

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl. 7
 C07C 271/00
 A61K 31/21

(11) 공개번호 10-2005-0088992
 (43) 공개일자 2005년09월07일

(21) 출원번호	10-2005-7005995
(22) 출원일자	2005년04월07일
번역문 제출일자	2005년04월07일
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/031844
국제출원일자	2003년10월07일
	(87) 국제공개번호 WO 2004/033422
	국제공개일자 2004년04월22일

(30) 우선권주장 60/417,008 2002년10월07일 미국(US)

(71) 출원인
 더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
 미국, 캘리포니아 94607-5200, 오클랜드, 12층, 1111 프랭클린 스트리트, 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼
 유니베르시타 데글리 스튜디 디 어비노
 이탈리아 아이-어비노 61029 비아 사피 2
 유니베르시타 데글리 스튜디 디 파르마
 이탈리아 아이-파르마 43100 디파르티멘토 파르마슈티코

(72) 발명자
 피오넬리 다니엘레
 미국 캘리포니아주 92612 어바인 벨리 뷔 3
 듀란티 안드레아
 이탈리아 이-울비노
 톤티니 안드레아
 이탈리아 이-페사로
 모르 마르코
 이탈리아 이-게디
 타르지아 조르지오
 이탈리아 페트리아노 61020 비아 지오반니 23, 17

(74) 대리인
 김성기
 김진희

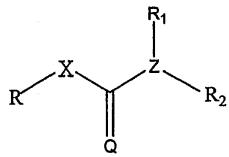
심사청구 : 없음

(54) 아난드아미드 가수분해 차단을 통한 불안감의 조절

요약

하기 화학식 I로 표시되는 지방산 아미드 가수분해효소 억제제가 제공된다:

화학식 I



이 식에서, X는 NH, CH₂, O 또는 S이고; Q는 O 또는 S이며; Z는 O 또는 N이고; R은 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 비페닐릴, 치환 또는 비치환 나프틸, 및 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 테르페닐릴, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환 페닐, 치환 또는 비치환 비페닐릴, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤�테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; 단, Z가 O인 경우, R₁ 및 R₂ 중 하나는 존재하지 않고, Z가 N인 경우, 경우에 따라 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환 헤�테로아릴을 형성한다. 또한, 본 발명의 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학적 조성물과, 이를 FAAH 억제 및/또는 식욕 장애, 녹내장, 통증, 불면증 및 불안 장애, 간질 및 우울증을 비롯한 신경 및 정신 장애를 치료하는데 사용하는 방법도 제공한다.

명세서

기술분야

정부의 연구 또는 개발 지원하에 이루어진 발명의 권리에 대한 설명

본 연구는 국립보건연구소에서 제공한 정부 지원을 일부 받아 이루어진 것으로서(인가 번호 DA 12413, DA 12447, DA 12653), 국립보건연구소는 본 발명의 일부 권리를 가질 수 있다.

관련 출원

본 출원은 2002.10.7에 출원된 미국 특허 가출원번호 60/417,008을 우선권으로 주장한다. 또한, 본 출원은 2003.3.27.에 출원된 미국 특허 출원번호 10/112,509 및 2003.8.15에 출원된 미국 특허 출원번호 10/642,462와도 관련이 있다. 이 문헌들은 각각 전문이 인용된다.

배경기술

불안은 공포의 병리학적 상대물로서, 종종 기분, 사고, 행동 및 생리기능의 혼란을 동반한다. 공포는 일반적으로 환경의 위험 인지를 통해 자극되는 반면, 불안 장애는 일반적으로 환경의 위협에 의해 자극되지 않거나 또는 환경 위협에 정반비례하는 두려움을 수반한다.

불안 장애는 가장 일반적인 정신 장애 중의 하나로서, 삶의 질을 크게 제한할 수 있다. 일반적으로, 불안 장애에서 극도의 불안이나 병리적 불안은 기분이나 감정 상태의 주요 장애이다. 이러한 장애에는, 공황 장애(광장공포증의 병력 유무에 관계없이), 광장공포증(공황 장애의 병력 유무에 관계없이), 범불안장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 및 외상후 스트레스 장애가 있으며, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 불안 특징이 있는 조정 장애, 일반적인 의학적 질환으로 인한 불안 장애, 물질 유도성 불안 장애 및 특정 부류에 속하지 않는 기타 불안 장애(DSM-IV 참조)가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

이러한 불안 장애가 있는 다수의 환자에게는 인지행동 치료법이 유리할 수 있다(Chambless et al., 1998). 벤조디아제핀, 항우울제, 선택적 세로토닌 채흡수 억제제 및 신규 화합물 부스파리드(Lydiard et al., 1996)은 불안 및 불안 장애의 치료에 약간 성공적으로 사용되었다. 또한, 정신치료와 약물치료의 혼합요법도 효과적이었다(March et al., 1997; American Psychiatric Association, 1998). 이러한 정신치료 요법의 한가지 단점은 비용과 이러한 치료를 환자가 꺼린다는 점이다. 또한, 대부분의 약학적 치료에는 약물, 가장 일반적으로 주요 벤조디아제핀 부류가 주로 사용되는데, 이는 중독이나 남용의 가능성이 약간 있다. 이와 같이 항불안 약물류는 비교적 얼마 안되므로, 불안 및 불안 장애를 치료하는 다른 치료제의 개발이 요구되고 있다.

불안은 동물 모델을 이용할 수 있는 몇 안되는 정신 장애 중 하나이다. 연구자들은 신체적 또는 정신사회적 스트레스인자를 처리하여 실험 동물에게 인간 불안의 증후군을 재현시킬 수 있다. 이러한 동물 모델은 항불안 활성이 있는 화합물의 선별 수단으로 사용될 수 있다. 불안 장애의 다양한 신경화학적 변화에 대한 인식 증가에 비추어 볼 때, 이러한 선별을 통해 신규 부류의 다수의 약물이 개발될 수 있을 것이다.

칸나비스(Cannabis)의 정신활성 성분인 Δ^9 -테트라하이드로칸나비놀(Δ^9 -THC)은 CB1 칸나비노이드 수용체가 매개하는 인간의 주관적 감정 반응에서 생산되는데, 이는 내인성 칸나비노이드가 기분과 감정 조절에 기여할 수 있음을 암시한다. 하지만, Δ^9 -THC의 가변적인 효과(투여량에 따라 이완 및 쾌감에서부터 불안 및 공황 발작까지)는 이러한 결과의 해석을 어렵게 하고, 직접 작용성 칸나비노이드 작용제의 치료적 가능성을 제한한다.

아난드아미드는 에탄올아민과 아라키돈산의 자연발생적 아미드로서, 내인성 칸나비노이드 물질의 모든 기조에 부합되는 물질로서(Devane, W.A. et al. Science, 258, 1946-1949(1992)); 필요에 따라 자극된 뉴런에 의해 방출되고(Di Marzo, V. et al. , Nature, 372, 686-691 (1994); Giuffrida, A. et al., Nat. Neurosci., 2, 358-363 (1999)); 높은 친화성하에 칸나비노이드 수용체를 활성화시키며(Devane, W. A. et al. Science, 258, 1946-1949 (1992)); 세포내 가수분해 후 담체 매개 수송으로 이루어지는 2단계 공정을 통해 빠르게 제거된다(Di Marzo, V. et al., Nature, 372, 686-691 (1994); Beltramo, M. et al., FEBS Lett., 403, 263-267 (1997)). 아난드아미드 가수분해는 막에 결합된 세린 가수분해효소인 지방산 아미드 가수분해효소(FAAH)에 의해 촉진되며(Cravatt, B. F. et al., Nature, 384, 83-87 (1996); Patricelli, M. P. et al., Biochemistry, 38, 9804-9812 (1999))(WO 98/20119 (U. S. Patent No. 6,271,015), 이 효소는 또한 다른 생체 활성 지방산 에탄올아미드, 예컨대 올레일에탄올아미드(시스-9-옥타데센아미드)(Rodriuez de Fonseca, F. et al. Nature, 414, 209-212(2001)) 및 팔미토일에탄올아미드(Calignano, A. et al., Nature, 394, 277-281(1998))도 분해시킨다. FAAH를 암호화하는 유전자가 결실된 돌연변이 마우스는 아난드아미드를 대사할 수 없고(Cravatt, B. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 98, 9371-9376 (2001)), 가임성이며 일반적으로 정상일지라도 칸나비노이드 수용체에서 증가된 아난드아미드 활성의 징후, 예컨대 통증 지각 감소(Cravatt, B. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98, 9371-9376(2001))를 나타낸다. 이것은 FAAH를 표적으로 하는 약물이 아마도 Δ^9 -THC 및 다른 직접 작용성 칸나비노이드 작용제에 의해 종종 나타나는 바람직하지 않은 다수의 부작용은 피하면서, 아난드아미드의 강화 작용은 증가시킬 수 있을 것이라는 가능성을 암시한다(Hall, W. , et al., Lancet, 352, 1611-1616 (1998); Chaperon, F. , et al., CI-IT. Rev. Neurobiol., 13, 243-281 (1999)).

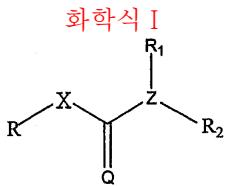
가장 최근에 통용되는 FAAH 효소 억제제는 생체내 연구에 필요한 표적 선택성과 생물학적 이용가능성이 부족하고 (Koutek, B. et al., J Biol. Chem., 269, 22937-22940 (1994); De Petrocellis, L. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 231, 82-88 (1997); Deutsch, D. G. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 231, 217-221 (1997); Beltramo, M. et al. , FEBS Lett., 403: 263-267 (1997)), 이보다 최신의 화합물은 유망성은 있지만 아직까지 특성이 규명되어 있지 않다(Boger, D. L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97, 5044-5049 (2000)). 따라서, 내인성 칸나비노이드 시스템 활성과 관련된 FAAH 억제의 치료적 가능성을 사실상 미확인 상태이다.

이에, 본 발명은 신규 FAAH 억제제 군을 제공하여 FAAH를 억제하고 불안 및 기타 다른 질환을 치료하는 약물류, 및 FAAH 억제제를 투여하여 불안 및 불안장애 또는 불안질환을 치료하는 신규 방법을 확대시키기 위한 것이다.

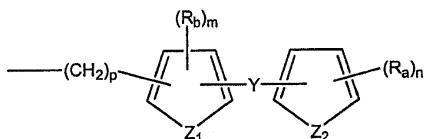
발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 지방산 아미드 가수분해효소(FAAH)를 억제하는 신규 화합물 및 FAAH 억제제를 겸체에게 투여하는 불안이나 통증, 및 기타 다른 신경장애, 수면장애 또는 정신장애 치료방법, 수면 유도방법, 뉴내장 치료방법 및 식욕 조절방법 또는 식욕 장애 치료방법을 제공한다. 일 관점으로서, 본 발명은 불안 및 우울증 치료에 유용한 FAAH 억제제의 용도를 개시한다. 다른 관점으로서, 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 FAAH 억제성 화합물을 제공한다:



이 식에서, X는 CH_2 , NH , O 또는 S 이고; Q는 O 또는 S 이며; Z는 O 또는 N 인데, 단 Z가 O 이면, R_1 및 R_2 중 하나는 존재하지 않으며; R은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 테르페닐릴; 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 및 하기 화학식



로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, p 는 0 내지 3의 수이고, m 은 0 내지 4의 수이며, n 은 0 내지 5의 수이고, Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 상이한 것으로서, 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, $-C(R_6)=C(R_7)-$, $C(R_6)=N-$ 및 $-N=C(R_6)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이고(여기서, R_5 는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R_6 및 R_7 은 H이거나 또는 R_6 및 R_7 이 임의로 결합하여, 임의로 1 이상의 R_a 및 R_b 기로 치환되는, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있는 것이다); Y 는 결합이거나 또는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, C_1-C_4 알킬렌, $(Z)-$ 또는 $(E)-$ 에틸렌, 및 C_3-C_6 의 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이며; R_a 및 R_b 는 독립적으로 H, 알킬, 헤�테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-NR_3R_4$, $-SR_5$, 카르복스아미도, $-CONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다).

또한, R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 페닐; 및 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로, X가 N이고 이 N 원자에 이들이 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.

일 관점으로서, 본 발명은 $-NR_1R_2$ 보다는 R이 실시예 18에 기술하는 바와 같은 FAAH 내의 소수성 채널을 점유하는데 필요한 소수성 부피의 대부분을 차지하는 화합물을 제공한다. 특정 구체예에서, 예를 들어 R_1 및/또는 R_2 가 치환 아릴 또는 헤테로아릴이거나 거대 방향족 고리를 함유하는 경우에, R은 $-NR_1R_2$ 보다 큰 질량 또는 중량의 치환체를 나타낸다. 다른 구체예에서, 본 발명은 R_1 과 R_2 가 단독으로 또는 함께 임의의 아릴, 헤�테로아릴, 또는 방향족 고리를 형성하지 않을 때, R이 $-NR_1R_2$ 보다 큰 질량 또는 분자량을 갖는 화합물을 제공하며, 이에 국한되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, FAAH IC₅₀이 1 μ mol 미만인 화합물은 놀라울 정도로 작은 $-NR_1R_2$ 부를 보유할 수 있다. 예컨대, 이러한 억제제는 분자량이 200 달톤 또는 100달톤 미만이거나 또는 R이 전술한 바와 같은 것일 때 부피가 C₇ 시클로알킬 또는 C₆ 또는 C₁₀ 알킬기보다 더 크지 않을 수 있다. 다른 관점으로서, 본 발명의 화합물에는 효소와의 결합을 지지하는 효소의 촉매 부위 대신에 FAAH의 소수성 채널과 보다 더 많이 상호작용하는 화합물이 포함된다. 이러한 화합물의 예들은 분자의 카르바메이트 말단과 떨어진 부위에 친수성 부를 갖고 있고, 그 사이에 효소의 친수성 채널을 점유하는 친지성 부가 개재되어 있다.

일 구체예에서, 화학식 I로 표시되는 억제제는 IC_{50} 이 $1\mu M$ 미만인 것이다. 다른 일 구체예에서, 화학식 I의 억제제는 IC_{50} 이 $0.01\mu M$ 미만인 것이다. 다른 구체예에서, 화학식 I의 억제제는 IC_{50} 이 약 $1\mu M$ 내지 약 $0.01\mu M$ 범위, 또는 약 0.01 내지 약 $0.001\mu M$ 범위인 것이다.

일 구체예에서, FAAH 억제제는 하기 화학식 II로 표시되는 화합물이다:



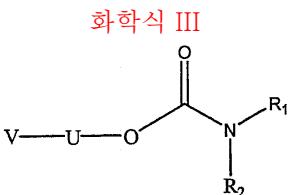
이 식에서, R_1 , R_2 및 R 은 전술한 바와 같다.

화학식 II의 화합물의 일 구체예에서, R_1 은 H이고 R_2 는 시클로헥실이다. 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴이다. 또 다른 구체예에서, R_1 은 H이고, R_2 는 시클로헥실이며, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴 또는 치환 또는 비치환된 폐닐이다.

일 구체예에서, 이와 같이 화학식 I 또는 II로 표시되는 화합물 또는 억제제는 FAAH IC_{50} 이 $1\mu M$ 미만인 것이다. 다른 구체예에서, 억제제는 FAAH IC_{50} 이 $0.01\mu M$ 미만인 것이다. 또 다른 구체예에서, 억제제는 FAAH IC_{50} 이 약 $1\mu M$ 내지 약 $0.01\mu M$ 범위, 또는 약 0.01 내지 약 $0.001\mu M$ 범위인 것이다.

또 다른 구체예에서, 화합물은 X가 O이고, Q가 O이며 Z가 N이고, R_1 이 H이고 R_2 가 C_1 내지 C_8 알킬인 것이다. 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 테르페닐릴 또는 스틸빌인 것이다.

다른 관점에서, 본 발명은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 및 FAAH 억제제를 제공한다:



이 식에서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, 비치환 또는 치환 호모알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R_1 및 R_2 는 함께 N과 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있으며; U는 소수성 스페이서로서, 이 스페이서에는 치환 또는 비치환된 아릴이 포함되고; V는 수소결합을 형성할 수 있는 작용기를 1개 이상 보유하는 친수성 부이다. 또한, 소수성 스페이서는 길이가 적어도 9 옹스트롬인 것이며; 억제제 여타 부분에 소수성 스페이서가 공유결합되어 있는 지점에서부터 8 내지 12 옹스트롬 떨어진 지점에서 친수성 부와 스페이서가 결합된다.

또 다른 구체예에서, 화학식 III의 화합물 또는 억제제는 제1 및 제2 방향족 고리를 함유하는 소수성 스페이서를 보유하는 것으로서, 상기 제1 및 제2 방향족 고리는 결합, 단일 이종원자 및 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_4 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커에 의해 공유결합되어 있다.

다른 구체예에서, V는 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, 카르복스아미드, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{O}-\text{카르복스아미도}$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_3\text{R}_4$, 셀론아미도 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; R_3 및 R_4 는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나 또는 R_3 및 R_4 는 임의로 이들이 결합된 N 원자에 함께 5원 내지 7원 환식 고리를 형성할 수 있다.

또 다른 구체예에서, U와 V는 각각 전술한 바와 같은 것이며, 친수성 부는 스페이서가 여타 억제제에 공유결합되어 있는 지점으로부터 약 9 내지 11 옹스트롬 떨어진 지점에서 스페이서에 결합된다. 또 다른 구체예에서, 친수성 부는 스페이서가 여타 억제제에 공유결합되어 있는 지점으로부터 약 10 옹스트롬 떨어진 지점에서 스페이서에 결합되기도 한다.

다른 구체예에서, U와 V는 함께 분자의 여타 부분 또는 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 부 보다 큰 질량을 보유한다.

또 다른 구체예에서, 소수성 스페이서는 실시에 18에 기술한 바와 같은 FAAH 효소의 중심 소수성 채널을 점유하는 것으로서, 카르바메이트 부 결합 부위와는 떨어져 있는 채널의 표시된 친수성 벽의 친수성 부위에서 수소결합으로 적당히 배치된 V기가 체결되기에 충분한 길이를 갖고 있다.

다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 신경독성 에스터라제(NTE) 또는 아세틸콜린에스터라제(ACHE)와 비교했을 때 FAAH 선택성이 있는 FAAH 억제제이다. 일 구체예에서, 화합물은 FAAH IC₅₀이 NTE 또는 ACHE IC₅₀의 1/10 내지 1/100인 것이다.

일 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III에 따른 억제제는 IC₅₀이 1 μM 미만인 것이다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III에 따른 억제제는 IC₅₀이 0.01 μM 미만인 것이다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III에 따른 억제제는 IC₅₀이 약 1 μM 내지 약 0.01 μM 범위, 또는 약 0.01 내지 약 0.001 μM 범위인 것이다.

일 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 억제제는 전기장어 ACHE, 래트 뇌 모노글리세라이드 리파제 또는 말 혈장 부티릴 콜린에스터라제 중 어느 하나보다도 선택성이 FAAH 억제제이다. 또 다른 구체예에서, 선택성 억제제는 FAAH 억제에 대한 IC₅₀이 전기장어 ACHE, 래트 뇌 모노글리세라이드 리파제 또는 말 혈장 부티릴 콜린에스터라제 억제에 대한 IC₅₀의 1/5, 1/10 또는 1/20 이하인 것이다.

일 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 억제제는 FAAH 억제의 IC₅₀ 농도에서 CB1 또는 CB2 칸나비노이드 수용체와 거의 직접적으로 상호작용하지 않는 FAAH의 선택적 억제제이다. 또 다른 구체예에서, CB1 또는 CB2 칸나비노이드 수용체의 작용제의 결합을 억제하는 결합성 IC₅₀은 FAAH 억제에 대한 IC₅₀ 보다 적어도 10배, 20배 또는 100배 이상 크다.

일 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 FAAH 효소 억제를 위해 FAAH와 접촉된다. 다른 구체예에서, 효소는 생체내에서 접촉된다. 또 다른 제2 구체예에서, 효소는 시험관내에서 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 접촉된다.

일 관점으로서, 본 발명은 FAAH의 신규 카르바메이트 억제제 및 FAAH를 억제하는데 사용되는 이의 용도를 제공한다. 일 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 효소 억제를 위해 FAAH와 접촉된다. 다른 구체예에서, 효소는 생체내에서 접촉된다. 또 다른 구체예에서, 효소는 시험관내에서 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 접촉된다.

다른 관점으로서, 본 발명은 FAAH 억제제를 불안, 불안 장애 또는 불안과 연관된 정신 장애 중 하나 이상을 앓고 있는 검체에게 투여하여 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 이러한 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제 치료를 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, 상기 질환 중 하나를 앓고 있는 검체는 수면 유도제 또는 통증 경감을 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제는 신경독성 에스터라제(NTE) 또는 아세틸콜린에스터라제(ACHE)에 비해 FAAH 선택성이 큰 것이다.

일 구체예에서, FAAH 억제제는 불안 또는 불안 장애 치료 목적으로 검체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 불안 또는 불안 장애 치료 목적으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 불안 또는 불안 장애 치료 목적으로 투여되는 화합물은 UCM532 또는 UCM597인 것이다. 다른 구체예에서, 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제 치료

를 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, 치료받는 검체는 신경병 통증(이에 국한되지 않음)을 비롯한 통증 경감 또는 수면 유도제를 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제는 FAAH 억제제가 아닌 항불안 화합물과 배합되며(되거나) 이러한 항불안 화합물을 이용한 복합 치료의 일부분으로서 투여되기도 한다.

일 구체예에서, FAAH 억제제는 우울증 또는 우울장애 치료 목적으로 검체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 이러한 우울증 또는 우울장애 치료 목적으로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 상기 우울증 또는 우울장애 치료 목적으로 투여되는 화합물은 UCM532 또는 UCM597인 것이다. 다른 구체예에서, 이러한 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제 치료를 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, 검체는 수면 유도제 또는 통증 경감의 치료를 필요로 하지 않는 환자이다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제는 FAAH 억제제를 제외한 제2의 항우울제와 배합되거나 이러한 항우울제와의 복합 치료의 부분으로서 투여된다.

다른 관점에서, 본 발명은 간질이 있는 검체에게 FAAH 억제제를 투여하여 간질을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서는, 간질 치료 목적으로 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 투여한다. 다른 구체예에서는, FAAH 억제제를 제외한 다른 항간질성 화합물로 검체가 추가 치료되기도 한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 UCM532 또는 UCM597인 것이다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제는 FAAH 억제제를 제외한 제2 화합물과 배합되거나 함께 투여된다.

다른 일 관점에서, 본 발명은 식욕을 감소시키거나 음식과 같은 식욕을 돋우는 물질의 소비를 감소시키기 위한 목적으로 포유동물에게 FAAH 억제제를 투여하여, 식욕, 체지방 또는 체중을 감소시키는 방법, 또는 비만 또는 과체중을 치료하거나 예방하는 방법, 또는 음식 흡수를 감소시키는 방법 또는 포유동물의 식욕 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다.

다른 관점에서, 본 발명은 항불안성 FAAH 억제제를 실험 검체에게 투여하는 단계; 이 검체를 불안 유발 자극에 노출시키는 단계; 및 노출된 실험 검체의 불안 정도를 측정하는 단계를 통해 항불안성 FAAH 억제제를 확인하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 화합물을 효소 분석 조건하에서 지방산 아미드 가수분해효소와 접촉시키는 단계 및 화합물이 지방산 아미드 가수분해효소 억제제라면 그 화합물을 선발하는 단계; 및 그 다음 선발된 화합물이 항불안성 지방산 아미드 가수분해효소 억제제인지를 측정하기 위해 이 억제제를 실험 검체에게 투여하는 단계; 이 검체를 불안 유발 자극에 노출시키는 단계; 및 노출된 실험 검체의 불안 정도를 측정하는 단계를 포함하여, 화합물이 항불안성 지방산 아미드 가수분해효소 억제제인지를 측정하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 이러한 억제제는 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다.

다른 관점에서, 본 발명은 우울증 또는 간질의 동물 모델인 실험 검체에게 각각 항우울 또는 항간질성 FAAH 억제제를 투여하는 단계 및 이 실험 검체의 행동을 시험법에 따라 측정하는 단계를 통해 항우울 또는 항간질성 FAAH 억제제를 확인하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 화합물을 효소분석 조건하에 지방산 아미드 가수분해효소와 접촉시키는 단계 및 화합물이 지방산 아미드 가수분해효소 억제제라면 그 화합물을 선발하는 단계; 및 그 다음 선발된 화합물이 항우울 또는 항간질성 지방산 아미드 가수분해효소 억제제인지를 측정하기 위해 이 억제제를 우울증 또는 간질의 동물 모델인 실험 검체에게 각각 투여하는 단계를 포함하여, 화합물이 항우울 또는 항간질성 지방산 아미드 가수분해효소 억제제인지를 측정하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 이러한 억제제는 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다.

일 구체예에서, FAAH 억제제는 정신분열증 또는 편집증 또는 이와 관련된 장애나 도파민 전달 장애를 치료하기 위한 목적으로 검체에게 투여된다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 이러한 질환이나 증상을 치료하기 위한 목적으로 검체에게 투여된다. 또 다른 구체예에서, 투여될 화합물은 UCM532 또는 UCM597인 것이다. 일 구체예에서, FAAH 억제제는 FAAH 억제제가 아닌 제2의 항정신 제제와 배합되거나 또는 함께 투여되거나 또는 복합 치료의 일부로서 제공된다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 약학적 허용성 부형제를 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 다른 관점에서, 본 발명은 이러한 조성물을 검체에게 투여하여, 우울, 불안, 불면증, 통증, 정신분열증, 간질, 뇌내장 또는 식욕 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 FAAH 억제제를 함유하는 단위 용량 형식의 약학적 투여량을 제공한다. 일부 구체예에서, 치료적 유효량은 전술한 정신 질환이나 장애 중 어느 하나를 치료하기에 충분한 양이다. 일 구체예에서, 치료적 유효량은 검체의 불안이나 불안 장애를 치료하기에 충분한 양이다. 다른 구체예에서, 치료된 검체는 급성 불안, 만성 불안 또는 불안 장애를 가진 인간이다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제의 단위 용량은 우울 또는 우울 장애를 가진 인간을 치료하기에 충분한 양이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 검체에게 투여하여 검체의 내인성 지방산 아미드 수준을 조절하는 방법을 제공한다. 이러한 일 구체예에서, 조절은 상기 검체의 불안을 감소시킨다. 다른 구체예에서, 조절은 검체의 통증에 대한 감수성을 경감시킨다. 또 다른 구체예에서, 조절은 강경증을 유도하지 않는다. 다른 구체예에서, 조절은 과식을 유도하지 않거나 식욕에 영향을 미치지 않는다.

다른 관점으로서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 투여하여 검체의 내인성 아난드아미드, 내인성 올레오일에탄올아미드 및 기타 다른 내인성 지방산 아미드의 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 투여하여 검체 내의 투여되거나 또는 외인성인 아난드아미드, 올레오일에탄올아미드 및 지방산 아미드의 수준(예, 혈액, 혈장, 뇌 또는 기타 다른 조직에서의 농도) 또는 생물학적 활성(예, 치료 활성, FAAH 억제 활성)을 증가시키는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1. FAAH 억제제 UCM532 및 UCM597은 뇌 뉴런 본래의 [³H]아난드아미드 분해성을 차단한다. a, 래트 피질 뉴런의 1차 배양물에서 나타나는 UCM597(□) 및 UCM532(●)에 의한 [³H]아난드아미드 가수분해의 농도 의존적 억제. b, UCM532(FB, 3 μ M) 또는 UCM597(CF, 10nM)과 달리, UCM532 유사체 7(10 μ M)은 [³H]아난드아미드 분해에 아무런 영향도 미치지 않는다. c, UCM532(FB, 3 μ M) 및 UCM597(CF, 10 μ M)은 뉴런에 대사되지 않은 [³H]아난드아미드의 축적을 촉진시키는 반면, 아난드아미드 수송 억제제 AM404(AM, 10 μ M)는 이를 감소시킨다. d, AM404(AM, 10 μ M)의 존재 또는 부재하에 15분간 항온처리하는 동안 UCM597 처리된(10nM) 뉴런으로부터의 대사되지 않은 [³H]아난드아미드의 방출. e, UCM597-처리된(10nM) 뉴런으로부터의 경시적 [³H]아난드아미드 방출. *, P<0.05; **, P<0.01 (부형제 처리된 뉴런에 대한 비교값); 터키(Tukey)의 사후검증법(n= 4-8)을 수반한 ANOVA 분석.

도 2. UCM532 및 UCM597에 의한 FAAH 활성의 생체내 억제반응. a, 래트에게 전신(i.p.) 투여한 후, 불활성 유사체 7(●)이 아닌 UCM532(●) 및 UCM597(□)에 의해 나타나는 뇌 FAAH 활성의 용량 의존적 억제반응. b, UCM597(0.3mg/kg, i.p.) 단독 주사 후 나타나는 뇌 FAAH 활성의 경시적 억제반응. 부형제(V) 또는 UCM597(CF, 0.3mg/kg, i.p.) 주사 후 2시간 후의 아난드아미드(c) 및 2-AG(d)의 뇌 함량. *, P<0.05; **, P<0.01, 터키 검증법 후의 ANOVA 분석;(n=4-8). e, UCM597에 의한 아난드아미드 유도성 저체온증의 증강반응. UCM597(0.3mg/kg; □), 아난드아미드(5mg/kg; ●), 아난드아미드(15mg/kg; ○) 및 아난드아미드(5mg/kg) + UCM597(0.3mg/kg, 아난드아미드 투여 30분전 투여)(◆). *(P<0.05) 또는 **(P<0.01)는 아난드아미드 및 아난드아미드/UCM597 간의 유의적 차이를 나타낸다; 본페로니(Bonferroni) 수정을 수반한 t-검증법(n=6-7).

도 3. UCM597의 항통각 작용. a, CB1 길항물질 리모나반트(Ri, 0.2mg/kg, i.v.)의 존재 또는 부재하에 마우스 핫플레이트 검증법에서 응답 감복기에 미치는 UCM597(CF, 0.5mg/kg, i.p.)의 효과. b, 리모나반트 존재 또는 부재하에 포르말린 촉발성 통증의 초기 단계(흰 막대) 및 후기 단계(검은 막대)에서의 UCM597(0.5mg/kg)의 효과. UCM597 및 리모나반트는 시험전 60분과 40분 전에 각각 주사했다. *, P<0.05; 던넷 검증법 후의 ANOVA 분석;(n=12).

도 4. UCM532 및 UCM597의 항불안 유사 작용. 제로 미로의 열린 4분면에서 래트 성체에 의해 소모된 시간(%)에 대한 (a) UCM532(FB, 5 및 10mg/kg, i.p.) 또는 (b) UCM597(CF, 0.05 및 0.1mg/kg, i.p.)의 용량 의존적 효과(개방 시간%). c, UCM532(5mg/kg)에 의해 수득되는 개방시간(%)의 변화에 미치는 CB1 길항물질 리모나반트(2mg/kg, i.p.)의 효과. d, 래트 성체에서 이동시간에 미치는 UCM532(5mg 및 10mg/kg)의 효과. e, 래트 새끼의 격리 유도 발성에 미치는 UCM532(5mg 및 10mg/kg)의 효과. *, P<0.05; **, P<0.01(n=7-10).

도 5. 아난드아미드(1)과 URB524(2)의 화학식.

도 6. URB524 및 이의 메타 치환된 유도체의 FAAH 억제능(pIC₅₀) 대 친지성(π)을 플로팅한 도면이다.

도 7은 잔기의 친지성에 따라 채색된 FAAH 내부 촉매성 채널의 입체 표면을 도시한 도면이다.

도 8은 FAAH와 공동결정화된 MAPF의 아라키돈산 사슬에 중첩된 URB524의 비페닐 단편을 도시한 것이다.

도 9는 FAAH 결합 부위 내에 URB597이 체결된 상태를 도시한 것이다. 효소와 카르바모일 기의 수소 결합은 황색으로 나타내었다.

표 1. 기록된 값은 FAAH 활성을 50% 억제하는데 필요한 농도(IC_{50} , nM)로서, 최소한 3회의 독립 실험을 통해 얻은 평균 \pm SEM으로 나타내었다. 이 값들은 Prism 2.0 소프트웨어 패키지에서 실행되는 바와 같은 비선형 회귀 분석을 사용하여 농도-응답반응 곡선으로부터 계산된 값이다.

표 2. 기록된 값은 각 표적마다 시험된 FAAH 억제제의 최대 농도(μ M) 및 이의 상응하는 선택성 지수(SI)를 나타낸 것이다. SI는 시험된 억제제 최대 농도/FAAH에 대한 IC_{50} (표 1 참조)의 비율이다.

표 3. 카르바릴(carbaryl) 및 피소스티그민(physostigmine)을 비롯한 18개 화합물에 대한 FAAH 및 아세틸콜린에스터 라제 IC_{50} 값이다.

표 4. FAAH IC_{50} 값은 화학식 I로 표시되는 50가지 화합물에 대한 값이다.

표 5. FAAH IC_{50} 값은 20가지 메타 비페닐 화합물에 대한 값이다.

표 6. QSAR 분석에 포함된 메타 치환된 유도체의 FAAH 억제에 대한 pIC50 실측값 및 계산값.

발명의 상세한 설명

일 관점으로서, 본 발명은 내인성 칸나비노이드 아난드아미드의 세포내 분해에 역할을 하는 효소인 지방산 아미드 가수분해효소(FAAH)의 신규 억제제를 제공한다. 본 발명자들은 놀랍게도 낮은 IC_{50} 에서 FAAH를 생체내 억제하는 화합물을 발견했다. 본 발명에 따른 화합물의 예는 효과적이고 선택성이며 전신 활성인 FAAH 억제제일 수 있다. FAAH 억제제는 수면 유도, 불면증 치료 및 통증 경감과 같은 다양한 목적에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명은 FAAH 억제제를 투여하여 불안을 치료하는 방법을 제공한다. 임상적으로 사용되는 항불안 약물과 같이, 본 발명의 억제제는 놀랍게도 상향식 제로 미로 시험에서 벤조디아제핀과 유사한 성질을 보이고, 래트의 격리 유도 발성을 억제시킨다. 또한, 본 발명의 억제제는 급성 통증 모델에서 통증방어적(아픔을 피하는) 행동을 감소시킨다. 이러한 효과들은 다른 내인성 칸나비노이드 2-아라키도노일글리세롤이 아닌 아난드아미드의 뇌에서의 농도 증가를 통해 수반되었고, CB1 칸나비노이드 수용체 차단을 통해 억제되거나 상쇄되었다. 이러한 결과는 아난드아미드가 감정 상태 조절에 관여하며, 항불안 치료의 혁신적인 기계작용적 시도로서 FAAH 억제의 지점임을 보여주는 것이다.

FAAH 억제제는 또한 다양한 기타 다른 신경학적 정신 장애 및 질환, 예컨대 통증, 우울, 주의력결핍 과다활동 장애, 시차로 인한 피로, 불면증, 정신분열증, 통증, 근육 경직, 간질 및 발작 장애 뿐만 아니라 녹내장 등, 이에 국한되지 않는 다양한 장애의 치료에 유용할 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여하여 검체의 내인성 아난드아미드, 내인성 올레오일에탄올아미드 및 기타 다른 내인성 지방산 아미드의 수준을 증가시키는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 FAAH 억제제를 검체에게 투여하여, 검체내의 투여된 아난드아미드, 올레오일 에탄올아미드 및 지방산 아미드의 수준과 생물학적 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 즉, 화학식 I 또는 II의 FAAH 억제제는 아난드아미드 또는 올레오일에탄올아미드의 생물학적 활성 증강에 유용할 수 있다.

본 발명은 FAAH의 세포내 효소 활성을 표적으로 하여 아난드아미드 또는 올레오일에탄올아미드 불활성화를 차단하는 신규 제제류를 제공한다.

또한, 본 발명은 내인성 아난드아미드 시그널링을 증가시키는 신규 FAAH 활성 억제제류를 제공한다. 항불안 및 온화한 진통을 특징으로 하는 이러한 제제의 양태 프로필은 감정 상태의 조절에 있어서 아난드아미드의 주요 역할을 나타내고, 특히 항불안 치료법에 대한 새로운 기계작용적 접근방법을 제시한다.

또한, 본 발명은 FAAH를 시험관내 또는 생체내에서 본 발명에 따른 억제제 또는 화합물(예컨대, 화학식 I, Ia-c, IIa-b 및 III의 화합물)과 접촉시켜 FAAH를 억제하는 방법을 제공한다. FAAH 효소는 포유동물 유래(예컨대, 래트, 인간, 마우스, 개, 고양이, 애완용 포유동물 종)인 것이 바람직하다.

정의

본 명세서에 사용된 바와 같은 단수적 표현은 다른 분명한 표시가 없는 한 복수의 의미도 포함한다는 것은 자명하다.

별다른 표시가 없는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적, 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다. 본 명세서에 원용된 각 공개문헌, 특허출원, 특허 및 기타 다른 참고문헌은 본 발명의 내용과 모순되지 않을 정도까지 전문을 참고원용하였다.

본 발명의 상세한 설명 및 청구의 범위에서 사용된, "식욕 장애"는 물질과 관련된 장애, 특히 물질 남용 및/또는 물질 의존성, 식품 행동 장애, 특히 기원에 관계없이 과체중을 유발하기 쉬운 장애, 예컨대 병적과식, 당에 대한 욕망, 비인슐린 의존성 당뇨병 등을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 식욕을 돋우는 물질은 체내에 흡수되는 물질로서, 이러한 소비에 대한 욕망이나 갈망이 모든 도입 경로 또는 자기 투여를 통해 존재하는 물질을 의미한다. 식욕을 돋우는 물질에는 식품 및 당, 탄수화물 또는 지방과 같은 식욕을 돋우는 성분 뿐만 아니라 음료수 또는 남용 또는 과잉 소비되는 약물이 포함된다. "식욕"은 남용 또는 탐닉 또는 과잉 소비되는 약물(예컨대, 담배, CNS 억제제, CNS 자극제) 또는 에탄올 뿐만 아니라 식품, 당, 탄수화물, 지방과 같은 물질에 대한 것일 수 있다.

식욕은 식욕을 돋우는 물질을 소비하고자 하는 열망이나 식욕을 돋우는 물질을 소비하는 행동을 의미한다. 식욕을 돋우는 물질은 식품이나 당 또는 기타 다른 물질일 수 있다. 일 구체예에서, 식욕을 돋우는 물질은 식품이다. 일부 구체예에서, 식욕을 돋우는 물질은 에탄올, 니코틴, 코카인, 아편, CNS 자극제 또는 CNS 억제제와 같은 남용 약물이다.

불안은 환경 위협에 극도로 반비례하거나 환경 위협에 의해 자극되지 않는 공포 상태이다. 불안은 수시간에서 수일간 지속되는 급성 단기형이거나 또는 다수일 내지 수주 이상 동안 지속되는 만성형일 수 있다.

임상적 불안이란 용어는 이를 경감시키기 위해 치료가 필요하거나 또는 치료가 지적되는 모든 형태의 불안을 의미한다. 이러한 임상적 불안은 지속성이거나 재발성이 있으며, 일반적으로 중증이다.

불안 장애에는 본원에 참고원용되는 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Copyright 1994 American Psychiatric Association]에 제시된 바와 같은 모든 불안 장애가 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 장애에는 공황 장애, 정신분열증, 범불안장애, 특정 공포증, 사회공포증, 강박장애, 급성 스트레스 장애 및 외상후 스트레스 장애; 불안 특징이 있는 조정 장애, 일반적인 의학적 질환으로 인한 불안 장애, 물질 유도성 불안 장애 및 특정 부류에 속하지 않는 기타 불안 장애가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

우울 장애 및 질환에는 본원에 참고원용되는 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Copyright 1994 American Psychiatric Association]에 제시된 바와 같은 모든 우울 장애 및 질환이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 장애에는 주요 우울 장애(단극 우울증), 기분저하 장애(만성, 가벼운 우울증) 및 양극 장애(조울증)가 있다. 임상적 우울증은 이를 경감시키기 위하여 약간의 치료형태가 필요한 모든 형태의 우울증을 의미한다. 이러한 임상적 우울증은 수개월간 지속되고 대부분 매일 계속되어 삶의 질을 심각하게 손상시킨다.

"주요 우울 삽화"는 다른 우울증 증후군이 동반될 수도 있는 우울한 기분이나 흥미 상실이 적어도 2주간 지속되는 것을 의미한다. 이러한 증후군은 하루의 대부분 동안(즉, 환자가 깨어있는 시간의 적어도 2/3 동안), 적어도 연속 2주간 거의 매일(즉, 14일 중 적어도 10일 동안) 지속되어야 한다. "우울한 기분"은 환자가 슬프거나, 희망이 없거나, 무력하거나 무의함을 느끼는 것을 흔히 말한다. 또한, 환자는 얼굴 표정, 태도, 음성 및 눈물 등을 통해 관찰자에게 슬픔을 표현할 수 있다. 아동 및 청년기의 기분은 민감할 수 있다. "흥미 상실"은 취미에 더 이상 관심이 없거나 전에 유쾌한 것으로 생각했던 활동에 더 이상 즐거움을 느끼지 못하는 환자를 흔히 말한다.

주요 우울 삽화에는 다른 우울증 증후군, 예컨대 식이조절을 하지 않을 때의 상당한 체중 감소 또는 체중 증가(예컨대 1개월에 5% 이상의 체중 변화) 또는 식욕 감소나 증가; 불면증 또는 과다수면; 정신운동 초조 또는 저조; 피로 또는 에너지 상실; 무의감 또는 과다하거나 부적당한 죄악의식; 사고력 또는 집중력 감소; 또는 우유부단함; 및 죽음에 대한 반복적 생각, 구체적 계획의 여부에 관계없이 반복적인 자살 관념화, 또는 자살 시도 등이 동반될 수 있다.

약학 조성물에서와 같이 "조성물"이란 용어는 활성 성분과 담체를 구성하는 불활성 성분을 함유하는 산물 뿐만 아니라 직간접적으로 2종 이상의 성분의 복합체화 또는 집합, 1종 이상의 성분의 해리, 또는 1종 이상의 성분들의 기타 다른 형태의 반응 또는 상호작용을 통해 생성되는 모든 산물을 포함하는 것이다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물에는 본 발명의 화합물과 약학적 허용성 담체의 혼합을 통해 제조된 모든 조성물이 포함된다. "약학 조성물"이란 용어는 동물 또는 인간을 비롯한 검체에 약학적 용도로 사용하기에 적합한 조성물을 의미한다. 약학 조성물에는 일반적으로 유효량의 활성제와 약학적 허용성 담체가 포함된다.

"조절한다"라는 용어는 증가 또는 감소를 비롯한 모든 변화를 유도하는 것을 의미한다(예컨대, 지방산 산화의 조절인자는 지방산 산화 속도를 증가시키거나 감소시킨다).

"약학적 허용성 담체"라는 용어에는 모든 표준 약학적 담체, 완충제 및 부형제, 예컨대 인산염 완충 식염수, 물 및 에멀젼(예컨대 수중유 에멀젼 및 유중수 에멀젼), 및 다양한 종류의 습윤화제 및/또는 보조제가 포함된다. 적당한 약학적 담체 및 이의 조제에 대해서는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing CO., Easton, 19th ed. 1995)]에 기술되어 있다. 바람직한 약학적 담체는 활성제의 의도된 투여 방식에 따라 달라진다. 일반적인 투여 방식은 이하에 설명될 것이다.

"유효량"이란 용어는 표시된 장애, 질환 또는 정신 상태와 관련하여 바람직한 결과를 제공하기에 충분한 투여량을 의미한다. 바람직한 결과에는 투여량이 수용체에게 주관적이거나 객관적인 개선을 제공하는 것이 포함될 수 있다. 불안과 관련하여 개선은 불안 징후 또는 증후군의 감소일 수 있다.

"치료", "요법" 등과 같은 용어에는 수용체 상태의 유익한 변화를 제공하는 방법 및 조작이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이러한 변화는 주관적이거나 객관적일 수 있고, 치료되는 질환, 장애 또는 질병의 증후군이거나 징후와 같은 특징에 관한 것일 수 있다. 예를 들어, 환자가 공포심, 불안 또는 걱정의 감소를 느낀다면, 불안 또는 불안 장애의 성공적인 치료법이 나타난 것이다. 예를 들어, 발작 빈도 또는 경도의 감소를 느끼면 우울증 또는 우울 장애의 유익한 변화가 달성된 것이다. 이와 마찬가지로, 의사가 객관적인 변화, 예컨대 떨림이나 흥분 감소를 확인한다면 불안 치료는 유익하거나 성공적인 것이다. 또한, 이 용어에는 수용체 상태의 악화 방지도 포함된다. 치료적 잇점에는 이하에 논의되는 바와 같은 치료되는 질환의 반응을 나타내는 임의의 다수의 주관적 또는 객관적 인자가 포함된다.

"약물", "약리학적 제제", "약학적 제제", "활성제" 및 "제제"는 상호교환적으로 사용되고 있으며, 바람직한, 일반적으로 유익한 효과를 제공하기 위해 생물체에 전달되는 임의의 치료적 활성 물질과 관련하여 가장 넓은 범위로 해석되는 의미를 나타낸다.

"약학적 허용성" 또는 "치료적 허용성"이란 용어는 활성 성분의 생물학적 활성이거나 효과를 방해하지 않고 투여되는 인간이나 동물일 수 있는 숙주에게 유독하지 않은 물질을 의미한다.

"치료적 유효량"은 바람직한 생물학적 또는 임상적 결과를 유도하기에 충분한 활성제의 양을 의미한다. 그 결과는 질병의 징후, 증후군, 또는 원인의 경감이나, 또는 임의의 다른 생물 시스템의 바람직한 변화일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "치료적 유효량"이란 용어는 일정 기간 동안 검체에게 투여했을 때 질병, 장애 또는 질환의 실질적인 개선을 유발하는 제제의 임의의 양을 의미한다. 그 양은 치료되는 질환, 질환의 진행 단계 및 투여되는 제제의 종류 및 농도에 따라 달라질 것이다. 임의의 소정 물질의 적당량은 당업자라면 쉽게 알 수 있거나 또는 통상적인 실험을 통해 측정할 수 있는 것이다.

"예방적 치료"는 신경 또는 정신 장애 또는 질환의 징후를 나타내지 않거나 이러한 장애 또는 질환의 조기 또는 약한 징후만을 나타내는 검체에게 투여되는 치료로서, 장애 또는 질환의 병리상태 발전이나 악화의 위험을 감소시키기 위한 목적으로 투여되는 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하지 않은 또는 불필요한 불안 또는 공황 공격을 예방하거나 악화를 유발할 수 있는 불안의 수준을 감소시키기 위한 예방적 치료로서 제공될 수 있다.

본 명세서에 사용된 "검체"란 용어에는 치료되어야 하는 인간을 비롯한 포유동물 등을 비롯한 모든 동물이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다.

정신분열증 및 관련 장애에는 다음과 같은 종류가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다: 본원에 참고원용되는 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, TEXT REVISION Copyright 2000 Americal Psychiatric Association]에 제시된 바와 같은 긴장형; 봉괴형; 편집형; 잔류형; 미분류형; 및 정신분열형 장애.

"FAAH"는 포유동물의 지방산 아미드 가수분해효소를 의미하는 것으로서, 인간, 래트, 마우스의 효소가 포함되지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 미국 특히 6,271,015는 분리 정제된 형태의 FAAH를 개시하고 있다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 FAAH IC₅₀은 생리적 관련 질환에 있는 래트의 효소 억제에 따라 정의한 것이다. 지방산 가수분해효소 (FAAH)[Deutsch, D. G., et al., Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acid, 66, 201-210 (2002)]는 AEA의 경우에 세포에 선택적으로 수송(Di Marzo, V., Nature (London) 372, 686-691 (1994); Beltrama, M. , et al., Science 277, 1094-1097 (1997); Piomelli, D. , et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2002))함과 동시에 이러한 오타코이드의 세포 효과를 정지시키는 생화학적 과정인, 지질 에탄올아미드(Fowler, C. J. , et al., Biochem. Pharmacol. 62, 517-526 (2001); Patricelli, M. P. , et al. Vitam. Horm., 62, 663-674 (2001)), 예컨대 아난드아미드(AEA, 1, 도 1), (Devane, W. A. , et al., Science 258, 1946-1949 (1992)), 올레오일에탄올아미드(Rodriguez de Fonseca, F. , et al. Nature (London) 414, 209-212 (2001); Fu, J., et al., Nature (London) 425, 90-93 (2003)) 및 팔미토일에탄올아미드 (Calignano, A. , et al. Nature (London) 394, 277-281 (1998); Lambert, D. M. , et al., Curr. Med. Chem. 9, 663-674 (2002))의 분해를 담당하는 효소이다. 지방산 에탄올아미드의 다양하고 중요한 생리적 역할로 인해, FAAH 또는 FAAHS를 차단할 수 있지만 다른 엔도칸나비노이드 대사 효소, 예컨대 모노글리세라이드 리파제(MGL)(Dinh, T.P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99, 10819-10824 (2002)) 또는 칸나비노이드 수용체에 결합하지 않는 소분자 화합물류는 약리학적 기구 및 약물 개발 연구의 원형으로서 유리할 것이다(Piomelli, D. , et al. Trends Pharmacol. Sci. 21, 218-224 (2000); Bisogno, T. , et al., Curr. Pharm. Des. 8, 533-547 (2002); Yarnell, A. , Chem. Eng. News 80 (49), 32 (2002); Smith, A., Nat. Rev. Drug Discov. 2, 92 (2003); Wendeler, M., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 42, 2938-2941 (2003)).

일반적인 본 발명의 화합물

본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 각각의 부분입체이성질체로서 나타날 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 이성질 형태의 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

본 발명의 화합물에는 거울상이성질체 쌍의 부분입체이성질체가 포함된다. 부분입체이성질체는 예컨대 메탄올이나 에틸아세테이트 또는 이의 혼합물과 같은 적당한 용매로부터 분별 증류를 통해 수득할 수 있다. 이와 같이 수득된 거울상이성질체의 쌍은 통상적인 방법, 예컨대 해리제로서 광학적 활성 산의 이용 등을 통해 각각의 입체이성질체로 분리될 수 있다.

또는, 이러한 본 발명에 따른 화합물의 모든 거울상이성질체는 공지된 형태의 광학적 순수 출발물질을 사용하여 입체특이적 합성을 통해 수득할 수도 있다.

본 발명의 화합물은 이의 하나 이상의 원자에 비천연 비율의 동위원소를 보유할 수 있다. 예컨대, 화합물은 트리튬 또는 탄소-14와 같은 동위원소로 방사능표지될 수 있다. 방사능여부에 관계없이 본 발명에 따른 화합물의 모든 동위원소 변형은 본 발명의 범위에 속하는 것이다.

본 발명의 화합물은 이의 약학적 허용성 산 부가 염 형태, 예컨대 무기산 및 유기산 유래의 염 형태로 분리될 수 있다. 이러한 산에는 염산, 질산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 말레산, 숙신산, 말론산 등이 있다. 또한, 산 기능을 함유하는 특정 화합물은 상대이온이 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘 등 뿐만 아니라 유기 염기에서 선택될 수 있는 무기 염 형태일 수 있다. "약학적 허용염" 형태는 무기 염기 또는 산과 유기 염기 또는 산을 비롯한 약학적 허용성 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다.

또한, 본 발명은 투여시 활성의 약리학적 물질이 되기 전에 대사 과정을 통해 화학적 전환을 일으키는 본 발명에 따른 화합물의 프로드력을 포함한다. 일반적으로, 이러한 프로드력을 생체내에서 본 발명의 기능적 화합물로 쉽게 전환될 수 있는 본 발명에 따른 화합물의 유도체일 것이다. 적당한 프로드력 유도체의 선발과 제조에 일반적인 종래의 절차는 예컨대 문헌 ["Design of Prodrugs", ed. H.Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기술되어 있다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 활성 대사산물도 포함한다.

본 명세서에 기술된 일부 화합물은 올레핀 이중결합을 함유하며, 별다른 표시가 없는 한, E형 및 Z형 기하 이성질체가 포함되는 것이다.

본 명세서에 기술된 일부 화합물은 다른 수소 결합점이 존재할 수 있는데, 이는 호변이성질체라 불린다. 이러한 예는 케톤과 케토-에놀 호변이성질체로 알려진 에놀형일 수 있다. 이러한 각 호변이성질체 뿐만 아니라 이의 혼합물도 본 발명의 화학식으로 표시되는 화합물에 포함된다.

본 명세서에 사용된, "이종원자"라는 용어는 산소(O), 질소(N), 황(S)을 함유하는 것을 의미한다.

치환기가 좌에서 우로 기재되는 통상적인 화학식으로 표시되는 경우에, 이러한 치환기는 좌에서 우로 구조식을 기재함으로써 초래되는 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함하는 것으로서, 예컨대 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 를 의미하기도 한다.

단독이나 다른 치환체의 일부로 사용된 "알킬"이란 용어는 별다른 표시가 없는 한, 완전 포화, 일불포화 또는 다중불포화 될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼 또는 이의 조합을 의미하는 것이며, 표시된 탄소원자수를 갖는 2가 및 다가 라디칼을 함유할 수 있다(즉, C_1 내지 C_{10} 은 탄소원자가 1개 내지 10개인 것을 의미한다). 포화 탄화수소 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, n -프로필, n -부틸, t -부틸, 이소부틸, sec -부틸, 시클로헥실, 시클로헥실메틸, 시클로프로필메틸, 이의 동족체 및 이성질체와 같은 기, 예컨대 n -펜틸, n -헥실, n -헵틸, n -옥틸 등이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 불포화 알킬 기는 이중결합 또는 삼중결합을 1개 이상 보유하는 것이다. 불포화 알킬기의 예에는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-부타디에닐, 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1-프로파닐 및 3-프로파닐, 3-부티닐 및 고급 동족체 및 이성질체가 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 별다른 표시가 없는 한 "알킬"이란 용어는 이하에 보다 상세하게 정의되는 바와 같은 알킬의 유도체, 예컨대 "헤테로알킬"도 포함하는 것이다. 탄화수소 기에 국한되는 알킬 기는 "호모알킬"이라 부른다.

단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서 사용되는 "알킬렌"이란 용어는 알칸에서 유래되는 2가 라디칼로서, 예컨대 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 가 있으나, 이에 국한되지는 않으며, 또한 "헤테로알킬렌"으로 이하에 기술되는 바와 같은 기도 포함한다. 일반적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 탄소원자가 1 내지 24개인 것이며, 본 발명에는 탄소원자가 10개 이하인 기가 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"이란 일반적으로 탄소원자가 8개 이하인 단쇄 알킬 또는 알킬렌 기를 의미한다.

"알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)란 용어는 통상적인 의미로 사용된 것으로서, 알킬 기가 각각 산소원자, 아미노기 또는 황원자를 통해 분자의 나머지에 결합된 것을 의미한다.

단독 또는 다른 용어와 함께 사용된 "헤테로알킬"이란 용어는 별다른 표시가 없는 한 기술된 수의 탄소 원자와 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 이종원자로 구성되는 직쇄 또는 분지쇄, 또는 시클릭 탄화수소 라디칼 또는 이의 조합을 의미하며, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 이종원자는 임의로 4차화될 수 있다. 이종원자, O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치에 존재하거나 또는 알킬 기가 분자의 나머지에 결합되는 위치에 존재할 수 있다. 그 예로는, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-0-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 이와 유사하게, "헤테로알킬렌"이란 용어도 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용된 경우 헤테로알킬에서 유래되는 2가 라디칼을 의미하는 것으로서, 예컨대 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 있으며, 이에 국한되는 것은 아니다. 헤테로알킬렌 기의 경우에, 이종원자는 사슬 말단 중 한쪽이나 양쪽에 존재할 수도 있다(예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 결합 기인 경우에, 결합 기의 배향은 결합 기의 화학식이 기재된 방향만을 의미하지는 않는다. 예를 들어, 화학식 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 는 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 및 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 를 모두 의미한다.

"시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"이란 용어는 단독 또는 다른 용어와의 조합에서 별다른 표시가 없는 한 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 시클릭 변형체를 의미한다. 또한, 헤테로시클로알킬의 경우에, 이종원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지에 결합되는 위치에 존재할 수 있다. 시클로알킬의 예에는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 헤테로시클로알킬의 예에는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티에닐-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서 사용된 "할로" 또는 "할로겐"이란 용어는 별다른 표시가 없는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 또한, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "할로(C_1 내지 C_4)알킬"이란 용어는 이에 국한되는 것은 아닌 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

"아릴"이란 용어는 별다른 표시가 없는 한, 단일 고리이거나 함께 융합되거나 공유결합된 다중 고리(바람직하게는 1개 내지 3개 고리)일 수 있는 다중불포화된 방향족 탄화수소 치환기를 의미한다. "헤테로아릴"이란 용어는 N, O 및 S로부터 선택된 이종원자를 1개 내지 4개 함유하는 아릴 기(또는 고리)를 의미하는데, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되기도 하고, 질소 원자는 임의로 4차화되기도 한다. 헤테로아릴 기는 이종원자를 통해 여타 분자에 결합될 수 있다. 아릴 기 및 헤테로아릴 기의 비제한적 예에는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-이미다졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴이 포함된다. 이러한 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템 각각에 대한 치환기는 이하에 기술되는 허용되는 치환기의 군으로부터 선택된 것이다.

간략히 설명하면, "아릴"이란 용어에는 전술한 바와 같은 아릴 고리 및 헤테로아릴 고리가 모두 포함된다. 즉, "아릴알킬"이란 용어는 알킬기의 탄소원자(예컨대, 메틸렌 기)가 예컨대 산소 원자로 치환된 알킬기(예, 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 비롯한 알킬기에 아릴 원자가 결합된 라디칼(예컨대, 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등)이 포함되는 것을 의미한다.

전술한 각 용어(예컨대, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 제시된 라디칼의 치환 및 비치환 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 각 라디칼 유형에 바람직한 치환기는 이하에 제시되는 바와 같다.

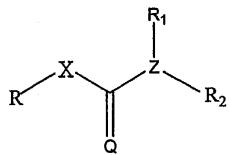
알킬 및 헤테로알킬 라디칼(예컨대, 종종 알킬렌, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로 지칭되는 기도 포함된다)에 적당한 치환기는 이하에 기술되는 치환치로부터 선택된 다양한 기 중 하나 이상으로서, 0 내지 ($2m'+1$) 범위의 수(여기서, m' 는 이러한 라디칼에 존재하는 탄소원자의 총 수이다)로 존재할 수 있다: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로겐$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R'')=NR'''$, $-NR-C(NR'R''R'')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$, R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 예컨대 할로겐 1 내지 3개로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 의미한다. 본 발명의 화합물이 1 이상의 R 기를 함유하는 경우에, 각 R 기는 각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기 중 하나 이상이 존재하는 경우에 각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기와 마찬가지로 독립적으로 선택된다. R' 및 R'' 가 동일한 질소 원자에 결합하는 경우에, 질소원자와 함께 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예컨대, $-NR''N''$ 는 이에 국한되지 않는, 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 전술한 치환기에 대한 설명을 통해, 당업자는 "알킬"이란 용어에 수소 기 이외의 다른 기에 결합된 탄소원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬(예, $-CH_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실(예, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)이 포함되는 것을 충분히 알 수 있을 것이다.

알킬 라디칼에서 설명한 치환기와 마찬가지로, 아릴 및 헤테로아릴 기의 치환체도 다양하며, 다음에 기술되는 것으로부터 선택된 것이다: 예컨대 할로겐, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로겐$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R'')=NR'''$, $-NR-C(NR'R''R'')=NR''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로서, 이는 0개에서부터 방향족 고리 시스템에 빈 원자가의 총 수 범위의 수로 치환될 수 있다. 여기서, R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 바람직하게는 독립적으로 수소, (C_1-C_8)알킬 및 헤테로알킬, 비치환 아릴 및 헤테로아릴, (비치환 아릴)-(C_1-C_4)알킬 및 (비치환 아릴)옥시- (C_1-C_4) 알킬로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R 기를 함유하는 경우에, 예컨대 각 R 기는 각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기 중 하나 이상이 존재하는 경우에 각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기와 마찬가지로 독립적으로 선택된다.

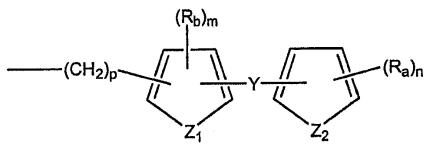
본 발명의 신규 지방산 아미드 가수분해효소 억제 화합물

본 발명은 하기 화학식으로 표시되는 지방산 아미드 가수분해효소 억제제를 제공한다:

화학식 I



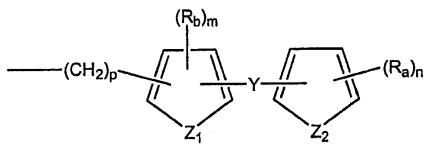
이 식에서, X는 CH_2 , NH , O 또는 S 이고; Q는 O 또는 S 이며; Z는 O 또는 N 인데, 단 Z가 O 이면, R_1 및 R_2 중 하나는 존재하지 않으며; R은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 테르페닐릴; 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 알킬; 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 및 하기 화학식



로 이루어진 군으로부터 선택되며(여기서, p 는 0 내지 3의 수이고, m 은 0 내지 4의 수이며, n 은 0 내지 5의 수이고, Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{CR}_6$, $\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}-$ 및 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_6)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이고(여기서, R_5 는 H , 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R_6 및 R_7 은 H 이거나 또는 R_6 및 R_7 이 임의로 결합하여, 임의로 1 이상의 R_a 및 R_b 기로 치환되는, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있는 것이다); Y는 링커로서, 예컨대 이에 국한되지는 않는 결합 또는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, C_1-C_4 알킬렌, (Z)- 또는 (E)-에틸렌, 및 C_3-C_6 의 시클로알킬이며; R_a 및 R_b 는 독립적으로 H , 알킬, 헤�테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{SR}_5$, 카르복스아미도, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{O}-\text{카르복스아미도}$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_3\text{R}_4$, 셀폰아미도, 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H , 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다. Z_1 이 $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{C}(\text{R}_7)-$ 또는 $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_6)-$ 이고 p 가 0인 경우에 Z_2 가 구성원인 방향족 고리는 Y에 대해 메타 위치 또는 파라 위치에 존재하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 메타 위치인 것이다.

또한, R_1 및 R_2 는 독립적으로 H , 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬; 치환 또는 비치환된 페닐; 및 치환 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로, X가 N이고 이 N 원자에 이들이 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다. 일부 구체예에서, R_1 및 R_2 는 H 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소기 중 하나 이상의 탄소는 임의로 O , $\text{N}-\text{R}_5$ 및 $\text{S}-\text{R}_5$ 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있고, 임의로 X가 N이고 이 N 원자에 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 각각 결합된 원자와 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하기도 한다.

일부 구체예에서, 전술한 화학식 I의 화합물은 X가 O 또는 S이고, Q가 O 또는 S이며, R이 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸 및 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 하기 화학식



으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다(여기서, p는 0 내지 3의 수이고, m은 0 내지 4의 수이며, n은 0 내지 5의 수이고, Z₁ 및 Z₂는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 -O-, -S-, -N(R₅)-, -C(R₆)=C(R₇)- 및 -N=C(R₆)-로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이고(여기서, R₅는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R₆ 및 R₇은 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 임의로 R₆ 및 R⁷은 결합하여, 임의로 1 이상의 R_a 및 R_b기로 치환되는, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있는 것이다); Y는 결합 성분이다). Y는 결합하거나 또는 -O-, -S-, -N(R₅)-, -S(R₅)-, -C₁-C₄ 알킬렌, (Z)- 또는 (E)-에틸렌, 및 C₃-C₆의 시클로알킬이며; R_a 및 R_b는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, -CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -NR₃R₄, -SR₅, 카르복스아미도, -CONR₃R₄, -O-카르복스아미도, -O-CO-NR₃R₄, 셀론아미도, 및 -SO₂NR₃R₄(여기서, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R₃ 및 R₄는 이들이 결합된 N원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택되며; R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬로부터 선택되고, 임의로 R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 N원자와 함께 치환 고리를 형성하기도 한다.

다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 X는 O이고 Q는 O인 것이다. 이러한 화합물의 다른 구체예에서 Z는 N인 것이다. 또 다른 구체예에서, p는 0이고 m은 1이며 n은 0, 1, 2 또는 3인 것이다. 또 다른 구체예에서, m은 0이고 n은 1, 2 또는 3인 것이다.

화학식 I로 표시되는 화합물의 또 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴 및 치환 또는 비치환된 시스-스틸빌((Z)-C₆H₅-CH=CHC₆H₅-)로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 이러한 R화합물의 다른 구체예에서 X는 또한 O이고 Q는 O이며 Z는 N인 것이다.

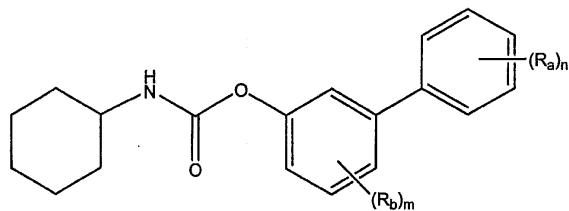
예시적 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴인 것이다. 이러한 비페닐 화합물의 다른 구체예에서, X는 또한 O이고 Q는 O이며 Z는 N인 것이다. 또 다른 구체예에서, R₁ 및 R₂ 중 적어도 하나는 H인 것이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물은 R₁이 C₁ 내지 C₈ 호모알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬 또는 C₁ 내지 C₈ 시클로알킬인 것이다. 다른 구체예에서, C₁ 내지 C₈ 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 웬틸, 헥실, 시클로웬틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐인 것이다. 특히 바람직한 R₁기는 R₁이 시클로헥실인 것이다. 이러한 화합물의 또 다른 구체예에서, X는 O이고 Z는 O이며 Z는 N인 것이다. 예시적인 또 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐, 테르페닐, 또는 스틸빌로서, 방향족 고리의 최대 3개의 원자가 NR₅(여기서, R₅는 상기에 정의한 바와 같다), O, 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다.

또 다른 구체예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물은 R₁기가 피페리디닐, 푸릴, 푸르푸릴, 푸라닐 및 모르폴리닐인 것으로서, 이는 치환되거나 비치환될 수 있다. 이러한 화합물의 다른 구체예에서, X는 바람직하게는 O이고, Q는 O이며 Z는 N인 것이다. 또 다른 추가 구체예에서, R기는 치환 또는 비치환된 비페닐, 테르페닐 또는 스틸빌로서, 방향족 고리의 최대 3개의 원자가 NR₅(여기서, R₅는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택된 것이다), O, 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다.

또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia로 표시되는 화합물인 것이다:

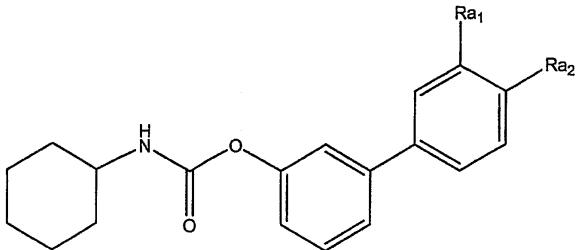
화학식 Ia



이 식에서, m은 0 내지 4의 수이고, n은 0 내지 5의 수이다. 일부 구체예에서, m은 0 또는 1이고 n은 2 또는 3인 것이다. 상기 식에서, 각 R_a 및 각 R_b 는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-NR_3R_4$, 카르복스아미도, $-ONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 일부 다른 구체예에서, 각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-NR_3R_4$, 카르복스아미도, $-ONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도 및 $-SO_2NR_3R_4$ 로부터 선택된 것이다.

또 다른 구체예는 하기 화학식 Ib의 화합물로 표시되는 것이다:

화학식 Ib



이 식에서, Ra_1 및 Ra_2 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, NR_3R_4 , 카르복스아미도, ONR_3R_4 , $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택된다)로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 또한, R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성할 수 있다. 특정 구체예에서, 각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-NR_3R_4$, 카르복스아미도, $-ONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도 및 $-SO_2NR_3R_4$ 로부터 선택된 것이다. 이러한 구체예의 다른 세트에서, Ra_1 및 Ra_2 중 적어도 하나는 H인 것이다. 다른 구체예에서, Ra_1 은 $-C(O)NH_2$, $-C(O)CH_3$ 또는 $-(CH_2)_2OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고 Ra_2 는 H인 것이다. 또 다른 구체예에서, Ra_1 및 Ra_2 가 각각 H인 것이다. 이러한 화합물의 또 다른 구체예에서, R_1 은 C_1 내지 C_8 알킬이고 R_2 는 H인 것이다.

다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 R_1 이 C_1 내지 C_8 알킬이고, X가 O이며, Z가 S이고 Z가 N인 것이다. 이러한 구체예의 일부에서, R은 치환 또는 비치환된 폐닐, 비페닐, 테르페닐 또는 스틸빌이다.

또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 X가 O이고, Z가 N이며 R이 치환 또는 비치환된 비아릴(biaryl) 또는 헤테로비아릴인 것이다. 또 다른 구체예에서, 헤테로비아릴은 이 헤�테로비아릴 고리의 최대 3개의 성분이 O, N 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 또 다른 구체예에서, 헤테로비아릴은 비페리딜 또는 페닐페리딜인 것이다.

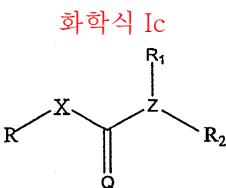
또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 n-부틸 4-벤질옥시페닐 카르바메이트 또는 N-시클로헥실 3'-카르복스아미도-비페닐-3-일 카르바메이트인 것이다.

다른 구체예는 인간 지방산 아미드 가수분해효소를 억제하는 IC_{50} 이 1 μ M 미만인 화학식 I의 화합물로 도시되는 것이다. 이러한 구체예에는, 인간 지방산 아미드 가수분해효소를 억제하는 IC_{50} 이 100 내지 10nm 범위, 또는 10 내지 1nm 범위 또는 10nm 미만인 화합물도 포함된다.

다른 구체예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물은 R-X- 기의 분자량이 -NR₁R₂ 기의 분자량보다 큰 화합물이다. 다른 구체예에서, R-X- 기의 부피는 -NR₁R₂ 기 보다 큰 화합물이다. 이러한 화합물의 또 다른 구체예는, X가 O이고, Q가 O이며 Z가 N인 화합물이다. 또 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 아릴인 것으로서, 예컨대 비페닐, 테르페닐 및 시스-스틸빌 화합물이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다.

화학식 I의 화합물에 대한 다른 구체예에서, X는 O이고 Q가 O이며 Z가 N이며, R이 치환 또는 비치환된 비아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로비아릴인 화합물이 있다. 또 다른 구체예에서, R은 헤�테로비아릴 고리의 최대 3개의 성분이 O, N 또는 S로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 또는 비치환된 비아릴 또는 헤�테로비아릴인 것이다. 또 다른 구체예에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 치환 또는 치환 호모알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이거나, 임의로 R₁과 R₂가 N과 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성하는 것일 수 있다. Ra₁ 및 Ra₂는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -NR₃R₄, 카르복스아미도, -CONR₃R₄, -O-카르복스아미도, -O-CO-NR₃R₄, 셀론아미도, 및 -SO₂NR₃R₄로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 아미노-메틸아미노로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성하는 것이다. 이러한 또 다른 구체예에서, R₁은 C₁ 내지 C₈ 호모알킬, C₁ 내지 C₈ 헤테로알킬, 또는 C₁ 내지 C₈ 시클로알킬인 것이다. 또 다른 구체예에서, R₂는 H인 것이다. 또 다른 구체예에서, R₁은 시클로헥실이고 R₂는 H인 것이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 Ic로 표시되는 지방산 아미드 가수분해효소 억제제를 제공한다:



이 식에서, X는 NH, O 또는 S이고; Q는 O 또는 S이며; Z는 O 또는 N이고; R은 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸 및 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 테르페닐릴; 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 또는 알킬 또는 친지성 부이고; R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬 및 치환 또는 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 단 Z가 O인 경우에는 R₁ 또는 R₂ 중 하나는 존재하지 않으며, 또한 Z가 N인 경우에는 R₁과 R₂가 임의로 이들이 각각 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성할 수

있다. 일부 구체예에서, R_1 과 R_2 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소 기인데, 임의로 이러한 탄화수소 기의 하나 이상의 탄소는 O, $N-R_5$ 및 $S-R_5$, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있고; R_6 및 R_7 .

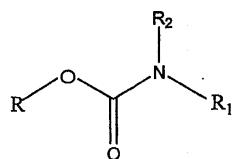
일 구체예에서, 화학식 Ia로 표시되는 FAAH 억제 화합물은 IC_{50} 이 $10\mu M$ 미만 또는 $1\mu M$ 미만인 것이다. 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 IC_{50} 이 $0.01\mu M$ 미만인 FAAH 억제제이다. 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 IC_{50} 이 약 $1\mu M$ 내지 $0.01\mu M$ 범위, 또는 약 0.01 내지 약 $0.001\mu M$ 범위인 FAAH 억제제이다.

화학식 Ia로 표시되는 화합물의 일 구체예에서, X는 O이고, Q가 O이며 Z가 N이다. 다른 구체예에서, X는 O이고, Q가 O이며 Z가 N이고, R_1 이 H이고 R_2 가 시클로헥실이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이고, Q가 O이며, Z가 N이고 R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴이다. 또 다른 구체예에서, X는 O이고, Q는 O이며, Z는 N이고 R_1 은 H이고, R_2 는 시클로헥실이며, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 또는 치환 또는 비치환된 페닐이다.

화학식 Ia로 표시되는 화합물의 다른 구체예에서, X는 O이고, Q는 O이며, Z는 N이고, R_1 은 H이고 R_2 는 시클로헥실이다. 또 다른 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴이다. 또 다른 구체예에서, R_1 은 H이고 R_2 는 시클로헥실이며 R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴 또는 치환 또는 비치환된 페닐이다.

일 구체예에서, 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 화학식 II로 표시되는 것이다:

화학식 II



이 식에서, R은 치환 또는 비치환된 아릴; 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸 및 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 테르페닐릴; 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 또는 알킬 또는 친지성 부이고; R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 임의로 R_1 및 R_2 이 함께 이들이 각각 결합된 N 원자와 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하기도 한다. 일부 구체예에서, 화학식 I 또는 II의 화합물은 화합물의 $-NR_1R_2$ 부분 보다 R 기가 분자량 또는 질량이 보다 크다.

다른 구체예에서, 화학식 II의 FAAH 억제 화합물은 IC_{50} 이 IC_{50} 이 $10\mu M$ 미만 또는 $1\mu M$ 미만인 것이다. 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 IC_{50} 이 $0.01\mu M$ 미만인 FAAH 억제제이다. 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 IC_{50} 이 약 $1\mu M$ 내지 $0.01\mu M$ 범위, 또는 약 0.01 내지 약 $0.001\mu M$ 범위인 FAAH 억제제이다.

일 구체예는, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II 또는 IIa 및 IIb, 및 III의 화합물에서 R이 나프틸인 것이다.

다른 구체예는, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II 또는 IIa 및 IIb의 화합물에서 R_1 은 H이고 R_2 는 시클로헥실인 것이다. 다른 구체예는, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II 또는 IIa 및 IIb의 화합물에서 R_1 은 H이고 R_2 는 알킬인 것이다.

또 다른 구체예는, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II 또는 IIa 및 IIb의 화합물에서 R_1 은 H이고 R_2 는 알킬이며, R은 알킬인 것이다.

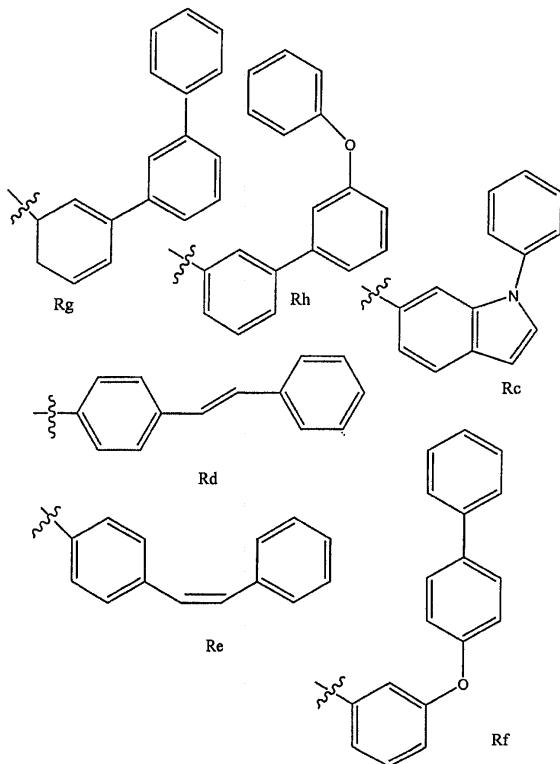
또 다른 구체예는, 화학식 Ic 또는 화학식 II의 화합물에서 R_1 은 H이고 R_2 는 시클로헥실이며, R은 치환 또는 비치환된 아릴인 것이다. 또 다른 구체예는, 화학식 Ic 또는 II의 화합물에서 R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴인 것이다. 또 다른 구체예에서, 비페닐은 할로겐(예, F) 또는 알킬(예, 메틸) 또는 아미노 또는 아미도 또는 트리플루오로메틸로 치환된다.

화학식 I, Ia 내지 Ic, II 또는 IIa 및 IIb로 표시되는 화합물의 예에는 표 3에 제시되는 다음과 같은 화합물이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다: 2-나프탈 N-사이클로헥실카르바메이트; 4-(벤질옥시)페닐 N-부틸 카르바메이트; 6-브로모-2-나프탈릴 N-부틸카르바메이트; 4-비페닐릴 N-시클로헥실카르바메이트; 헥실 N-시클로헥실 카르바메이트; p-톨릴-N-시클로헥실카르바메이트; O-부틸 4-(4'메톡시페녹시카르보닐)-페닐 카르보네이트; 및 4-플루오로페닐 N-부틸 카르바메이트.

다른 구체예에서 화학식 I의 화합물은 UCM532 또는 UCM597인 것이다.

또 다른 구체예에서, 본 발명의 FAAH 억제제는 R_1 이 H이고 R_2 가 C_1 내지 C_{10} 알킬이며, R이 치환된 아릴인 화학식 II의 화합물인 것이다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 tert-부틸, sec-부틸 또는 n-부틸 부이다. 상기 화학식 II로 표시되는 화합물의 다른 구체예에서, R_2 는 시클로헥실이다.

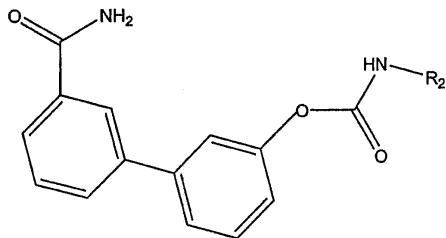
또 다른 구체예에서, 본 발명의 FAAH 억제제는 R_1 이 H이고 R_2 가 C_1 내지 C_{10} 알킬이며 R이 다음과 같은 기 중 하나인 화학식 I, II 또는 IIa의 화합물이다:



또 다른 구체예에서, R은 Rf, Rg, Rc, Rd, Re 또는 Rh 중 하나이고, R_2 는 tert-부틸, sec-부틸, n-부틸 부 또는 시클로헥실인 것이다. 다른 구체예에서, R은 Rf, Rg, Rc, Rd, Re 또는 Rh 중 하나이고, 각 벤젠 고리가 또한 각각 선택적으로 단독 H 원자 외에, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기에 대해 전술한 바와 같은 치환기 1개, 2개, 3개 또는 4개로 치환된 것이다.

다른 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 IIa로 표시되는 것이다:

화학식 IIa

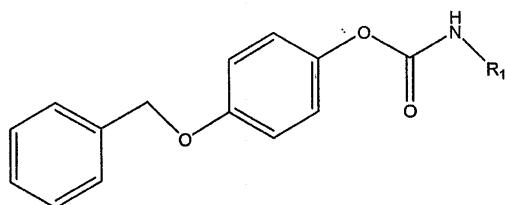


이 식에서, R₂는 C₁ 내지 C₁₀ 알킬이다. 다른 구체예에서, R₂는 시클로헥실, tert-부틸, sec-부틸 또는 n-부틸 부이다. 상기 화학식 IIa로 표시되는 화합물의 다른 구체예에서 R₂는 시클로헥실이다.

다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 각 벤젠 고리가 추가로 각각 선택적으로 단독 H 원자 외에, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기에 대해 전술한 바와 같은 다른 치환기 1개, 2개, 3개 또는 4개로 치환된 것이다.

다른 구체예에서, 화합물 또는 FAAH 억제제는 하기 화학식 IIb로 표시되는 것이다:

화학식 IIb

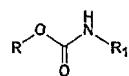


이 식에서, R₁은 알킬이다. 다른 구체예에서, R₁은 저급 C₁ 내지 C₆ 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R₁은 t-부틸, s-부틸, n-부틸, 헥실 또는 시클로헥실 부이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 각 벤젠 고리가 추가로 각각 선택적으로 단독 H 원자 외에, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 기에 대해 전술한 바와 같은 치환기 1개, 2개, 3개 또는 4개로 치환된 것이다.

일부 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물은 FAAH IC₅₀ ⌠ 1µM 미만인, 표 1 내지 표 6에 기재된 임의의 화합물이다.

표 1.

FAAH 활성이 있는 선발된 카르바메이트 억제제의 구조



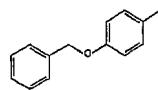
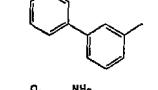
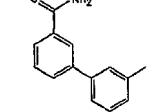
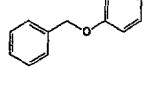
	R	R ₁	IC ₅₀ (nM)	S.E.M.
1		CH ₃	>100,000	
2		CH ₃	18,600	708
3		c-C ₆ H ₁₁	324	31
4		n-C ₄ H ₉	396	63
5		c-C ₆ H ₁₁	63	9
6		c-C ₆ H ₁₁	4.6	1.6
7		p-C ₆ H ₁₀ F	>100,000	

표 2.

선별된 FAAH 억제제의 시험관내 분석												
화합물	AChE	SI	BCh	SI	MGL	SI	AT	SI	CB1	SI	CB2	SI
페녹스부티메이트	> 100	≥ 333	> 100	≥ 333	> 30	≥ 100	> 300	≥ 1000	> 300	≥ 1000	> 300	≥ 1000
카르비페나메이트	> 100	≥ 25000	≥ 100	≥ 25000	> 30	≥ 7500	> 30	≥ 7500	> 100	≥ 25000	> 100	≥ 25000

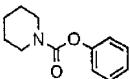
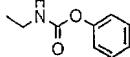
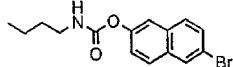
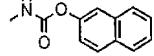
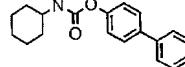
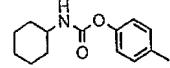
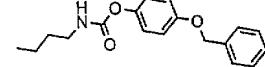
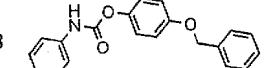
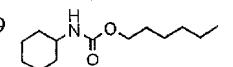
표 3.

FAAH 및 콜린에스터라제 억제에 대한 각종 화합물의 선택성

화합물	화합물 명칭	아미도 가수분해효소 IC₅₀ (μM)	콜린에스터라제 IC₅₀ (μM)
PL #1	1-페닐-N-피페리딘 카르복실레이트	> 30	> 30
PL #2	4-톨릴 N-에틸 카르바메이트	> 30	> 30
PL #3	6-브로모-2-나프탈릴 N-부틸 카르바메이트	0.76	> 30
PL #4	2-나프틸 N-메틸 카르바메이트	18.7	> 30
PL #5	4-비페닐 N-시클로헥실 카르바메이트	2.3	> 30
PL #6	p-톨릴-N-시클로헥실 카르바메이트	5.4	> 30
PL #7	4-(벤질옥시)페닐 N-부틸 카르바메이트	0.4	> 30
PL #8	4-(벤질옥시)페닐 N-(4-플루오로페닐)카르바메이트	> 30	> 30
PL #9	헥실 N-시클로헥실 카르바메이트	3.7	> 30
PL #10	3-클로로-4-비페닐 N-tert-부틸 카르바메이트	> 30	> 30
PL #11	2-나프틸 N-시클로헥실 카르바메이트	0.33	> 30
PL #12	4-플루오로페닐 N-부틸 카르바메이트	11.5	> 30
PL #13	에틸 벤질포르메이트	> 30	> 30
PL #14	에틸-2-옥소-4-페닐부티레이트	25.6	> 30
PL #15	2,3-디하이드로-2,2-디에틸-7-벤조프라놀 N-메틸 카르바메이트	> 30	0.56
PL #16	피소스티그민 살레이트	> 30	0.58
PL #17	O-부틸 4-(4'-에톡시페녹시카르보닐)-페닐 카르보네이트	9.1	> 30
PL #18	카르바릴	> 30	3.1

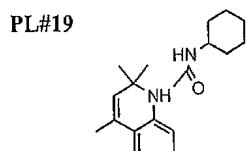
WC 9043203 v1

표 4.

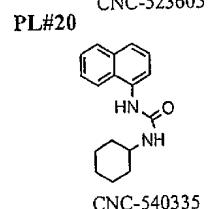
	아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
PL#1 			
	>30		
PL#2 			
	>30		
PL#3 	0.76		
PL#4 	18.6		
PL#5 	2.3		
PL#6 	5.4		
PL#7 	0.3		
PL#8 	>30		
PL#9 	3.7		

	아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
PL#10		>30	
	3-클로로-4-비페닐 N-tert-부틸카르바메이트		
PL#11		0.33	
	2-나프틸 N-시클로헥실카르바메이트		
PL#12		11.5	
	4-플루오로 N-부틸카르바메이트		
PL#13		>30	
	4-플루오로 N-부틸카르바메이트		
PL#14		25.6	
	에틸-2-옥소-4-페닐부티레이트		
PL#15		>30	
	2,3-디하이드로-2,2-디메틸-7-벤조푸마롤 N-메틸카르바메이트		
PL#16		>30	
	(-)-피소스티그민 캘페이트		
PL#17		9.1	
	O-부틸 4-(4'-메톡시페녹시카르보닐)-페닐 카르보네이트		
PL#18		>30	
	카르바릴		

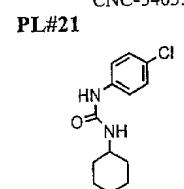
아미도가수분해 효소 억제성 IC₅₀ (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC₅₀ (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC₅₀ (μM)
--------------------------------------------------	-----------------------------------------------	-----------------------------------------------------



>30



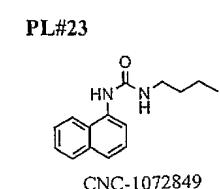
>30



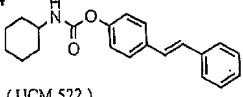
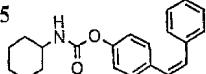
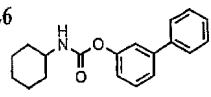
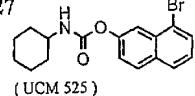
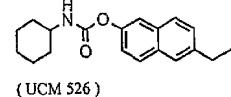
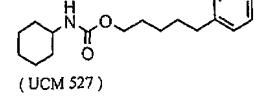
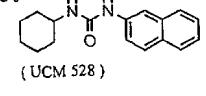
>30

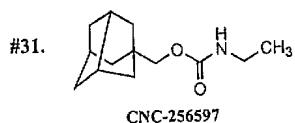


>30

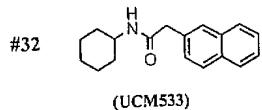


>30

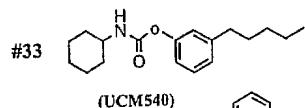
	아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
PL#24  (UCM 522)		3.3	
PL#25  (UCM 523)		0.24	
PL#26  (UCM 524)		0.06	
PL#27  (UCM 525)		0.17	
PL#28  (UCM 526)		3.0	
PL#29  (UCM 527)		>30	
PL#30  (UCM 528)		>30	

PL 화합물아미도가수분해
효소 억제성
 IC_{50} (μM)콜린에스터라제
억제성
 IC_{50} (μM)CB1 및 CB2
수용체 결합성
 EC_{50} (μM)

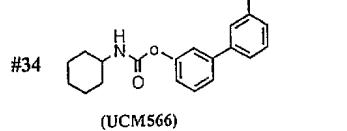
>30



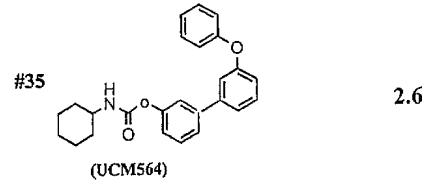
>30



0.22



0.56



2.6



1.4

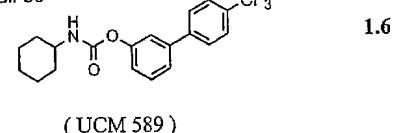
아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
--------------------------------------------	-----------------------------------------	-----------------------------------------------

PL# 37



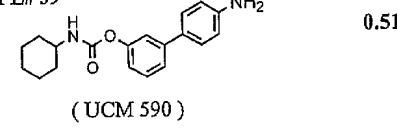
0.23

PL# 38



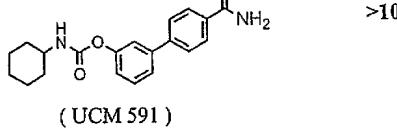
1.6

PL# 39



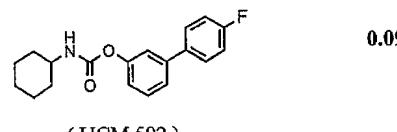
0.51

PL# 40



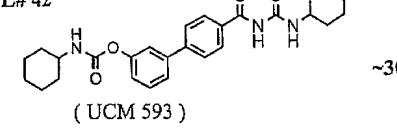
>10

PL#41

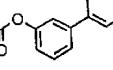
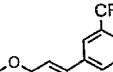
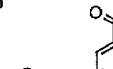
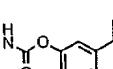
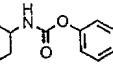
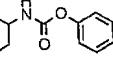


0.09

PL# 42

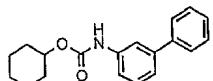


~30

아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
PL# 43  (UCM 594)		0.1
PL# 44  (UCM 595)		0.13
PL#45  (UCM 596)		0.06
PL#46  (UCM 597)		0.004
PL# 47  (UCM 598)		0.092
PL# 48  (UCM 599)		0.2
PL# 49  (UCM 600)		0.2
PL# 50  (UCM 601)		3.1

	아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
--	--------------------------------------------	-----------------------------------------	-----------------------------------------------

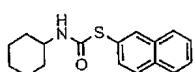
PL# 51



>30

(UCM 602)

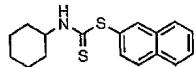
PL# 52



15

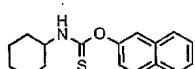
(UCM 603)

PL# 53



>30

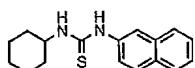
PL# 54 (UCM 604)



>30

(UCM 605)

PL# 55

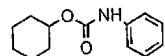


>30

(UCM 606)

	아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
--	--------------------------------------------	-----------------------------------------	-----------------------------------------------

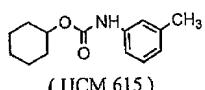
PL#56



3.1

(UCM 614)

PL#57

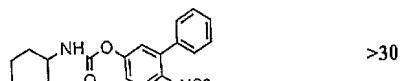


0.8

(UCM 615)

아미도가수분해 효소 억제성 IC_{50} (μM)	콜린에스터라제 억제성 IC_{50} (μM)	CB1 및 CB2 수용체 결합성 EC_{50} (μM)
--------------------------------------------	-----------------------------------------	-----------------------------------------------

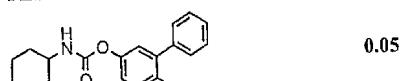
PL# 58



>30

(UCM 617)

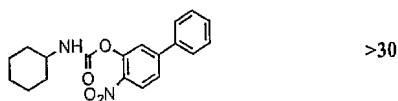
PL# 59



0.05

(UCM 618)

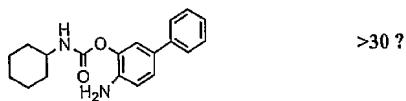
PL# 60



>30

(UCM 619)

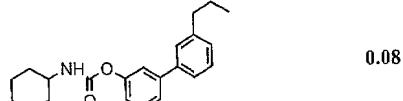
PL# 61



>30 ?

(UCM 620)

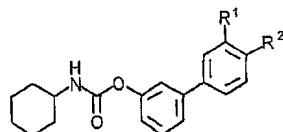
PL# 62



0.08

(UCM 621)

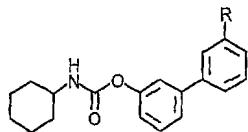
표 5.

FAAH 활성에 대한 시험 화합물의 억제 잠복성(IC_{50})

Cpds	R ¹	R ²	IC ₅₀ (nM) ± S.E.M.
	H	H	63±9
3a	H	CF ₃	1,587±148
3b	H	CH ₃	155.4±21
3c	H	C(O)NH ₂	5,909±951
3d	H	NH ₂	360±59
3e	H	F	64.95±14.00
3f	H	C(O)NHC(O)NHc-C ₆ H ₁₁	3,017±688
3g	CF ₃	H	145.7±16.0
3h	CH ₃	H	61.75±19.00
3i	C(O)NH ₂	H	4.6±1.6
3j	NH ₂	H	64.6±9.0
3k	F	H	96.6±4.0
3l	OC(O)NHc-C ₆ H ₁₁	H	361±137
3m	C ₆ H ₅ O	H	420±86
3n	C ₆ H ₅	H	565±42
3o	CH ₂ C ₆ H ₅	H	1,857±57
3p	n-C ₃ H ₇	H	110±16
3q	NO ₂	H	49.6±2.0
3r	SO ₂ NH ₂	H	26.5±4.5
3s	C(O)CH ₃	H	9.1±0.5
3t	CN	H	33.9±7.0
3u	OH	H	8.65±0.10
3v	CH ₂ OH	H	8.67±0.90
3w	(CH ₂) ₂ OH	H	18.7±4.5
3z	CH ₂ NH ₂	H	21,177±7,277

표 6.

QSAR 분석에 사용된 메타-치환된 유도체의
FAAH 억제성에 대한 pIC_{50} 값의 실측값 및 계산값

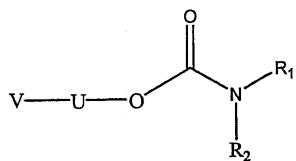


Cpds	R	pIC_{50}	
		실측값	계산값
URB524	H	7.20	7.28
3g	CF ₃	6.84	6.83
3h	CH ₃	7.21	6.99
3i	C(O)NH ₂	8.34	7.99
3j	NH ₂	7.19	7.86
3k	F	7.02	7.19
3l	OC(O)NH ₂ -C ₆ H ₁₁	6.44	6.74
3m	C ₆ H ₅ O	6.38	6.24
3n	C ₆ H ₅	6.25	6.30
3o	CH ₂ C ₆ H ₅	5.73	6.28
3p	n-C ₃ H ₇	6.96	6.50
3q	NO ₂	7.30	7.40
3r	SO ₂ NH ₂	7.58	8.15
3s	C(O)CH ₃	8.04	7.53
3t	CN	7.47	7.54
3u	OH	8.06	7.59
3v	CH ₂ OH	8.06	7.76
3w	(CH ₂) ₂ OH	7.73	7.64

일 구체예에서, 화합물(예컨대, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa 및 IIb, III)에는 이의 약학적 허용염 및 생물학적 활성 이성질체 및 이형태체도 포함된다.

다른 관점에서, 본 발명은 하기 화학식 III으로 표시되는 FAAH 억제제 또는 화합물을 제공한다:

화학식 III



이 식에서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 비치환 또는 치환 호모알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R₁ 및 R₂는 함께 N과 치환 또는 비치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있으며; U는 소수성 스페이서로서, 이 스페이서에는 치환 또는 비치환된 아릴이 포함되고; V는 수소결합을 형성할 수 있는 작용기를 1개 이상 보유하는 친수성 부이다. 또한, 소수성 스페이서는 길이가 적어도 9 옹스트롬인 것이며; 억제제 여타 부분에 소수성 스페이서가 공유결합되어 있는 지점에서부터 8 내지 12 옹스트롬 떨어진 지점에서 친수성 부와 스페이서가 결합된다.

또 다른 구체예에서, 화학식 III의 화합물 또는 억제제는 제1 및 제2 방향족 고리를 함유하는 소수성 스페이서를 보유하는 것으로서, 상기 제1 및 제2 방향족 고리는 결합, 단일 이종원자 및 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₄ 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커에 의해 공유결합되어 있다.

다른 구체예에서, V는 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, -CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -NR₃R₄, 카르복스아미드, -CONR₃R₄, -O-카르복스아미도, -O-CO-NR₃R₄, 셀론아미도 및 -

$\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; R_3 및 R_4 는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나 또는 R_3 및 R_4 는 임의로 이들이 결합된 N 원자에 함께 5원 내지 7원 환식 고리를 형성할 수 있다.

또 다른 구체예에서, U와 V는 각각 전술한 바와 같은 것이며, 친수성 부는 스페이서가 여타 억제제에 공유결합되어 있는 지점으로부터 약 9 내지 11 옹스트롬 떨어진 지점에서 스페이서에 결합된다. 또 다른 구체예에서, 친수성 부는 스페이서가 여타 억제제에 공유결합되어 있는 지점으로부터 약 10 옹스트롬 떨어진 지점에서 스페이서에 결합되기도 한다.

다른 구체예에서, U와 V는 함께 분자의 여타 부분 또는 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 부 보다 큰 분자량 또는 부피를 보유한다.

일부 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 또는 III 중의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬로부터 선택될 수 있는 것인데, 이러한 탄화수소 기 중의 1 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있고, 임의로 X가 N이고 이 N 원자에 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하기도 한다. 이러한 구체예에서, R_5 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소기인데, 이러한 탄화수소 기 중 하나 또는 그 이상의 탄소는 임의로, O, NH 및 SH로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다.

일부 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 또는 III 중의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬로부터 선택될 수 있는 것인데, 이러한 탄화수소 기 중의 1 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있고, 임의로 X가 N이고 이 N 원자에 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 치환 또는 비치환된 N-헤테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴을 형성하기도 한다. 이러한 구체예에서, R_5 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소기인데, 이러한 탄화수소 기 중 하나 또는 그 이상의 탄소는 임의로, O, NH 및 SH로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 또 다른 구체예에서, p는 0 내지 3의 수이고, m은 0 내지 4의 수이며, n은 0 내지 5의 수이고, Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{CR}_6$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}_6)-$ 및 $-\text{C}(\text{R}_6)=\text{N}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이고, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H이거나, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬인 탄화수소로부터 선택된 것이며, 이러한 탄화수소 기 중 하나 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 , 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 이러한 구체예의 바람직한 세트에서, 하이드로카르빌기는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소기이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소 기이다. 보다 바람직한 구체예에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로, 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서, R_5 탄화수소기는 C_1 내지 C_6 이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_6 탄화수소 기이다.

일부 바람직한 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 중의 R_1 은 피페리디닐, 푸릴, 푸르푸릴, 푸라닐, 모르풀리닐, 2-, 3-, 4-피페리디닐, 2- 및 3-모르풀리닐, 2- 및 3-푸릴, 푸르푸릴, 2- 및 3-피릴 또는 2- 또는 3-티에닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

바람직한 일부 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 중의 R_1 은 알킬 및 시클로알킬로부터 선택된 C_1 내지 C_8 탄화수소기이고, 임의로 이러한 탄화수소 기 중 하나 이상의 탄소는 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 또 다른 구체예에서, R_2 는 H이다. 보다 바람직한 구체예에서, R은 치환 또는 비치환된 비페닐릴인 것이다.

일부 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 중의 R_a 및 R_b 는 독립적으로 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소 기(이러한 탄화수소 기의 1 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다), 아릴; 치환된 아릴; 아릴알킬; 환된 아릴알킬; 케토알킬; 히드록시알킬; 이미노알킬; $-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 이미노, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, SR₅, 카르복스아미도, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{O}-$ 카르복스아미도, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_3\text{R}_4$, 셀폰아미도, 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H이거나, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시호모알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택된 것이고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한

구체예에서, R_5 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소 기이고, 임의로 이러한 탄화수소 기 중 하나 이상의 탄소는 O, NH 및 SH로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 이러한 구체예의 바람직한 세트에서, 탄화수소 기는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 탄화수소 기는 C_1 내지 C_{10} 이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소 기이다. 이러한 구체예의 보다 바람직한 세트에서, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 탄화수소 기는 C_1 내지 C_6 이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_6 탄화수소 기이다.

일부 구체예에서, 화학식 I, Ia 내지 Ic, II, IIa, IIb 또는 III 중의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소 기로부터 선택된 것인데, 이러한 탄화수소 기 중의 1 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있고, 임의로 X가 N이고 이 N 원자에 함께 결합된다면, R_1 및 R_2 는 치환 또는 비치환된 N-헵테로사이클 또는 치환 또는 비치환된 헵테로아릴을 형성하기도 한다. 이러한 구체예에서, R_5 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소기인데, 이러한 탄화수소 기 중 하나 또는 그 이상의 탄소는 임의로, O, NH 및 SH로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 또 다른 구체예에서, p는 0 내지 3의 수이고, m은 0 내지 4의 수이며, n은 0 내지 5의 수이고, Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 또는 상이하고, 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, $-C(R_6)=C(R_7)-$, $-CR_6$, $-C(R_6)=N-$ 및 $-N=C(R_6)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2가 라디칼이고, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H이거나, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬인 탄화수소로부터 선택된 것이며, 이러한 탄화수소 기 중 하나 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 , 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 이러한 구체예의 바람직한 세트에서, 하이드로카르빌 기는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소기이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소 기이다. 보다 바람직한 구체예에서, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로, 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서, R_5 탄화수소기는 C_1 내지 C_6 이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_6 탄화수소 기이다. 또 다른 구체예에서, R_a 및 R_b 는 독립적으로 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소 기(이러한 탄화수소 기의 1 이상의 탄소는 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다), 아릴; 치환된 아릴; 아르알킬; 치환된 아르알킬; 케토알킬; 히드록시알킬; 아미노알킬; $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-NR_3R_4$, SR₅, 카르복스아미도, $-CONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H이거나, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시호모알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택된 것이고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성한다)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 구체예에서, R_5 는 H이거나 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬로부터 선택된 탄화수소 기이고, 임의로 이러한 탄화수소 기 중 하나 이상의 탄소는 O, NH 및 SH로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있다. 이러한 구체예의 바람직한 세트에서, 탄화수소 기는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소 기이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_{10} 탄화수소 기이다. 이러한 구체예의 보다 바람직한 세트에서, R_a 및 R_b 는 각각 독립적으로 임의로 O, N- R_5 및 S- R_5 (여기서 R_5 탄화수소 기는 C_1 내지 C_6 이다)로 치환될 수 있는 C_1 내지 C_6 탄화수소 기이다.

화학식 I 또는 화학식 II의 억제제 합성

본 발명의 화합물은 간단한 화학법을 이용하여 시판중인 출발 물질을 이용하여 제조할 수 있다. 카르바메이트는 당해 기술분야에 공지되어 있다. 다음과 같은 절차는 예시적 합성 경로로서, 본 발명을 제한하는 것이 아니라 예시하기 위한 것이다. 당업자라면, 이의 변형, 수정 및 대안도 인식할 수 있을 것이다.

일 예로서, n-부틸카르밤산 4-벤질옥시페닐 에스테르(UCM532)(4) 및 4-플루오로페닐카르밤산 4-벤질옥시페닐 에스테르(8)는 환류 톨루엔 중의 촉매량의 트리에틸아민과 함께 각각 n-부틸이소시아네이트 및 4-플루오로페닐이소시아네이트로 4-벤질옥시페놀을 처리하여 수득했다. 그 결과 양호한 수율로 산물이 수득되었다.

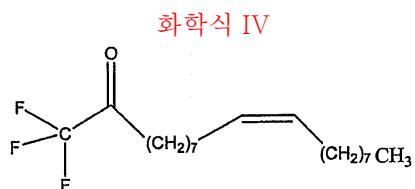
이와 유사하게, 시클로헥실이소시아네이트를 3-페닐페놀, 5-페닐펜탄-1-올 및 3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드와 각각 반응시켜 시클로헥실카르밤산 비페닐-3-일 에스테르(5), 시클로헥실카르밤산 5-페닐펜틸 에스테르(7) 및 시클로헥실카르밤산 3'-카르바모일비페닐-3-일 에스테르(UCM597)(6)를 합성했다. 그 결과, 산물이 또한 우수한 수율로 수득되었다.

마지막 반응물은 다음과 같이 제조했다: 3-브로모벤조니트릴과 소듐 퍼보레이트의 반응으로 수득한 3-브로모벤조산 아미드를 메톡시페닐보론산과 커플링시켜 3'-메톡시비페닐-3-카르복실산 아미드를 수득한 뒤, BBr_3 로 가수분해하여 목적하는 3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드를 수득했다. 상세한 합성 절차와 물리화학적 데이터는 이하 실시예에 기록하였다.

당해 화합물 제조에 적당한 기타 다른 방법은 본원에 참고원용된 문헌[Tarzia et al. *J. Med. Chem.* 46: 2352-2360 (2003) 및 Kathuria et al. *Nature Medicine* 9 (1) : 76 (2003)]에 개시되어 있다.

불안 치료에 사용되는 기타 다른 FAAH 억제제

하기 화학식 IV로 표시되는 화합물과 같은 트리플루오로케톤 억제제도 아난드아미드의 내인성 수준을 상승시키거나 당해 질환 및 장애를 치료하기 위해 FAAH를 억제하는데 사용할 수 있는 것으로 고찰되었다.

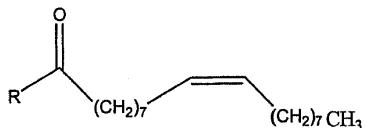


이러한 화합물은 본 웹에 참고용으로 미국 특히 6,096,784에 교시되어 있다.

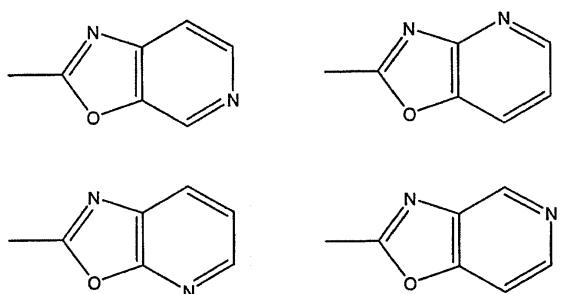
본 발명에 따라 사용될 수 있는 기타 다른 화합물에는 옥틸설포닐 및 옥틸포스포닐 화합물이 있다[Quistand et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 179: 57-63 (2002) 및 Quistand et al., *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 48-55 (2001)].

본 발명에 따라 사용될 수 있는 기타 다른 화합물에는 FAAH의 가역적이며 매우 강력한 억제제인 알파-케토-옥사졸피리딘이 있다[Boger et al., PNAS USA 97: 5044-49 (2000)]. 이러한 화합물의 예에는 다음과 같은 화학식 IVa의 화합물이 포함된다:

화학식 IV



이 식에서, R은 다음과 같은 알파-케토 옥사졸로파리디닐 부이다:



보거 등은 지방산 아미드의 치환된 알파-케토-헵테로사이클 유사체를 비롯한 본 발명의 기타 다른 화합물의 예를 교시하고 있다. 보다 상세하게는 특히, R이 알파-케토 옥사졸로파리디닐 부이고 지방산 부가 올레산 또는 아라키돈산의 동족체인 화합물이 있다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 기타 다른 FAAH 억제제에는 FAAH에 비가역적으로 결합하는 화합물 AM374와 같은 지방산 설포닐 플루오라이드가 있다[Deutsch et al., Biochem. Biophys Res Commun. 231: 217-221 (1997)].

FAAH 억제 활성이 있는 화합물의 선별 방법

시험관내에서 FAAH 억제 활성을 나타내는 화합물의 선별 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 방법은 다음과 같은 문헌에 교시되어 있다: Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 179: 57-63 (2002); Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 173, 48-55 (2001); Boger et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 5044-49 (2000).

생체내 FAAH 억제 활성을 나타내고 내인성 칸나비노이드 수준 또는 활성을 증가시키는 화합물 선별 방법도 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 방법에는 조직내의 지방산 에탄올아미드를 측정하는 방법이 포함되며, 문헌[Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 179, 57-63 (2002); Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 173, 48-55 (2001); Boger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97: 5044-49 (2000)]에 교시되어 있다. 또한, 미국 특허 6,096,784; PCT 공개번호 WO 98/24396; Cravatt et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 9371-9376 (2001)을 참조할 수 있다.

ACHE 및 NTE 억제 활성 분석방법

당업자라면 ACHE 또는 NTE에 억제 효과를 나타내는 물질의 선별 방법을 잘 알 것이다. 예를 들면, Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 179,57-63 (2002); and Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 173,48-55 (2001)을 참조할 수 있다.

칸나비노이드 CB1 수용체 활성

본 발명에 따른 화합물을 동정하기 위해 칸나비노이드 CB1 수용체 결합 활성을 측정하는 방법으로는 다양한 방법을 사용할 수 있다. 이러한 다양한 방법은 미국 특허 5,747,524 및 미국 특허 6,017,919에 교시되어 있다.

CB1 수용체 결합 분석법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 각각각 참고원용된 미국 특허 출원번호 US 2001/0053788(2001.12.20 공개), 미국 특허 5,747,524 및 미국 특허 5,596,106, 그리고 Felder, C.C., et al., Proc.Natl.Acad.Sci., 90, 7656-7660 (1993)을 참조할 수 있다. 칸나비노이드 CB1 수용체에 대한 제제의 친화성은 방사능리간드로서 [³H]CP-55,940와 함께 인간 칸나비스 CB1 수용체가 안정하게 형질감염된 중국 햄스터 난소(CHO) 세포의 막 제조물을 사용하여 측정할 수 있다. 먼저, 새로 제조한 세포막 제제를 본 발명에 따른 화합물의 첨가 또는 무첨가하에 [³H]-리간드와 항온배양한 후, 유리섬유 필터를 통해 여과하여 결합 리간드와 유리 리간드를 분리할 수 있다. 필터상의 방사능활성은 액체 신틸레이션 계수기로 측정하였다.

또한, 본 발명에 따라 사용되는 후보 화합물의 칸나비노이드 CB1 활성은 인간의 칸나비노이드 CB1 수용체가 안정하게 발현되는 CHO 세포를 이용한 기능 연구를 통해 측정할 수 있다. 포스콜린으로 자극될 수 있는 아데닐 시클라제는 축적된 시클릭 AMP의 양을 정량하여 활성을 측정할 수 있다. CB1 수용체 작용제(예, CP-55,940 또는 (R)-WIN-55,212-2)에 의한 CB1 수용체의 동시적 활성화는 포스콜린 유도성 cAMP 축적을 농도 의존적 방식으로 감소시킬 수 있다. 이러한 CB1 수용체 매개의 반응은 CB1 수용체 길항물질에 의해 상쇄될 수 있다(예컨대, 미국 특허 출원 US2001/0053788, 2001.12.20 공개, 참조).

칸나비노이드 CB1 수용체 및 CB2 수용체가 풍부한 시료, 즉 래트 소뇌막 분획 및 비장세포를 각각 사용할 수 있다(SD 수컷래트, 7 내지 9주령). 한 시료(소뇌 막 분획: 50 μ g/ml 또는 비장세포: 1x10⁷ 세포/ml), 표지된 리간드 ([³H]Win55212-2, 2nM) 및 미표지 Win55212-2 또는 시험 화합물을 등근바닥 24웰 평판에 주입하고, 소뇌 막 분획에 대해서는 30°C에서 90분간, 비장 세포에 대해서는 4°C에서 360분간 항온처리할 수 있다. 분석 완충액으로서, 소뇌 막 분

획에 대해서는 0.2% BSA를 함유하는 50mM Tris 용액을, 비장 세포에 대해서는 0.2% BSA를 함유하는 50mM Tris-HBSS를 사용할 수 있다. 항온배양 후, 시료는 필터(Packard, Unifilter 24 GF/B)를 통해 여과한 뒤 건조시켰다. 신틸레이션 용액(Packard, Microsint-20)을 첨가할 수 있고, 시료의 방사능활성을 측정한다(Packard, Top count A9912V). 비특이적 결합율은 과량의 Win55212-2(1 μ M)를 첨가하여 측정할 수 있으며, 특이적 결합율은 표지된 리간드만을 첨가하여 수득되는 총 결합율로부터 비특이적 결합율을 감하면 수득될 수 있다. 시험 화합물은 DMSO의 최종 농도가 0.1%가 되게 DMSO에 용해될 수 있다. IC₅₀은 특이적으로 결합된 시험 화합물을 비율로부터 측정할 수 있고, 시험 화합물의 K_i 값은 [³H]WIN55212-2의 K_d 값과 IC₅₀으로부터 계산할 수 있다. 미국 특허 6,017,919 참조.

일 구체예에서, 칸나비노이드 수용체 결합의 IC₅₀은 문헌[Devane et al. Science 258: 1946-1949 (1992) 및 Devane et al. J. MED. Chem. 35: 2065 (1992)]에 기재된 방법에 따라 측정한다. 이 방법으로, 방사능표지된 프로브(예, ³H-HU-2430)의 결합을 경쟁적으로 억제하는 화합물의 활성을 측정한다.

다른 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물의 CB1 수용체에 대한 IC₅₀은 상기 리간드 결합 분석 방법 중 어느 한 방법에 따라 측정한다. 다른 구체예에서, IC₅₀은 생리적 pH 또는 생리적 관련 조건에서의 결합을 연구하는 모든 분석방법에 따라 측정되기도 한다. 또 다른 구체예에서, IC₅₀은 생리적 pH 및 이온 강도에서의 결합을 연구하는 모든 분석 방법에 따라 측정된다.

칸나비노이드 CB2 수용체 결합 분석법

CB2 수용체 결합율의 연구 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 인간 칸나비노이드 CB2 수용체에 대한 결합율은 미국 특허 출원번호 2002 0026050(2002.2.28 공개)에 교시된 바와 같이 약간 변형시킨 쇼월터 등[Showalter, et al., J.Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99(1996)]의 절차를 사용하여 측정할 수 있다. 상기 각 문헌들은 본원에 참고원용된 것이다.

다른 구체예에서, CB2 수용체에 대한 본 발명에 따른 화합물의 IC₅₀은 상기 CB2 수용체 리간드 결합 분석법 중 어느 한 방법에 따라 측정한다. 다른 구체예에서, IC₅₀은 생리적 pH 또는 생리적 관련 조건에서의 결합을 연구하는 모든 분석방법에 따라 측정되기도 한다. 또 다른 구체예에서, IC₅₀은 생리적 pH 및 이온 강도에서의 결합을 연구하는 모든 분석 방법에 따라 측정된다.

조합 화학 라이브러리

최근, 새로운 화학적 화합물 선두 생성을 보조하기 위해 조합 화학 라이브러리 사용에 대한 관심이 집중되고 있다. 조합 화학 라이브러리는 시약과 같은 다수의 화학적 "빌딩블록"을 조합하여 화학적 합성이나 생물학적 합성을 통해 수득한 다양한 화학적 화합물의 집합이다. 예를 들어, 폴리펩타이드 라이브러리와 같은 선형의 조합 화학 라이브러리는 아미노산이라 불리는 화학적 빌딩 블록 세트를 가능한 모든 방식으로 소정의 화합물 길이(즉, 폴리펩타이드 화합물인 경우, 아미노산의 수)로 조합하여 만든다. 이러한 화학적 빌딩 블록의 조합 혼합을 통해 수백만의 화학적 화합물이 합성될 수 있다. 예를 들어, 한 해설자는 100가지 상호교환 가능한 화학적 빌딩 블록을 조직적으로 조합 혼합하면 이론적으로 사량체 혼합물 1억 개 또는 오량체 화합물 100억 개가 합성된다는 것을 관측했다(Gallop et al., J.Med.Chem. 37(9), 1233(1994)).

조합 화학 라이브러리의 제조 및 선별은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 조합 화학 라이브러리에는 하이단토인, 벤조디아제핀 및 디펩타이드와 같은 디버소머(diversomer)(Hobbs et al. , Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90, 6909 (1993)), 소형 화합물 라이브러리의 유사 유기 합성물(Chen et al., J. Amer. Chem. Soc. 116: 2661 (1994)), 올리고카르바메이트(Cho, et al., Science 261, 1303 (1993)), 및/또는 웹티딜 포스포네이트(Campbell et al., J. Org. Chem. 59: 658 (1994)), 및 소형 유기 분자 라이브러리(예컨대, 벤조디아제핀(Baum C&EN, Jan 18,33 (1993)), 티아졸리디논 및 메타티아자논(미국 특허 5,549,974), 피롤리딘(미국 특허 5,525,735 및 5,519,134), 벤조디아제핀(미국 특허 5,288,514) 등이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다.

조합 라이브러리를 제조하는 기구는 시중에서 용이하게 입수할 수 있다(예컨대, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

공지된 다수의 로봇식 시스템도 용액상 화합물에 대해 개발되어 있다. 이러한 시스템에는 다케다 케미컬 인더스트리스, 엘티디(일본 오사카)에서 개발된 자동 합성 장치와 같은 자동 워크스테이션 및 화학자가 수행하는 수동 합성 조작을 모방하는 로봇식 팔을 이용하는 다양한 로봇식 시스템(Zymate II, Zymark Corporation, Hopkinton, Mass.; Orca, Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)이 포함된다. 이러한 기구들은 모두 본 발명에 사용하기에 적합하다. 이러한 기구들이 본 명세서에 논의되는 바와 같이 작동할 수 있도록 이 기구들에 대한 변형의 본질과 실시는 관련 기술분야의 숙련된 자에게는 명백한 것이다. 또한, 다양한 조합 라이브러리가 시중에서 입수용이하다(예컨대, ComGenex, Princeton, N. J., Asinex, Moscow, Ru, Tripos, Inc., St. Louis, MO, ChemStar, Ltd., Moscow, RU, 3D Pharmaceuticals, Exton, PA, Martek Biosciences, Columbia, MD, 등).

화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 화학적 라이브러리에 대한 고처리량의 FAAH 억제 분석법

본 명세서에 기술된 화합물의 분석법은 고처리량 선별로 수행되기 쉽다. 따라서, 바람직한 분석법은 FAAH에 대한 억제제 결합이나, 올레오일에탄올아미드 또는 아난드아미드와 같은 기질의 가수분해에 의해 생성되는 반응 산물(예컨대, 지방산 아미드 또는 에탄올아민)의 방출을 분석한다. 기질은 방출된 반응 산물의 용이한 검출을 위해 표지될 수 있다. 특정 반응 산물의 존재, 부재 또는 정량을 위한 고처리량 분석법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,559,410은 단백질의 고처리량 선별법을 개시하고 있고, 미국 특허 5,576,220 및 5,541,061은 리간드/항체 결합을 선별하는 고처리량 방법을 개시하고 있다.

또한, 고처리량 선별 시스템은 시중에서 용이하게 입수할 수 있다(예컨대, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, 등 참조). 이러한 시스템은 일반적으로 모든 시료 및 시약 피펫팅, 액체 분산, 시간이 맞춰진 항온배양 및 마지막으로 분석에 적당한 검출기에서의 미량평판의 판독을 비롯하여 모든 절차가 자동화되어 있다. 이와 같이 배열가능한 시스템은 고처리량, 빠른 개시속도 뿐만 아니라 고도의 융통성 및 맞춤성을 제공한다. 따라서, 이러한 시스템의 제조업자는 다양한 고처리량 시스템에 대한 상세한 프로토콜을 제시한다. 예를 들어, 자이마크 코포레이션은 유전자 전사 조절, 리간드 결합 등을 검출하는 선별 시스템을 설명한 기술 보고서를 제공한다.

항우울 활성의 선별

당업자라면 화합물의 항우울 효과를 측정하는데 사용할 수 있는 다수의 동물 모델이 있음을 잘 알고 있을 것이다. 약리학적으로 확인된 2가지 불안증 동물 모델은 상향식 제로 미로 시험법 및 격리 유도성 초음파 방출 시험법이 있다. 제로 미로는 2개의 사분역은 열리고 2개의 사분역은 닫힌 상향식 환상 플랫폼으로 이루어지고, 환경을 탐험하고자 하는 동물의 본능과 포식자가 공격할 수도 있는 개방 공간에 대한 공포심 사이의 갈등을 근거로 한다(Bickerdike, M. J. et al., Eur. J. Pharmacol., 271, 403-411(1994); Shepherd, J. K. et al., Psychopharmacology, 116, 56-64(1994)). 임상적으로 사용되는 항불안 약물, 예컨대 벤조디아제핀은 개방 구역에서 머무르는 시간 비율과 입장 횟수를 증가시킨다.

항우울 화합물의 제2 시험법은 집에서 분리된 래트 새끼가 소리를 내는 스트레스 유도 발성의 횟수를 측정하는 초음파 발성 방출 모델이다(Insel, T. R. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263-1267 (1986); Miczek, K. A. et al., Psychopharmacology, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. et al., Biol. Psychiatry, 15, 745-757 (1991)).

인간에 대한 신규 화합물의 항불안 활성을 예측하기 위한 시도로 개발된 동물 모델도 다수개가 있다. 이러한 패러다임의 대부분은 소위 "갈등" 상황에서의 동물의 행동을 평가하는 것으로서, 즉 행동 반응을 접근 및 회피 경향과 같은 대립되는 2가지 동기유발 상태의 영향 하에 동시에 측정한다. 아마도 가장 잘 알려진 모델은 동물이 상(예컨대, 굽주린 동물에게 음식)을 받기 위해 특정 반응(예컨대, 지레 밀어내리기)을 자발적으로 나타내도록 훈련된 조건 처벌 갈등 패러다임이다. 동물이 지레 내림 반응을 일정한 속도로 보이면, 단기간 동안 지레 누름 시 음식 보답과 발에 약한 전기충격에 의한 처벌을 동시에 수행한다(일반적으로, 가시적 또는 청각적 시그널로 신호를 보낸다). 이러한 모순 기간 동안 동물은 현저하게 감소된 반응 속도를 나타내고, 또한 정서성의 명백한 징후를 다양하게 나타낸다. 벤조디아제핀 수용체 작용제, 예컨대 항불안성 디아제팜의 특징적인 효과는 미처벌 시의 반응을 중단시키지 않는 용량에서의 처벌받은 행동의 일시적 억제 중지(그 결과 처벌받는 반응 속도의 증가)이다. 또한, 이와 동일한 활성 약물은 지레 누름 속도가 조건적 처벌 공포로 인해 감소될 때 실제 처벌을 가하지 않아도 항불안 유사 효과를 나타낸다. 이러한 갈등 과정은 조건 행동 반응을 필요로 하지 않는다. 즉, 자연적으로 목마른 동물에게는 음용 기회를 제공할 수 있으나, 이러한 음용시 전기 충격 판과 접촉시켜 처벌한다. 이러한 처벌 억압적 음용은 벤조디아제핀 수용체 작용제(예, 디아제팜)에 의해 용량 의존적으로 일시적 억제 중지된다. 이와 마찬가지로, 탐구 활동은 부수적인 처벌에 의해 감소되고 공지의 불안완화제를 이용한 치료에 의해 완화될 수 있다. 처벌이 없는 갈등 모델은 자연 대립의 동기유발 상태의 존재, 즉 탐구하고 싶은 성향과 다른 한편으로는 새로운 환경에 대한 공포(예컨

대, 명암 방에서의 과제, 상향식 플러스 미로, 낮선 환경에서 정상 음식 또는 낮선 음식의 소비, 서로 낮선 동물 간의 사교성)에 근거한다. 이러한 실험 상황에서 벤조디아제핀 수용체 에고니즘에 의한 행동의 일시적 억제 중지 효과는 불안완화성 작용이 원인인 것은 분명하지만, 이러한 억제 중지 효과는 회피 요인 영향이 일반적으로 감소된 것이거나 또는 본능적 반응이나 조건 반응을 억제하는 능력이 손상되었기 때문인 것으로 해석될 수도 있다. 벤조디아제핀 수용체 에고니즘에 의해 초래되는 항좌절 효과는 상이 감소되거나 없어진 상황에서 반응에 수반되는 상을 통해 유지되는 반응 증가 때문인 것으로 제안되고 있다. 동물에 만성 이식된 전극을 통한 중뇌의 뇌수도관주위 회색질 영역의 전기 자극은 혐오적인 것으로, 수많은 감정 반응을 이끌어낸다; 벤조디아제핀 수용체 작용제는 혐오성 한계치를 증가시킨다. 행동 및 생리적 증후군(심혈관, 내분비)을 특징으로 하는 급성 불안 상태는 인간에게 불안원성인 것으로 알려진 화학물질에 의해 유도될 수 있는데, 그 예에는 펜틸렌테트라졸과 같은 경련제, 경련성이하 용량으로 투여되는 벤조디아제핀 수용체 작용제의 역작용제가 있으며, 심지어 고용량의 진정제를 이용한 만성 치료 후의 돌연한 약물 중단에 의해서도 유도될 수 있다. 래트 어미로부터 갑작스럽게 격리된 래트 새끼의 초음파성의 고통스런 울음은 벤조디아제핀 수용체 작용제에 의해 감소된다.

항우울 활성에 대한 선별

우울증의 동물 모델 역시 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 만성적으로 약한 스트레스에 의해 유도된 무쾌감증의 래트 모델은 우울증 치료에 미치는 본 발명에 따른 화합물의 효과를 시험하는데 사용될 수 있다. 이러한 모델은 만성적인 약한 스트레스가 상, 예컨대 당 소비에 대한 감응성의 점차적 감소를 유발하고, 이러한 감소가 항우울제의 만성 치료를 통해 용량 의존적으로 회복된다는 관찰에 근거한 것이다. 이 방법은 종래 문헌에 설명되어 있으며, 시험법에 관한 보다 상세한 정보는 문헌[Willner, Paul, Psychopharmacology, 1997, 134, 319-329]에 제시되어 있다.

또 다른 항우울제 활성에 대한 시험법은 강제 수영 시험법이다(Nature 266, 730-732, 1977). 이 시험법에서, 제제는 바람직하게는 시험 전 30 내지 60분 전에 복강내 경로 또는 구강 경로로 동물에게 투여된다. 이러한 동물을 물이 채워진 결정성 접시에 놓고, 움직이지 않는 상태를 유지하는 시간을 기록한다. 그 다음, 부동상태의 시간을 중류수 처리된 대조군의 시간과 비교한다. 양성 대조군으로는 이미프라민 25mg/kg이 사용될 수 있다. 항우울제 화합물은 이와 같이 침수된 마우스의 부동시간을 감소시킨다.

항우울제 활성의 다른 시험법은 마우스에 대한 꼬리 현수 시험법이다(Psychopharmacology, 85, 367-370 (1985)). 이 시험법에서, 시험 화합물은 시험 전 30 내지 60분 전에 복강내 경로 또는 구강 경로로 동물에게 투여되는 것이 바람직하다. 그 다음, 동물의 꼬리를 매달고 부동 시간을 컴퓨터 시스템으로 자동 기록한다. 이 부동 시간을 중류수 처리한 대조군의 부동 시간과 비교한다. 양성 대조군으로는 이미프라민 25mg/kg을 사용할 수 있다. 항우울제 화합물은 마우스의 부동 시간을 감소시킨다.

항우울제 선별의 또 다른 시험법은 DRL-72 TEST이다. 이 시험법은 문헌[Andrews et al., "Effects of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats"--Drug Development Research 32, 58-66 (1994)]에 제시된 프로토콜에 따라 수행하면 항우울성 활성을 나타낸다. 미국 특허 6,403,573 참조.

또 다른 선별 동물 모델은 당해기술분야에 통상의 지식을 가진자에게 공지되어 있다. 예를 들면 미국 특허 5,952,315를 참조한다.

항경련 및 항간질 활성에 대한 선별 방법

시험 화합물의 항경련 활성을 연구하기 위한 동물 모델은 당업자라면 쉽게 입수할 수 있다. 예를 들면, 이러한 시험법을 수행하는 방법을 설명하고 있는 미국 특허 6,309,406 및 미국 특허 6,326,156를 참조한다. 또한, 간질이나 다른 경련 질환을 앓고 있는 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하여, 경련의 빈도 또는 경도 또는 개시에 임상적으로 미치는 효과를 측정할 수 있다.

수면 촉진성 또는 죽면성에 대한 선별 방법

FAAH의 억제는 시험 동물의 수면을 유도하는 것으로 보고된 바 있다(미국 특허 6,096,784). 즉, 수면 유도 화합물을 연구하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 시험 FAAH 억제 화합물의 수면 유도 또는 불면증 치료 활성을 시험하는 방법은 미국 특허 6,096,784 및 미국 특허 6,271,015에 개시되어 있다. 가장 분명한 방법은 화합물을 시험 동물(예컨대, 래트 또는 마우스)이나 인간에게 투여한 뒤, 수면(예컨대, 눈 감김, 움직임 정지)에 소요되는 후속 시간(예컨대, 개시, 지속)을 모니터하는 것이다. (WO 98/24396 참조).

강직증을 유도하거나 운동신경 활동에 영향을 미치는 화합물의 선별 방법

강직증을 유도하는 FAAH 억제제 선별 방법 역시 당업자에게 공지되어 있다[Quistand et al. in Toxicology and Applied Pharmacology 173: 48-55 (2001) 및 Cravatt et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98: 9371-9376 (2001) 참조].

항통각 활성에 대한 화합물의 선별 방법

항통각 효과에 영향을 미치는 FAAH 억제제 선별 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 마우스 핫플레이트 시험법 및 마우스 포르말린 시험법에서의 검체 동물에게 시험 화합물을 투여한 뒤, 열 또는 화학성분에 의한 조직 손상에 대한 통각 반응을 측정할 수 있다. 항통각 활성에 대한 선별 방법을 교시하는 미국 특허 6,326,156을 참조한다. 또한, Cravatt et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98: 9371-9376 (2001)를 참조한다.

식욕에 영향을 미치는 FAAH 억제제 효과의 측정 방법

본 발명의 화합물이 음식 섭취 및 체중, 체지방, 식욕, 식탐 행동에 영향을 미치거나 지방산 산화 조절인자를 조절하는지를 측정하기 위하여, 본 발명의 화합물을 동물에게 투여할 수 있다. 이러한 시험법을 수행하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 본 출원인에게 양도되고 전문이 본 발명에 참고원용된 미국 특허 출원 60/336,289을 참고한다.

동물은 예를 들면, 비만 또는 정상인 기니아 퍼그, 래트, 마우스 또는 토끼일 수 있다. 적당한 래트에는 예컨대 주커 (Zucker) 래트가 있다. 적당한 마우스에는 예컨대 정상 마우스, ALS/LtJ, C3.SW-H-^{2b}/SNJ, (NON/LtJ x NZO/HIJ)F1, NZO/H1J, ALR/LtJ, NON/LtJ, KK.Cg-AALR/LtJ, NON/LtJ, KK.Cg-A^y/J, B6.HRS (BKS)-Cpe^{fat}/+, B6.129P2-Gcktm/Efr, B6.V-Lep^{ob}, BKS.Cg-m +/+ Leprdb, 및 식이 유도성 비만증인 C57BL/6J가 있다.

적당량의 후보 화합물의 투여는 당업계에 공지된 임의의 경로를 통해 수행될 수 있는데, 그 예에는 경구 또는 직장, 비경구, 예컨대 복강내, 정맥내, 피하, 진피하, 비내 또는 근육내 경로가 있다. 특히, 복강내 또는 경구 투여가 바람직하다. 후보 화합물의 적당한 유효량은 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 경험적으로 결정될 수 있다.

기타 다른 식욕 행동 평가 방법도 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 마루아니 등(미국 특허 6,344,474)은 2가지 분석법을 교시한다. 그 한가지 식욕 행동 효과 평가 방법은 FAAH 억제제를 래트에게 투여한 뒤 당용액 섭취에 미치는 효과를 평가하는 것이다. 이 방법은 문헌[W.C. Lynch et al., Physiol.Behav., 1993, 54, 877-880]에 교시되어 있다. 190 내지 210g 중량의 스프라그-돌리 수컷래트에게 정상적인 주간 사이클(오전 7시에서 오후 7시) 하에 두고 물과 음식을 자유롭게 공급했다. 6일 동안 오전 11시와 오후 3시에 음식과 물 병을 치우고 5% 당 용액을 음용하도록 제공했다. 당 용액을 3g 미만으로 음용하는 래트는 제외시켰다. 7일째 다음과 같은 절차에 따라 시험을 수행했다. 오전 9시: 음식 회수, 오전 10시: 시험 동물에게 억제제 또는 부형제 투여, 오전 11시 = T0: 일정 당용액을 함유하는 병 투입, T0+1시간, T0+2시간, T0+3시간, T0+4시간: 병을 칭량하여 당 소비량 측정. 실험군과 대조군의 당용액 섭취량을 비교한다.

다른 시험법으로서, 알코올 용액의 소비에 영향을 미치는 FAAH 억제제의 효과를 마우스에 대해서 평가할 수 있다. 예를 들어, C57BL6 수컷 마우스를 도착일에 격리하여 반대 사이클(오전 10시에서 오후 10시 야간) 동안 물병 2개를 넣어주었다. 1주 후, 물병 1개 대신에 시험 6시간 동안 10% 알코올 용액을 채운 물병을 넣었다. 알코올병을 넣기 30분 전에 FAAH 억제제를 마우스에게 매일 허용했다. 소비된 알코올과 물의 양은 6시간 후 측정했다. 이 시험을 4일간 반복했다.

실험동물 및 대조군 또는 부형제군의 결과를 비교했다.

항정신병 또는 항정신분열증 또는 도파민 조절 활성에 대한 선별 방법

이론적으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, CNS에 과량의 도파민 전달이 정신분열증 및 기타 다른 정신 장애를 유발하는 것으로 생각된다. 전체 정신분열증 환자의 약 1/3은 명백한 도파민 전달인자 및/또는 수용체 증가를 나타낸다. 이러한 비정상이 명백하게 확인되지 않는 다른 환자들도 도파민 수용체의 약리학적 차단 시 증후군의 개선을 보인다. 이러한 도파민 수용체 길항제는 궁극적으로 탈분극 차단 및 도파민 수용체 대립작용에 의해 도파민 농도를 전반적으로 감소시킨다. 즉, 도파민이 활성화에 대부분 직접 및/또는 간접 역할을 하는 신경 회로의 이상은 정신분열증 증후군에 수반되는 것으로

나타난다. 앞에서 확인된 바와 같이, 뇌의 피질하 영역에 존재하는 도파민 수용체의 차단은 정신분열증 증후군을 실질적으로 감소시킨다. 이 구역에서의 도파민 생산의 전반적인 감소는 이 질환을 앓고 있는 환자의 고통을 비슷하게 경감시킨다. 칸나비노이드는 CNS에 도파민 활성을 조절하는 것으로 밝혀졌다.

CNS에 도파민작용성 전달 및 시스템에 영향을 미치는 효과에 대해 화합물을 선별하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 전술한 신경 질환, 장애 및 질병에 대하여 후보 제제를 임상 시험하는 방법 역시 당업자에게 공지되어 있다.

녹내장

녹내장 치료와 관련하여 눈의 안내압을 측정하는 방법은 통상적인 의술로서, 시험되는 인간 또는 동물 검체에 대해 용이하고 안전하게 수행될 수 있다. 검체의 안압에 영향을 미치는 FAAH 억제제의 효과는 눈에 직접 화합물을 적용한 뒤 수시간 또는 수일에 걸쳐 안압을 측정하여 쉽게 평가할 수 있다. 다른 쪽 눈을 대조군으로 사용할 수 있다. 또는, FAAH 억제제를 전신 투여하고 다른 부형제 처리된 검체를 대조군으로 사용할 수도 있다.

사용방법, 약학 조성물 및 이의 투여

사용 방법

불안 및 불안 관련 장애

일부 구체예에서, 화학식 I 또는 II의 화합물을 비롯한 FAAH 억제 화합물 및 이의 약학 조성물과 이를 투여하는 방법은 불안 및 불안 장애 또는 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 화합물은 예컨대 불안, 임상적 불안, 공황 장애, 광장공포증, 범불안장애, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 급성 스트레스 장애, 및 외상후 스트레스 장애; 및 불안 특징이 있는 조정 장애, 일반적인 의학적 질환으로 인한 불안 장애, 물질 유도성 불안 장애 및 특정 부류에 속하지 않는 기타 불안 장애를 치료하는데 유용하다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 화합물은 상기 질환이 아니라면 불면증과 같은 질환이나 질병에 대해 또는 통증 경감을 위해 임의의 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다.

일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 고양이, 개 및 인간을 비롯한 포유동물의 불안 치료에 투여될 수도 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 불안이나 불안 장애 이외의 다른 질환이나 장애에 대해 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제를 필요로 하지 않는 검체이다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 불안 또는 불안 장애의 경도 또는 빈도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다.

이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

우울 및 우울장애

일부 구체예에서, 화학식 I 및 II의 FAAH 억제 화합물, 이의 약학 조성물 및 이를 투여하는 방법은 우울 및 우울장애 또는 질환을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 예컨대 주요 우울 장애(단극 우울증), 기분저하 장애(만성, 가벼운 우울증) 및 양극 장애(조울증)가 있다. 우울증은 임상적 우울증 또는 준임상적 우울증일 수 있다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 화합물은 상기 질환이 아니라면 불면증과 같은 질환이나 질병에 대해 또는 통증 경감을 위해 임의의 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다.

일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 고양이, 개 및 인간을 비롯한 포유동물의 우울증 치료를 위해 투여될 수도 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 우울증이나 우울 장애 이외의 다른 질환이나 장애에 대해 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제를 필요로 하지 않는 검체이다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 불안 또는 불안 장애의 경도 또는 빈도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다.

이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

발작 장애

일부 구체예에서, 화학식 I 및 II의 FAAH 억제 화합물, 이의 약학 조성물 및 이를 투여하는 방법은 간질 및 경련성 장애 또는 발작을 치료하는데 유용하다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 화합물은 상기 질환이 아니라면 불면증과 같은 질환에 대해 또는 통증 경감을 위해 임의의 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다.

일부 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 고양이, 개 및 인간을 비롯한 포유동물의 상기 질환의 치료를 위해 투여될 수도 있다. 일부 구체예에서, 화합물은 발작 장애 이외의 다른 질환이나 장애에 대해 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제를 필요로 하지 않는 검체이다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 경련 또는 발작의 경도 또는 빈도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다.

이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

식욕 조절 및 식욕 장애 치료를 위한 FAAH 억제제의 용도

일부 구체예에서, 본 발명은 식욕 감소, 체지방 감소 및 포유동물의 비만이나 과체중 치료 또는 예방 및 이러한 건강 증상과 관련있는 질환의 예방 또는 치료를 위해 FAAH 억제 화합물을 사용하는 방법 및 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 일관점으로서, 화학식 I 및 화학식 II로 표시되는 억제제를 비롯한 FAAH 억제제를 포유동물에게 투여하여 포유동물의 식욕, 체지방 또는 체중을 감소시키거나, 비만 또는 과체중을 치료 또는 예방하거나, 음식 섭취를 감소시키거나, 식욕 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 구체예에서, 억제제는 식욕 또는 음식 소비를 감소시키고 FAAH에 의해 가수분해되는 올레일에탄올아미드(OEA) 또는 다른 지방산 알칸올아미드 화합물, 또는 올레일에탄올아미드 또는 지방산 알칸올아미드 화합물의 동족체 또는 유사체와의 복합 치료로 투여되기도 한다.

일부 구체예에서, FAAH 억제제는 체지방, 체중을 감소시키거나 또는 체지방이나 체중 증가를 예방하거나 또는 식욕을 감소시키기에 충분한 양으로 검체에게 투여한다. 다른 관점으로서, 본 발명은 FAAH 억제제인 제1 화합물과 올레일에탄올아미드 또는 지방산 알칸올아미드 화합물, 또는 식욕을 감소시키거나 식욕감소효과가 있는 올레일에탄올아미드 또는 지방산 알칸올아미드 화합물의 동족체 또는 유사체인 제2 화합물을 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 다른 관점으로서, 본 발명은 이러한 약학 조성물과 이 조성물을 식염 감소 또는 조절이나 식욕 장애 치료에 사용하는 방법도 제공한다.

일부 관점에서, 본 발명은 FAAH 억제제인 제1 화합물과, 칸나비노이드 CB1 수용체의 유의적 길항물질이 아니고 그 자체가 CB1 수용체를 유의적으로 활성화하거나 억제하지는 못하는 지방산 알칸올아미드 화합물, 동족체 또는 OEA 유사체인 제2 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 식욕 장애 치료 방법을 제공한다. 다른 관점으로서, 본 발명은 FAAH 억제제인 제1 화합물과, 칸나비노이드 CB1 수용체의 유의적 길항물질이 아니고, 칸나비노이드 CB1 수용체에 제2 화합물의 결합을 통해 실질적으로 매개되는 것이 아닌 식욕 감소 효과가 있거나 식욕을 감소시키는 올레일에탄올아미드(OEA) 또는 지방산 알칸올아미드 화합물, 또는 올레일에탄올아미드(OEA) 또는 지방산 알칸올아미드 화합물의 동족체 또는 유사체인 제2 화합물을 함유하는, 약학 조성물을 제공한다. 다른 관점에서, 본 발명은 이러한 약학 조성물 및 이 조성물을 식욕 감소 또는 조절과 식욕 장애 치료에 사용하는 방법도 제공한다.

이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

정신분열증 및 도파민 관련 장애

일부 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 I로 표시되는 FAAH 억제 화합물, 이의 약학 조성물 및 이를 투여하는 방법은 정신분열증 및 도파민 관련 장애의 치료에 유용하다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 화합물은 상기 질환이 아니라면 불면증이나 통각과민과 같은 질환에 대해 임의의 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 발작 장애 이외의 다른 질환이나 장애에 대해 약학적 중재를 필요로 하지 않는 건강한 개체에게 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 검체는 상기 질환이 아니라면 FAAH 억제제를 필요로 하지 않는 검체이다.

본 발명의 화합물 및 조성물은 정신분열증 또는 도파민 관련 장애의 경도 또는 빈도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다. 또한, 편집성 망상 및 무미건조한 감정을 감소시키기 위해 투여될 수도 있다.

이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

수면 유도에 대한 용도

일부 구체예에서, 화학식 I 또는 II의 화합물은 포유동물 검체의 수면을 유도하거나 촉진시키기 위하여 투여될 수 있다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 불면증 경도 또는 빈도 또는 정도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다.

다른 관점으로서, 본 발명은 FAAH에 의한 올레아미드 가수분해 억제방법도 제공한다. 이 방법은 억제제와 FAAH를 접촉시키거나 배합하는 반응을 이용한다. 억제제는 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 것이다.

또 다른 관점으로서, 본 발명은 올레아미드 감수성 동물에 대해 수면을 유도하는 방법을 제공한다. 보다 상세하게는, 이러한 관점의 본 발명은 올레아미드 감수성 동물에게 유효량의 올레아미드 가수분해효소 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 용도에 바람직한 억제제는 UCM532 및 UCM597이다.

통증 조절

일부 구체예에서, 화학식 I 및 II의 화합물은 검체의 통증 경감을 위해 투여되기도 한다. 치료는 예방적 처치이거나 치료적 처치일 수 있다. 치료는 인간 검체에게 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 통증의 경도 또는 빈도 또는 정도를 감소시키기 위한 목적으로 단독 투여될 수도 있다. 치료는 다른 통증 경감제 또는 소염제와의 복합 치료로 수행될 수 있다.

녹내장

일부 구체예에서, FAAH 억제제는 안내의 안압을 감소시키거나 녹내장을 치료 또는 예방하기 위한 목적으로 투여되기도 한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 전신투여되기도 한다. 다른 구체예에서, FAAH 억제제는 눈 표면에 직접 적용된다(예컨대 점안제로서).

약학 조성물

본 발명의 다른 관점은 본 발명의 화합물과 약학적 허용성 담체를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 약학 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 허용염을 함유하고, 또한 약학적 허용성 담체 및 임의로 다른 치료적 성분을 함유할 수도 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함한다.

이러한 조성물에는 경구, 직장, 국소, 비경구(폐하, 근육내 및 정맥내 포함), 안측(안약), 폐측(비내 또는 협측 흡입), 또는 비내 투여에 적당한 조성물이 포함되나, 임의의 증례에 가장 작합한 경로는 부분적이나마 치료되는 증상의 본성과 경도 및 활성 성분의 본성에 따라 달라질 수 있다. 투여 경로의 일 예는 경구 경로이다. 조성물은 단위 투약 형태로 제공되는 것이 편리하며 약제 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

실제 사용되는 본 발명의 화합물은 통상적인 약제 배합 기술에 따라 약학적 담체와 친밀한 혼합물로 존재하는 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는 투약에 바람직한 제형, 예컨대 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 따라 다양한 형태일 수 있다. 경구 투약 형태용 조성물 제조 시, 경구용 액제, 예컨대 혼탁제, 엘리시르 및 용액제인 경우에 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등과 같은 통상적인 임의의 약제 매질이 사용될 수 있고, 또는 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제와 같은 경구용 고형 제제인 경우에는 전분, 당, 미세결정형 셀룰로스, 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 담체가 사용될 수 있으며, 경구용 고형 제제가 액제 보다 바람직하다.

투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 고형 약학적 담체가 분명하게 사용되고 있는 가장 바람직한 경구용 투약 단위 형태이다. 필요한 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅할 수도 있다. 이러한 조성물 및 제제는 활성 화합물을

적어도 0.1% 함유할 수 있다. 이러한 조성물에 함유된 활성 화합물의 비율은 다양한 것은 당연하지만 편리하게는 투약 단위 당 약 2 내지 약 60중량% 범위일 수 있다. 이와 같이 치료적으로 유용한 조성물에 함유된 활성 화합물의 양은 치료적으로 유효한 투여량이 수득되는 정도의 양이다. 활성 화합물은 또한 액체 점적제 또는 분무제로서 비내 투여될 수도 있다.

정제, 환자, 캡슐 등은 또한 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산과 같은 봉해제; 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 슈크로스, 락토스 또는 사카린과 같은 감미제를 함유할 수도 있다. 단위 투약 형태가 캡슐인 경우에, 전술한 유형의 재료 외에 지방산 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수도 있다.

기타 다른 다양한 물질이 코팅으로 제공되거나 투약 단위의 물리적 형태 변화를 위해 제공될 수 있다. 예를 들면, 정제는 엘락, 당 또는 이의 혼합물로 코팅될 수 있다. 시럽이나 엘릭시르는 활성 성분 외에 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 체리향이나 오렌지향과 같은 염료 또는 향료를 함유할 수도 있다. GI 관의 상부를 통해 전달되는 동안의 봉괴 방지를 위해 조성물은 장용피성 제제일 수 있다.

다양한 임의의 투여 경로, 약물의 투여 방법 및 투여용 제제와 관련된 제형화에 대해서는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17TH Edition, (Gennaro et al. Eds. , Mack Publishing Co. , 1985). Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20th edition, 2000: Williams & Wilkins PA, USA.]에 개시되어 있다.

투여

본 발명의 화합물은 또한 비경구 투여될 수도 있다. 이러한 활성 화합물의 용액제나 혼탁제는 히드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적당하게 혼합된 물을 이용하여 제조할 수 있다. 또한, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중의 이의 혼합물을 이용하여 제조할 수 있다. 이러한 제제는 통상적인 보관 및 사용 조건하에서 미생물 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

주사용으로 적당한 약학적 제형에는 멸균 주사용 용액제 또는 분산액의 즉석 제조에 유용한 멸균 수용액이나 수성 분산액 및 멸균 분말이 포함된다. 이 제형은 모든 경우에 멸균성이고 주사성이 용이할 정도로 유체이어야 한다. 또한, 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하고, 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예컨대 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 적당한 이의 혼합물 및 식물유 등을 함유하는 용매이거나 분산 매질일 수 있다.

본 발명의 화합물은 다양한 투여량 범위에서 효과적일 수 있다. 예를 들면, 성인 치료시에는 약 10 내지 약 1000mg, 약 100 내지 약 500mg 또는 약 1 내지 약 100mg이 필요할 수 있다. 또한 1일당 약 0.05 내지 약 100mg, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100mg의 용량이 사용될 수도 있다. 가장 바람직한 투여량은 약 0.1mg 내지 약 70mg/일 범위이다. 환자에 대한 섭생 선택시, 초기에는 약 2 내지 약 70mg/일의 투여량으로 시작하는 것이 필요한 경우가 있고, 질환이 조절되면 약 0.1 내지 약 10mg/일 범위의 저용량으로 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 성인 치료 시, 약 0.05 내지 약 100mg 범위의 투여량, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100mg 범위의 투여량이 사용될 수도 있다. 정확한 투여량은 투여 방식, 원하는 치료 효과, 투여 형태, 치료받는 검체 및 치료받는 검체의 체중 및 담당의 또는 담당 수의사의 경험과 성향에 따라 달라질 수 있다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 단위 투여량 당 약학적 허용성 담체와 함께 바람직하게는 약 0.1 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투약 형태로 분배될 수 있다. 일반적으로, 경구, 비축, 폐축 또는 경피 투여에 적당한 투약 형태는 약학적 허용성 담체 또는 희석제와 혼합된 약 0.001mg 내지 약 100mg, 바람직하게는 약 0.01mg 내지 약 50mg의 화합물을 함유한다. 보관 사용을 위해 이러한 제제는 미생물 성장 방지를 위해 보존제를 함유하는 것이 바람직하다.

적당량의 후보 화합물의 투여는 경구 또는 직장, 비경구, 복강내, 정맥내, 피하, 진피하, 비내 또는 근육내 등과 같은 당해 기술분야에 공지된 임의의 수단을 이용하여 수행할 수 있다. 일부 구체예에서, 투여는 경피성이다. 후보 화합물의 적당한 양 또는 용량은 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 경험적으로 결정될 수 있다. 적당한 양 또는 치료적 양은 경시적으로 동물의 체중 또는 체지방을 감소시키기에 충분한 양이다. 후보 화합물은 체지방 또는 체중을 감소시키는데 필요한 횟수로, 예컨대 매시간, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다 또는 18시간마다, 매일 또는 매주 간격으로 투여될 수 있다.

경구 투여에 적당한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 물, 식염수 또는 PEG400과 같은 희석제에 혼탁된 팩키지형 핵산의 유효량; (b) 소정량의 활성 성분을 각각 액체, 고체, 과립 또는 젤라틴으로서 함유하는 캡슐, 사세제 또는 정제; (c) 적당한 액체의 혼탁액; 및 (d) 적당한 애밀젼을 함유할 수 있다. 정제 형태는 락토스, 슈크로스, 만니톨, 소르비톨, 인산칼슘, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정형 셀룰로스, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 기타

다른 부형제, 착색제, 충진제, 결합제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 향미제, 염료, 봉해제 및 약학적 화합성 담체 중 1종 이상을 함유할 수 있다. 로젠키 형태는 활성 성분을 향미제, 예컨대 슈크로스에 함유할 수 있고, 파스텔은 활성 성분 외에 당해 기술분야에 공지된 담체를 함유하는 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로스와 아카시아 에멀젼, 젤 등과 같은 불활성 기제에 활성 성분을 함유한다.

주사 용액제 및 혼탁제는 전술한 종류의 멀균 분말, 과립, 및 정제를 이용하여 제조할 수 있다. 관절내(관절 내), 정맥내, 근육내, 피내, 복강내 및 피하 경로 등과 같은 비경구 투여에 적당한 제제에는, 항산화제, 완충제, 살균제 및 수용체의 혼액과 등장성인 제제를 만들기 위한 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멀균 주사 용액제 및 혼탁제, 용해제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멀균 혼탁제가 포함된다.

경피 투여 경로와 관련하여 약물의 경피 투여 방법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20th edition, 2000: Williams & Wilkins PA, USA]에 개시되어 있다. 본 발명의 화합물을 경피 전달하기에 바람직한 수단은 피부 패치이다. 패치는 화합물을 흡수 증가를 위해 DMSO와 같은 흡수 증강제를 함유하는 것이 바람직하다. 경피 약물 전달의 기타 다른 방법은 미국 특허 5,962,012, 6,261,595 및 6,261,595에 개시되어 있다. 이 문헌들은 각각 전문이 참고원용되었다.

바람직한 패치에는 피부로 전달되는 약물 속도가 조절되는 것이 포함된다. 패치는 저장소형 시스템 또는 모노리스식 시스템을 포함하는 다양한 용량형 시스템으로 각각 제공될 수 있다. 저장소형은 예컨대 4층; 피부에 직접 접촉하는 접착제 층, 약물 분자의 확산을 조절하는 조절 막, 약물 분자의 저장소 및 방수성 백킹으로 구성될 수 있다. 이러한 형태는 일정 시간 동안 균일한 양의 약물을 전달하므로, 전달 속도는 여러 피부 타입의 포화 범위 보다 적은 양이어야 한다.

모노리스형은 예컨대 일반적으로 3층만으로 구성된다: 접착제 층, 화합물을 함유하는 중합체 매트릭스; 및 방수성 백킹. 이러한 형태는 포화량의 약물을 피부로 전달한다. 따라서, 전달은 피부에 따라 조절된다. 패치 중의 약물 양이 포화 양 이하로 감소하면 전달 속도도 떨어진다.

본 발명의 화합물은 본 발명의 다른 화합물과 함께 또는 신경 또는 정신 질환의 치료, 예방, 억제에 유용한 기타 다른 약물과 함께 사용될 수 있다. 일 구체예에서, 제2 약물은 FAAH 억제제가 아니며, 지방산 아미드 억제제와 같은 장애에 대해 작용성인 것이다. 이러한 기타 다른 약물은 이것이 일반적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 사용되는 경우에, 이러한 기타 다른 약물과 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투약 형태의 약학 조성물이 바람직하다. 1종 이상의 다른 활성 성분과 함께 사용되는 경우에, 본 발명의 화합물 및 기타 다른 활성 성분은 각각 단독 사용되는 경우 보다 적은 용량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물에는 전술한 화합물 외에 기타 다른 1종 이상의 활성 성분을 함유하는 조성물이 포함된다. 예를 들어, 화학식 I로 표시되는 FAAH 억제제는 FAAH 억제제가 아닌 항불안제와 배합될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 FAAH 억제제는 항우울제와 배합될 수 있다.

경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 국소 또는 직장 투여용의 본 발명에 따른 약학 조성물에서, 활성 성분은 단독으로 또는 다른 활성 성분과 함께, 통상적인 약학적 담체와 혼합된 단위 형태로서 동물과 인간에게 투여될 수 있다. 투여에 적당한 단위 형태에는 경구 섭취되는 정제, 젤라틴 캡슐, 분말, 과립 및 용액제 또는 혼탁제와 같은 경구 제형과, 설하 및 협측 투약형, 에어로졸, 임플란트, 피하, 근육내, 정맥내, 비내 또는 안내 투약형, 및 직장 투약형이 포함된다.

다른 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물, 활성 성분 또는 활성 성분들은 투약 단위로 제형되는 것이 일반적이다. 투약 단위는 1일 투여형으로서, 투약 단위당 FAAH 억제제를 0.5 내지 1000mg, 유리하게는 1 내지 500mg, 바람직하게는 2 내지 200mg 범위로 함유한다.

녹내장 치료에 사용되는 경우에, 눈에 직접 투여하는 형태가 바람직하다. 이러한 안구용 담체 제제에 대해서는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20th edition, 2000: Williams & Wilkins PA, USA]에 교시되어 있다.

다음 실시예는 청구의 범위에 기재된 바와 같은 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니라 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 당업자에게 자명한 예시된 물품 및/또는 방법의 임의의 변형도 본 발명의 범위에 속하는 것이다.

실시예

실시예 1: 검체

본 연구에는 위스타 래트 수컷과 암컷(200 내지 350g) 및 스위스 마우스 수컷(20g)을 사용했다. 모든 절차는 실험 동물 보호 및 사용에 관한 국립보건원의 지침 및 이탈리아 보건부의 지침(D.L.116/92)에 따랐다. 피질 뉴런의 1차 배양물은 18 일령의 위스타 래트 배아를 사용하여 제조하고 문헌[Stella, N. et al., Eur.J.Pharmacol., 425, 189-196 (2001)]에 기술된 바와 같이 계대배양했다. 인간의 성상세포종은 미국모식균배양수집소(ATCC, 매사추세츠 마나사스 소재)에서 구입했다.

실시예 2: 화학물질

아난드아미드 및 관련 지질은 실험실에서 합성했다(Giuffrida, A. et al., Anal. Biochem., 280, 87-93 (2000)). SR141716A(리모나반트)는 국립보건원의 화학합성 프로그램의 일부인 RBI(MA, Natick)에서 입수하고, AM404는 토크리스(UK, Avonmouth)에서, 다른 약물을 시그마(MO, St.Louis)에서 입수했다. 억제제 제조에 필요한 모든 화학물질은 알드리치에서 구입했다.

실시예 3: 억제제 합성

n-부틸카르bam산 4-벤질옥시페닐 에스테르(UCM532)(4) 및 4-플루오로페닐카르bam산 4-벤질옥시페닐 에스테르(8)는 환류 톨루엔 중의 촉매량의 트리에틸아민과 함께 각각 n-부틸이소시아네이트 및 4-플루오로페닐이소시아네이트로 4-벤질옥시페놀을 처리하여 수득했다. 이와 유사하게, 시클로헥실이소시아네이트를 3-페닐페놀, 5-페닐펜탄-1-올 및 3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드와 각각 반응시켜 시클로헥실카르bam산 비페닐-3-일 에스테르(5), 시클로헥실카르bam산 5-페닐펜틸 에스테르(7) 및 시클로헥실카르bam산 3'-카르바모일비페닐-3-일 에스테르(UCM597)(6)를 합성했다. 마지막 반응물은 다음과 같이 제조했다: 3-브로모벤조니트릴과 소듐 퍼보레이트의 반응으로 수득한 3-브로모벤조산 아미드를 메톡시페닐보론산과 커플링시켜 3'-메톡시비페닐-3-카르복실산 아미드를 수득한 뒤, BBr_3 로 가수분해하여 목적하는 3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드를 수득했다.

3-브로모벤조산 아미드. 디옥산(19ml) 중의 3-브로모벤조니트릴(0.91g, 5mmol) 용액에 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2$ (2.12g, 13.78mmol)와 H_2O (19ml)를 첨가했다. 이 혼합물을 80°C에서 16시간(h) 동안 교반하고, 냉각한 뒤, H_2O 를 첨가하고, CH_2Cl_2 로 추출했다. 유기층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조하고 중발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 2:8)와 재결정을 통해 정제하여 목적 산물을 무색 정제로서 수득했다. 수율 80%(EtOH). Mp: 156-7°C(lit. 156 °C) (Pearson, D. E. et al., J. Org. Chem., 28: 3147-3149, (1963)). MS (EI) : m/z 199 (M^+); 183 (100%).

3'-메톡시비페닐-3-카르복실산 아미드. 3-브로모벤조산 아미드(0.76g; 3.8mmol) 및 톨루엔(25ml)의 교반 혼합물에, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.180g, 0.16mmol), H_2O (10ml) 중의 Na_2CO_3 (2.543g; 24mmol) 용액, 및 EtOH(10ml) 중의 3-메톡시페닐보론산(1.132g; 7.45mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 강력한 교반하에 1시간 동안 환류가열하고, 수성상을 AcOEt로 추출했다. 유기층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/EtOAc 1:1 그 다음 4:6)와 재결정을 통해 정제하여 목적 산물(0.64g)을 백색 고체로서 수득했다. 수율 74%. Mp: 138-40°C(EtOH). MS(EI) : m/z 227 (M^+ , 100%). ^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.88 (s, 3H); 5.71 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.39 (t, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.05 (t, 1H) ppm. IR (Nujol) : 3327, 3148, 1676, 1640, 1613, 1584 cm^{-1} .

3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드. 3'-메톡시비페닐-3-카르복실산 아미드(0.57g; 2.5mmol)를 N_2 대기하에서 무수 CH_2Cl_2 (28ml)에서 교반 냉각(0°C)한 용액에 CH_2Cl_2 (6.4ml) 중의 BBr_3 1M 용액을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2N Na_2CO_3 로 반응정지시킨 뒤, AcOEt로 추출했다. 유기층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/EtOAc 2:8)와 재결정을 통해 정제하여 목적 산물을 무정형 고체로서 수득했다. 수율 91%. Mp: 148-51°C (i- Pr_2O 로 분해후). MS (EI) : m/z 213 (M^+ , 100%). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{d}_6\text{-DMSO}$) : δ 6.06 (br s, 1H); 6.59 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 7.01 (t, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.35 (br s, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.60 (m, 1H) 7.88 (s, 1H); 8.80 (s, 1H) ppm. IR (Nujol) : 3314, 3141, 1669, 1630, 1607, 1577 cm^{-1} .

시클로헥실카르bam산 3'-카르바모일비페닐-3-일 에스테르. 톨루엔(12ml) 중의 3'-히드록시비페닐-3-카르복실산 아미드(0.43g, 2mmol) 교반 혼합물에 Et_3N (0.012g, 0.016ml, 0.12mmol) 및 시클로헥실 이소시아네이트(0.28g, 0.28ml, 2.2mmol)를 첨가했다. 20시간 동안 환류가열 후, 혼합물을 냉각하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(시클로헥산/EtOAc 4:6) 및 재결정으로 정제하여 화합물 5a를 백색 고체로서 수득했다. 미반응 화합물 4a의 양(0.07g, 17%)도 또한 회수했다. 수율 33%. Mp : 178°C(EtOH) (모세관 밀봉). MS (EI) : m/z 213 (100%). ^1H NMR(CDC₁₃) : δ 1.17–1.43 (m, 6H); 1.76 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 3.57 (m, 1H); 4.97 (br d, 1H); 5.63 (br s, 1H); 6.14 (br s, 1H); 7.16 (m, 1H); 7.39–7.56 (m, 4H); 7.77 (m, 2H); 8.03 (s, 1H) ppm. IR (CHCl₃) : 3301, 3142, 1693, 1666, 1627, 1604, 1573 cm⁻¹. C₂₀H₂₂N₂O₃(338.41)에 대한 원소분석 : 계산치 C, 70.99 ; H, 6.55 ; N, 8.28. 실측치: C, 70.83 ; H, 6.65 ; N, 8.17.

실시예 4: 분자 모델링

형태 분석, 에너지 최소화 및 화합물 중첩 등을 비롯한 분자 모델링에는 MMFF94s 힘의 장을 이용하는 Sybyl 6.8 소프트웨어(Tripos)를 사용하여 계산했다.

실시예 5: 생화학적 분석

래트 뇌 파쇄액으로부터 세포 분획을 준비하고, 기질로서 아난드아미드[에탄올아민-³H](American Radiolabeled Chemicals, ARC (St. Louis MO), 60 Ci/mmol) 및 2-모노-올레오일-글리세롤-[글리세롤-1,2,3-³H](ARC, St. Louis MO, 20 Ci/mmol)을 사용하여 각각 막 FAAH 활성 및 세포질 MGL 활성을 분석했다(Dinh, T. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2002)). [³H]아난드아미드 수송 분석은 인간 성상세포종 세포(Piomelli, D. et al., Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A., 96, 5802–5807(1999))에서; CB1 및 CB2 결합 분석은 래트 소뇌막 및 CB2-파잉발현성 중국 햄스터 난소 세포(Receptor Biology-Perkin Elmer, Wellesley, MA)에서, 각각 리간드로서 [³H] WIN-55212-2(NEN-Dupont, Boston, MA, 40–60 Ci/mmol)를 사용하여 실시하고(Devane, W. A. et al. Science, 258, 1946–1949 (1992)); 콜린에스터라제 분석은 정제 효소(전기장어 아세틸콜린에스터라제 타입 V-S 및 말 혈청 콜린에스터라제; 둘다 시그마 제품(St. Louis, MO))를 이용하고 시판 키트(Sigma, St. Louis, MO)를 제조자의 지시에 따라 사용하여 실시했다. 래트 피하 뉴런에서의 아난드아미드 수송 및 가수분해를 측정하기 위해, 적당한 농도의 FAAH 억제제와 세포를 37°C에서 10분 동안 예비처리한 후 [³H]아난드아미드에 4분 동안 노출시켰다. 일부 실험군에서는 0.1% 소혈청 알부민(타입 V, 지방산 제거됨, 시그마(MO, St. Louis) 제품)을 함유하는 저온 트리스-크렙스 완충액을 이용하여 반응을 정지시키고, 트립신-EDTA 처리를 통해 세포를 분리한 뒤, 클로로포름/메탄올(1/1, v/v)을 이용하여 세포 지질을 추출했다. 추출물의 유기상에 존재하는 대사되지 않은 [³H]아난드아미드를 측정하고, 수성상에 존재하는 대사된 [³H]아난드아미드([³H]에탄올아민으로서)를 측정했다. 나머지 실험군에서는, 뉴런을 [³H]아난드아미드에 4분 동안 노출시킨 후, 매질을 교체하고 세포를 세정한 뒤, 매질로의 [³H]아난드아미드 방출을 전술한 바와 같이 측정했다.

실시예 6: 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광분석(HPLC/MS)

메탄올-클로로포름 혼합물로 조직을 처리하여 지질을 추출하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 이를 분리했다(Giuffrida, A. et al., Anal. Biochem., 280, 87–93 (2000)). 아난드아미드와 기타 다른 지방산 유도체는 동위원소 희석법을 이용한 HPLC/MS로 정량했다(Giuffrida, A. et al., Anal. Biochem., 280, 87–93 (2000)).

실시예 7: 체온 및 강직증

식염수/Tween 80/풀리에틸렌글리콜(90/5/5)에 모든 화합물을 용해하고, 시험 직전에 복강내 주사를 통해 투여했다. 체온은 디지털 온도계(model BAT-12 Physitemp Instruments INC, Clifton, NJ)가 연결된 직장용 탐침(Type T, Copper-Costantin Thermocouple-Physitemp Instruments INC, Clifton, NJ)을 사용하여 측정하고, 강직증은 챕과 크래프트의 문현(Tseng, A. H. et al., Eur. J. Pharmacol., 430, 41–47 (2001))에 기술된 절차를 사용하여 측정했다.

실시예 8: 음식 섭취

UCM597은 DMSO/식염수(7/3)에 용해시키고 시험 전 45분 전에 복강내 주사를 통해 투여했다. 자유 공급식 래트의 음식 섭취량을 자동 시스템으로 기록했다(Scipro Inc., New York). 시험 전 3일 동안 래트는 시험 우리에 적응시켰다. 각 시험은 암(dark) 단계 개시점에 시작하여 24시간 동안 지속했다.

실시예 9: 항통각작용

FAAH 억제제는 폴리에틸렌글리콜/물(1/1)에 용해시키고 리모나반트는 식염수에 용해시켰다. 문현(Beltramo, M. et al., FEBS Lett., 403, 263-267 (1997))에 기술된 바와 같이 마우스에 대해 포르말린 및 핫플레이트 분석법을 수행했다.

실시예 10: 불안 및 운동 활성

디메틸설폐사이드(DMSO)/식염수(각각 7/3 및 9/1)에 FAAH 억제제와 리모나반트를 용해시키고, FAAH 억제제는 시험 전 30분 전에 복강내 주사로 투여하고 리모나반트는 UCM532 처리 전 30분 전에 투여했다. 상향식 제로 미로는 지상 위로 65cm 상승되고 4분역으로 균등분할된 흑색 Perspex 환형 플랫폼(직경 105 cm, 폭 10 cm)으로 구성된 것이다 (Bickerdike, M. J. et al., Eur. J. Pharmacol., 271, 403-411 (1994); Shepherd, J. K. et al., Psychopharmacology, 116, 56-64 (1994)). 반대방향의 두 4분역은 플랫폼의 내외부 둘레에 흑색 벽(높이 27 cm)을 쌓은 반면, 다른 두 4분역에는 얇은 울타리(높은 1cm)만을 설치했다. 이 장치에 조명은 균일하게 희미한 적색등(40 내지 60룩스)을 설치했다. 밀폐된 4분역에 래트를 풀어놓고, 5분간 비디오촬영하고, 세션마다 미로를 깨끗이 청소했다. 네발이 개방 4분역 안에 있으면 래트는 개방 4분역에 있는 것으로 간주했다. 결과는 개방 4분역에 머문 시간/총시간의 비율로서 나타냈다(개방 시간율). 결과는 터키 검증법 후의 1방향 ANOVA 분석법으로 분석했다. 각 래트의 운동 활성은 컴퓨터가 온라인 연결되고 20W 백색 등 조명의 소리-감쇠실에 놓인 Opto-Varimex 우리(Columbus Instruments, Columbus, OH)에서 측정했다. 보행활동에 소비된 시간 양은 Auto-Track 소프트웨어(Columbus Instruments, Columbus, OH)를 사용하여 문현(Ali, M. M. et al., Neurosci. Lett., 284, 57-60 (2000); Wedzony, K. et al., Neuropsychopharmacology, 23, 547-559 (2000))에 기술된 같이 분석했다. 세션 기간은 10일령의 래트 성체는 20분이고 10일령의 새끼는 60s였다. 각 그룹간 비교를 위해 터키 검증법 후의 총 1방향 ANOVA 분석법으로 데이터를 분석했다. 문현[Cuomo, V. et al., Neuropharmacology, 26, 701-705 (1987)]에 기술된 절차에 따라 소리감쇠실에서 10일령 새끼의 초음파 발성을 기록했다. 시험은 900 내지 1400시간 동안 수행하고 15초간 지속했다. 기준값을 수집한 후(15s) 약물을 투여하고 약물을 투여후 30분 후에 다시 새끼를 시험했다. 기준값에서부터 변화율로 데이터를 기록하고 각 그룹간 비교를 위해 터키 검증법 후 총 1방향 ANOVA 분석법으로 분석했다.

실시예 11: 주요 화합물 동정 및 최적화

특이한 촉매 기작에도 불구하고(Patricelli, M. P. et AL., Biochemistry, 38, 9804-9812 (1999)), FAAH는 활성화된 카르보닐을 보유한 화합물을 포함한 다양한 세린 가수분해효소 억제제에 의해 차단된다(Boger, D. L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97, 5044-5049 (2000)). 따라서, 항콜린에스터라제 카르바릴(표 1, 화합물 1)과 같은 카르bam산의 에스테르가 래트 뇌 막에서 FAAH 활성을 억제할 수 있는지를 조사했다. 1은 효과가 없었지만, 이의 위치 이성질체인 2는 FAAH의 약한 억제성(최대값의 절반 억제 농도, $IC_{50} = 18.6 \pm 0.7 \mu\text{M}$; 평균값 \pm SEM, n=3)을 보였는데, 이는 N-메틸 치환기가 시클로헥실 기로 치환시 증가되었다(3, $IC_{50} = 324 \pm 31 \text{nM}$). 화합물 2의 나프틸 부에 대한 세장형 생리적동배체성 변형체로 볼 수 있는 벤질옥시페닐 기를 보유한 아릴 에스테르 4는 3과 동등한 효능($IC_{50} = 396 \pm 63 \text{nM}$)으로 FAAH를 억제했다. 4의 형태 분석 결과, 주로 O-CH₂ 결합 주위의 비틀림 각이 상이하고, 치환기가 안티형 또는 고우쉬형인 접근이 용이한 이형태체류임을 확인했다(데이터 미제시). 고우쉬형이 나프틸 유도체 3 형태와 더욱 유사하기 때문에, 이형태가 FAAH의 활성 부위와 4의 상호작용에 주요 역할을 하는 것이 아닌가 추측했다. 이러한 가정을 시험하여 비페닐 유도체 5가 고안되었고($IC_{50} = 63 \pm 9 \text{nM}$), 이것을 원거리 폐닐기의 조직적 변형을 통해 더욱 최적화하여 강력한 억제제 6을 수득했다 ($IC_{50} = 4.6 \pm 1.6 \text{nM}$)(표 1).

동력학적 분석과 투석 실험은 화합물 4와 6이 효소와의 비가역적 상호작용을 통해 FAAH 활성을 억제할 수 있음을 암시하였는데(데이터 미제시), 이는 아마도 활성 세린 잔기의 카르바메이트기에 대한 친핵 공격 때문일 가능성이 있다. 이러한 기작은 본 발명의 화합물과 문현[D. L. Boger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 97, 5044-5049 (2000)]에 기재된, 경쟁적 FAAH 억제제로서 작용하는 α-케토 헤테로사이클 유도체가 구별되는 점이다. 이러한 특징은, α-케토 헤테로사이

클류의 효능이 유연성있는 아실 사슬의 소수성에 주로 의존적인 반면, 카르바메이트류의 효능은 강직한 방향족 부의 형태에 의해 조절된다. 따라서, 화합물 5의 비페닐을 α -케토 헤테로사이클류의 가장 효과적인 아실 사슬인 5-페닐펜틸 기로 치환한 결과 억제 활성이 상실되었다(화합물 7, 표 1).

화합물 4(UCM532) 및 6(UCM597)은 1차 배양물에서 순수 피질 뉴런에 의한 외인성 [^3H]아난드아미드의 FAAH 촉매 성 가수분해를 차단했는데, 그 IC_{50} 값은 막 제조물에서 수득되는 값과 대등했다(UCM532, $214\pm79\text{nM}$; UCM597, $0.50\pm0.05\text{nM}$; $n=8$)(도 1a). 이에 반해, 막에서 FAAH를 억제하지 않는 UCM532, 화합물 7은 효과가 없었다(도 1b). 또한, UCM532 및 UCM597은 [^3H]아난드아미드의 담체 매개의 흡수는 감소시킴이 없이 [^3H]아난드아미드의 봉괴를 선택적으로 손상시켜 대사되지 않은 [^3H]아난드아미드가 뉴런 내에 축적되고, 궁극적으로 뉴런에서 방출되도록 하였다. 따라서, [^3H]아난드아미드와 4분간 항온배양한 후, 대사되지 않은 [^3H]아난드아미드의 세포내 함량은 대조용 뉴런에서보다 억제제-처리된 군에서 현저하게 높았다(도 1c). 아난드아미드 수송 차단제인 N-(4-하이드록시페닐)아라키돈아미드(AM404)는 예상한 바와 같이 반대 효과를 나타내어, 내재되는 [^3H]아난드아미드를 크게 감소시켰다(Beltramo, M. et al., FEBS Lett., 403, 263-267 (1997)) (도 1c). UCM597 처리된 뉴런이 [^3H]아난드아미드에 4분간 노출되고 그 다음 [^3H]아난드아미드 무첨가 용액에서 15분간 항온배양되면, 축적된 [^3H]아난드아미드의 $42.6\pm8.7\%$ 가 다시 배양액으로 방출되었다($n=3$)(도 1d). 이 과정은 경시적으로 선형 그래프를 보였고(도 1e), AM404에 의해 억제되지 않았는데(도 1d), 이는 역수송 보다는 수동 확산을 통해 일어남을 암시하는 것이다. 이러한 시간 의존적 방출은 대조용 뉴런에서는 전혀 관찰되지 않았는데, 그 배양물은 예비배양 기간에서 이월된 [^3H]아난드아미드 잔류량만을 함유하고 있었다. 이를 종합해 볼 때, 본 연구는 순수 뇌 뉴런에서 아난드아미드 봉괴를 강력하게 차단하는 신규 FAAH 활성 카르바메이트 억제제류를 확인 시켜준다.

실시예 12: 표적 선택성

UCM532 및 UCM597은 FAAH를 억제하지만 다른 3가지 세린 가수분해효소, 즉 전기장어 아세틸콜린에스터라제, 말 혈장 부티릴 콜린에스터라제 및 래트 뇌 모노글리세라이드 리파제(MGL)의 활성에는 영향을 미치지 않았다(표 2). MGL 억제 상실은 특히 뇌에 존재하는 다른 내인성 칸나비노이드[Mechoulam, R. et al. Biochem. Pharmacol., 50, 83-90 (1995); Sugiura, T. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 215, 89-97 (1995); Stella, N. et al., Nature, 388, 773-778 (1997)]인 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)의 생물학적 불활성화에 영향을 미치는 것으로 제안된 이 효소의 역할(Dinh, T. Proc. Natl. ACAD. SCI. U.S.A.(2002))에 비추어볼 때 주목할만한 점이다. 또한, UCM532 및 UCM597은 인간의 성상세포종 세포에서의 아난드아미드 수송이나 CB1 및 CB2 수용체에 대한 고친화성 리간드의 결합에는 어떤 영향도 미치지 않았다(표 2). 특히, UCM532($10\mu\text{M}$)는 아데노신 A는 $\alpha_{1\text{A}}$, $\alpha_{2\text{A}}$, β_1 및 β_2 ; 도파민 D₁ 및 D₂; 글루타메이트 N-메틸-(D)-아스파레이트; γ -아미노-부티르산(GABA)_A 작용제 부위; 히스타민 H₁; 진정제 μ ; 무스카린성 M₂; 및 뇌 니코틴 수용체(데이터 미제시)를 포함하는 21개 수용체, 이온 채널 및 신경전달물질 수송인자의 패널과 유의적 상호작용을 나타내지 않았다. 이러한 FAAH에 대한 높은 선택성으로 인해, UCM532 및 UCM597의 효과를 살아있는 동물에서 조사해보았다.

실시예 13: 생체내 FAAH 억제

UCM532 또는 UCM597은 복강내(i.p.) 주사시 불활성인 유사체 7과는 달리, 현저한 용량 의존적 뇌 FAAH 활성 억제 활성을 나타낸다(도 2a). 6가지 실험에서 IC_{50} 이 UCM532는 $0.60\pm0.09\text{mg/kg}$ 이었고, UCM597은 $0.150\pm0.007\text{mg/kg}$ 이었다. UCM597을 최대 용량(0.3mg/kg , i.p.)으로 주사한 후에는, FAAH 억제가 빠르게 개시되었고(<15분), 지속되었으며 (>6h)(도 2b), 뇌에 존재하는 아난드아미드 함량(도 2c) 및 기타 다른 FAAH 기질인 지방산 에탄올아미드를 유의적으로 상승시켰다(주사 후 2시간 경과후 조직 1g당 pmol로서, 올레오일에탄올아미드: 부형제, 137.0 ± 14.3 ; UCM597 0.3mg/kg , 725.3 ± 28.6 ; 팔미토일에탄올아미드:부형제, 259.1 ± 15.0 ; UCM597, 1324 ± 395 ; $n=8-15$). FAAH 활성과 지방산 에탄올아미드 수준의 대등한 변화는 다양한 말초 조직에서도 측정되었다(데이터 미제시). 시험관내 실험에서 확인된 MGL 억제 상실과 마찬가지로 UCM597은 2-AG의 뇌 함량에도 영향을 미치지 않았다(도 2d).

돌연변이 FAAH^{-/-} 마우스에서 종래 관찰된 바와 같이(Cravatt, B. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98, 9371-9376 (2001)), FAAH 억제는 외인성 아난드아미드 투여에 대한 감수성 증가와 관련이 있다. 따라서, UCM597(0.3mg/kg ,

i.p.)은 한계치이하 용량의 아난드아미드(5mg/kg, i.p.)에 의해 유도되는 체온 감소를 강화시키고 지속시킨 반면, 단독 주입시에는 어떤 영향도 미치지 못했다(도 2e)($F_{TREATMENTS} = 38.36$, $df = 1/143$, $P < 0.0001$; $F_{time} = 3.79$, $df = 12/143$, $P < 0.0001$; $F_{time \times treatments} = 2.64$, $df = 12/143$, $P < 0.005$; UCM597:아난드아미드+UCM597의 2방향 ANOVA).

실시예 14: FAAH 억제제의 항통각 효과

UCM532와 UCM597은 뇌 아난드아미드 수준을 증가시키기는 하지만, 외인성 아난드아미드에 의해 제공되는 약리적 반응의 범위에 미치지는 못함이 명백하게 나타났다. FAAH 활성을 최대한 차단시킨 전신 용량의 UCM532(10mg/kg, i.p.) 또는 UCM597(0.3mg/kg, i.p.)은 CB1 수용체 활성화의 전형적인 표시(Chaperon, F. et al., Crit. Rev. NEUROBIOL., 13, 243-281 (1999))인 강직증(강직된 부동성), 저체온증 또는 과식증(음식 섭취 증가)을 전혀 나타내지 않았다(데이터 미제시). 하지만, 이 화합물들은 급성 통증의 두 모델에서 가벼운 항통각 효과를 발휘했다. 유해한 열 자극에 대한 동물의 반응을 측정하는 마우스 핫플레이트 시험에서, UCM597은 0.5mg/kg의 용량에서 반응 잠복기를 상당히 지연시켰지만(도 3a), 그 이하의 용량(0.1mg/kg; 데이터 미제시)에서는 효과가 없었다. 또한, 화학적 조작 손상에 대한 통각 반응을 측정하는 마우스 포르말린 시험에서 UCM597(0.5mg/kg)은 초기 통증 행동을 약화시켰고, 후기에는 거의 변화를 나타내지 않았다(도 3b). 이러한 두 효과는 CB1 길항물질인 SR141716A(리모나반트)(0.2mg/kg, 정맥내, i.v.)에 의해 소멸되었고, 효과가 적기는 하지만 UCM532도 유사한 효과를 나타냈다(데이터 미제시). 이러한 결과는 돌연변이 $FAAH^{-/-}$ 마우스에서 수득된 결과를 확인시켜 주는 것으로서(Cravatt B. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 98, 9371-9376 (2001)), FAAH 활성의 갑작스런 붕괴는 CB1 매개의 항통각 효과를 약하게 제공하는 반면, 저체온증 및 강직증에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

실시예 15: FAAH 억제제의 항우울 효과

FAAH 억제에 의해 확대될 수도 있는 아난드아미드의 기타 다른 고유 작용을 확인하기 위하여, 다음과 같은 3가지 측면에서 감정 반응성의 조절에 대해 연구했다. 첫째, CB1 수용체는 불안과 공포 조절에 연계되어 있는 뇌영역, 예컨대 편도선에서 다양으로 발현된다(Herkenham, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 1932-1936 (1990); Glass, M. et al., Neuroscience, 77, 299-318 (1997); Katona, I. et al., J. Neurosci., 21, 9506-9518 (2001)). 둘째, 칸나비노이드 약물의 다양 투여는 설치류(Chaperon, F. et al., Crit. Rev. Neurobiol., 13, 243-281 (1999)) 및 인간(Hall, W. et al., Lancet, 352, 1611-1616 (1998); Robson, P. Br. J. Psychiatry, 178, 107-115 (2001))에서 현저한 감정 반응을 나타낸다. 셋째, CB1 길항물질인 리모나반트는 래트에서 불안과 유사한 행동을 유도하는 바, 내인성 칸나비노이드에 의해 매개되는 고유의 항불안 경향이 있음을 암시한다(Rodriguez de Fonseca, F. et al., Science, 276, 2050-2054 (1997); C. Arevalo, R. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 70, 123-131 (2001)).

본 연구에는 2가지 약리적으로 입증된 불안 동물 모델인, 상향식 제로 미로 시험과 격리 유도성 초음파 방출 시험을 사용했다. 제로 미로는 2개의 사분역은 열리고 2개의 사분역은 닫힌 상향식 환상 플랫폼으로 이루어지고, 환경을 탐험하고자 하는 동물의 본능과 포식자가 공격할 수도 있는 개방 공간에 대한 공포심 사이의 갈등을 근거로 한다(Bickerdike, M. J. et al., Eur. J. Pharmacol., 271, 403-411 (1994); Shepherd, J. K. et al., Psychopharmacology, 116, 56-64 (1994)). 임상적으로 사용되는 항불안 약물, 예컨대 벤조디아제핀은 개방 구역에서 머무르는 시간 비율과 입장 횟수를 증가시킨다. 이와 마찬가지로, UCM532(5mg/kg 및 10mg/kg, i.p.) 및 UCM 597(0.05 내지 0.1mg/kg, i.p.)은 생체내 FAAH 활성 억제에 필요한 용량에 대응하는 용량에서 항불안 유사 반응을 촉발시켰다(도 4a 및 4b)($F = 38.58$, $df = 2/27$, $P < 0.001$; $F = 7.7$, $df = 2/27$, $P < 0.01$). 내인성 아난드아미드가 개재된 가운데, UCM532의 항불안 유사 효과는 CB1 길항물질인 리모나반트(2mg/kg, i.p.)의 비불안유발 용량에 의해서 약화되었다(도 4c)($F = 14.87$, $df = 3/31$, $P < 0.001$). 더욱이, 이러한 효과는 운동 행동의 전반적인 변화와는 관련이 없음이 분명했다. UCM532가 래트 성체에서 보행의 약간의 감소를 유발하는 하지만(이 역시 데이터는 제시되지 않지만 리모나반트에 의해 상쇄되었다), 항불안작용 유발에 필요한 농도 보다 훨씬 많은 용량(≥ 10 mg/kg)에서는 항불안 작용을 나타내었다(도 4d)($F = 3.57$, $df = 2/22$, $P < 0.05$). 이러한 무관성 확인을 위해, 보금자리에서 벗어난 래트 새끼가 방출하는 스트레스 유도성 발성의 횟수를 측정하는 초음파 발성 방출 모델에서 UCM532를 시험했다(Insel, T. R. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263-1267 (1986); Miczek, K. A. et al., Psychopharmacology, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. et al., Biol. Psychiatry, 15: 745-757 (1991)). 항불안 약물에 의해서 보여지는 바와 같이, UCM532는 이동에는 어떠한 영향도 미치지 않는(데이터 미제시)($F = 3.23$, $df = 2/18$, n.s.) 용량(5mg/kg)에서 초음파성 울음을 상당히 감소시켰다($F = 12.27$; $df = 2/18$, $P < 0.001$).

실시예 16: 전반적인 약리학적 활성

화학식 I 및 화학식 II로 표시되는 지방산 아미드 가수분해효소 억제제는 FAAH의 세포내 효소 활성을 표적으로 하여 아난드아미드 불활성화를 차단하는 신규 제제류인 것으로 보인다. 이 제제류 중에서 가장 강력한 성분인 UCM597은 뇌막에서 IC_{50} 값이 4nM이고 순수 뉴런에서 0.5nM로서 FAAH 활성을 억제했고, 래트에 전신 투여된 후 ID_{50} 값이 0.15mg/kg 이었다. 이 화합물은 다른 칸나비노이드 관련 표적물, 예컨대 칸나비노이드 수용체(선택성 지수: >25,000) 및 내인성 칸나비노이드 에스테르 2-AG의 불활성화에 관여하는 효소인 MGL(선택성 지수: >7,500)에 비해 훨씬 높은 FAAH 선택성을 나타냈다. 이러한 놀라운 표적 구별력은 생체내에서의 분명한 칸나비노이드유사 효과의 결실에 일치하는 결과였다. 즉, FAAH 활성을 거의 소멸시키고 뇌의 아난드암드 수준을 상당히 상승시키는 용량에서, UCM597 및 이의 유사체 UCM532는 설치류에서의 칸나비노이드 무독화를 나타내는 3가지 주요 종후군인 강직증 촉발, 체온 감소 또는 식욕 자극을 촉발시키지 않았다(Chaperon, F. et al., Crit. Rev. Neurobiol., 13, 243-281 (1999)).

그럼에도 불구하고, 상기 화합물들은 현저한 항불안 유사 반응을 유도했고, 이와 더불어 FAAH도 불활성화시키고 CB1 수용체 길항물질인 리모나반트에 의해 약화되었다.

이론적으로 한정하기 위한 것은 아니지만, UCM597 및 UCM532는 일반적으로 감정 조절에 관여할 수 있는 CB1 수용체 서브세트에 대한 아난드아미드의 강화 작용을 증가시켜 불안 유사 작용을 선택적으로 조절하는 것이다. 이러한 작용에 연계성이 있을 수 있는 전뇌 부위에는 CB1 수용체를 고밀도로 함유하는(Herkenham, M. et al., Proc. NATL. ACAD. Sci. U. S. A., 87, 1932-1936 (1990); Glass, M. et al., Neuroscience, 77, 299-318 (1997)) "감정 회로"의 주요 성분인 기저측 편도선, 전뇌 대상 피질 및 전전두뇌 피질이 포함된다(Cahill, L. et al., Trends Neurosci., 21, 294-299 (1998)). 흥미로운 것은, 이러한 구조에서의 CB1 수용체가 펩타이드 콜레시스토카닌(CCK)를 발현하기도 하는 GABA성 뉴런간세포 아군의 축삭 말단에만 편재되어 있다는 점이다(Katona, I. et al., J. NEUROSCI, 21, 9506-9518 (2001); McDonald, A. J. et al., Neuroscience, 107, 641-652 (2001)).

항불안 유사 작용 외에도, UCM597 및 UCM532는 중간정도이지만 상당한 항통각 효과를 나타냈으며, 이 역시 CB1 수용체 차단시 민감하게 반응했다. 이러한 발견은 돌연변이 $FAAH^{-/-}$ 마우스에서 보고된 결과와 매우 유사하였고(Cravatt, B. F. et al., Proc. NATL. Acad. Sci. U. S. A., 98: 9371-9376 (2001)), 본능적인 통증 조절에 있어서의 아난드아미드의 최근 밝혀진 역할을 확인시켜주었다(Iversen, L. et al., Curr. Opin. Pharmacol., 2: 50-55 (2002)). 감정 상태가 통증 감지에 강한 영향을 미칠 수 있는 바, 항불안제가 FAAH 억제제의 항통각 효과에 기여할 수도 있을 가능성이 있다. 이러한 두 성분의 역할을 구별하기 위해서는 추가 실험이 필요할 것이다.

UCM597 및 UCM532는 제2의 내인성 칸나비노이드인 2-AG의 수준을 변화시킴이 없이 뇌의 아난드아미드 수준을 증가시켰다. 즉, CB1 길항물질인 리모나반트에 민감하게 반응하는 이러한 화합물의 약리학적 작용은 주로 아난드아미드 축적에 기인하는 것이라 생각된다. 하지만, FAAH 억제제는 또한 최근 생물학적 효과가 CB1 수용체와는 무관한 것으로 밝혀진(Calignano, A. et al., Nature, 394: 277-281 (1998); Rodriguez de Fonseca, F. et al. Nature, 414: 209-212 (2001)) 두 아난드아미드 유사체인 팔미토일에탄올아미드와 올레오일에탄올아미드의 수준도 크게 상승시켰다.

실시예 17

본 실시예는 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 50가지 화합물에 대한 FAAH 억제성 IC_{50} 값을 제공하는 것이다. 화합물의 시험 결과는 표 4에 제시했다.

실시예 18

본 실시예는 O-아릴 N-알킬카르bam산 아릴 에스테르를 보다 자세하게 3D-QSAR 분석하고 FAAH의 입체 구조와의 관련성을 확인하는 것이다.

최근, 카르bam산 에스테르가 FAAH의 부위 지시성 억제제로서 작용할 수 있다는 가정하에, 양호한 시험관내 및 생체내 효능으로 FAAH 활성을 비가역적으로 억제하고, 결과적으로 래트에서 항불안 효과를 발휘하는 O-아릴-N-알킬카르bam산 아릴 에스테르류가 개발되었다. 이 연구의 방법과 결과는 본원에 전문이 참고원용된 문헌(Kathuria, S. et al., Nat. Med. 9, 76-81 (2003); Tarzia, G. , et al., J. Med. Chem. 46, 2352-2360 (2003)). 주목할 점은, 대부분의 화합물이 FAAH를 차단하지만, 여러 다른 세린 가수분해효소, 예컨대 아세틸콜린에스터라제 및 MGL은 차단하지 못하고, 칸나비노이드 수용체와도 결합하지 않는 것이다. 친지성 O-아릴 부위에 필요한 형태의 정의를 목적으로 하는 예비 SAR 연구에서는 비선형 형태를 특징으로 하는 구조가 효능을 향상시키는 것으로 나타났다. 이 연구의 방법과 결과는 본원에 전문이 참고원용되는 문헌

(Tarzia, et al. , Med. Chem. 46, 2352-2360 (2003))에 설명되어 있다. 보다 상세하게는, 가장 효능이 큰 곡선형의 억제제 분자는, 최근 CB1 수용체 결합 부위로 추정되는 것 중 하나로 제안되고 있는(Barnett-Norris, J., et al., J. Med. Chem. 451, 3649-3659 (2002)) 여러 단백질과 복합체를 이룬 지방산의 접힌 형태로 관찰되고 소위 아난드아미드의 U형 형태로 불리는 분자와 유사했다(Reggio, P. H. , et al. Chem. Phys. Lipids 108, 15-35 (2000)). 더욱이, 최근 공개된 FAAH와 억제제 메틸 아라키도닐 플루오로포스포네이트(MAPF) 복합체의 결정 구조(Bracey, M. H., Science 298, 1793-1796 (2002))는 아라키도닐 사슬의 접힌 형태로 나타났다.

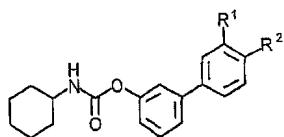
O-아릴-N-알킬카르bam산 아릴 에스테르의 3D-QSAR 분석은 O-페닐 고리의 메타 위치에 해당하는 영역에 대한 공간 점유가 억제제 효능에 정(+)의 상호관련성이 있음을 시사하고 있고, 이는 이 에스테르가 효소 결합 부위에 유리한 상호작용을 나타낸다는 것을 암시한다. 본 화합물류 중에서 가장 강력한 화합물로 밝혀진 URB524(2, 도 5)는 IC₅₀ 값이 63nM이다. 카르바메이트 FAAH 억제제의 QSAR을 연구하여 이의 활성을 최적화하기 위해, 출발물로서 상기 화합물에 근거한 화합물을 시험하여 페닐 치환 효과에 대해 체계적인 연구를 수행했다. 친지성 기만을 카르바메이트의 O-위치에 도입시킨 이전 화합물류에서와 같이, 본 화합물류는 결합 부위 내에서 발생되는 입체 상호작용에 대한 정보만을 제시했다. 가능한 상호작용의 성질을 보다 상세히 확인하기 위해, 친지성과 전자성 변화에 균형을 이루는 치환기 세트를, 인용된 3D-QSAR 모델에서 중요한 부위로 지적된 바 있는, URB524의 원말단 페닐 고리의 메타 및 파라 위치에 도입시켰다.

치환 효과 연구를 위한 실험 설계는 2단계로 조성했다. 1단계는 친지성 및 전자성에 대한 메타 및 파라 위치의 감수성 시험을 위해 중간 크기의 작은 치환기 세트를 이용했다: 4개의 치환기 메틸, 트리플루오로메틸, 아미노 및 카르바모일을 π 및 $\sigma(\sigma_m$ 또는 σ_p) 기술자로 정(+) 및 부(−)의 준위의 4개 조합으로서 나타냈다(van de Waterbeemd, H. , et al. J. Comput. Aided Des. 3, 111-132 (1989)); 또한, 작은 치환체(플루오로)와 큰 치환체(시클로헥실카르바모일옥시)를 이 연구 세트에 첨가했다. 페닐 고리의 보다 반응성이 큰 위치를 확인하는 제2의 최적화 단계로서, 다중 회귀 분석(MRA)으로 QSAR을 연구하는데 있어서 전제조건인 치환기의 친지성, 전자성 및 입체성을 나타내는 변수들 중에서 유의적이며 독립적인 변화가 유지되도록 하면서 일련의 치환기 범위를 확대시켰다(Box, G. E. P.; et al. Statistics for Experimenters, Wiley: New York 306-373 (1978); van de Waaterbeemd, H., et al. Chemometric Methods in Molecular Design, VCH Publishers Inc.: New York 49-62 (1995)).

기질로서 [³H]아난드아미드를 사용하는, 화합물 3a 내지 3z에 의한 래트 뇌 막에서의 FAAH 활성 억제에 대한 IC₅₀은 표 5에 기록했다.

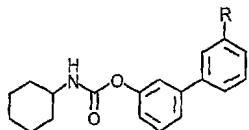
말단 페닐 고리에서 최초로 한정된 치환기 세트(3a-1)는 메타 위치가 효능 최적화에 보다 유망하다는 것을 나타냈다. 실제, 3'-메틸(3h) 및 3'-아미노(3j) 유도체는 FAAH 억제에 있어서 모화합물만큼의 효능을 가진 화합물을 제공했지만, 3'-카르바모일 유도체(3i)는 효능이 1배 정도 높았다. 한편, 파라 치환형 화합물은 모두 모 화합물보다 효능이 적었고, 다만 4'-플루오로 유도체(3e)는 비슷한 IC₅₀ 값을 나타냈다.

따라서, 메타 위치의 치환기 세트를 치환기 성질과 억제제 효능 간의 통계적 관련성 연구를 위해 확대시켰다. 즉, 친지성, 입체성 및 전자성을 나타내는 공간이 확대되도록 12가지 추가 치환기(표 5에서 3m-z)를 선택했다. 이 중 일부는 카르바모일 기와의 유사성(즉, 3r에서의 살파모일 기)으로 인해, 또는 일부분과의 유사성(즉, 3s, 3z 또는 3v에서 각각 아세틸, 아미노메틸 또는 하이드록시메틸 기)으로 인해 선택했다. 표 6에 제시된 H를 비롯한 19가지 치환기는 사실상 전자 효과(σ_m)이 각각 -0.19 및 -0.16인 r)와는 무관한 친지성(거의 4 π 합) 및 입체 부피가 매우 다양한 것이었지만, 잘 알려진 바와 같이 대형 친지성 치환기 수들의 곤란성으로 인해 친지성(π) 및 입체(MR) 기술자간의 약간의 상관성($r=0.63$)이 있는 것으로 선택했다.

FAAH 활성에 대한 시험 화합물의 억제 잠복성(IC_{50})

Cpds	R^1	R^2	IC_{50} (nM) \pm S.E.M.
	H	H	63 \pm 9
3a	H	CF ₃	1,587 \pm 148
3b	H	CH ₃	155.4 \pm 21
3c	H	C(O)NH ₂	5,909 \pm 951
3d	H	NH ₂	360 \pm 59
3e	H	F	64.95 \pm 14.00
3f	H	C(O)NHC(O)NHc-C ₆ H ₁₁	3,017 \pm 688
3g	CF ₃	H	145.7 \pm 16.0
3h	CH ₃	H	61.75 \pm 19.00
3i	C(O)NH ₂	H	4.6 \pm 1.6
3j	NH ₂	H	64.6 \pm 9.0
3k	F	H	96.6 \pm 4.0
3l	OC(O)NHc-C ₆ H ₁₁	H	361 \pm 137
3m	C ₆ H ₅ O	H	420 \pm 86
3n	C ₆ H ₅	H	565 \pm 42
3o	CH ₂ C ₆ H ₅	H	1,857 \pm 57
3p	n-C ₃ H ₇	H	110 \pm 16
3q	NO ₂	H	49.6 \pm 2.0
3r	SO ₂ NH ₂	H	26.5 \pm 4.5
3s	C(O)CH ₃	H	9.1 \pm 0.5
3t	CN	H	33.9 \pm 7.0
3u	OH	H	8.65 \pm 0.10
3v	CH ₂ OH	H	8.67 \pm 0.90
3w	(CH ₂) ₂ OH	H	18.7 \pm 4.5
3z	CH ₂ NH ₂	H	21,177 \pm 7,277

QSAR 분석에 사용된 메타-치환된 유도체의
FAAH 억제성 pIC_{50} 값의 실측값 및 계산값



Cpds	R	pIC_{50}	
		obsd	calcd
URB524	H	7.20	7.28
3g	CF ₃	6.84	6.83
3h	CH ₃	7.21	6.99
3i	C(O)NH ₂	8.34	7.99
3j	NH ₂	7.19	7.86
3k	F	7.02	7.19
3l	OC(O)NH ₂ -C ₆ H ₁₁	6.44	6.74
3m	C ₆ H ₅ O	6.38	6.24
3n	C ₆ H ₅	6.25	6.30
3o	CH ₂ C ₆ H ₅	5.73	6.28
3p	n-C ₃ H ₇	6.96	6.50
3q	NO ₂	7.30	7.40
3r	SO ₂ NH ₂	7.58	8.15
3s	C(O)CH ₃	8.04	7.53
3t	CN	7.47	7.54
3u	OH	8.06	7.59
3v	CH ₂ OH	8.06	7.76
3w	(CH ₂) ₂ OH	7.73	7.64

8가지 일반 물리 화학적 기술자(p , σ_m , F, R, MR, L, B_1 , B_5) 중에서 선택한 최대 3개의 활성 변수로 구성된 데이터 세트에 다중 회귀 분석(MRA)을 적용한 결과, π^2 은 유의적 모델을 제시하지 못했다. 하지만, 효능 변수 pIC_{50} 대 친지성의 단순한 플롯(도 6) 결과, 분명한 관련성을 관찰할 수 있음을 확인했다. 하지만, 메틸아미노 유도체 3z는 예외였는데, 이는 이 유도체가 중성 pH에서 양성자화된 양이온 종이 매우 우세한 유일 화합물인 염기성 때문인 것으로 생각된다. 따라서, 회귀 분석 세트에서 3z를 제외하고, 친지성과 효능간의 부(-)의 상관관계는 수학식 1로 표시한 선형 모델로 설명할 수 있었다; 수학식 1로 계산한 pIC_{50} 값은 표 6에 기록했다.

$$\text{pIC}_{50} = -0.49(\pm 0.07)\pi + 7.26(\pm 0.09)$$

$$n=18(\text{URB524, 3g-w}), r^2=0.74 \ s=0.37 \ F=46.0 \ q^2=0.66 \ \text{SDEP}=0.40$$

이러한 부(-)의 상관관계는 메타 위치의 특징으로서, 한정된 파라 치환체 세트는 동일한 스케일에서 하기 회귀수학식 2로 표시되는 포물선 관계를 나타냈다.

$$\text{pIC} = -0.52(\pm 0.12)\pi - 1.20(\pm 0.14)\pi^2 + 7.33(\pm 0.14)$$

$$n=7(\text{URB524, 3a-f}), r^2=0.95 \ s=0.22 \ F=37.8 \ q^2=0.80 \ \text{SDEP}=0.33$$

파라 치환 화합물의 세트는 보다 복잡한 모델을 고찰하기에는 너무 작은 반면, 메타 치환 유도체인 18개 화합물 세트는 보다 상세한 QSAR 연구에 좋은 세트였고; 더욱이 친지성에 대한 부(-)의 상관성은, 종래의 연구결과에서는 비페닐 부가

친지성 FAAH 결합 부위에서의 아라키도노일 사슬과 유사작용을 할 수 있다는 가설을 지지하였기 때문에 당황스러운 것 이었다. 하지만, 변수가 5개 이하인 MRA 모델에서는 수학식 1의 값과 비슷하거나 보다 양호한 통계 결과를 제시하지 못했고; 수소결합을 제공할 수 있는 치환기에 대해서는 1을 주고 다른 치환기에 대해서는 0을 주는 수소 결합 표시 변수(HB)를 포함시킨 경우에만 기술력(r^2)과 예측력(q^2) 비슷한 대안 모델(수학식 3)을 검증할 수 있었고, 이는 효능 증가가 치환기의 입체 부피(MR) 증가와 부의 상관성을 지니지만, 극성 치환기는 비극성 치환기 보다 평균 0.8 pIC_{50} 유닛 정도 큰 값을 나타냈다.

$$pIC_{50} = -0.046(\pm 0.009)MR + 0.80(\pm 0.18)HB + 7.29(\pm 0.17)$$

$n=18$ (URB524, 3g-w) $r^2=0.76$ $s=0.37$ $F=23.2$ $q^2=0.68$ SDEP=0.39

이 모델은 수학식 1 보다 양호한 통계값을 나타내지는 못했지만, 추정상의 친지성 결합 포켓 내에서 치환기의 친수성이 양의 효과를 제시할 수 있다는 해석이 가능하며, 이러한 행동은 메타 치환기와 효소의 일부 극성 원자 사이에 수소 결합이 형성될 수 있으나, 파라 치환기에 대해서는 그럴 수 없기 때문일 것이다.

최근에 공유적 아라키도닐-포스포네이트 억제제²²에 결합된 FAAH의 결정 구조가 다른 연구진에 의해 보고되었다. 이론적으로 한정하는 것은 아니지만, 효소 활성 부위내 본 발명의 억제제의 독킹(docking)과 분자 동적 시뮬레이션은 효소를 억제하는 놀라운 능력의 당해 화합물과 관련하여 U 기 및 V 기 또는 R 기의 역할을 설명해 줄 것이다. 전술한 아라키도닐 억제제의 결합 부위는 도 7에 도시한 전효소에 걸쳐있는 채널의 일부이고; 촉매성 Ser241은 이 채널의 중간에 위치하여 한면은 막을 향해(도 7의 하단, 좌측), 다른면은 세포질을 향해 있는 것으로 생각된다. 이러한 채널은 촉매 부위에 해당하는 친수성 표면이 양 방향에 친지성 표면으로 둘러싸인 복잡한 지형을 갖고 있다. 포스포네이트 억제제의 아라키도닐 사슬이 점유되어 있는 막을 향한 부위는 이 억제제의 말단 원자들이 차지한 친지성 중배(bulge) 부분과 막을 따라 이동하면서 촉매 부위에 접근하기 위해 OEA의 친지성 두부로 사용될 수 있는 친지성 "융기부(ridge)"를 갖는 좁은 터널을 형성한다. 본 발명에서의 분자 도킹은 URB524의 비페닐 부가 포스포네이트 억제제 결실 후 아라키도닐 사슬의 공간을 차지할 수 있고 원말단 페닐 고리의 메타 위치는 친수성 융기부를 향해 정확하게 배치됨을 보여주었다(도 7). MAPF/FAAH 복합체에서 관찰된 형태에서 아라키도닐 사슬에 최소 에너지 형태로 중첩된 비페닐 부는 처음 2개의 이중 결합의 입체 유사성을 강조하는 것으로서 본 발명의 가설을 지지한다(도 8 참조). 흥미롭게도, 모든 극성 메타 치환체는 친수성 융기부의 일부 극성 잔기와 수소결합을 수행할 수 있었다. 수학식 1과 3에 의해 설명되는 발견 모델은 비페닐 스캐폴드가 지방산 사슬의 최초 원자에 의해 일반적으로 차지되는 공간의 친지성 영역에 위치할 수는 있지만 원말단 페닐 고리의 메타 위치의 치환기가 효소내의 좁은 터널의 친수성 벽과 상호작용하여 수소결합을 형성할 수 있기 때문에 메타 치환된 비페닐릴 카르바메이트의 억제제 효능은 친지성과 부(-)의 상관성이 있음을 시사한다. 이러한 결과는 당해 친수성 융기부와 수소결합을 통해 상호작용하는 부가 FAAH 억제제의 활성에 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 이러한 모델에 의한 예측과 일치하는 것으로, 비페닐 카르바메이트류에서 가장 유효한 화합물인 3i(URB597)의 도킹은 URB597의 카르바모일 기가 효소와 2개의 수소 결합(하나는 HB 수용체로서 Thr488의 하이드록실 기와, 다른 하나는 HB 공여체로서 Leu192의 골격쇄 카르보닐과)을 수행할 가능성을 보이는 해결책을 제시했다(도 9). 이러한 결과를 종합하면 주로 촉매 부위 보다는 소수성 채널과 상호작용하는 화합물이 FAAH의 고효능 억제제일 수 있음을 시사한다.

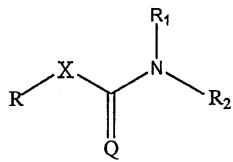
본 명세서의 임의 부분에 인용된 각 간행물, 특허출원, 특히 및 기타 문헌은 본 발명의 개시내용과 일치하지 않는 부분까지 전문을 참고원용하였다.

이상, 본 발명은 분명한 이해를 위해 실시예와 예시의 방식으로 약간 상세하게 설명하였지만, 당업자라면 본 발명의 교시에 비추어 첨부되는 청구의 범위의 취지 또는 범위를 벗어나지 않는 한도내에서 임의의 변화 및 수정이 수행될 수 있음을 잘 알고 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적 허용염:

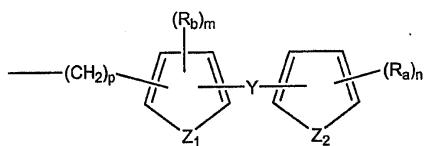


상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

Q는 O 또는 S이며;

R은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[상기 화학식에서,

p는 0~3의 수이고,

m 은 $0 \sim 4$ 의 수이며,

n은 0~5의 수이고,

Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 또는 상이하여, 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, $-C(R_6)=C(R_7)-$, $-C(R_6)=N-$ 및 $-N=C(R_6)-(여기서, R_5는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R_6 및 R_7은 독립적으로 H이거나, 또는 R_6 및 R_7은 임의로 결합하여 임의로 하나 이상의 R_a 및 R_b기로 치환된, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있음)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;$

Y는 결합이거나, 또는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, C_1-C_4 알킬렌, $(Z)-$ 또는 $(E)-$ 에틸렌, 및 C_3-C_6 의 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 아르알킬, 치환된 아릴알킬 또는 아르알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{SR}_5$, 카르복스아미도, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{O}-$ 카르복스아미도, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_3\text{R}_4$, 셀酹아미도, 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택됨];

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, X가 O이고 Q가 O인 것인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 및 치환 또는 비치환된 시스-스틸빌로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴인 것인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R_1 및 R_2 중 하나 이상이 H인 것인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R_1 이 알킬 및 시클로알킬로부터 선택된 C_1-C_8 히드로카르빌이고, 임의로 이들 히드로카르빌기 중 하나 이상의 탄소가 O, N- R_5 및 S- R_5 로부터 선택된 이종원자로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, C_1-C_8 알킬이 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 헥실, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐인 것인 화합물.

청구항 8.

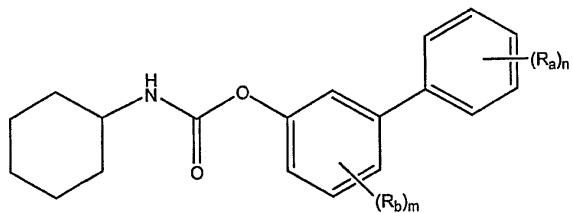
제7항에 있어서, R_1 이 시클로헥실인 것인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, R_1 이 피페리디닐, 푸릴, 푸르푸릴, 푸라닐, 모르폴리닐, 2-, 3-, 4-피페리디닐, 2- 및 3-모르폴리닐, 2- 및 3-푸릴, 푸르푸릴, 2- 및 3-피릴 또는 2- 또는 3-티에닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 하기 화학식인 것인 화합물:



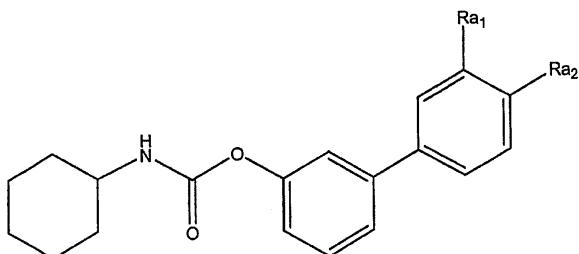
상기 화학식에서,

m은 0~4의 수이고, n은 0~5의 수이며;

각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 아르알킬, 치환된 아릴알킬 또는 아르알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-R_3R_4$, 카르복스아미도, $-ONR_3R_4$, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 11.

제10항에 있어서, 하기 화학식인 것인 화합물:



상기 화학식에서,

Ra_1 및 Ra_2 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 아르알킬, 치환된 아릴알킬 또는 아르알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, NR_3R_4 , 카르복스아미도, $CONR_3R_4$, O -카르복스아미도, $O-CO-NR_3R_4$, 셀폰아미도 및 $SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나, R_3 및 R_4 가 이들이 결합된 N 원자와 함께 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12.

제11항에 있어서, Ra_1 및 Ra_2 중 하나 이상이 H인 것인 화합물.

청구항 13.

제11항에 있어서, Ra_1 이 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 14.

제11항에 있어서, Ra_1 및 Ra_2 가 각각 H인 것인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, n-부틸 4-벤질옥시페닐 카르바메이트 및 N-시클로헥실 3'-카르복스아미도 비페닐-3-일 카르바메이트 및 이의 약학적 허용염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, 인간 지방산 아미드 가수분해효소를 억제하는 IC_{50} 이 1 μmol 미만인 것인 화합물.

청구항 17.

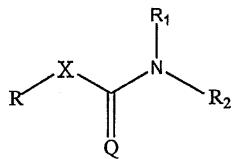
제1항에 있어서, 인간 지방산 아미드 가수분해효소를 억제하는 IC_{50} 이 10 nmol 미만인 것인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, $\text{R}-\text{X}-\text{기}$ 의 분자량이 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 기의 분자량보다 큰 것인 화합물.

청구항 19.

약학적 허용 담체와 하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적 허용염을 포함하는 약학 조성물:

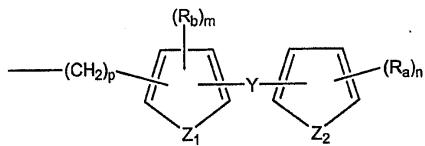


상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

Q는 O 또는 S이며;

R은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[상기 화학식에서,

p는 0~3의 수이고,

m은 0~4의 수이며,

n은 0~5의 수이고,

Z₁ 및 Z₂는 동일하거나 또는 상이하며, 독립적으로 -O-, -S-, -N(R₅)-, -C(R₆)=C(R₇)-, -C(R₆)=N- 및 -N=C(R₆)-(여기서, R₅는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R₆ 및 R₇은 H이거나, 또는 R₆ 및 R₇은 임의로 결합하여 임의로 하나 이상의 R_a 및 R_b기로 치환된, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있음)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 결합이거나, 또는 -O-, -S-, -N(R₅)-, C₁-C₄ 알킬렌, (Z)- 또는 (E)-에틸렌, 및 C₃-C₆의 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각 R_a 및 각 R_b는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, -CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -NR₃R₄, -SR₅, 카르복스아미도, -CONR₃R₄, -O-카르복스아미도, -O-CO-NR₃R₄, 셀폰아미도, 및 -SO₂NR₃R₄(여기서, R₃ 및 R₄는 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 아미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R₃ 및 R₄는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택됨];

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성할 수 있다.

청구항 20.

제19항에 있어서, X가 O이고 Q가 O이며, R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 및 치환 또는 비치환된 시스-스틸빌로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴인 것인 조성물.

청구항 22.

제21항에 있어서, R₁ 및 R₂ 중 하나 이상이 H인 것인 조성물.

청구항 23.

제22항에 있어서, R_1 이 C_1-C_8 호모알킬, C_1-C_8 헤테로알킬 또는 C_1-C_8 시클로알킬인 것인 조성물.

청구항 24.

제23항에 있어서, C_1-C_8 알킬이 메틸, 에틸, n -프로필, i -프로필, n -부틸, sec -부틸, $tert$ -부틸, 펜틸, 헥실, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐인 것인 조성물.

청구항 25.

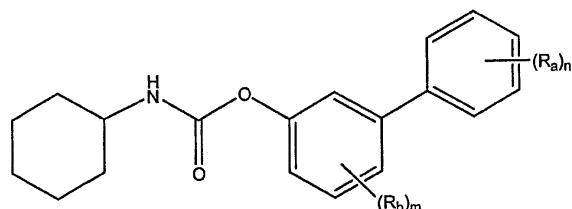
제24항에 있어서, R_1 이 시클로헥실인 것인 조성물.

청구항 26.

제19항에 있어서, R_1 이 치환 또는 비치환된 피페리디닐, 푸릴, 푸르푸릴, 푸라닐, 티오푸라닐 및 모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 27.

제24항에 있어서, 화합물이 하기 화학식인 것인 조성물:



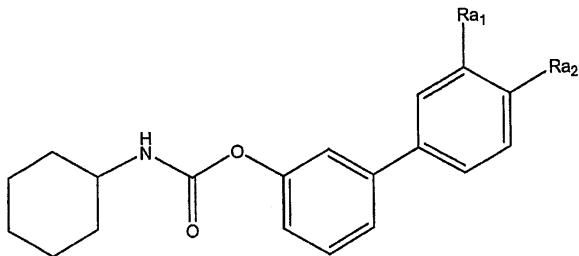
상기 화학식에서,

m 은 0~4의 수이고, n 은 0~5의 수이며;

각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-CH_2-NR_3R_4$, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-R_3R_4$, 카르복스아미도, $-ONR_3R_4$, $-O-$ 카르복스아미도, $-O-CO-NR_3R_4$, 셀론아미도, 및 $-SO_2NR_3R_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 헤�테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 아미노-메틸아미노로부터 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 28.

제10항에 있어서, 화합물이 하기 화학식인 것인 조성물:



상기 화학식에서,

Ra₁ 및 Ra₂는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, NR₃R₄, 카르복스아미도, CONR₃R₄, O-카르복스아미도, O-CO-NR₃R₄, 셀론아미도 및 SO₂NR₃R₄(여기서, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나, R₃ 및 R₄가 이들이 결합된 N 원자와 함께 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 29.

제28항에 있어서, Ra₁ 및 Ra₂ 중 하나가 H인 것인 조성물.

청구항 30.

제29항에 있어서, Ra₁ ⌈ -C(O)NH₂, -C(O)CH₃ 또는 -(CH₂)₂OH로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 31.

제30항에 있어서, Ra₁ 및 Ra₂가 각각 H인 것인 조성물.

청구항 32.

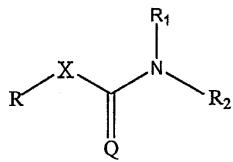
제19항에 있어서, n-부틸 4-벤질옥시페닐 카르바메이트 및 N-시클로헥실 3'-카르복스아미도 비페닐-3-일 카르바메이트 및 이의 약학적 허용염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 33.

제19항에 있어서, R-X-기의 분자량이 -NR₁R₂기의 분자량보다 큰 것인 조성물.

청구항 34.

하기 화학식의 화합물 및 이의 약학적 허용염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 지방산 아미드 가수분해 효소 활성의 억제 방법:

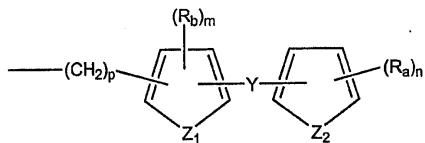


상기 화학식에서,

X는 O 또는 S이고;

Q는 O 또는 S이며;

R은 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 비페닐릴, 치환 또는 비치환된 나프틸, 및 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 테르페닐릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되며;



[상기 화학식에서,

p는 0~3의 수이고,

m 은 0~4의 수이며,

n은 0~5의 수이고,

Z_1 및 Z_2 는 동일하거나 또는 상이하여, 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, $-C(R_6)=C(R_7)-$, $-C(R_6)=N-$ 및 $-N=C(R_6)-(여기서, R_5는 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 아실 및 아로일로부터 선택되고; R_6 및 R_7은 각각 H이나, 또는 R_6 및 R_7은 임의로 결합하여 임의로 하나 이상의 R_a 및 R_b기로 치환된, 포화 또는 불포화 탄소환 또는 복소환을 형성할 수 있음)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;$

Y는 결합이거나, 또는 $-O-$, $-S-$, $-N(R_5)-$, C_1-C_4 알킬렌, $(Z)-$ 또는 $(E)-$ 에틸렌, 및 C_3-C_6 의 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각 R_a 및 각 R_b 는 독립적으로 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, $-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, $-\text{SR}_5$, 카르복스아미도, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$, $-\text{O-카르복스아미도}$, $-\text{O-CO-NR}_3\text{R}_4$, 셀폰아미도, 및 $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ (여기서, R_3 및 R_4 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되고, 임의로 R_3 및 R_4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-7원 환식 고리를 형성함)로 이루어진 군으로부터 선택됨];

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환 또는 비치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 치환 또는 비치환된 고리를 형성할 수 있다.

청구항 35.

제34항에 있어서, 포유동물이 인간인 것인 방법.

청구항 36.

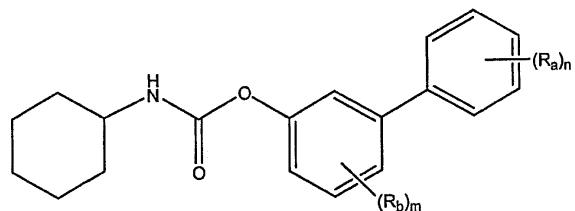
제34항에 있어서, 화합물이 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 37.

제34항에 있어서, R이 치환 또는 비치환된 비페닐릴이고, R₂가 H이며, R₁이 C₁–C₈ 호모알킬, C₁–C₈ 헤테로알킬 또는 C₁–C₈ 시클로알킬인 것인 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 화합물이 하기 화학식인 것인 방법:



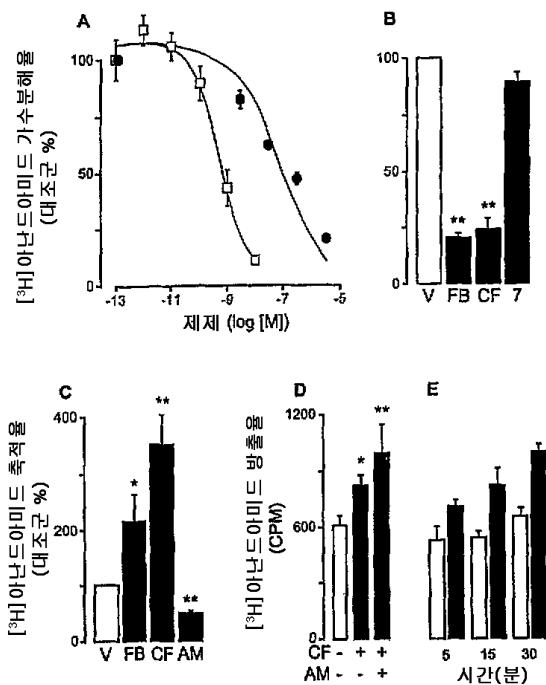
상기 화학식에서,

m은 0~4의 수이고, n은 0~5의 수이며;

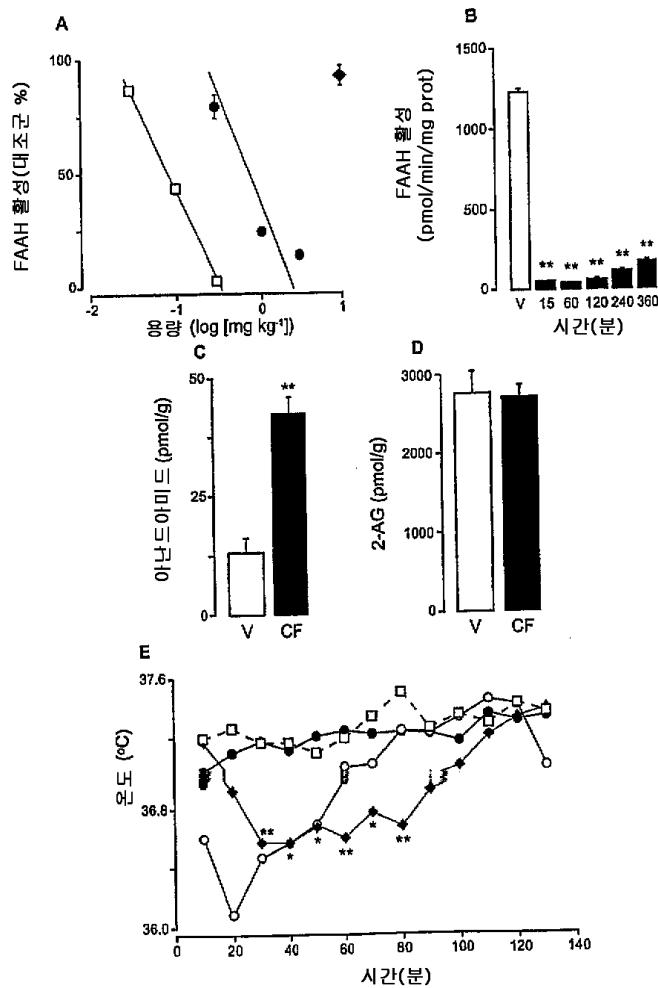
각 R_a 및 각 R_b는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 케토알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, -CH₂-NR₃R₄, 알콕시, 아릴옥시, 할로, 할로알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, 아미노, -R₃R₄, 카르복스아미도, -ONR₃R₄, -O-카르복스아미도, -O-CO-NR₃R₄, 셀론아미도, 및 -SO₂NR₃R₄(여기서, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 알킬, 헤�테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 히드록시알킬 및 이미노-메틸아미노로부터 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 결합하여 5-7원 환식 고리를 형성할 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면

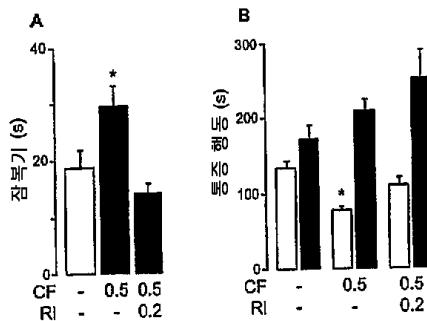
도면1



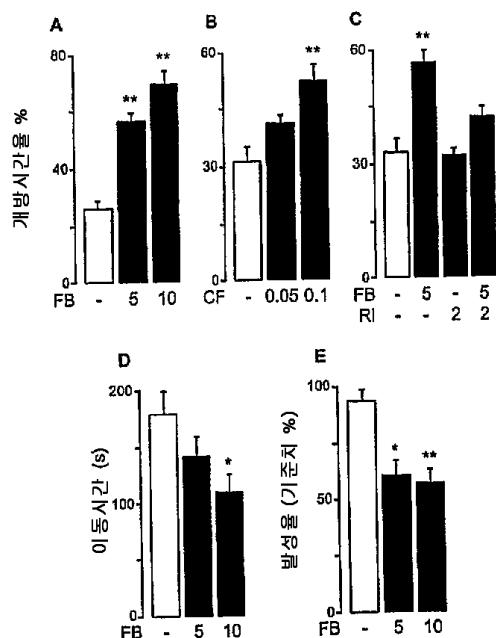
도면2



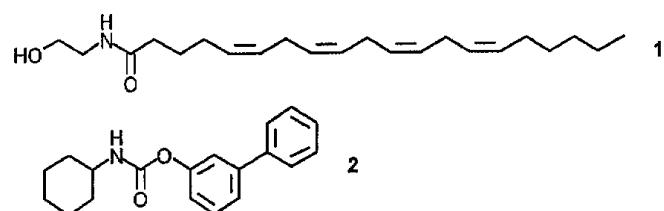
도면3



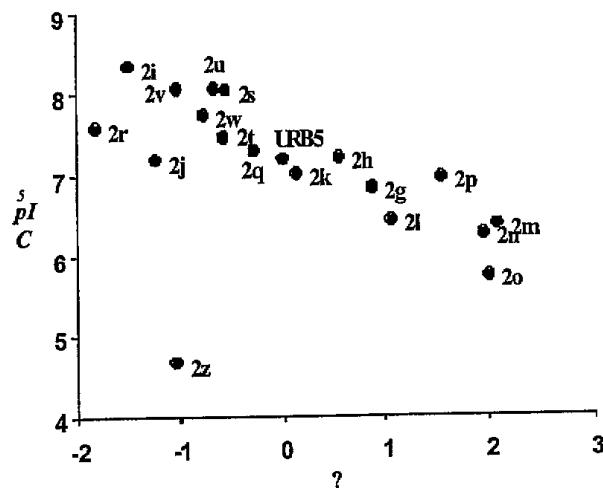
도면4



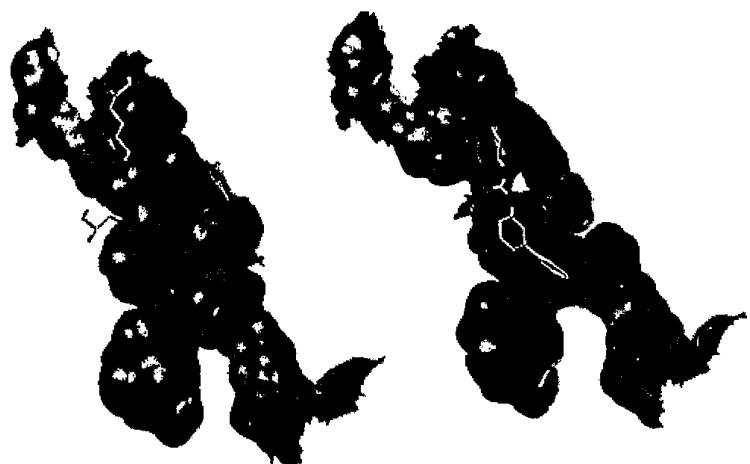
도면5



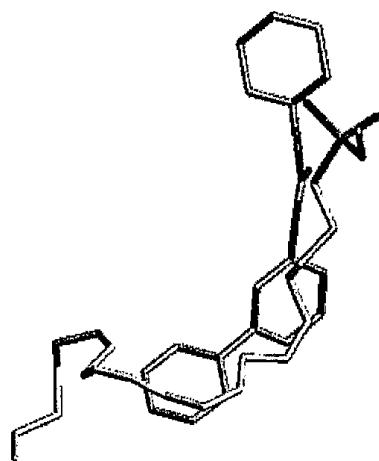
도면6



도면7



도면8



도면9

