(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014 년 10 월 30 일 (30.10.2014)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2014/175713 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 307/40 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2014/003733

(22) 국제출원일: 2014 년 4 월 25 일 (25.04.2014)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2013-0046117 2013 년 4 월 25 일 (25.04.2013) KR

(71) 출원인: **(주) 프론트바이오 (FRONTBIO CO. LTD.)** [KR/KR]; 200-702 강원도 춘천시 한림대학길 1 율곡관 7607 호, Gangwon-do (KR). **한림대학교 산학협력단 (INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, HALLYM UNIVERSITY)** [KR/KR]; 200-702 강원도 춘천시 한림대학길 1 한림대학교, Gangwon-do (KR). **(주) 와이디생명과학 (YD LIFE SCIENCE CO., LTD)** [KR/KR]; 139-743 서울시 노원구 공릉로 232 서울산업대학교 내 서울테크노파크 416 호, Seoul (KR).

(72) 발명자: **서홍원 (SEO, Hong Won)**; 200-763 강원도 춘천시 칠전동 대우아파트 207 동 1403 호, Gangwon-do (KR). **임순성 (IM, Soon Sung)**; 200-702 강원도 춘천시 후평동 포스코 더샵 아파트 105-302, Gangwon-do (KR). **박수현 (PARK, Soo-Hyun)**; 200-729 강원도 춘천시 모수물길 60 현대아파트 102-602, Gangwon-do (KR).

(74) 대리인: **특허법인 정안 (HONESTY & JR PARTNERS INTELLECTUAL PROPERTY LAW GROUP)**; 135-833 서울시 강남구 선릉로 615 5 층, Seoul (KR).

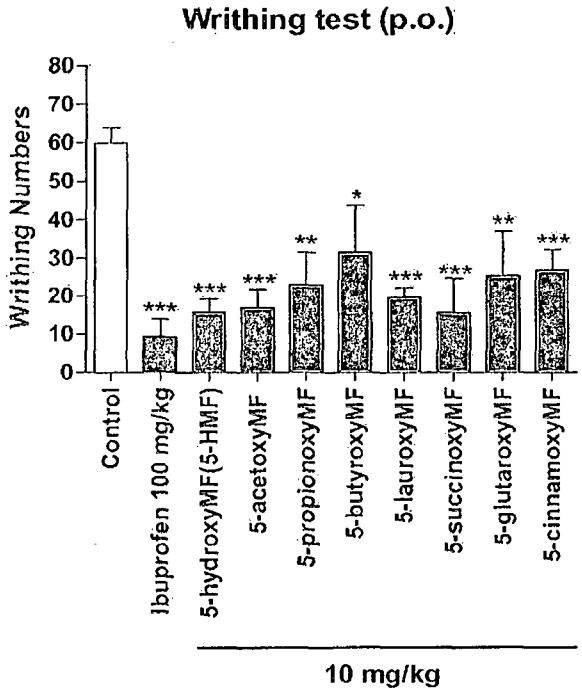
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: 5-MEMBERED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭 : 5 원 헤테로사이클릭 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

【도 1】



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a 5-membered heterocyclic compound, having an analgesic effect, and a derivative thereof. More particularly, the present invention relates to a preparation method for a 5-membered heterocyclic compound having fewer side effects and having analgesic effects on a broad range of pain including neuropathic pain, and a pharmaceutical composition comprising same.

(57) 요약서: 본 발명은 진통 효과를 갖는 5 원 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 부작용이 적고 신경병증성 통증을 포함하여 광범위하게 진통 효과가 있는 5 원 헤테로사이클릭 화합물의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

WO 2014/175713 A1

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

【명세서】

【발명의 명칭】

5원 헤테로사이클릭 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

【기술분야】

본 발명은 진통 효과를 갖는 5 원 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 부작용이 적고 신경병증성 통증을 포함하여 광범위하게 진통 효과가 있는, 5 원 헤테로사이클릭 화합물의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

【배경기술】

현재, 진통제로는 아스피린이나 타이레놀 등의 소염진통제가 주류를 이루며, 심한 통증의 경우에는 모르핀 계열 약물들이 대부분 사용되고 있다. 최근에 개발되는 신규의 통증 억제제로서는, 뿌리는 마약성 진통제로서 개발된 통증 치료제 전문 개발사 자벨린 파마슈티컬스(Javelin Pharmaceuticals)의 비강내 모르핀 분무제 "릴로민(Rylomine)"이 후기 2상 임상에서 중등도에서 중증 수술후 통증의 치료에 정맥주사 모르핀과 대등한 진통효과를 나타내는 것이 확인되었으며, 중국에서는 상하이 싱롱 바이오테크 제약회사에서 위와 장(腸), 유방, 폐, 신장과 관련된 암으로 인한 통증에 효능이 있는 신약 "아킬레스"가 개발된 바 있다. 또한, 바다 달팽이 독에서 추출한 성분의 새로운 진통제 "프라이얼트(Prialt)"가 아일랜드 제약회사인 이랜(Elan)에 의해 개발되어 영국에서 최초로 시판된 바 있다.

국내에서는 비마약성 진통제로서 개발된 캡사이신 길항물질에 대해 2004년 2월에 독일의 다국적 제약업체인 슈바르쯔 파마사와 공동연구 및 라이선스 계약을 체결한 사례가 있다.

만성 악성 종양성 통증은 물론 사회가 고령화됨에 따라 퇴행성 관절염, 요통 관련 질환 환자는 매년 증가 추세에 있으나 모르핀과 같은 기존의 아편제제는 일반인에게 마약작용으로 인하여 사용에 제한이 있고, 통증 자체가 질병으로 여겨지며 이에 대한 관심이 어느 때보다 높아지고 있어 통증완화제의 수요는 향후 훨씬 증가할 것으로 예상되며 기존의 진통제에 반응하지 않는 통증에 대한 진통제 개발이 크게 요구되는 시점이다.

또한, 기존의 마약성 및 비마약성 진통제들에 반응하지 않는 통증환자가 많이 보고되고 있을 뿐만 아니라 진통효과가 상대적으로 큰 것으로 알려진 기존의 아편 유사 제제가 이의 마약성 및 심각한 부작용의 문제로 인해 사용에 제한을 두는 실정이므로 이러한 마약성 및 부작용이 없는 새로운 진통억제 효능이 있는 천연자원을 개발하고자 한다.현재까지 진통제로는 아세트아미노펜, 아스피린 등이 사용되어 왔으나, 이들은 성인에게 1일 약 1g 내지 4g의 고용량으로 투여되어야 하고 이로 인해 위장장애, 알레르기, 간독성 등의 부작용이 있다. 이에, 저용량으로도 진통 효과가 우수하고 부작용이 없는 새로운 진통제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

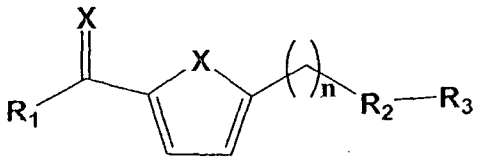
【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 하나의 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물

또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 O, S, 또는 NH이며,

R^1은 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

R^2는 O, NH, -C(O)-O-, 또는 -O-C(O)-이며,

R^3는 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_{10} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

n은 0 내지 3의 정수이며,

여기서, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알킬; C_2-C_6 알켄일; 고리를 구성하는 탄소가 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자로 치환됨을 특징으로 하는 C_5-C_{12} 헤테로아릴; C_1-C_6 알킬설폰일; C_6-C_{12} 아릴설폰일; C_1-C_6 알킬싸이오; 머캅토; -OH; C_1-C_6 알콕시; C_1-C_6 할로알콕시; $-NO_2$; 할로; -COOH; -CHO; -CN; -C_1-C_6 알킬카보닐; -C_1-C_6 알킬옥시카보닐; $-NH_2$; $-CONH_2$; 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬아미노; 및 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬카밤오일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는

약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 심각한 통증을 수반하는 환자의 증상을 치료하거나 또는 통증을 경감시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 치료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 마취 용도를 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 포함한다.

【기술적 해결방법】

이하, 본 발명의 특정 실시양태를 참조하여 상세하게 기술될 것이고, 그 예는 첨부되는 구조식 및 화학식으로 예시된다. 본 발명은 열거된 실시양태와 함께 기재될 것이고, 이는 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 합성에 사용된 시약 등을 인식할 것이고, 이는 본 발명의 실시에 사용될 수 있다.

정의

본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알킬 라디칼은 독립적으로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 알킬 라디칼은 1 내지 18개(C_1-C_{18})의 탄소 원자를 갖는다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4 또는 C_1-C_3의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알킬기의 예로는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, 2-펜틸(-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸(-CH(CH_2CH_3)$_2$), 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸, 3,3-다이메틸-2-부틸, 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 불포화 위치, 즉 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알케닐 라디칼은 독립적으로, 본원에 정의된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 하나의 예에서, 알케닐 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자(C_2-C_{18})를 갖는다. 다른 예에서, 알케닐 라디칼은 C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6 또는 C_2-C_3의 탄소 원자를 가질 수 있다. 이들의 예로는, 비제한적으로, 에텐일 또는 비닐, 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일, 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2-메틸부타-1,3-다이엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-다이엔일을 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은 비방향족, 포화 또는 부분적으로 불포화 탄화수소 고리기를 지칭하며, 상기 사이클로알킬기는 임의적으로 본원에

기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 상기 사이클로알킬기는 3 내지 12개의 탄소 원자 (C_3-C_{12})를 갖는다. 다른 예에서, 사이클로알킬은 C_3-C_8, C_3-C_{10} 또는 C_5-C_{10}의 탄소 원자를 가질 수 있다. 다른 예에서, 모노사이클로서 사이클로알킬기는 C_3-C_4, C_3-C_6 또는 C_5-C_6의 탄소 원자를 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 바이사이클로서 사이클로알킬기는 C_7-C_{12}의 탄소 원자를 가질 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로논일, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함한다. 7 내지 12개의 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 사이클로알킬은, 비제한적으로 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계를 포함할 수 있다. 예시적으로 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬은 비제한적으로 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "아릴"은 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된 사이클릭 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 하나의 예에서, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소 원자(C_6-C_{20})를 갖는다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C_6-C_9의 탄소 원자를 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C_6 아릴기이다. 아릴은 융합된 비방향족 또는 부분 포화 고리를 포함하는 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 기를 포함할 수 있다. 예시적 아릴기는 비제한적으로 페닐, 나프탈렌일, 안트라센일, 인덴일, 인단일, 1,2-다이하이드로나프탈렌일 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸을 포함한다. 하나의 예에서, 아릴은 페닐을 포함한다. 치환된 페닐 또는 치환된 아릴은 본원에 명시된 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개, 예컨대 1 내지 2, 1 내지 3 또는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐기 또는 아릴기를 의미한다. 하나의 예에서, 아릴 상에 임의적인 치환기는 할로겐 (F, Cl, Br, I), 하이드록시, 보호된 하이드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예컨대, C_1-C_6 알킬), 알콕시(예컨대, C_1-C_6 알콕시), 벤질옥시, 카복시, 보호된 카복시, 카복시메틸, 보호된 카복시메틸, 하이드록시메틸, 보호된 하이드록시메틸, 아미노메틸, 보호된 아미노메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬설폰일아미노, 알킬설폰일아미노알킬, 아릴설폰일아미노, 아릴설폰일아미노알킬, 헤테로사이클릴설폰일아미노, 헤테로사이클릴설폰일아미노알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 특정된 다른 기로부터 선택된다. 이러한 치환기에 하나 이상의 메틴(CH) 및/또는 메틸렌(CH_2)기는 차례로 상기에 도시된 바와 같은 유사한 기로 치환될 수 있다. 또한, 융합된 아릴 고리는 알킬기가 치환된 동일한 방식으로 임의의, 예컨대 1, 2 또는 3개의 본원에 특정된 치환기로 치환될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, (i) 포화 또는 부분적으로 불포화 사이클릭 기(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐)("헤테로사이클로알킬"), 또는 (ii) 방향족 사이클릭 기("헤테로아릴")를 지칭하며, 각각의 경우, 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다.

헤테로사이클릴 기는 임의적으로 하기에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 1 내지 9개의 탄소 고리 원(C_1-C_9)을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로 원자이다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 C_1-C_5, C_3-C_5 또는 C_4-C_5의 탄소 원자를 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로 원자이다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 10원 고리, 3 내지 7원 고리 또는 3 내지 6원 고리를 포함한다. 다른 예에서, 헤테로 사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 바이- 또는 폴리-사이클릭, 스피로 또는 브릿지된 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-원 고리계를 포함한다. 바이사이클계의 예는, 비제한적으로 [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] 또는 [6,6]계를 포함한다. 브릿지된 고리계의 예는, 비제한적으로 [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] 및 [4.1.0] 정렬을 포함하고, N, O, S 및 P로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 스피로기를 포함한다. 헤테로사이클릴기는 탄소-연결된 또는 헤테로 원자-연결된 기일 수 있다. "헤테로사이클릴"은 사이클로알킬 기에 융합된 헤테로사이클릴 기를 포함한다.

용어 "헤테로아릴"은 방향족 카보사이클릭 라디칼을 지칭하며, 이때 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자이며, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴기는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 9개의 탄소 고리 원자(C_1-C_9)를 함유한다. 다른 예에서, 헤테로아릴 기는 C_1-C_5, C_3-C_5 또는 C_4-C_5의 탄소 원자를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 예시적 헤테로아릴 기는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5 내지 10원 고리, 5 내지 6원 고리 또는 모노사이클릭 방향족 5-, 6- 및 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 예시적 헤테로아릴 기는 10개 이하의 탄소 원자 또는 또 다른 실시예에서 9개의 탄소 원자의 고리계를 포함하며, 이때 하나 이상의 방향족 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 아릴, 사이클로알킬 또는 다른 헤테로사이클일 기로 융합된 헤테로아릴 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피리딘일, 이미다졸일, 이미다조피리딘일, 피리미딘일, 피라졸일, 트라이아졸일, 피라진일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 시놀린일, 인다졸일, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트라이아진일, 이소인돌일, 프테리딘일, 푸린일, 옥사다이아졸일, 트라이아졸일, 티아다이아졸일, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오페닐, 벤조티아졸일, 벤족사졸일, 퀴나졸린일, 퀸옥살린일, 나프티리딘일, 피롤로피리미딘일, 피라졸로피리미딘일 및 푸로피리딘일을 포함할 수 있다.

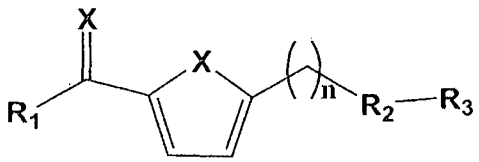
본 명세서에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염을 일컫는다. 예시 염은 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 락트산염, 살리실산염, 시트르산염, 타르트르산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중타르트르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 파모산염(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프톨산염))을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세트산염 이온, 숙신산염 이온 또는 다른 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모(parent) 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 나아가 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 다중 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다중반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 전하를 띤 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

용어 "본 발명의 화합물"은, 달리 언급되지 않으면 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 전구 약물 및 염(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다. 달리 언급되지 않으면, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예컨대, 하나 이상의 수소 원자가 이중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 또는 하나 이상의 탄소 원자가 ^{13}C- 또는 ^{14}C- 탄소 원자로 대체되는 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

하나의 실시양태에서, 만성 악성 종양, 퇴행성 관절염, 요통 관련 질환 등을 앓는 환자의 통증을 치료하거나 경감시키는데 유용한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적 조성물이 제공된다.

본 발명의 하나의 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 O, S, 또는 NH이며,

R^1은 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알캔일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소

고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

R^2는 O, NH, -C(O)-O-, 또는 -O-C(O)-이며,

R^3는 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_{10} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

n은 0 내지 3의 정수이며,

여기서, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알킬; C_2-C_6 알켄일; 고리를 구성하는 탄소가 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자로 치환됨을 특징으로 하는 C_5-C_{12} 헤테로아릴; C_1-C_6 알킬설폰일; C_6-C_{12} 아릴설폰일; C_1-C_6 알킬싸이오; 머캅토; -OH; C_1-C_6 알콕시; C_1-C_6 할로알콕시; $-NO_2$; 할로; -COOH; -CHO; -CN; -C_1-C_6 알킬카보닐; -C_1-C_6 알킬옥시카보닐; $-NH_2$; $-CONH_2$; 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬아미노; 및 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬카밤오일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.

본 발명의 바람직한 구체예에서, X는 O이다.

본 발명의 바람직한 구체예에서 R^1은 H이다.

본 발명의 바람직한 구체예에서 n은 0 또는 1이다.

본 발명의 바람직한 구체예에서 R^3는 선형의 C_1-C_{10} 알킬이다. 또한, 상기 알킬은 -COOH로 치환될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구체예에서 R^2는 선형의 C_2-C_6 알켄일이다. 또한, 상기 알켄일은 페닐 또는 아릴로 치환될 수 있다.

또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

5-아세톡시MF (5-아세톡시메틸퍼푸랄);

5-프로피오녹시MF;

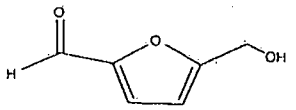
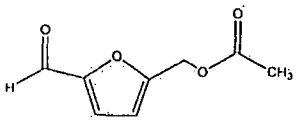
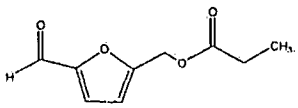
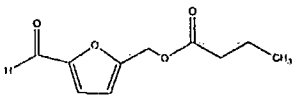
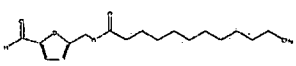
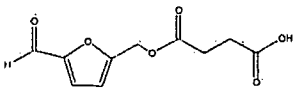
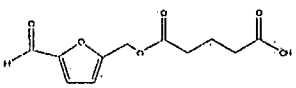
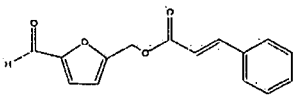
5-부티록시MF;

5-라우록시MF;

5-석시녹시MF (FY-304);

5-글루타록시MF; 및

5-신나목시MF.

화합물구조	화합물이름	화합물이름(한글)
	5-hydroxymethylfurfural (5-HMF)	5-하이드록시메틸퓨퓨랄
	5-acetoxyMF	5-아세톡시메틸퓨퓨랄
	5-propionoxyMF	5-프로피오녹시메틸퓨퓨랄
	5-butyroxyMF	5-부티록시메틸퓨퓨랄
	5-lauroxyMF	5-라우록시메틸퓨퓨랄
	5-succinoxyMF	5-석시노시메틸퓨퓨랄
	5-glutaroxyMF	5-글루타록시메틸퓨퓨랄
	5-cinnamoxyMF	5-신나목시메틸퓨퓨랄

본 발명의 화학식 I의 화합물은 비키랄 또는 키랄 중심을 함유하므로, 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 비제한적으로 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하는 화학식 I의 화합물의 모든 입체 이성질체가 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예컨대, 화학식 I의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다뿐만 아니라 이들의 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐 아니라 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재하고, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 심각한 통증을 수반하는 환자의 증상을 치료하거나 또는 통증을 경감시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 치료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 마취 용도를 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 포함한다. 보다 구체적으로 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조방법은 5-하이드록시MF를 출발물질로 하여 리파아제를 이용한 효소적 합성을 통해 화학식 I의 화합물을 합성하는 효소적 합성방법과 5-하이드록시MF를 출발물질로 하여 강염기를 사용하여 하이드록시기의 수소원자를 제거하고 석신산 무수물 등과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 합성하는 화학적 합성방법으로 크게 나뉘며 후술하는 바와 같이 본원에서는 상기 반응들을 모두 사용하였다.

본 발명의 한 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 효소적 제조방법을 포함한다. 상기 방법은, 5-하이드록시MF를 출발물질로 하여 지방족 이가산 및 리파아제를 함께 반응시키는 단계를 포함한다. 여기서, 지방족 이가산은 -COOH를 2개 이상 포함하는 지방족 화합물을 의미하며, 구체적으로 포름산, 부티르산, 프로피온산, 글루타르산, 석신산, 또는 라우르산 등으로부터 선택될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 화학적 제조방법을 포함한다. 상기 방법은, 5-하이드록시MF를 출발물질로 하여 소듐하이드라이드와 같은 강염기로 하이드록시기의 수소원자를 제거하는 단계; 및 상기 용매에 산 무수물 또는 산 염화물 등을 첨가하여 치환반응을 일으키는 단계를 포함한다. 여기서, 산 무수물은 옥살산 무수물, 말레산 무수물, 또는 석신산 무수물 등이 될 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

또한, 본 발명의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염은 문헌 (5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications; Andreia A. Rosatella, Svilen P. Simeonov, Raquel F. M. Frade and Carlos A. M. Afonso, Green Chem., 2011, 13, 754) 또는 문헌 (Synthesis, chemistry and applications of 5-hydroxymethylfurfural and its derivatives, Jaroslaw Lewkowski, ARKIVOC 2001 (i) 17-54)에 개시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

본원의 약제학적 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는, 예를 들면 정제, 환제, 경질 연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에

희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 치료해야 하는 증상에 적합한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적당한 경로로는 경구, 비경구(예컨대, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 비측, 국부(예컨대, 협측 및 설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내 투여를 포함한다. 국소 통증 치료에서, 화합물은 병변내 투여로 투여할 수 있으며, 예컨대 관류 또는 이식 전에 억제제와 이식편을 접촉시켜 투여할 수 있다. 바람직한 경로는 수혜자의 증상 등에 따라 달라질 수 있음을 알 수 있을 것이다.

하나의 예에서, 복용량 당 비경구적으로 투여되는 본 발명의 화합물의 약학적 유효량은, 1일당 환자의 체중의 약 0.01-100 mg/kg, 다르게는 약 0.1 내지 20 mg/kg의 범위일 것이며, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다.

또 다른 실시양태에서, 경구 단위 제형, 예컨대 정제 및 캡슐에는 바람직하게는 약 5 내지 약 100 mg의 본 발명의 화합물이 함유된다. 환자에 투여하는 투여량은 화학식 I의 화합물 약 5mg 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다. 일반적인 투여량은 화학식 I의 화합물 약 5mg 내지 약 300mg일 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 비롯한 약동학 및 약력학적 성질에 따라 1일 1회(QID), 1일 2회(BID), 또는 더 자주 투여할 수 있다. 또한, 독성 인자는 투약량 및 투여 섭생에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 경구 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 시간 기간 동안 매일 또는 더 드물게 투여될 수도 있다. 섭생은 다양한 치료 사이클로 반복될 수 있다.

특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법 및 배설 그리고 약제 혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.

【유리한 효과】

본 발명은 부작용이 적고 비마약성 진통제로서 우수한 진통 효과가 있는 5원 헤테로사이클릭 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 우수한 진통 효과가 있는 5원 헤테로사이클릭 유도체의 제조방법을 제공한다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (writhing test)이다.

도 2는 5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (포르말린 시험)이다.

도 3은 5-석시녹시MF 유도체의 농도별 경구 투여 실험결과 (포르말린 시험)이다.

도 4는 생쥐에 빈크리스틴을 일주일에 2회씩 6주간 복강투여를 통해 신경병증을 유발하고, 신경병증의 유도 정도를 tail-flick test를 통해 확인한 것이다.

도 5 및 도 6은 도 4에 도시한 빈크리스틴으로 유도한 신경병증성 통증 모델에서 5-석시녹시MF 유도체의 진통효과를 농도 별, 시간 별로 도시한 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

이하 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀 더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

5원 헤테로사이클릭 유도체의 합성

1) 시약

유도체 합성에 사용된 5-하이드록시MF와 Novozyme 435 (lipase acrylic resin from *Candida Antrcita*), 부티르산, 프로피온산, 글루타르산, 석신산, 라우르산 및 기타 용매 등은 시그마-알드리치사로부터 구입하여 사용하였다.

2) 녹는점 (MP) 및 FT-IR 측정

합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 MP는 Melting Point tester (b-540, Buchi)를 사용하였고, FT-IR 분석은 Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR-4100, Jasco)를 사용하여, 3000~500 cm^{-1}의 분석범위에서 측정하였다.

3) Electron impact/mass spectrometer (EI-MS) 및 NMR (^{1}H, ^{13}C)

합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 Electron impact/mass spectrometer (EI/MS)는 이온화 에너지 70 eV, 이온 소스 온도 280 ℃, 트랩 전류 300 μA, 스캔 범위 50~550 m/z의 조건하에 측정하였으며 ^{1}H-NMR 및 ^{13}C-NMR spectra는 DPX-400과 AVANCE-600 (Brucker)를 이용하여 측정하였다.

실시예 1: 5원 헤테로사이클릭 유도체의 효소적 합성

5원 헤테로사이클릭 유도체 합성에 사용된 화합물 (포름산, 부티르산, 프로피온산, 글루타르산, 석신산, 또는 라우르산으로부터 선택됨)의 합성조건은 표 1과 같다. 유리 바이알에 5-HMF (2.4 mmol, 3 g), 2,2,4-트리메틸펜탄 (이소옥탄) 0.1 L, 리파아제 2.8 g, 분자체(molecular sieves) 5 g과 포름산, 부티르산, 프로피온산, 글루타르산, 석신산, 또는 라우르산으로부터 선택된 화합물을 5-HMF 대비 2-5배의 몰농도로 넣은 후 진탕 배양기에서 200 rpm, 60 ℃으로 2시간 동안 반응시킨 후 얇은 막 크로마토그래피 (TLC)를 이용하여 5원 헤테로사이클릭 유도체 합성을 확인하였다. TLC 용 전개용매는 헥산/에틸 아세테이트 (1:0.5, v/v)를 사용하였다.

표 1. 효소적 합성의 조건

HMF (-OH, mmol)	화합물 (-COOH, mmol)	용매[1] (L)	리파아제[2] (g)	M.S[3] (g)
23.8	아세트산 무수물, 119	0.1	2.8	5.0
23.8	프로피온산 무수물, 47.6	0.1	2.8	5.0
23.8	부티르산 무수물, 47.6	0.1	2.8	5.0
8.0	글루타르산 무수물, 15.8	0.033	1.65	1.65
8.0	석신산 무수물, 15.8	0.033	1.65	1.65
1.8	라우르산, 8.98	0.005	0.14	0.25
8.0	비닐 신나메이트, 8.0	0.033	1.65	1.65

[1] Solvent : 2,2,4-trimethylpentane (Isooctane)
[2] Lipase : Novozyme 435 (lipase acrylic resin from *Candida Antrcita*)
[3] M.S : Molecular Sieves

실시예 2: 5원 헤테로사이클릭 유도체의 화학적 합성

2-1. 5-HMF와 무수 THF (5-HMF : THF, 1 g : 10 mL)를 Two-neck 둥근 바닥 플라스크에 넣고 자석 교반 막대와 함께 아이스 배스 (0℃)에서 N_2 가스로 충진함과 동시에 교반을 실시하였으며,. N_2 가스 충진 완료 후 마개를 열고 N_2 가스를 계속 불어넣으면서 소듐 하이드라이드 (NaH, 6.25 mmol)를 첨가하였다. 첨가 완료 후 N_2 가스 풍선을 달아주었으며, 20~30분 정도 교반을 실시하고, 석신산 무수물 (10.4 mmol)을 넣어주고 24 시간 동안 실온에서 교반하여 반응을 진행하였다. 반응 종결 후 THF 용매를 제거하고, 메틸렌 클로라이드 (MC)와 H_2O를 이용하여 물질을 분획하고 MC 층을 H_2O로 2~3회 세척하였다. MC 층의 잔여 H_2O를 Na_2SO_4로 제거하고 농축하여 최종 유도체를 얻었다.

표 2. 합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 분석자료

Names	Formular	M.W	^{1}H NMR	^{13}C NMR	MS	IR	mp	Cystals
5-아세톡시메틸피퓨랄	$C_8O_4H_8$	168	δ 9.576 (S, 1H), 7.504 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.789 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.131 (S, 2H), 2.077 (S, 3H)	178.3, 169.7, 155.2, 152.2, 123.6, 112.9, 57.4, 20.4	168 $[M]^+$	1742, 1678, 1271, 1223, 1023	—	Yellow liquid
5-프로피오녹시메틸피퓨랄	$C_9O_4H_{10}$	182	δ 9.563 (S, 1H), 7.368 (d, J=3.61 Hz, 1H), 6.681 (d, J=3.43 Hz, 1H), 5.035 (S, 2H), 2.355 (Q, J=7.58 Hz, 2H), 1.097 (t, =7.60 Hz, 3H)	175.9, 153.49, 151.66, 112.35, 110.8, 99.5, 59.3, 28.5, 9.7	181 $[M-H]^-$	1738, 1680, 1166, 1020	—	Yellow liquid
5-부티록시메틸피퓨란	$C_{10}O_4H_{12}$	196	δ 9.468 (S, 1H), 7.272 (d, J=3.56 Hz, 1H), 6.585 (d, J=3.67 Hz, 1H), 4.942 (S, 2H), 2.200 (t, J=7.30 Hz, 2H), 1.522 (Sextet, 3H), 0.820 (t, J=7.48 Hz, 2H)	173.7, 152.0, 150.2, 110.9, 109.42, 98.1, 57.8, 35.7, 18.4, 12.8	195 $[M-H]^-$	1737, 1679, 1190, 1163, 1022	—	Yellow liquid
5-라우록시메틸피퓨랄	$C_{18}O_4H_{28}$	308	δ 9.566 (S, 1H), 7.365 (d, J=3.55 Hz, 1H), 6.678 (d, J=3.61 Hz, 1H), 5.152 (S, 2H), 2.264 (t, J=7.39 Hz, 2H), 1.587 (t, J=7.20 Hz, 2H), 1.286 (S, 14H), 0.890 (S, 3H)	178.1, 175.3, 154.3, 151.68, 112.4, 110.8, 59.2, 35.4, 33.5 , 31.2, 31.0, 30.9, 26.5, 24.2, 14.8	290 $[M-OH_3]^-$	1725, 1697, 945	41.1 ~ 42.0	Yellow powder
5-섹시노시메틸피퓨랄	$C_{16}O_6H_{10}$	226	δ 9.563 (S, 1H), 7.365 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.691 (d, J=3.53 Hz, 1H), 5.173 (S, 2H), 4.880 (Br, S, 1H), 2.617 (m, 4H)	180.0, 176.5, 173.9, 157.8, 154.7, 124.3, 113.9, 59.4, 30.2, 29.8	227 $[M+H]^+$	1729, 1690, 1234, 1204, 939	76.5 ~ 77.6	white powder
5-그루타록시메틸피퓨랄	$C_{11}O_6H_{12}$	240	δ 9.562 (S, 1H), 7.368 (d, J=3.56 Hz, 1H), 6.689 (d, J=3.66 Hz, 1H), 5.165 (S, 2H), 4.948 (Br, S, 1H), 2.441 (t, J=7.338 Hz, 2H), 2.346 (t, J=7.369 Hz, 2H), 1.874 (m, 2H)	180.0, 177.2, 177.1, 154.7, 153.5, 114.0, 112.4, 59.3, 34.3, 34.1, 21.7	241 $[M+H]^+$	1726, 1695, 1234, 1204, 1025, 919	78.5 ~ 79.8	Yellow powder
5-신나록시메틸피퓨란	$C_{15}O_4H_{12}$	256	δ 9.61, 7.64, 7.3, 7.21, 7.18, 7.14, 6.50, 6.39, 5.26	178.0, 165.0, 159.0, 153.0, 141.3, 134.9, 128.4, 127.7, 126.2, 122.4, 119.4, 110.6, 67.5	257 $[M+H]^+$	1727, 1695, 1235, 1204, 1025, 922	—	Yellow liquid

실시예 3: 5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체의 라이딩(writhing) 억제 시험

5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체를 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 경구, 척수강, 뇌실내 투여 하였다. 이어서 생쥐의 복강에 1 % 초산 0.25 ㎖를 투여한 다음 30 분 동안 라이딩 반응(writhing response)을 조사하였다. 이때 대조군으로서 5-HMF 및 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체가 투여되지 않은

생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

도 1은 5-HMF 및 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (writhing test)이다. 5-HMF 및 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 10 mg/kg의 농도로 마우스에 경구 투여한 30분 후, 1% 아세트산을 복강 투여하여 writhing test를 진행한 결과, 유의성 있는 진통 효과를 보이는 것으로 확인되었다.

실시예 4: 5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체의 포르말린 시험

5-HMF 및 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 경구, 척수강, 뇌실내 투여 하였다. 이 후 30 분이 경과한 때에, 각각의 생쥐의 뒷 발바닥에 5% 포르말린 수용액을 투여한 후, 처음 5분 동안의 제 1 기 및, 20 내지 40 분의 동안의 제 2 기에 생쥐가 발바닥을 핥거나 흔드는 등의 통증 반응을 보이는 시간을 측정하였다. 이때 대조군으로서 5-HMF 및 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체가 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

도 2는 5-HMF 및 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (포르말린 시험)이다. 5원 헤테로사이클릭 유도체를 10 mg/kg의 농도로 마우스에 경구 투여한 30분 후, 5% 포르말린을 마우스의 왼쪽 발바닥에 투여하여 실험을 진행한 결과, 1st와 2nd phase의 5-HMF와 아세톡시MF 유도체에서 진통 효과를 보이는 것으로 확인하였다. 특히, 2nd phase에서는 5-HMF보다 아세톡시MF 유도체에서 진통효과가 더 뛰어남을 확인하였다.

도 3은 5-HMF 10 mg/kg 또는 5-석시녹시MF 유도체를 5, 10 그리고 20 mg/kg의 농도로 생쥐에 경구 투여한 30분 후, 5% 포르말린을 생쥐의 왼쪽 발바닥에 투여하여 실험을 진행한 결과, 1st phase에서는 5-HMF와 5-석시녹시MF 유도체의 20 mg/kg의 농도에서 유의성 있는 진통 효과를 보였고, 2nd phase에서는 5-HMF와 5-석시녹시MF 유도체의 전 농도에서 유의성 있는 진통 효과를 보이는 것으로 확인하였다. 특히, 5-석시녹시MF 유도체가 5-HMF보다 1st 및 2nd phase 모두에서 진통효과가 더 뛰어남을 확인하였다.

도 4는 생쥐에 빈크리스틴을 일주일에 2회씩 6주간 복강투여를 통해 신경병증을 유발하고, 신경병증의 유도 정도를 tail-flick test를 통해 확인한 것이다.

도 5 및 도 6은 도 4에 도시한 빈크리스틴으로 유도한 신경병증성 통증 모델에서 5-석시녹시MF 유도체의 진통효과를 농도 별, 시간 별로 도시한 그래프이다. 상기 그래프들을 참조하면, 5-석시녹시MF 유도체가 신경병증성 통증에 농도 의존적으로 진통 효과가 있는 것으로 확인되었으며, 60분대부터 유의성 있는 진통효과를 보이기 시작하여, 120분에는 25-100 mg/kg의 농도에서 뛰어난 진통효과를 보이는 것을 확인할 수 있다.

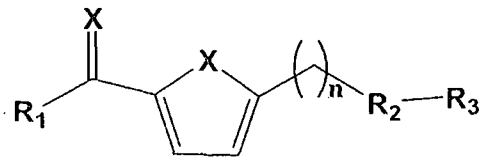
생쥐에 5 g/kg의 5-석시녹시MF 유도체를 1일 1회씩 경구 투여하여 약물이 생쥐에 미치는 영향에 대해 살펴보았다. 그 결과, 3일 ~ 일주일까지 생쥐의 생존, 체중, 배변상태, 행동양상 및 간, 비장, 위, 장 등의 내장기관에 전혀 이상이 없는 것을 확인하였다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 O, S, 또는 NH이며,

R^1은 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_6 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

R^2는 O, NH, -C(O)-O-, 또는 -O-C(O)-이며,

R^3는 H, 치환되거나 치환되지 않은 선형 또는 분지형의 C_1-C_{10} 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_{10} 알켄일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_6-C_{20} 아릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클 형태인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자 및 1 내지 9개의 탄소 고리 원을 갖는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고,

n은 0 내지 3의 정수이며,

여기서, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬; C_3-C_{12} 사이클로알킬; C_2-C_6 알켄일; 고리를 구성하는 탄소가 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자로 치환됨을 특징으로 하는 C_5-C_{12} 헤테로아릴; C_1-C_6 알킬설폰일; C_6-C_{12} 아릴설폰일; C_1-C_6 알킬싸이오; 머캅토; -OH; C_1-C_6 알콕시; C_1-C_6 할로알콕시; $-NO_2$; 할로; -COOH; -CHO; -CN; $-C_1$-C_6 알킬카보닐; $-C_1$-C_6 알킬옥시카보닐; $-NH_2$; $-CONH_2$; 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬아미노; 및 모노 또는 디 C_1-C_6 알킬카밤오일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, X는 O이고, R^1은 H인 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 3】

제1항에 있어서, n은 0 또는 1인 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제1항에 있어서, R^3는 선형의 C_1-C_{10} 알킬이고, 상기 알킬이 -COOH로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

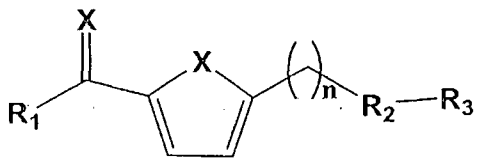
【청구항 5】

제1항에 있어서, R^2는 선형의 C_2-C_6 알켄일이고, 상기 상기 알켄일이 페닐 또는 아릴로 치환된 화학식 I의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 6】

5-하이드록시메틸퍼푸랄을 출발물질로 하여 지방족 이가산 및 리파아제를 함께 반응시키는 단계를 포함하는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법.

[화학식 I]



상기 식에서, X, R^{1-3} 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다.

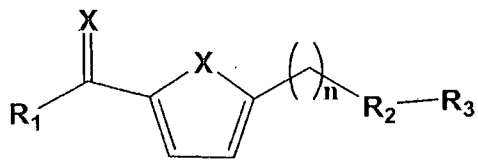
【청구항 7】

제6항에 있어서, 지방족 이가산이 포름산, 부티르산, 프로피온산, 글루타르산, 석신산, 또는 라우르산으로부터 선택된 것인 제조방법.

【청구항 8】

5-하이드록시메틸퍼푸랄을 출발물질로 하여 소듐하이드라이드와 같은 강염기로 하이드록시기의 수소원자를 제거하는 단계; 및 상기 용매에 산 무수물 또는 산 염화물 등을 첨가하여 치환반응을 일으키는 단계를 포함하는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법.

[화학식 I]



상기 식에서, X, R^{1-3} 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같다.

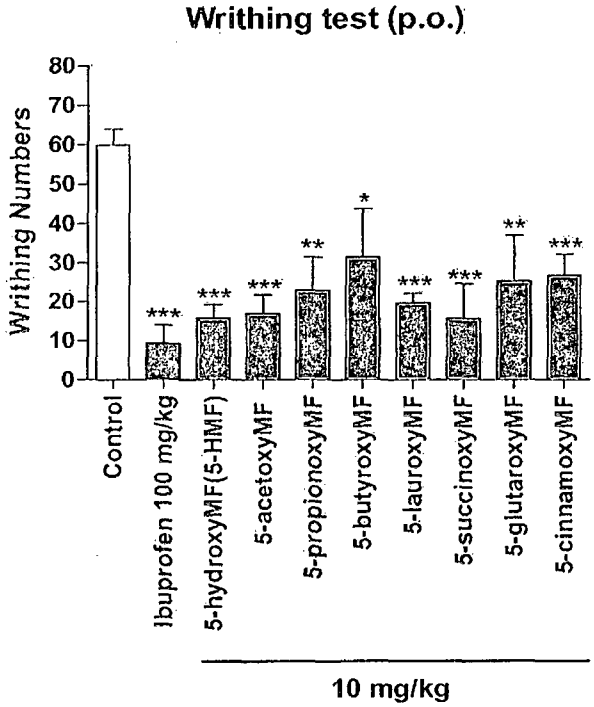
【청구항 9】

제8항에 있어서, 산 무수물이 옥살산 무수물, 말레산 무수물, 또는 석신산 무수물로부터 선택된 것인 제조방법.

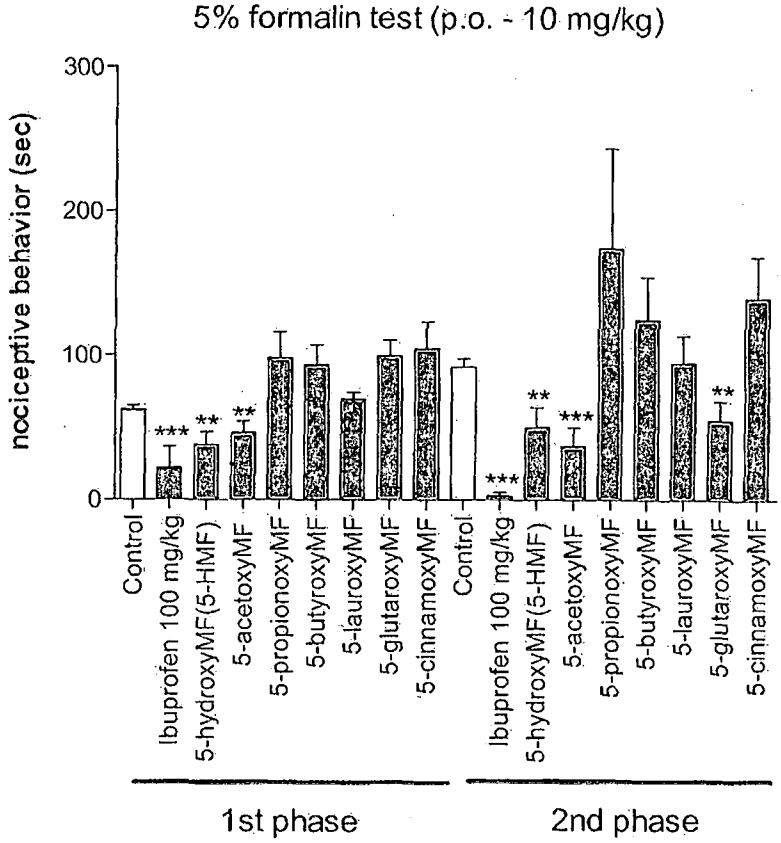
【청구항 10】

제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 신경병증성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 복통, 치통, 생리통, 요통, 오십견통증, 대상포진, 삼차신경통, 암통증, 당뇨병성 신경병증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

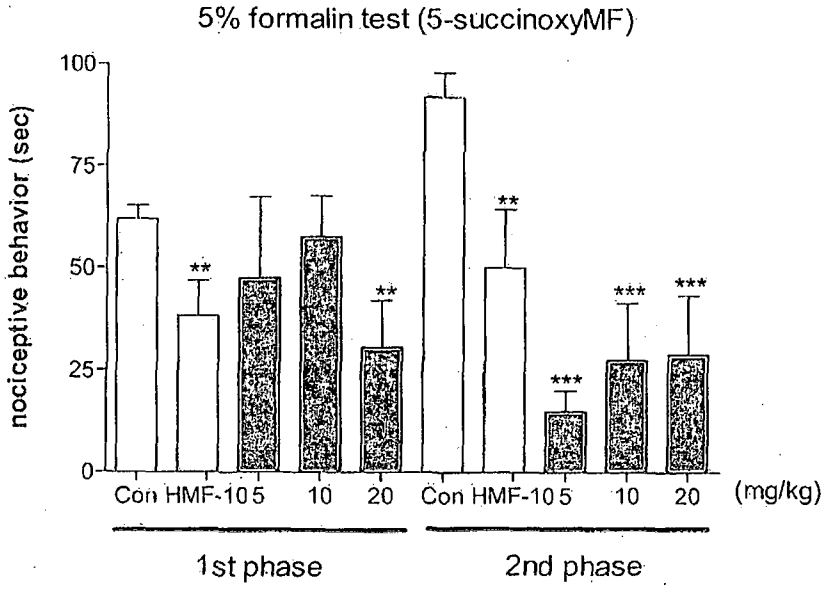
【도면】
【도 1】


Writhing test (p.o.)
Writhing Numbers
80
70
60
50
40
30
20
10
0
***
***
***
**
*
***
***
**
***
Control
Ibuprofen 100 mg/kg
5-hydroxyMF(5-HMF)
5-acetoxyMF
5-propionoxyMF
5-butyroxyMF
5-lauroxyMF
5-succinoxyMF
5-glutaroxyMF
5-cinnamoxyMF
10 mg/kg

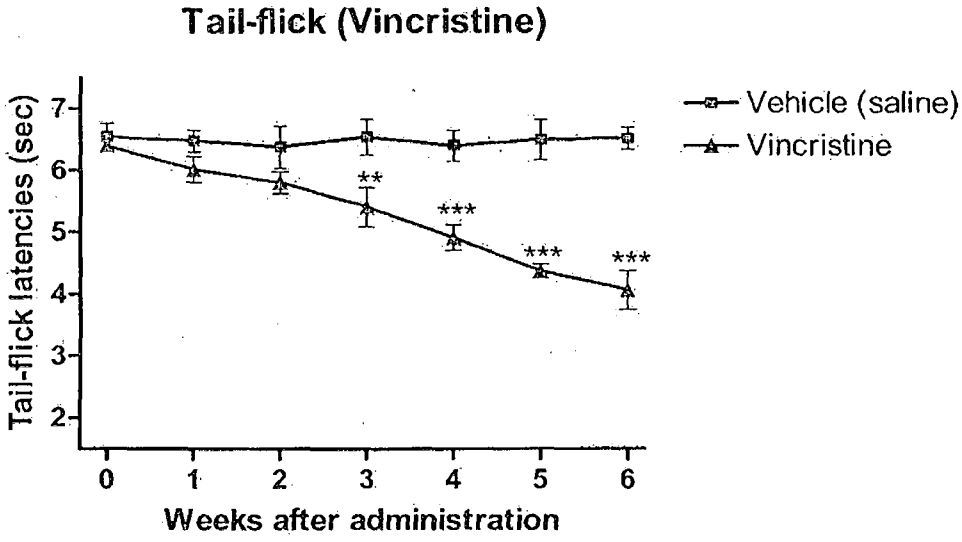
【도 2】


5% formalin test (p.o. - 10 mg/kg)
nociceptive behavior (sec)
300
200
100
0
Control
Ibuprofen 100 mg/kg
5-hydroxyMF(5-HMF)
5-acetoxyMF
5-propionoxyMF
5-butyroxyMF
5-lauroxyMF
5-glutaroxyMF
5-cinnamoxyMF
1st phase
2nd phase

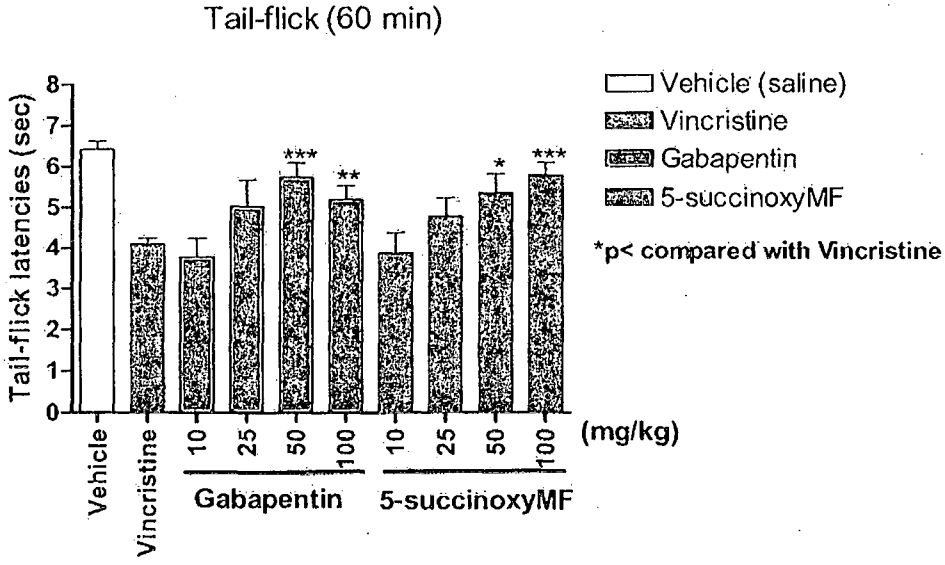
【도 3】


5% formalin test (5-succinoxyMF)
nociceptive behavior (sec)
100
75
50
25
0
Con HMF-10 5 10 20 Con HMF-10 5 10 20 (mg/kg)
1st phase
2nd phase

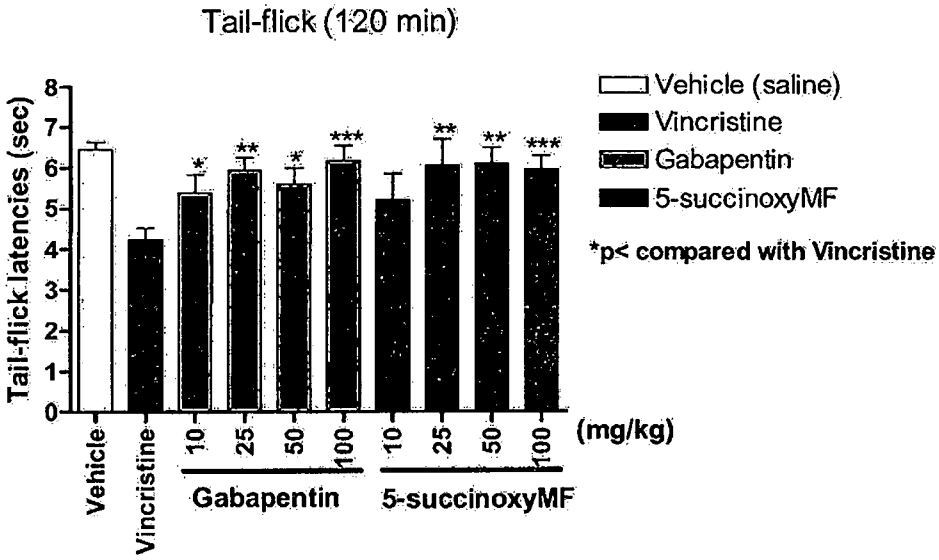
【도 4】


Tail-flick (Vincristine)
Tail-flick latencies (sec)
Weeks after administration
Vehicle (saline)
Vincristine
**
***
***
***

【도 5】


Tail-flick (60 min)
Tail-flick latencies (sec)
Vehicle (saline)
Vincristine
Gabapentin
5-succinoxyMF
*p< compared with Vincristine
(mg/kg)
Vehicle
Vincristine
Gabapentin
5-succinoxyMF

【도 6】


Tail-flick (120 min)
Tail-flick latencies (sec)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Vehicle (saline)
Vincristine
Gabapentin
5-succinoxyMF
*p< compared with Vincristine
Vehicle
Vincristine
10
25
50
100
10
25
50
100
(mg/kg)
Gabapentin
5-succinoxyMF

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2014/003733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/40(2006.01)i, A61K 31/341(2006.01)i, A61P 25/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 307/40; C07D 307/48; C07D 307/56; C07D 307/50; C07D 307/46; C07D 307/68; A61K 31/341; A61P 25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: analgesic, pain, furfural, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2004-0035559 A (OSCOTEC INC. et al.) 29 April 2004 See claim 2	1-3
A	See the entire document	4-10
X	WO 2009-030512 A2 (FURANIX TECHNOLOGIES B.V.) 12 March 2009 See example 1	1-3
A	See the entire document	4-10
X	KR 10-2010-0092054 A (ARCHER-DANIELS-MIDLAND COMPANY) 19 August 2010 See examples 1, 3-6	1-3
A	See the entire document	4-10
X	US 2012-0302773 A1 (JANKA, Mesfin Ejerssa et al.) 29 November 2012 See paragraph 24	1-3
A	See the entire document	4-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 AUGUST 2014 (25.08.2014)	**25 AUGUST 2014 (25.08.2014)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2014/003733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2004-0035559 A	29/04/2004	AU 2003-273096 A1	13/05/2004
		JP 2006-515276 A	25/05/2006
		KR 10-0575479 B1	10/05/2006
		US 2006-0004088 A1	05/01/2006
		US 2008-0221205 A1	11/09/2008
		WO 2004-037804 A1	06/05/2004
WO 2009-030512 A2	12/03/2009	DE 602008005035 D1	31/03/2011
		EP 2183236 A2	12/05/2010
		EP 2183236 B1	16/02/2011
		US 2010-0081833 A1	01/04/2010
		US 8314260 B2	20/11/2012
		WO 2009-030512 A3	23/04/2009
KR 10-2010-0092054 A	19/08/2010	CA 2708232 A1	18/06/2009
		CN 101896476 A	24/11/2010
		EP 2217584 A2	18/08/2010
		EP 2423205 A1	29/02/2012
		JP 2011-506478 A	03/03/2011
		US 2009-0156841 A1	18/06/2009
		WO 2009-076627 A2	18/06/2009
		WO 2009-076627 A3	15/10/2009
US 2012-0302773 A1	29/11/2012	EP 2714672 A1	09/04/2014
		WO 2012-161973 A1	29/11/2012

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2014/003733

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 307/40(2006.01)i, A61K 31/341(2006.01)i, A61P 25/04(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 307/40; C07D 307/48; C07D 307/56; C07D 307/50; C07D 307/46; C07D 307/68; A61K 31/341; A61P 25/04

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: analgesic, pain, furfural, STN

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2004-0035559 A (주식회사 오스코텍 외 1명) 2004.04.29 청구항 제2항 참조	1-3
A	문헌 전체 참조	4-10
X	WO 2009-030512 A2 (FURANIX TECHNOLOGIES B.V.) 2009.03.12 실시예 1 참조	1-3
A	문헌 전체 참조	4-10
X	KR 10-2010-0092054 A (아처 다니엘 미드랜드 캄파니) 2010.08.19 실시예 1, 3-6 참조	1-3
A	문헌 전체 참조	4-10
X	US 2012-0302773 A1 (MESFIN EJERSSA JANKA 외 7명) 2012.11.29 식별번호 24 참조	1-3
A	문헌 전체 참조	4-10

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2014년 08월 25일 (25.08.2014)	2014년 08월 25일 (25.08.2014)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관
최원철
전화번호 +82-42-481-5578

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2014/003733

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2004-0035559 A	2004/04/29	AU 2003-273096 A1	2004/05/13
		JP 2006-515276 A	2006/05/25
		KR 10-0575479 B1	2006/05/10
		US 2006-0004088 A1	2006/01/05
		US 2008-0221205 A1	2008/09/11
		WO 2004-037804 A1	2004/05/06
WO 2009-030512 A2	2009/03/12	DE 602008005035 D1	2011/03/31
		EP 2183236 A2	2010/05/12
		EP 2183236 B1	2011/02/16
		US 2010-0081833 A1	2010/04/01
		US 8314260 B2	2012/11/20
		WO 2009-030512 A3	2009/04/23
KR 10-2010-0092054 A	2010/08/19	CA 2708232 A1	2009/06/18
		CN 101896476 A	2010/11/24
		EP 2217584 A2	2010/08/18
		EP 2423205 A1	2012/02/29
		JP 2011-506478 A	2011/03/03
		US 2009-0156841 A1	2009/06/18
		WO 2009-076627 A2	2009/06/18
		WO 2009-076627 A3	2009/10/15
US 2012-0302773 A1	2012/11/29	EP 2714672 A1	2014/04/09
		WO 2012-161973 A1	2012/11/29