3-벤조디옥솔릴 (1,3-메틸렌디옥시페닐로도 공지됨), 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥시닐 (1,4-에틸렌디옥시페닐로도 공지됨), 벤조-디하이드로-푸릴, 벤조-테트라하이드로-피라닐, 벤조-디하이드로-티에닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-4H-사이클로헥타(b)티에닐, 5,6,7-트리하이드로-4H-사이클로헥사(b)티에닐, 5,6-디하이드로-4H-사이클로헥타(b)티에닐, 헥사하이드로-사이클로헥타[c]피롤릴, 2-아자-비사이클로[2.2.1]헵틸, 1-아자-비사이클로[2.2.2]옥틸, 8-아자-비사이클로[3.2.1]옥틸, 7-옥사-비사이클로[2.2.1]헵틸 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.
- <89> 용어 "아릴"은 탄소 원자수가 6, 9, 10 또는 14인 불포화된 공액  $\pi$  전자의 일환식 또는 다환식 탄화수소환계 라디칼 또는 연결기를 의미한다. 아릴 라디칼은 단일 탄소 환 원자로부터 1개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다. 아릴렌 연결기는 2개의 탄소 환 원자로부터 각각 2개의 수소 원자가 제거됨으로써 유도된다. 아릴은 전형적으로 페닐, 나프탈레닐, 아줄레닐, 안트라세닐 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.
- <90> 용어 "알킬술포닐아미노"는 식 -알킬-SO<sub>2</sub>NH-의 연결기를 의미한다.
- <91> 용어 "알킬카바모일"은 식 -알킬-C(O)NH-의 연결기를 의미한다.
- <92> 용어 "아미노"는 식 -NH<sub>2</sub>의 라디칼 또는 식 -NH-의 연결기를 의미한다.
- <93> 용어 "아미노술포닐"은 식 -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>의 라디칼을 의미한다.
- <94> 용어 "아릴알콕시"는 식 -O-알킬-아릴의 라디칼을 의미한다.
- <95> 용어 "아릴옥시"는 식 -O-아릴의 라디칼을 의미한다.
- <96> 용어 "카바모일"은 식 -C(O)NH<sub>2</sub>의 라디칼을 의미한다.
- <97> 용어 "카바모일알킬"은 식 -C(O)NH(알킬) 또는 -C(O)N(알킬)<sub>2</sub>의 라디칼을 의미한다.
- <98> 용어 "카보닐알콕시"는 식 -C(O)O-알킬의 라디칼을 의미한다.
- <99> 용어 "카복시"는 식 -COOH 또는 -CO<sub>2</sub>H의 라디칼을 의미한다.
- <100> 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.
- <101> 용어 "저급 알킬-아미노"는 식 -NH-알킬 또는 -N(알킬)<sub>2</sub>의 라디칼을 의미한다.
- <102> 용어 "저급 알킬-아미노술포닐"은 식 -SO<sub>2</sub>NH-알킬 또는 -SO<sub>2</sub>N(알킬)<sub>2</sub>의 라디칼을 의미한다.

- <103> 용어 "저급 알킬-술포닐"은 식  $-SO_2$ -알킬 또는  $-C(O)N(알킬)_2$ 의 라디칼을 의미한다.
- <104> 본 발명의 개시에 사용되는 치환기 명명법은 당업자에게 공지된 명명법 규칙(예를 들면, IUPAC)을 이용하여 유도되었다.
- <105> 약제학적 형태
- <106> 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 의약에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 비독성 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염 형태를 말한다.
- <107> 본 발명의 화합물의 적절한 약제학적으로 허용되는 염으로는 예를 들면, 본 발명의 화합물의 용액을, 염산, 황산, 푸마르산, 말레인산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산 등의 약제학적으로 허용되는 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산부가염을 들 수 있다.
- <108> 또한, 본 발명의 화합물이 산성 부분을 포함하는 경우에, 이의 적절한 약제학적으로 허용되는 염으로는 알칼리 금속염, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드와 함께 형성된 염, 예컨대, 사차 암모늄 염을 들 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 대표적인 염은 아세테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비술페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘, 캄실레이트 (또는 캄포술포네이트), 카보네이트, 클로라이드, 클라블라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 하이드라바민, 하이드로브로마인, 하이드로클로라이드, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 니트레이트, 올레이트, 파모에이트, 팔미테이트, 포스페이트/디포스페이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 술페이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트를 포함한다.
- <109> 본 발명은 이의 범위 내에 본 발명의 화합물의 프로드럭 및 대사체를 포함한다. 일반적으로, 이러한 프로드럭 및 대사체는 생체 내에서 본 발명의 화합물로 용이하게 전환될 수 있는 화합물의 작용성 유도체일 것이다.
- <110> 용어 "프로드럭"은 본 발명의 화합물의 작용성 유도체의 약제학적으로 허용되는 형태 (또는 이의 염)를 말하며, 상기 프로드럭은 1) 생체 내에서 활성 프로드럭 성분으로 전환하는 비교적 활성인 전구체; 2) 생체 내에서 활성 프로드럭 성분으로 전환하는 비교적 불활성인 전구체; 또는 3) 생체 내에서 입수된 후에 (즉, 대사체로서) 치료학적 생물 활성에 기여하는 화합물의 비교적 활성이 낮은 성분일 수 있다. 적절한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조에 관한 통상적인 절차는 예를 들면, 문헌 [참조: "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.
- <111> 용어 "대사체"는 본 발명의 화합물의 대사 유도체의 약제학적으로 허용되는 형태 (또는 이의 염)를 말하며, 상기 유도체는 생체 내에 입수된 후에 치료학적 생물 활성에 기여하는 화합물의 비교적 활성이 낮은 성분이다.
- <112> 본 발명은 다양한 이성체 화합물 및 이의 혼합물을 고찰한다. 용어 "이성체"는 동일한 조성 및 분자량을 가지나, 물리적 및/또는 화학적 성질이 상이한 화합물을 말한다. 이러한 물질은 원자의 수 및 종류가 동일하나, 구조가 상이하다. 구조 차이는 구성 (기하 이성체) 또는 편광면 (입체 이성체)의 회전 능력에 있을 수 있다.
- <113> 용어 "입체 이성체"는 공간에서의 이들의 원자 배열이 상이한 동일한 구성의 이성체를 말한다. 에난티오머 및 다이아스테레오머는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자가 키랄 중심으로서 작용하는 입체 이성체이다. 용어 "키랄"은 이의 거울상 이미지가 포개 지지 않는 분자를 말하는 것으로, 대칭축 및 대칭면 또는 대칭 중심이 존재하지 않는 것을 뜻한다. 용어 "에난티오머"는 서로 거울상이미지이나 포개지지 않는 한 쌍의 분자중 중 하나를 말한다. 용어 "다이아스테레오머"는 거울상으로서 관련되어 있지 않은 입체 이성체를 말한다. 기호 "R" 및 "S"는 키랄 탄소 원자 (들) 주위의 치환기의 배열을 나타낸다. 기호 "R\*" 및 "S\*" 는 키랄 탄소 원자 (들) 주위의 치환기의 상대적 배열을 나타낸다.
- <114> 용어 "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 등몰량의 2개의 에난티오머 종으로 된 화합물을 말하며, 상기 화합물은 광학 활성이 결여되어 있다. 용어 "광학 활성"은 키랄 분자 또는 키랄 분자의 비라세미 혼합물이 편광면을 회전하는 정도를 말한다.
- <115> 용어 "기하 이성체"는 탄소-탄소 이중결합, 사이클로알킬 환 또는 가교 이환계와 관련해서 치환기 원자의 배향이 다른 이성체를 말한다. 탄소-탄소 이중결합의 각 측부 상의 치환기 원자 (H 이외의 것)는 E 또는 Z 배열일 수 있다. "E" (반대측) 또는 "의자" 배열에 있어서, 치환기는 탄소-탄소 이중결합과 관련해서 반대 측에 있고; "Z" (동일측) 또는 "보트" 배열에 있어서, 치환기는 탄소-탄소 이중결합과 관련해서 동일 측에 배향되어 있다.

탄소환식에 결합된 치환기 원자 (H 이외의 것)는 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. "시스" 배열에 있어서, 치환기는 환 평면과 관련해서 동일 측에 있고; "트랜스" 배열에 있어서, 치환기는 환 평면과 관련해서 반대 측에 있다. "시스" 및 "트랜스" 종의 혼합물을 갖는 화합물은 "시스/트랜스"로 나타낸다. 가교 이환계에 결합된 치환 원자 (H 이외의 것)는 "엔도" 또는 "엑소" 배열일 수 있다. "엔도" 배열에 있어서, 치환기는 2개의 잔존 가교 중 큰 쪽을 향해 가교 (브리지헤드는 아님) 점에 결합되고; "엑소" 배열에서, 치환기는 2개의 잔존 가교 중 작은 쪽을 향해 가교점에 결합된다.

- <116> 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 각종 치환기의 입체 이성체, 기하 이성체 및 이의 혼합물은 시판되고 있거나, 시판되는 출발물질로부터 합성에 의해 제조될 수 있거나, 또는 이성체 혼합물로서 제조된 후 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 분할된 이성체로서 얻어질 수 있음을 알 수 있다.
- <117> 본 명세서에서 사용된 이성체 표기 "R", "S", "S\*", "R\*", "E", "Z", "시스", "트랜스", "엑소" 및 "엔도"는 코어 분자에 대한 원자 배열을 나타내기 위해 사용되고, 문헌 (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45:13-30)에 정의된 바와 같이 사용하고자 한다.
- <118> 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다형체 또는 무정형 결정 형태를 지닐 수 있고, 그 자체로서 본 발명의 범위 내에 포함하고자 한다. 또한, 일부의 화합물은 물 (즉, 수화물) 또는 통상의 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있고, 이것도 본 발명의 범위 내에 포함하고자 한다.
- <119> 치료상 용도
- <120> CB2 수용체는 G 단백질 결합 수용체(GPCR) 패밀리에 속하고 주로 림프 조직 (세포 매개 및 선천성 면역), 말초 신경 말단 (말초신경계), 비장 면역 세포 (면역계 조정) 및 망막 (안압)에서 주로 발견되는 것으로 보여진다. CB2 mRNA는 CNS의 소뇌 과립 세포 (운동기능 조정)에서 발견된다.
- <121> 작용제 화합물에 의한 CB2 수용체의 활성화는 동물 모델에서 통증 반응을 매개한다.
- <122> 본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 일형태를 대상에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- <123> 본원에 사용된 용어 "CB2 수용체 매개 통증"은 만성 또는 급성이고, 수술후, 염증성 또는 신경병증성 또는 상해 또는 노화에 따른 통증 상태를 말하며, 제한 없이, 달리 특정지어 지지 않은 중추 또는 말초 경로 매개 통증 상태이고 CB2 수용체 작용제 치료로 이익을 얻을 수 있다.
- <124> 본 발명의 방법의 범위는 골관절염, 류마티스 관절염, 두통, 편두통, 치통, 산통, 월경통, 간질성 방광염, 말초 신경염, 점막염, 수술 통증, 스포츠 상해 통증, 외상, 암 통증, 섬유근육통, 췌장염, 장염, 연조직염통, 골절, 수술후 장폐색, 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환에 인한 통증, 크론씨병, 궤양성 대장염, 당뇨병, 화상, 일광화상, 독사 교상, 독거미 교상 또는 독곤충 자상으로 인한 통증 및 비독사 교상, 비독거미 교상 또는 비독곤충 자상으로 인한 통증으로 구성된 그룹으로부터 선택된 염증성 관련 통증 상태를 포함하고자 한다.
- <125> 본 발명의 방법의 범위는 또한 화학요법 신경병증, AIDS-관련 신경병증, 당뇨병 신경병증 및 대상포진후 신경통으로 구성된 그룹으로부터 선택된 신경병증성 관련 통증 상태를 포함하고자 한다.
- <126> 본 발명의 일예는 필요한 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 일형태의 용도를 포함한다.
- <127> 본 발명의 일예는 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 일형태 및 치료제를 포함하는 배합물 및/또는 요법을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- <128> 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물은 본 발명의 방법에서 유용한 CB2 작용제이고, 약 50  $\mu\text{M}$  내지 약 0.01 nM; 약 25  $\mu\text{M}$  내지 약 0.01 nM; 약 15  $\mu\text{M}$  내지 약 0.01 nM; 약 10  $\mu\text{M}$  내지 약 0.01 nM; 약 1  $\mu\text{M}$  내지 약 0.01 nM; 약 800 nM 내지 약 0.01 nM; 약 200 nM 내지 약 0.01 nM; 약 100 nM 내지 약 0.01 nM; 약 80 nM 내지 약 0.01 nM; 약 20 nM 내지 약 0.01 nM; 약 10 nM 내지 약 0.1 nM; 또는 약 0.1 nM의 CB2 작용제 결합 활성  $\text{IC}_{50}$  값을 갖는다.
- <129> 본원에서 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이고, CB 수용체 매개 증후군, 장애 또는 질환이 발생할 위험성이 있는 (또는 걸리기 쉬운) 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간일 수 있는 환

자를 말한다.

- <130> 용어 "투여"는 본 발명의 방법에 따라서 해석되어야 한다. 이러한 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물을 요법의 과정 동안 상이한 시기에 또는 배합 형태의 제품으로서 동시에 치료적으로 또는 예방적으로 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 상기 용어는 본원에 기술된 CB2 수용체 매개 통증을 구체적으로 기술된 화합물 또는 이의 프로드럭 또는 대사체로 치료, 개선 또는 예방하기 위한 수단을 포함하여야 하며, 이는 특정 본 발명의 화합물의 구체적인 기술 없이도 본 발명의 범위 내에 포함되는 것은 명백할 것이다.
- <131> 예방 투여는 통증을 치료, 개선, 예방하거나, 그렇지 않으면 이것의 진행을 지연시키기 위해 CB 수용체 매개 통증의 증후 특징의 발현 전에 행할 수 있다. 본 발명의 방법은 당업자에 의해 사용되는 모든 치료적 또는 예방적 치료 요법을 또한 포함하는 것으로 이해된다.
- <132> 용어 "유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의가 추구하고 있는 치료 중인 증후군, 장애 또는 질환의 증상을 경감하는 것을 포함하는 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의약적 반응을 나타내는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 본 발명에서 사용하기 위한 화합물의 유효량은 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 300 mg/kg/일이다.
- <133> 용어 "의약"은 카나비노이드 수용체 매개 증후군, 장애 또는 질환을 치료, 개선 또는 예방에 사용하기 위한 생성물을 말한다.
- <134> 용어 "배합물 및/또는 요법"은 하나 이상의 치료제와의 배합물에서 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 의미한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물 및 하나 이상의 치료제의 용량은 유효량을 달성하기 위하여 배합될 경우 조정된다.
- <135> 본 발명에서 배합물을 투여하는 경우에 있어서, 용어 "유효량"은 배합 효과가 원하는 생물학적 또는 의약적 반응을 유발하도록 함께 취한 약제의 배합량을 의미한다.
- <136> 당업자가 이해하는 바와 같이, 배합물을 포함하는 성분의 유효량을 별도로 최적화하고 배합하여 상승 효과를 달성함으로써, 배합물의 성분이 단독으로 사용되는 경우에서보다 병상을 더욱 감소시킨다.
- <137> 본 발명의 배합물 및/또는 요법의 투여에 있어서는, 본 발명의 화합물과 약물은 임의의 적절한 수단으로 동시에, 순차적으로, 교대로 또는 치료 과정시 동일하거나 상이한 시기에 단일 또는 분할 형태로 공동투여 될 수 있다.
- <138> 본 발명의 화합물과 약물 성분을 분리하여 투여하는 경우, 1일 당 주어지는 본 발명의 화합물의 투여량의 횟수는 예를 들면, 하나의 화합물의 활성이 더 오래 지속 되는 경우, 반드시 동일하지 않을 수 있고, 그 결과 종종 더 적은 양이 투여될 것이다.
- <139> 투여법의 적절한 예는 경구, 정맥 내 (iv), 근육 내 (im), 피하 (sc), 경피 및 국소 투여이다. 또한 화합물은 신경계로 직접 투여될 수 있는데, 뇌내, 심실내, 내실내, 척수강내, 뇌조내, 척추내 및/또는 두개내 또는 척추내 니들 및/또는 펌프 장치를 갖추거나 갖추지 않은 카테터를 통한 전달에 의한 척수주위 투여 경로를 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.
- <140> 투여되는 최적 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도 및 질병 상태의 진행 정도에 따라 달라질 것이다. 또한, 환자의 성별, 연령, 체중, 식이, 투여 시간 및 합병증을 포함하는 치료 중인 특정 환자 및 관련된 인자로 인해, 용량을 조절할 필요가 있을 것이다.
- <141> 본 발명은 본 발명의 화합물의 혼합물 및 임의의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 또는 의약의 투여를 포함한다.
- <142> *약제학적 조성물*
- <143> 용어 "조성물"은 특정량의 특정 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 특정량의 특정 성분의 배합물로부터 직접 또는 간접적으로 얻어지는 임의의 생성물을 말한다.
- <144> 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물 대신에 또는 이 외에도, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (Ia)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물의 프로드럭 또는 약제학적으로 활성인 대사체 또는 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물의 염을 포함할 수 있다.

- <145> "약제학적으로 허용되는 담체"는 본 발명의 조성물의 제제에 사용하기에 충분한 순도와 질을 갖고, 동물 또는 인간에게 적절하게 투여할 경우에 부작용, 알레르기 반응 또는 다른 유해 반응을 낳지 않는 분자적 실체 및 조성물을 의미한다.
- <146> 임상 용도 및 수의학적 용도는 동등하게 본 발명의 범위에 포함되므로, 약제학적으로 허용되는 제제는 임상 용도 또는 수의학적 용도를 위한 조성물 또는 의약 제제를 포함한다.
- <147> 조성물 또는 의약은 투여 방법에 따라 각종 다양한 투약 단위 형태로 투여될 수 있으며, 여기에서, 이러한 방법은 약제 관리 분야의 당업자에게 공지된 적절한 투약 형태를 사용하여, 경구, 실하, 비강내 (흡입 또는 코에 불어넣기), 경피, 직장내, 질내, 국소 (폐색상태 또는 폐색없이), 정맥내 (볼루스 또는 주입) 투여, 또는 주사 (복막내, 피하, 근육내, 종양내 또는 비경구) 등을 포함한다(제한 없음). 따라서, 용어 "투약 단위" 또는 "투약 형태"는 턱일적으로 정제, 환제, 캡슐, 용액, 시럽, 엘릭시르, 유제, 현탁제, 좌약, 분제, 과립 또는 멸균 용액, 유제 또는 현탁제 (앰플로부터 주입 또는 자기 주사기를 사용 또는 에어로졸, 분무 또는 점적제로서 사용)를 나타내는데 사용된다. 또한, 조성물은 주당 또는 월당 투여에 적합한 형태 (예를 들면, 근육 주사용 데포 제제를 제공하도록 적합화한 활성 화합물의 불용성 염 (데칸산염 등)으로서)로 제공될 수 있다.
- <148> 본 발명은 증상 경감을 요하는 대상에 이를 위하여 필요한 예방적 또는 치료적 유효량으로 존재하는 본 발명의 화합물의 조성물 또는 이의 프로드럭을 포함한다.
- <149> 본 발명의 화합물 또는 이의 프로드럭의 예방적 또는 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1 g의 범위일 수 있고, 대상에 대하여 선택되는 투여 방법 및 요법에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다.
- <150> 치료 대상 및 질환에 따라, 예방적 또는 치료적 유효량은 약 70 kg의 평균 체중을 갖는 사람에 대하여, 1일당 약 0.001 mg/kg 내지 약 300 mg/kg; 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg; 약 0.05 mg/kg 내지 약 100 mg/kg; 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 범위일 수 있다.
- <151> 최적의 예방적 또는 치료적 유효량 및 투여 방법 및 요법은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 치료될 특정 환자와 관련된 인자 (연령, 체중, 식이 및 투여 시간), 치료할 증상의 중증도, 사용되는 화합물 및 투약 단위, 투여 방식 및 제제 강도에 따라 달라질 것이다.
- <152> 투약 단위(들)는 1일 약 1회 내지 약 5회의 요법으로 치료적 또는 예방적 유효량을 달성하도록 투여될 수 있다. 바람직한 경우 투여용 투약 단위는 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 또는 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제이다.

**실시예**

- <153> 생물학적 실시예
- <154> 하기 실시예는 본 발명의 화합물이 이를 필요로 하는 대상에서 CB2 수용체 매개 통증을 치료, 개선 또는 예방하는데 유용한 것임을 설명한다.
- <155> 실시예 1
- <156> *염증성 통증의 카라기난 모델*
- <157> 설치류에서 카라기난 (Cg)의 족저 내 주사는 열 및 기계 자극 모두에 대하여 명백한 과민증을 생기게 한다. 카라기난의 효과는 투여 후 최대 2 내지 4 시간이다.
- <158> *절차*
- <159> 역전 열성 통각과민에 대한 시험 화합물의 효능을 평가하기 위하여, 수컷 스프래그-돌리 랫트에서 복사열 (RH) 발 자극기 상 베이스라인 반응 지연 시간을 카라기난-λ의 족저 내 주사(200 μL) (9마리 동물의 각 처리 그룹에 250-350 g) 전에 얻었다. 빠른 뒷발 움직임(뒷발을 핥거나 핥지 않음)인 회피 반응만을 기록하였다. 운동 또는 체중의 변화와 관련된 발 움직임은 회피 반응으로 간주하지 않았다.
- <160> 각 동물의 체중을 실험하는 날에 기록하였다. 각 동물을 가온한 (대략적으로 체온, 30℃) 유리 표면에 두고 약 10 내지 15분 동안 시험 챔버에 순응시켰다. 이어서 복사열 자극 (광빔)을 차례로 각 뒷발의 한쪽에 쫓점을 맞추고, 열 자극에 대한 초기(베이스라인) 반응 시간을 각 동물에 대하여 기록하였다. 10 내지 15초의 베이스라인 회피 지연 시간을 산출하는 자극 강도 (5 Amp로 설정된 복사열)를 사용하고 최대 20초의 컷오프를 주었다. 광 자극은, 발이 움직였을 경우나 컷오프 시간 한계에 도달할 경우에 광전자 계전기에 의해 자동적으로 차단되

었다.

<161> 하나의 처리 그룹(각 8마리)에 비히클 (멸균 식염수 중 5% DMSO 및 5% Tween-80)을 *i.p.* 주사하였다. 다른 처리 그룹(각 8마리)에 3, 10 또는 30 mg/kg의 화합물 7을 *i.p.* 주사하였다.

<162> 1 시간 후, 비히클이 투여된 동물에 대한 회피 지연 시간을 기록하였다. 평가 후, 급성 염증성 반응을 촉진하기 위하여, 모든 동물의 왼쪽 뒷발 족저하부 조직으로 1% 카라기난 (멸균 식염수 중 200 µL)을 피하 투여하였다. 3 시간 후, 열 자극에 대한 동물의 반응 시간을 측정하였다. 결과를 초 ± SEM으로 표 1에 나타내었다.

<163>

<164> 표 1

<165>

	베이스라인	비히클 투여 1 시간 후	Cg 투여 3 시간 후
비히클	13.14 ±0.85	12.43 ±1.50	7.21 ±1.87
3 mg/kg			8.44 ±1.88
10 mg/kg			7.87 ±1.01
30 mg/kg			6.05 ±0.83

<166> 카라기난 (Cg) 투여 3 시간 후, 비히클로 처리된 동물의 평균 지연 시간은 유의하게 감소하였고, 이는 열성 통각과민의 개선을 나타낸다.

<167>

실시에 2

<168> 급성 염증성 반응을 촉진하기 위하여, 왼쪽 뒷발의 하부 족저 조직으로 1% 카라기난 (멸균 식염수 중 200 µL)을 먼저 피하로 투여한 것을 제외하고 실시예 1의 실험을 반복하였다.

<169> 2 시간 반 후, 회피 지연 시간을 평가하였다 ('Cg-후'). 이어서 하나의 처리 그룹(각 7 마리)에 비히클 (멸균 식염수 중 5% DMSO 및 5% Tween-80)을 *i.p.* 주사하였다. 다른 하나의 그룹(각 8마리)에 3, 10 또는 30 mg/kg의 화합물 7을 *i.p.* 주사하였다. 시험 화합물 투여 30분 후 회피 지연 시간을 기록하였다. 결과를 초 ± SEM으로서 표 2에 나타내었다.

<170>

표 2

<171>

	베이스라인	Cg-후	Cg-후 0.5 시간
비히클	12.72 ±0.59	7.12 ±0.46	4.32 ±0.53
3 mg/kg	12.51 ±0.74	7.45 ±0.43	5.30 ±0.48
10 mg/kg	12.14 ±0.52	7.43 ±0.55	5.33 ±0.48
30 mg/kg	12.79 ±0.55	7.00 ±0.39	4.53 ±0.39

<172> 카라기난 (Cg) 투여 후, 비히클로 처리된 동물에서 평균 지연 시간은 유의하게 감소하였고, 이는 열성 과민증의 개선을 나타낸다.

<173>

실시에 3

<174>

핫 플레이트 통각 시험

<175> 약간의 수정(예를 들어, O'Callaghan and Holtzman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 192: 497-505, 1975)을 거친 Eddy와 Leimbach (J. Pharmacol. Exp. Ther. 107:385-393, 1953)에 의해 처음으로 기술된 핫 플레이트 시험이 연구 화합물의 진통제 효능을 확인하기 위하여 사용되었다. 이 연구에 사용된 핫 플레이트 무통증 계측기는 Columbus Instruments International (Columbus, OH)에서 구입하였다.

<176>

절차

<177> 수컷 CD-1 마우스 (30-35 g)의 체중을 측정하고, 나무칩이 깔린 플라스틱 박스에 두고, 시험하기 전에 순응시켰다. 각각의 마우스를 48°C로 가열된 표면에 두고 유리 실린더로 플레이트 상에서의 운동을 강제로 시켰다. 어느 한 쪽의 뒷발을 놓는 것과 흔들, 핏기 또는 접기(tucking) 사이의 시간 간격을 베이스라인 측정으로서 기록하였다. 동물을 반응 후 즉시 또는 조직 손상을 방지 하기 위하여 최대 40초 후 가열된 플레이트로부터 제거하

였다. 각 마우스를 한번만 시험하였다.

<178> 이어서 하나의 그룹(각 9마리)에 비히클 (멸균 식염수 중 5% DMSO 및 5% Tween-80)을 *i.p.* 주사하였다. 다른 처리 그룹(각 8마리)에 10 또는 30 mg/kg의 화합물 1을 *i.p.* 주사하였다. 시험 화합물 투여 30분 후, 각 동물을 최대 90초의 컷오프로 반응을 평가하였다.

<179> 비히클 또는 시험 화합물로 처리된 동물에 대한 반응 시간을 각 동물에 상응하는 각각의 베이스라인 반응 시간에 대해 비교하였다. 최대 효과 퍼센트(MPE %)는 후처리 반응 시간에서 베이스라인 반응 시간을 빼고 그 결과를 컷오프 시간에서 뺀 상이한 베이스라인 반응 시간차로 나누어 얻었다. 결과를 MPE ± SEM %로서 표 3에 나타내었다.

<180>

<181>

표 3

<182>

	MPE % (비히클)	MPE %
10 mg/kg	15.51 ± 15.06	20.58 ± 9.27
30 mg/kg	6.32 ± 13.06	4.25 ± 10.65

<183>

실시예 4

<184>

내장 통각과민 모델

<185> 이 프로토콜은 랫트에서 내장 통각과민을 치료하는데 있어서 시험 화합물의 효능 및 유효성을 평가하기 위하여 바로스타트(barostat)-조절, 등압 결장 팽창 (CRD)을 사용한다.

<186>

절차

<187> 12 시간/12 시간 명/암 사이클을 갖고 온도 및 습도가 조절되는 방에서 케이지 당 2 내지 4 마리의 랫트(수컷 스프래그 돌리(275 내지 350 g; CD(SD); Charles River Labs)를 음식 및 물에 자유롭게 접근시키면서 가두었다.

<188> 격리로부터 풀어놓은지 하루 후, 동물을 플렉시 유리 장치 (G-3, 랫트 ECU; Braintree Scientific; Braintree MA)에서 점차적으로 길어지는(30분 및 4 시간 후에 45 분) 기간의 단순 속박에 순응시켰다. 동물을 그들의 홈 케이지로 하룻밤 돌려보냈다. 다음날 아침에 60분 동안 속박 장치에서 순응시켰다. 4 시간 후, 동물을 70% CO<sub>2</sub>:30% O<sub>2</sub>로 가볍게 마취시켰다. 이어서, K-Y 젤리로 윤활시킨 매우 유연한 4 cm 길이의 폴리에틸렌 밸룬을 항문을 통해 직장 및 대장으로 삽입하였다. 밸룬을 애보랄 끝(aboral end)이 항문으로부터 1 cm가 되도록 위치시키고 꼬리 기부에 밸룬 카테터를 테이핑하여 자리를 고정하였다. 카테터를 밸룬 팽창 및 생성된 결장 확대를 조절하는 컴퓨터화된 바로스타트에 연결하였다. 결장내 압력을 나타내는 밸룬 압력을 연속적으로 기록하였다.

<189> 의식있는 동물에서 CRD는 앞 복벽근의 수축으로 구성된 내장운동 반사 반응을 유도한다(참조:Ness TJ and Gebhart GF, Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat, Brain Res., (1988), 450: 153-169). 이러한 근육의 수축은 복강내 압력을 증가시킨 다음 이어서 결장내 압력을 증가시킨다. CRD를 전달하기 위하여 사용한 동일한 밸룬을 통하여 결장내 압력의 변화를 변환시켰다. 압력계로 측정된 종말점이 최근에 랫트의 앞 복벽근 으로부터 기록된 근전도학 반응을 모방하기 위하여 보고되었다(참조: Tammperre A, Brusberg M, Axenborg J, Hirsch I, Larsson H and Lindstrom E, Evaluation of pseudo-affective responses to noxious Colorectal distension in rats by manometric recordings, Pain, (2005), 116: 220-226)

<190> 4분 간격으로 2개 시리즈의 20초 램프 (15, 30, 45, 60, 75 mmHg) 팽창을 전달하고 하기와 같이 압력계 반응을 기록하여 자극-반응 데이터를 얻었다: 결장내 압력 신호를 디지털 1 Hz 고역 필터를 통하여 통과시키고, 정류시키고 초기 15 초(밸룬 팽창 15초 직전)의 CRD 적분을 베이스라인 밸룬에 적용을 하였다; 각 팽창 압력에서의 반응을 평균내어 각 동물에 대한 컨트롤 자극/반응 곡선을 얻었다. 이어서 결장 밸룬을 제거하고 동물을 그들의 홈 케이지로 돌려보냈다.

<191> 다음날 아침, 하나의 처리 그룹(4마리)에 10 mg/kg의 화합물 7 (멸균 식염수 중 5% DMSO 및 5% Tween-80에 용해시킴)을 *i.p.* 주사하였다.

<192> 1 시간 후, 30% 에탄올 중 2.5% (w/v) 자이모산 A (사카로미세스 세레비시아(*Saccharomyces cerevisiae*) 유래; Sigma Chemical Co., St. Louis) 1.5 mL 볼루스를 결장내 주입하여 모든 처리 그룹에서 급성 대장염을 유도하였다. 전날과 같이 4 시간 후, 동물을 가볍게 마취시키고, 결장 밸룬을 팽창조절되도록 삽입하였다. 실험의 대조상에 대하여 기술한 바와 같이, 동일한 CRD 자극을 적용하고 압력계 반응을 기록하고 분석하였다.

<193> 이어서, 하나의 처리 그룹(4 동물)의 동물에 1 mg/kg의 모르핀을 피하 (s.c.) 투여하였다. 진통 반응을 비교하기 위하여, 다른 처리 그룹(9 동물)의 동물에 대장염 개시 후 4 시간 및 CRD 30분 전에 3 mg/kg의 모르핀을 s.c. 투여하였다. 비히클 처리 그룹 (6 동물)에서 동물이 자이모산 투여후 통각과민 반응을 나타내지 않는 실험으로부터의 데이터는 배제하였다. 데이터는 초기 (대조군) 압력계 반응의 퍼센트로서 표 4에 나타내었으며, 각 동물이 그 자신의 대조군으로서 제공된다.

<194>

표 4

<195>

mmHg	비히클 처리 그룹 (n=6)	3 mpk 모르핀 처리 그룹 (n=9)	화합물 7 처리 그룹 (n=4)	화합물 7 / 1 mpk 모르핀 처리 그룹 (n=4)
15	135.5 ±39.72	96.34 ±12.53	245.7 ±87.76	124.1 ±24.83
30	277.0 ±76.31	69.96 ±11.21	527.2 ±196.8	164.5 ±89.14
45	383.8 ±104.9	61.69 ±8.72	301.3 ±104.2	141.7 ±32.83
60	236.6 ±53.28	56.33 ±8.23	243.7 ±66.53	133.6 ±24.98
75	166.0 ±32.01	63.18 ±9.19	230.9 ±51.95	171.5 ±29.46

<196> 본 발명의 상기 상세한 설명 및 이의 다양한 실시예들은 특정 측면을 강조한 것으로 이해되어야 한다. 수많은 다른 등가물들이 구체적으로 상세히 설명되거나 논의되지 않았음에도, 본 발명 또는 하기 청구 범위의 개념 및 범위에 속할 수 있고, 포함하고자 한다.