(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 493/04
C07D 405/06

(11) 공개번호 10-2004-0068315
(43) 공개일자 2004년07월30일

(21) 출원번호 10-2004-7009781
(22) 출원일자 2004년06월19일
번역문 제출일자 2004년06월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/039316
(87) 국제공개번호 WO 2003/053436
(86) 국제출원출원일자 2002년12월09일
(87) 국제공개일자 2003년07월03일

(30) 우선권주장 60/343,378 2001년12월20일 미국(US)

(71) 출원인 알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 휘넨베르그 시이에이취 6331 보쉬 69

(72) 발명자 펭, 지시아
미국 76017 텍사스 알링턴 하이드어웨이 드라이브 4204

헬버그, 마크, 알.
미국 76017 텍사스 알링턴 오크 코브 로드 3002

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 벤조디푸란이미다졸린 및 벤조푸란이미다졸린 유도체 및녹내장 치료를 위한 이들의 용도

요약

본 발명은 안내압을 저하시키고 안구 신경보호를 제공하기 위한 벤조디푸란 이미다졸린 유도체 및 벤조푸란 이미다졸린 유도체를 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 녹내장 치료 및 안구 신경보호 분야에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 안내압을 저하시키고 신경보호를 제공하는 녹내장 치료용 신규 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다.

배경기술

녹내장으로서 언급되는 질환 상태는 시신경의 비가역적 손상으로 인해 시력이 영구적으로 상실됨을 특징으로 한다. 수 가지의 형태학적으로 또는 기능적으로 특이한 유형의 녹내장은 전형적으로 질환의 병리학적 과정과 인과적으로 관련되어 있는 것으로 간주되는 IOP의 증가를 특징으로 한다. 고안압증은 안내압이 상승되지만 명백한 시력 상실이 발생하지 않는 증상이며, 이러한 환자는 결국 녹내장과 관련된 시력 상실로 발전할 위험성이 높은 것으로 간주된다. 녹내장성 시야 상실을 앓는 몇몇 환자는 비교적 낮은 안내압을 갖는다. 소위 정상압 또는 저압 녹내장 환자들은 또한

IOP를 저하시키고 조절하는 제제가 이로울 수 있다. 녹내장 또는 고안압증은 초기에 검출되고 상승된 안내압을 효과적으로 감소시키는 약물로 즉시 치료되는 경우, 시력 상실 또는 이의 진행성 악화가 전반적으로 개선될 수 있 다. 안내압을 감소시키는데 효과적인 것으로 입증된 약물 치료제는 안방수(aqueous humor) 생산을 감소시키는 제제 및 유출 능력을 증가시키는 제제 둘 모두를 포함한다. 이러한 치료제는 일반적으로 국소적(안구에 직접 적용) 또는 경구적 경로의 2개의 가능한 경로중 하나에 의해 투여된다.

몇몇의 현존하는 녹내장 치료제로 치료하는 경우 잘 응답하지 않는 일부 환자들이 있다. 따라서, IOP를 조절하는 다른 국소 치료제가 필요하다.

세로토닌(5-하이드록시 트립타민; 5HT)은 안구를 포함한 신체의 많은 조직에서 잘 규정된 신경전달물질 기능을 갖는 내인성의 바이오겐성 아민이다[Zifa and Fillion 1992; Hoyer et al. 1994; Tobin et al. 1988].

5HT는 적어도 7개의 주요 5HT 수용체(5HT $_1$ -5HT $_7$) 및 이들 패밀리에 속하는 추가의 서브타입과 상호작용하여 제2 메신저(예를 들어, cAMP, 이노시톨 트리포스페이트)의 자극과 같은 세포내 생화학적 반응을 개시하여 결국, 예를 들어, 조직 수축 또는 호르몬 방출 등의 최종 생물학적 반응을 유도하는 것으로 공지되어 있다 [Hoyer et al. 1994; Martin et al. 1998]. 5HT $_1$ 패밀리에 속하는 수용체 서브타입은 아데닐릴 사이클라제(AC)에 네가티브하게 커플링되어 cAMP의 생산을 억제시키는 반면에, 5HT $_4$, 5HT $_6$ 및 5HT $_7$ 수용체는 AC에 포지티브하게 커플링되어 5HT에 의해 활성화되는 경우 cAMP의 생산을 자극한다[Martin et al. 1998]. 5HT $_2$ 패밀리에 속하는 수용체는 포스포리파제 C(PLC)에 포지티브하게 커플링되어, 활성화도는 경우에 이노시톨 포스페이트를 생성시키고 세포내 칼슘을 동원하여 5HT의 효과를 매개한 다. 5HT $_3$ 수용체는 나트륨, 칼륨 및 칼슘을 통과시키는 이온 채널에 커플링된다는 점에서 독특하다 [Hoyer et al. 1994].

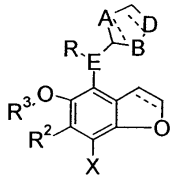
5HT $_2$ 효능제 활성을 나타내는 공지된 화합물은 5-HT $_{2c}$ 수용체의 활성화에 의해 많은 중추 신경계(CNS) 관련 질환, 특히, 비만 및 우울증을 치료하도록 전형적으로 디자인되었다. 따라서, 공지된 5HT $_2$ 효능제 화합물의 한 가지 요망되는 특성은 이들이 용이하게 혈뇌 장벽을 투과한다는 것이다. 수동 확산에 의해 혈뇌 장벽을 용이하게 투과하는 화합물은 일반적으로 친지성 분자이며, 이들은 이러한 확산을 방해할 수 있는 극성 작용기를 함유하지 않는다.

녹내장에 걸린 원숭이 모델에서 IOP를 조절하기 위한 5-HT $_2$ 효능제의 유용성이 확립되었다 (WO 00/16761). α $_2$ 아드레날린 수용체 효능제는 또한 IOP 저하제로서 사용되는 것으로 알려져 있다. 또한, 5-HT $_{1A}$ 효능제 활성을 갖는 화합물은 녹내장성 시신경병증의 치료에 유용할 수 있는 것으로 공지되어 있다 (WO 0170223). 본 발명 이전에, α $_2$ 아드레날린 수용체 효능제 활성과 함께 5-HT $_{2A}$ 및/또는 5-HT $_{1A}$ 효능제 활성을 갖는 화합물은 전혀 공지되어 있지 않았다.

안구 질환을 치료하기 위해서는 안구 조직에 잔류하고 혈뇌 장벽을 통과하지 않아 CNS에 유입되지 않는 조성물을 국소적으로 투여하는 것이 바람직하다. IOP 저하 효능 및 안구 신경보호 활성 둘 모두를 갖는 항-녹내장 약물이 요구된다. 또한, 이러한 화합물은 혈뇌 장벽을 통과하는 성향을 갖지 않는 것이 바람직하다.

발명의 요약

본 발명은 IOP를 저하시키고 신경보호를 제공하는 벤조디푸란 이미다졸린 유도체 및 벤조푸란 이미다졸린 화합물을 제공함으로써 종래 기술의 상기 단점 및 제반 단점을 극복한다. 보다 특히, 본 발명은 하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다:



상기식에서, A, B 및 D는 N 또는 C로부터 독립적으로 선택되고, 단, A, B 또는 D중 적어도 하나는 N이며; E는 C 또는 N이고, R은 H 또는 C $_{1-4}$ 알킬이고; R ^{2} 및 R ^{3} 은 독립적으로 H, C $_{1-3}$ 알킬, C $_{2-3}$ 알케닐이거나, R ^{2} 및 R ^{3} 은 함께 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고; X는 수소, 할로겐, C $_{1-4}$ 알킬 또는 CF $_3$ 이고, 점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다. 바람직하게는, 화합물은 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 안구 전달용 국소 안과용 제형의 형태인 것이 가장 바람직하다. 본 발명의 화합물은 안과학적으로 허용되는 방부제, 계면활성제, 증점제, 투과

증진제, 완충제, 염화나트륨 및 물과 배합되어 수성 멸균 안과용 현탁액 또는 용액을 형성하여 본 발명의 조성물을 형성할 수 있다.

본 발명의 조성물은 바람직하게는 안과용 국소적 현탁액 또는 용액으로서 제형화되고 이의 pH는 약 5 내지 8이다. 상기된 바와 같은 본 발명의 화합물은 일반적으로 이러한 제형중에 0.01중량% 내지 5중량%의 양, 바람직하게는 0.1중량% 내지 2중량%의 양으로 함유한다. 따라서, 국소 투여를 위해, 이러한 제형의 1방울 또는 2방울이, 숙련된 임상의의 통상적인 재량에 따라 하루 1 내지 4회 안구 표면으로 전달된다.

본 발명은, 치료학적 유효량의 상기 구조식을 갖는 화합물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여 포유동물에서 안내압을 저하시키고 안구 신경보호를 제공하는 방법을 추가로 제공한다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 국부적으로(예를 들어, 국소적으로, 앞방내 또는 임플란트를 통해) 안구에 투여될 수 있다.

발명의 상세한 설명

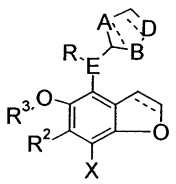
예상치않게, 5HT $_2$ 수용체에 효능제 활성을 갖는 세로토닌성 화합물이 상승된 IOP 및 녹내장을 효과적으로 저하시키고 조절한다는 것이 밝혀졌다. 추가로, 이러한 화합물은 신경보호 활성을 제공하며, 신경 세포 사멸과 관련된 안구 질환을 앓는 환자를 치료하는데 유용하다. 5-HT $_2$ 수용체에 효능제 활성을 갖는 세로토닌성 화합물이 정상 IOP 및 상승된 IOP를 효과적으로 저하시키고 조절하며 녹내장을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다 [참조: 공동 소유 공계류중인 출원, PCT/US99/19888].

5-HT $_2$ 수용체에 효능제로서 작용하는 화합물은 공지되어 있고, 주로 중추 신경계(CNS)와 관련된 장애 또는 질환에 대해 다양한 유용성을 나타내 왔다. 미국 특허 제5,494,928호에는 강박 장애 및 기타 CNS 유래 성격 장애의 치료를 위한 5-HT $_{2c}$ 효능제인 특정 2-(인돌-1-일)-에틸아민 유도체가 기재되어 있다. 미국 특허 제5,571,833호에는 문맥 고혈압 및 편두통의 치료를 위한 5-HT $_2$ 효능제인 트립타민 유도체가 기재되어 있다. 미국 특허 제5,874,477호에는 5-HT $_{2A/2C}$ 효능제를 사용하여 말라리아를 치료하는 방법이 기재되어 있다. 미국 특허 제5,902,815호에는 NMDA 수용체 기능저하증의 부작용을 예방하기 위한 5-HT $_{2A}$ 효능제의 용도가 기재되어 있다. WO 98/31354A2에는 우울증 및 기타 CNS 질환을 치료하기 위한 5-HT $_{2B}$ 효능제가 기재되어 있다. 5-HT $_{2A}$ 수용체에서 효능제 반응은 환각유발 활성을 초래하는 주요 활성이며, 5-HT $_{2C}$ 수용체는 가능한 한 적은 정도로 관여하는 것으로 보고되어 있다 (Fiorella et al. 1995).

세로토닌성 5-HT $_{1A}$ 효능제는 동물 모델에서 신경보호성인 것으로서 보고되었고 이들 제제 중 다수가 기타 징후중에서도 급성 발작의 치료에 대해 평가되었다. 이러한 부류의 화합물은 녹내장의 치료(IOP의 저하 및 조절)용으로 기재되었다 [참조: WO 98/18458 및 EP 0771563A2]. 오스본(Osborne) 등은 8-하이드록시디프로필 아미노테트랄린(8-OH-DPAT)(5-HT $_{1A}$ 효능제)이 토끼에서 IOP를 감소시킴을 교시하고 있다 [Osborne et al. 1996]. 왕(Wang) 등은 α $_{1A}$ 길항제 및 5-HT $_{1A}$ 효능제인 5-메틸우라피딜이 원숭이에서 IOP를 저하시키지만 이는 이의 α $_{1A}$ 수용체 활성에 의한 것이다 [Wang et al. 1997; Wang et al. 1998]. 또한, 5-HT $_{1A}$ 길항제는 녹내장(상승된 IOP)의 치료를 위해 유용한 것으로서 기재되었다 [WO 92/0338]. 추가로, 데사이(DeSai) 등 (WO 97/35579) 및 마코르(Macor) 등 (US 5,578,612)은 녹내장(상승된 IOP)의 치료를 위한 5-HT $_1$ 및 5-HT $_{1-유사}$ 효능제의 용도를 기재하고 있다. 이러한 항-편두통 화합물은 5-HT $_{1B,D,E,F}$ 효능제, 예를 들어, 수마트립탄 및 나라트립탄 및 관련 화합물이다.

본 발명은 5-HT $_{2A}$ 및 5-HT $_{1A}$ 활성과 함께 α $_2$ 아드레날린 수용체 효능제 활성을 지니며 화학식(I)의 구조를 지닌 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서, A, B 및 D는 N 또는 C로부터 독립적으로 선택되고, 단, A, B 또는 D중 적어도 하나는 N이고; E는 C 또는 N이고, R은 H, C $_{1-4}$ 알킬이고; R ^{2} 는 H, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{2-3}$ 알케닐이고; R ^{3} 은 H, C $_{1-3}$ 알킬 또는 C $_{2-3}$ 알케닐이거나; R ^{2} 및 R ^{3} 은 함께 5 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, X는 수소, 할로겐, C $_{1-4}$ 알킬 및 CF $_3$ 로부터

선택되고, 점선 결합은, 단일 결합 또는 이중 결합이 이러한 결합 위치에 존재할 수 있음을 나타낸다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일) 이미다졸린 하이드로클로라이드이다.

ES 323985에는 옥시메타졸린이 비강 충혈제거 및 눈의 충혈을 완화시키기 위한 안과용 용액으로 현재 사용되고 있음이 논의되어 있다. ES 323985에 옥시메타졸린에 대한 IOP 저하 활성이 논의되어 있지만 여기에는 IOP 저하 및 안구 신경보호를 위한 옥시메타졸린의 용도가 논의되어 있지 않다. 더욱이, 옥시메타졸린은 푸란 치환기(들) 및/또는 에테르 치환기가 없기 때문에 벤조푸란이 아니다 (Wang et al. 1993). 추가로, 본원에 청구된 화합물중 어떠한 것도 ES 323985 또는 왕 등의 문헌에 기재되어 있지 않다.

화학식(I)의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있는 것으로 인지된다. 본 발명은 모든 에난티오머, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.

상기 정의에서, 치환기에서 전체 탄소원자수는 C_{i-j} 접두사로 나타나며, 여기 서, i 및 j는 탄소원자수를 한정한다. 이러한 정의는 직쇄, 분지쇄 및 사이클릭 알킬 또는 (사이클릭 알킬)알킬기를 포함한다.

치환기는 표시된 구조 유닛내로 혼입되는 경우에 단독으로 또는 다수로 존재할 수 있음을 인지하는 것이 중요하다. 예를 들어, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 할로겐 치환기는 이것이 부착되는 유닛이 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환될 수 있음을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 전신적으로 또는 국부적으로(예를 들어, 국소적으로, 앞방내 또는 임플란트를 통해) 안구에 투여될 수 있다. 이러한 화합물은 바람직하게는 안구 전달용 국소 안과용 제형내로 혼입된다. 이러한 화합물은 안과학적으로 허용되는 방부제, 계면활성제, 증점제, 투과 증진제, 완충제, 염화나트륨 및 물과 배합되어 수성 멸균 안과용 현탁액 또는 용액을 형성할 수 있다. 안과용 용액 제형은, 화합물을 생리학적으로 허용되는 등장 수성 완충액에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 추가로, 안과용 용액은 안과학적으로 허용되는 계면활성제를 함유하여 화합물의 용해를 보조할 수 있다. 추가로, 안과용 용액은 점도를 증가시키기 위한 제제, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 또는 폴리비닐피롤리돈 등을 함유하여 결막낭에서의 제형의 체류를 개선시킬 수 있다. 또한 겔란 및 크산탄 검을 포함하지만 이에 제한되지 않는 겔화제가 사용될 수 있다. 멸균 안과용 연고 제형을 제조하기 위해, 활성 성분이 적절한 비히클, 예를 들어, 광유, 액체 라놀린 또는 백색 바셀린중에서 방부제와 배합될 수 있다. 멸균 안과용 겔 제형은, 유사한 안과용 제제형 을 위한 공개된 포뮬레이션에 따라, 예를 들어 카보폴-940 등의 배합물로부터 제조된 친수성 기재중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제조될 수 있으며, 방부제 및 강장제가 혼입될 수 있다.

본 발명의 화합물은 바람직하게는 국소 안과용 현탁액 또는 용액으로서 제형화되며, pH는 약 5 내지 8이다. 화합물은 일반적으로 이러한 제형중에 0.01중량% 내지 5중량%의 양, 바람직하게는 0.1중량% 내지 2중량%의 양으로 함유된다. 따라서, 국소 투여를 위해, 이러한 제형의 1방울 또는 2방울이 숙련된 임상의의 통상적인 재량에 따라 하루 1 내지 4회 안구 표면에 전달된다.

본 발명의 화합물은 또한 예를 들어, β-차단제, 프로스타글란딘, 카보닉 언하이드라제 억제제 및 축동제(miotic)를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 기타 IOP 저하제와 배합하여 사용될 수 있다. 화합물은 또한 칼슘 채널 차단제 및 NMDA 길항제를 포함하지만 이들에 제한되지 않는, 녹내장 치료에 유용한 기타 제제와 배합하여 사용될 수 있다. 이들 제제는 국소적으로 투여될 수 있지만, 통상적으로 전신 투여된다.

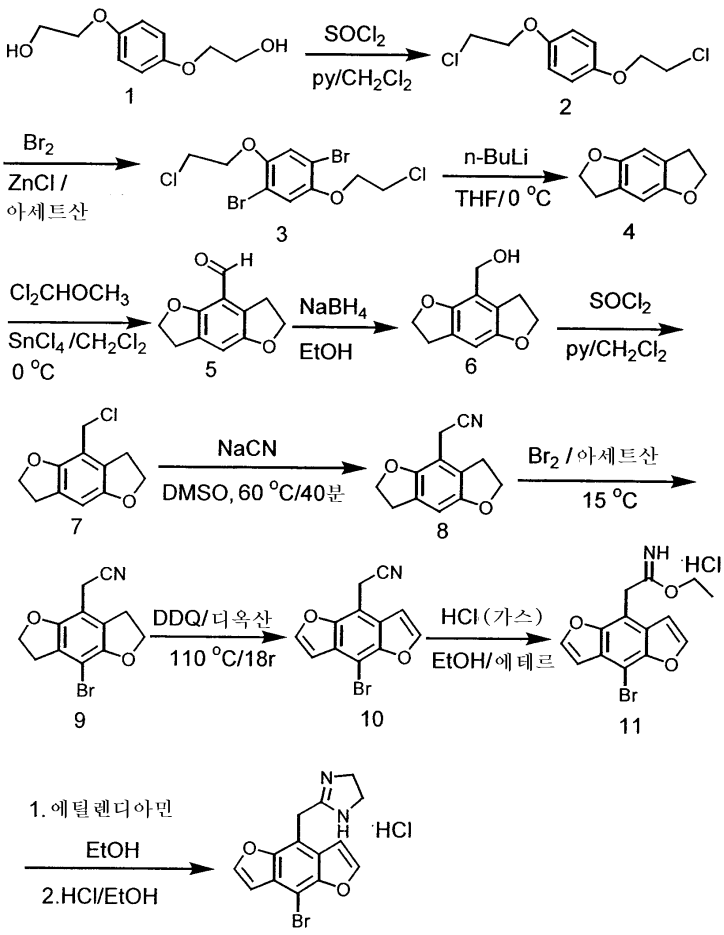
하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 입증하기 위해 제공된다. 당업자라면 다음 실시예에 기재된 기술이 본 발명의 실시에서 잘 작용하는 본 발명의 발명자에 의해 밝혀진 기술을 대표하는 것으로서 본 발명의 실시를 위한 바람직한 모드를 구성하는 것으로 간주될 수 있는 것으로 인식해야 한다. 그러나, 당업자는 본 발명의 기재된 내용에 비추어, 기재된 특정 양태에 많은 변화가 이루어질 수 있으며, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 동일하거나 유사한 결과를 수득 할 수 있음을 인지할 것이다.

실시예 1 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드에 대한 합성 반응식

본 발명의 화합물의 예는 반응식 1에 기재된 합성 경로에 의해 제조할 수 있다. 간략하게는, 시판되는 비스 에탄올 에테르를 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 유기 염기, 바람직하게는 피리딘의 존재하에 티오닐 클로라이드로 처리하여 화합물(**2**)을 형성한다. 할로겐화된 에테르(**2**)를 아세트산과 같은 용매중에서 염화아연과 같은 루이스 산의 존재하에 브롬을 사용하여 브롬화시켜 화합물(**3**)을 수득한다. 디-브로마이드를 -40 내지 0℃의 온도로 유지되는 디옥산 또는 테트라하이드로푸란과 같은 용매중에서 n-부틸 리튬을 사용하여 화합물(**4**)로 고리화시킨다. 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 용매중에서 염화주석의 존재하에 디클로로메틸 메틸 에테르로 포르밀화하여 화합물(**5**)을 수득한다. 에탄올 또는 이소프로필 알코올과 같은 용매중에서 알데하이드를 붕소수소화나트륨으로 환원시켜서, 알코올(**6**)을 수득한다. 알코올을 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 피리딘의 존재하에 티오닐 클로라이드로 처리하

여 클로라이드(**7**)로 전환시킨다. 니트릴(**8**)을 40 내지 80℃의 온도에서 DMSO와 같은 용매중에서 화합물(**7**)을 시안화나트륨과 반응시켜 형성시킨다. 0 내지 20℃의 온도에서 브롬 및 아세트산의 혼합물로 니트릴을 브롬화시켜 화합물(**9**)를 수득한다. 80 내지 130℃의 온도에서 디옥산과 같은 용매중에서 비스 디하이드로푸란을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)을 사용하여 환원시켜 화합물(**10**) 을 수득한다. 에탄올 및 에테르의 용액중에서 염화수소 가스 로 니트릴(**10**)을 처리하여 이미노 에스테르(**11**)를 수득한다. 에탄올중에서 이미노 에스테르를 에틸렌디아민으로 고리화시키고, 에탄올중에서 염화수소 용액을 사용하여 생성물을 하이드로클로라이드염으로 전환시켜 이미다졸린 벤조디푸란(12)을 수득한다.

반응식 1



실시예 2 2-(8-브로모-벤조[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로 클로라이드

2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드를 하기에 기재된 다단계 과정에 의해 제조하였다.

단계 A: 1,4-비스(2-클로로에톡시)벤젠

비스(2-하이드록시에틸)하이드로퀴논(50g, 0.25mol)을 CH_2Cl_2 500ml중에 용해시키고 0℃로 냉각시키고, 피리딘(48ml, 0.6mol) 및 티오닐 클로라이드(41ml, 0.58ml)를 적가하여 온도가 5℃를 초과하지 않도록 하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매 용적을 150ml로 감소시켰다. 수성 2N HCl(150ml)을 서서히 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 100ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 2N HCl(150ml), 포화 NaCl 용액(150ml)으로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 백색 고체로 증발시켰다. 에탄올로부터 재결정화하여 백색 고체(73g)을 수득하였다. CIMS m/z 236$(M + H)^+$.

단계 B: 1,4-비스(2-클로로에톡시)-2,5-디브로모벤젠

1,4-비스((2-클로로에톡시)벤젠(40g, 0.17mol)을 아세트산(400ml)중에 현탁시키고 염화아연(56g, 0.41mol)을 첨가하였다. 아세트산(80ml)중에 용해시킨 브롬(57, 0.36ml)을 1.5시간에 걸쳐 현탁액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시키고 이 시간동안에 침전물이 형성하였다. 고체를 여과하고 아세트산 및 에탄올로 세척하고 건조시켰다. 결정 백색 생성물을 수득하였다(45g). CIMS m/z 393(M+H) $^{+}$.

단계 C: 2,3,6,7-테트하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

무수 THF(300ml)중에서 1,4-비스(2-클로로에톡시)-2,5-디브로모벤젠(15g, 0.036mol) 용액을 질소하에 0°C로 냉각시켰다. 헥산(30ml, 0.075mol)중의 2.5M n-부틸 리튬 용액을 주사기를 통해 잘 교반된 용액에 매우 신속하게 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분동안 0°C에서 교반시키고 용매를 진공 제거하였다. 잔여물을 에테르(300ml) 및 물(200ml) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 물(200ml)로 세척하고 $MgSO_4$ 상에 건조시키고 여과하였다. 고체가 형성될때까지 용액을 회전 증발기상에서 증발시켰다. 고체를 여과하고 건조시켜 4.3g의 2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란을 수득하였다. CIMS m/z 163(M+H) $^{+}$.

단계 D: 4-포르밀-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

염화주석(IV)(11.7ml, 0.1mol)을, 질소하에 0°C에서 무수 CH_2Cl_2 300ml중의 2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(12.6g, 0.078mol) 용액에 주사기를 통해 첨가하고 혼합물을 5분동안 교반시켰다. 20ml의 CH_2Cl_2 중의 디클로로메틸 메틸 에테르(7ml, 0.078mol)를 10분에 걸쳐 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 30분동안 교반시키고 반응물을 빙수 100ml을 첨가하여 켄칭시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2x100ml)로 추출시킨다. 유기층을 합하고, 생성된 용액을 3N HCl(3 x 150ml), H_2O(200ml) 및 포화 NaCl 용액(200ml)으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. CH_2Cl_2-헥산으로부터 재결정화하여 황색 고체로서 생성물 12.2g을 수득하였다. CIMS m/z 191(M + H) $^{+}$.

단계 E: 4-하이드록시메틸-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

90% EtOH 40ml중의 $NaBH_4$ (2g, 0.053mol) 용액을 EtOH 200ml중의 4-포르밀-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(10g, 0.053mol)의 용액에 적가하였다. 용액을 30분동안 실온에서 및 10분동안 60°C에서 교반시켰다. 0°C로 냉각시킨 후, 5ml의 1N HCl을 첨가하고 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트(80ml)를 잔여물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2O(50ml) 및 포화 NaCl 용액(50ml)으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 헥산중의 30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여, 백색 고체로서 7.5g의 4-하이드록시메틸-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란을 수득하였다. CIMS m/z 193(M + H) $^{+}$.

단계 F: 4-클로로메틸-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

피리딘(4ml, 0.05mol)을 CH_2Cl_2 50ml중의 4-하이드록시메틸-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(4g, 0.021mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 티오닐 클로라이드(3.5ml, 0.048mol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고 6시간동안 교반시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1N NaOH(2x50ml), 포화 NaCl 용액(100ml)으로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켜 잔여물을 수득하였다. 잔여물을 헥산중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 백색 고체로서 2.5g의 생성물을 수득하였다. CIMS m/z 211(M + H) $^{+}$.

단계 G: 4-아세토니트릴-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

20ml의 DMSO중의 4-클로로메틸-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(2g, 0.01mol)을 70°C에서 DMSO 20ml중의 시안화나트륨(0.75g, 0.015mol) 용액에 적가하였다. 혼합물을 40분동안 70°C에서 교반시켰다. 냉각시킨 후, 50ml의 빙수를 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과하고 물로 세척하고 건조시켜, 백색 고체(**8**) (1.4g)를 수득하였다. CIMS m/z 202(M + H) $^{+}$.

단계 H: 4-아세토니트릴-8-브로모-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란

아세트산 10ml중의 브롬(1.1g, 0.007mol)을 15°C에서 아세트산 20ml중의 4-아세토니트릴-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(1.4g, 0.007mol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 15분동안 15°C에서 교반시켰다. 형성된 침전물을 여과하고, 아세트산 및 에탄올로 세척하고 건조시켜, 백색 고체로서 생성물 1.4g을 수득하였다. CIMS m/z 281(M + H) $^{+}$.

단계 I: 4-아세토니트릴-8-브로모-[1,2-b;4,5-b']디푸란

디옥산 70ml중의 DDQ 용액을 디옥산 70ml중의 4-아세토니트릴-8-브로모-2,3,6,7-테트라하이드로벤졸[1,2-b;4,5-b']디푸란(1.4g, 0.005mol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 24시간동안 환류하에 교반시켰다. 냉각시킨 후, 형성된 침전물을 여과하고 디옥산으로 세척하였다. 여액을 증발시켜 잔여물을 수득하고 이를 헥산중의 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여, 백색 고체로서 0.61g의 화합물(10)을 수득하였다. CIMS m/z 277(M + H) $^{+}$, 융점: 169 내지 170℃.

단계 J: 에틸(8-브로모-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)아세트이미데이트 하이드로클로라이드

과량의 무수 HCl을 0℃에서 무수 에테르 50ml 및 무수 에탄올 3ml중의 4-아세토니트릴-8-브로모-[1,2-b;4,5-b']디푸란(0.6g, 0.0022mol)의 용액에 통과시켰다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 형성된 백색 고체를 여과 수거하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 백색 결정의 생성물(0.6g)을 수득하였다. ESMS m/z 323(M + H) $^{+}$, 융점: 239 내지 240℃(분해).

단계 K: 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드

무수 에탄올(5ml)중의 에틸렌디아민(0.8ml, 0.012mol) 용액을 0℃에서 무수 에탄올(50ml)중의 에틸(8-브로모-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)아세트이미데이트 하이드로클로라이드(0.54g, 0.0015mol)의 현탁액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간동안 0℃에서 교반시킨 후, 20분동안 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔여물을 20ml의 에탄올에 용해시켰다. 에테르중의 1N HCl 용액을 상기 용액에 첨가하여 pH가 3이 되도록 하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 형성된 백색 고체(0.4g)를 여과하고 건조시키고 MeOH/에테르로부터 재결정화하여 생성물(0.32g)을 수득하였다. APCIMS m/z 320(M + H) $^{+}$, 융점: 264 내지 265℃(분해). ^{1}H NMR($CDCl_3$) ?8.21-8.19(s, 2H), 7.43(s, 1H), 7.08(s, 1H), 4.47(s,2H), 3.83(s, 4H), 3.32(s, 2H), ^{13}C NMR($CDCl_3$) ?168.10(C), 149.45(C), 148.49(C), 147.99(CH), 147.63(CH), 126.26(C), 126.13(C), 106.64(CH), 106.53(CH), 106.24(C), 93.40(C), 44.24(CH_2), 24.15(CH_2). ($C_{14}H_{11}BrN_2O_2 \cdot HCl$)에 대한 분석: 계산치: C, 47.29%, H, 3.40%; N, 7.87%; 실측치: C 47.05%; H, 3.56%; N, 7.98%.

실시예 3 5-HT$_2$ 수용체 결합 검정

5-HT$_2$ 수용체에서의 세로토닌성 화합물의 상대적 친화성을 결정하기 위해, 효능제 방사선리간드[^{125}I]DOI가 뇌 5-HT$_2$ 수용체에 결합하는 것과 경쟁하는 이의 능력을 하기된 바와 같이 문헌(Johnson et al., 1987)의 절차를 약간 변형시킨 방법으로 측정하였다. 50mM의 트리스 HCl 완충액(pH 7.4)중에 분산된 사후 분석용 래트 대뇌피질 균질물의 분액(400㎕)을 메티오테핀(최종 10μM)의 존재 또는 부재하에 [^{125}I]DOI(최종 80pM)와 함께 인큐베이션하여 최종 용적 0.5ml중에서 총 특이적 결합 및 비특이적 결합을 각각 규정하였다. 검정 혼합물을 폴리프로필렌 튜브중에서 23℃에서 1시간동안 인큐베이션하고 빙냉 완충액을 사용하여 0.3% 폴리에틸렌이민중에 사전 침지시킨 와트만 GF/B 유리 섬유 필터상에서 신속하게 진공 여과하여 검정을 종료하였다. 메티오테핀 대신에 시험 화합물(상이한 농도에서)을 사용하였다. 필터 결합된 방사활성을 베타 계수기상에서 신틸레이션 분광법에 의해 측정하였다. 데이터를 비선형 반복 곡선 조정 컴퓨터 프로그램(Browen et al. 1995)을 사용하여 분석함으로써 화합물 친화성 파라미터를 결정하였다. 최대 50%로 [^{125}I]DOI 결합을 억제하는데 요구되는 화합물의 농도는 IC_{50} 또는 K_i 값으로 명명된다. 화합물은 이의 IC_{50} 또는 K_i 값이 50nM 이하인 경우 5-HT$_2$ 수용체에 대해 높은 친화성을 지니는 것으로 간주된다.

실시예 4 5-HT$_2$ 기능 검정: 포스포이노시티드(PI) 턴오버 검정

5-HT$_2$ 수용체에서 세로토닌성 화합물의 상대적 효능제 활성은 효소 포스포리파제 C를 활성화시키는 능력에 의해 [^{3}H]미오-이노시톨-표지된 A7r5 래트 혈관 평활근 세포에서의 [^{3}H]이노시톨 포스페이트 생산을 자극하는 화합물의 능력을 사용하여 측정할 수 있다. 이러한 세포를 배양 플레이트에서 성장시키고, 5% CO_2 및 95% 공기의 습한 분위기에서 유지시키고, 4.5g/l의 글루코스를 함유하고 2mM의 글루타민, 10μg/ml의 젠타마이신 및 10% 우태아 혈청이 보충된 듈베코 변형 이글 배지(DMEM) 을 주 2회 공급한다. 포스포이노시티드(PI) 턴오버 실험을 수행할 목적으로, A7r5 세포를 이미 공지된 바와 같이 24 웰 플레이트에서 배양하였다. 컨플루언트 세포를 24 내지 30시간동안 무혈청 배지 0.5ml중의 1.5μCi[^{3}H]-미오-이노시톨(18.3Ci/mmol)에 노출시켰다. 그 후, 세포를 이어서 10mM LiCl을 함유하는 DMEM/F-12로 1회 세정한 후 37℃에서 1시간동안 동일 배지 1.0ml에서 시험 제제(또는 대조군으로의 용매)와 인큐베이션한 후, 배지를 흡출시키고, 차가운 0.1M 포름산 1ml을 첨가하여 반응을 중지시켰다. [^{3}H]-이노시톨 포스페이트([^{3}H]-IPs)를 AG-1-X8 칼럼상에서 이미 공지된 바와 같이 (Griffin et al. 1998) H_2O 및 50mM 암모늄 포르메이트로 연속적으로 세척한 후 총 [^{3}H]-IPs 분획을 0.1M 포름산을 함유하는 1.2M 암모늄 포르메이트로 용리시키는 크로마토그래피 분리를 수행하였다. 용리물(4ml)을 수거하고 15ml의 신틸레이션 유체와 혼합하고, 베타 계수기상에서 신틸레이션 계수하여 총 [^{3}H]-IPs를 측정하였다. 농도-반응 데이터를 오리진 사이언티픽 그래프 소프트웨어(Origin Scientific Graphics software)(Microcal Software, Northampton, MA)의 S자형 조정 함수에 의해 분석하여 효능제 효과(EC_{50} 값) 및 효능(E_{mzx})을 측정하였다. 세로토닌(5-HT)을 포지티브 대조군(표준) 효

능제 화합물로서 사용하고 시험 화합물의 효능을 5-HT(100%로 설정)의 효능과 비교하였다. 최대 반응 50%로 [^{3}H]-IPs의 생산을 자극하는데 요구되 는 화합물의 농도는 EC_{50} 값으로서 명명된다. 기능 검정에서 화합물의 EC_{50} 값이 1μM 이하인 경우 화합물은 유력한 효능제인 것으로 간주되고, 이의 효능이 5-HT 효능의 80%를 초과하는 경우 완전한 효능제인 것으로 간주된다.

상기 절차를 표 1에 나타낸 데이터를 생성하는데 사용되었다.

[표 1]

화합물	IC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)	효능(E_{max} %)
(R)-DOI	0.46	277	82
실시예 1	4.0	967	30

실시예 5 의식있는 시노몰구스(Cynomolgus) 몽키의 레이저 처리된(고혈압) 안구에서 급성 IOP 반응

안내압(IOP)은 0.1% 프로파라카인으로 광 각막 마취시킨 후 앨콘 뉴마토노미터(Alcon Pneumatonometer)로 측정할 수 있다. 안구는 각 측정 후 식염수로 세척한다. 기선 IOP 측정 후, 시험 화합물은 9마리의 시노몰구스 몽키의 오른쪽 안구에만 하나의 30μℓ 분액으로 적가한다. 비히클을 6마리의 추가의 동물의 오른쪽 안구에 적가한다. 이어서 IOP 측정을 1, 3 및 6시간째에 수행한다.

실시예 6 5-HT_{1A} 수용체 결합 검정

5-HT_{1A} 결합 연구는 리간드로서 (^{3}H)8-OH DPAT를 사용하여 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 발현되는 사람 클로닝된 수용체로 수행하였다. 클로닝된 5-HT_{1A} 수용체를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)로부터의 막[제조원(Biosignal, Inc., Montreal, Canada)에 의해 NEN를 위해 제조됨]을 5초동안 50mM 트리스 pH 7.4의 약 40용적중에서 균질화시켰다. 벡크만 바이오멕 2000 로보트[Beckman Instruments, Fullerton, CA)를 사용하여 약물을 희석하였다. 27℃에서 1시간동안 동일 완충액내에서 막 프렙(prep), 시험 화합물 및 0.25nM [^{3}H]8-OH-DPAT(NEN, Boston, MA)을 함께 인큐베이션하였다. 0.3% 폴리에틸렌이민중에 미리 적셔진 와트만 GF/B 유리 섬유 필터상에서 신속하게 진공 여과하여 검정을 종료하였다. 결합된 방사활성은 액체 신틸레이션 분광법을 사용하여 측정하였다. 데이터는 비선형 곡선 조정 프로그램(Sharif et al. 1999)을 사용하여 분석하였다.

또한, 리간드 결합 연구는 송아지 및 래트 뇌 (지역 공급원) 및 사람 피질 막으로부터의 막 프레퍼레이션을 사용하여 수행할 수 있다. 특정 뇌 영역을 절개하고, 10 용적의 0.32M 슈크로스중에서 균질화시키고 700 x g에서 10분동안 원심분리하였다. 생성된 상등액을 10분동안 43,500 x g에서 원심분리하고, 펠레트를 10초 폴리트론 처리를 사용하여 50mM 트리스-HCl(pH 7.7, 25℃)중에 재현탁시켰다. 분액을 -140℃에서 저장하였다. 내인성 세로토닌을 제거하기 위해, 프렙을 실험전에 10분동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 검정 인큐베이션을 브랜델 세포 수거기를 사용하여 와트만 GF/C 필터상에서 신속하게 여과하여 종료하였다. K_i 값은 창-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식(De Vry et al. 1998)을 사용하여 계산하였다.

실시예 7 5-HT_{1A} 기능 검정

본 발명의 화합물의 기능은 5-HT_{1A} 효능제의 기능 활성을 평가하기 위한 다 양한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 한 가지 이러한 검정은 수컷 스프라그-다울리 래트로부터의 해마 슬라이스를 사용하여 수행하여, 포르스콜린 자극된 아데닐레이트 사이클라제의 억제를 측정하는 것이다 [Lopez-Rodriguez et al. 1999; Morin et al. 1991; De Vry et al. 1998]. 래트 해마 막을 25℃에서 1mM EGTA, 5mM EDTA, 5mM 디티오트레이톨 및 20mM 트리스-HCl을 함유하는 25 용적의 0.3M 슈크로스(pH 7.4)중에서 균질화시켰다. 균질물을 1,000 x g에서 10분동안 원심분리하였다. 이어서 상등액을 10분동안 39,000 x g에서 원심분리하였다. 생성된 펠레트를 단백질 농도가 약 1mg/ml인 균질화 완충액중에 재현탁시키고, 분액을 -140℃에서 저장하였다. 사용 전에, 막을 포터-엘베히엠(Potter-Elvehjem) 균질기로 다시 균질화시켰다. 50μℓ의 막 현탁액(50μg 단백질)을 100mM NaCl, 2mM 마그네슘 아세테이트, 0.2mM ATP, 1mM cAMP, 0.01mM GTP, 0.01mM 포르스콜린, 80mM 트리스-HCl, 5mM 크레아틴 포스페이트, 0.8U/μℓ의 크레아틴 포스포키나제, 0.1M IBMX, 1 내지 2μCi α-[^{32}P]ATP를 함유하는 인큐베이션 완충액에 첨가하였다. 시험 화합물과의 인큐베이션(30℃에서 10분)은 막 용액을 인큐베이션 혼합물(30℃에서 5분동안 예비 가온됨)에 첨가하여 개시시켰다. [^{32}P]cAMP는 살로몬(Salomon)의 방법에 따라 측정하였다 (Salomon 1979). 단백질은 브래드포드(Bra

dford) 검정을 사용하여 측정하였다 (Bradford 1976).

기능 활성은 또한 문헌[참조: Schoeffter et al. (1977)]의 방법에 따라 재조합 사람 수용체에서 측정할 수 있다. 재조합 사람 5-HT $_{1A}$ 수용체로 형질감염된 헬라(HeLa) 세포를 24웰 플레이트에서 컨플루언트할때까지 성장시켰다. 세포를 1ml의 헤페스-완충 식염수 ((mM) NaCl 130, KCl 5.4, $CaCl_2$ 1.8, $MgSO_4$ 0.8, NaH_2PO_4 0.9, 글루코스 25, 헤페스 20, pH 7.4) 및 페놀 레드 5mg/l를 사용하여 세정하였다. 세포를 37℃에서 2시간동안 식염수 0.5ml중에서 6μCi/ml의 [^{3}H]아데닌(23Ci/mmol, Amersham, Rahn AG, Zurich, Switzerland)으로 표지시켰다. 이어서, 플레이트를 1mM 이소부틸메틸크산틴을 함유하는 1ml의 완충 식염수로 2회 세정하였다. 세포를 10μM의 포르스콜린 및 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 이러한 용액(37℃) 1ml중에서 15분동안 인큐베이션하였다. 이어서 완충액을 제거하고 0.1mM cAMP 및 0.1mM ATP를 함유하는 5% 트리클로로아세트산(TCA) 1ml을 첨가하여 샘플을 추출하였다. 4℃에서 30분 후, TCA 추출물을 Dowex AG 50W-X4 및 알루미나 칼럼(Salomon 1991)상에서 크로마토그래피 분리하였다. 사이클릭 AMP 생산을 [^{3}H]cAMP/([^{3}H]cAMP + [^{3}H]ATP) 비로서 계산하였다.

[표 2]

화합물	IC $_{50}$ (nM)	EC $_{50}$ (nM)	효능(E $_{max}$ %)
(R)-8-OH-DPHAT	0.52	2.6	102
실시예 1	6.4	110	94

실시예 8 알파-2 아드레날린 수용체 검정 방법

세포 배양. 알파-2A 검정을 위해, HT29 사람 결장 선암 세포를, 10%(v/v) 가열 불활성화된 우태아 혈청이 보충된 맥코이 5A 변형 배지에서 5% CO_2/95% 공기의 습한 분위기에서 성장시켰다. 세포는 48웰 플레이트중에서 0.5% 트립신/5.3mM EDTA로 계대배양하였고 컨플루언스는 약 4일 후에 도달하였다. 성장 배지는 컨플루언트 세포를 검정하기 24시간 전에 신선한 배지로 교환하여 영양물 고갈을 방지하였다.

사이클릭 AMP 기능 검정. HT29 세포의 컨플루언트 배양물을 15mM의 헤페스 완충 DMEM(DMEM/F12) 0,5ml로 2회 세척하고 이어서 0.25mM 3-이소부틸-1-메틸-크산틴(IBMX)를 함유하는 0.5ml의 DMEM/F12와 20분동안 인큐베이션하였다. 이 기간의 종료시에 적당히 연속 희석된 α2-아드레날린성 효능제를 첨가하고 세포를 10분동안 추가로 인큐베이션하였다. 이어서, 적당한 농도의 포르스콜린(HT29 세포에 대해 4μM)을 첨가하고 세포를 10분동안 추가로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 종료시에, 배지를 흡출시키고, 150μℓ의 0.1M 아세트산(pH 3.5)을 첨가하였다. 플레이트를 20분동안 4℃에서 인큐베이션하였다. 이어서, 0.1M 나트륨 아세테이트 220μℓ(pH 11.5 내지 12)를 첨가하였다. 플레이트를 -20℃에서 저장하였다. 이후에, 시판되는 cAMP ELISA 키트를 사용하여 수용체 검정에서 생성된 cAMP의 양을 정량하였다. 이러한 모든 알파-2-수용체 검정에서, cAMP 생산 억제는 수용체 매개 작용을 반영하였다.

[표 3]

화합물	EC $_{50}$, nM	효능(E $_{mzx}$ %)
브리모니딘	22	100
실시예 1	110	62

본원에 기재되고 청구된 모든 조성물 및/또는 방법은 본원에 기재된 내용을 토대로 과도한 실험 없이 제조되고 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 양태 측면에서 기재되었지만 본 발명의 개념, 사상 및 범위에서 벗어나지 않고서도 본원의 조성물 및/또는 방법 및 본원에 기재된 단계 또는 단계의 순서에 대해 다양한 변화가 적용될 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 보다 특히, 화학적으로 및 구조적으로 모두 관련된 특정 제제가 본원에 기재된 제제 대신 대체 사용되어 유사한 결과를 성취할 수 있음은 자명하다. 당업자에게 명백한 이러한 모든 치환 및 변형은 첨부된 청구의 범위에 의해 규정된 본 발명의 사상, 범위 및 개념내에 있는 것으로 간주된다.

참고 문헌

본원에서 제시된 것에 보충적인 전형적 절차 또는 기타 상세한 내용을 제공하는 정도로 하기의 참조문헌은 본원에 참조로서 구체적으로 인용된다.

미국 특허

제5,494,928호

제5,571,833호

제5,578,612호

제5,874,477호

제5,902,815호

외국 특허 및 공개 출원

EP 0771563A2

PCT/US99/19888

WO 92/0338

WO 97/35579

WO 98/18458

WO 98/31354 A2

WO 00/16761

WO 01/70223 A1

기타 간행물

Bowen *et al.*, TRENDS PHARMACOL. SCI., 16:413 (1995).

Bradford, ANAL. BIOCHEM 72:248-254 (1976).

De Vry *et al.*, J. PHARM. EXPER. THER. 284(3):1082-1094 (1998).

Fiorella *et al.*, PSYCHOPHARM. 121(3):347-356 (1995).

Griffin *et al.*, J. PHARMACOL. EXPT. THER. 286(1):411-418 (1998).

Hoyer *et al.*, PHARMACOL. REV. 46:157-203 (1994).

Johnson *et al.*, NEUROPHARMACOLOGY, 26(12):1803-1806 (1987).

Lopez-Rodriguez *et al.*, J. MED. CHEM. 42(1):36-49 (1999).

Martin *et al.*, TRENDS PHARMACOL. SCI. 19:2-4 (1998).

Morin *et al.*, J. NEUROCHEM. 56(4):1114-1120 (1991).

Osborne, *et al.*, OPHTHALMOLOGICA, 210:308-314 (1996).

Salomon, ADV. CYCLIC NUCLEOTIDE RES. 10:35-55 (1979).

Salomon, METHODS IN ENZYMOLOGY 195: 22-28 (1991).

Schoeffter *et al.* NEUROPHARM. 36:429-437 (1997).

Sharif *et al.*, J. PHARMAC. PHARMACOL. 51: 685-694 (1999).

Tobin *et al.*, J. NEUROSCI. 8:3713-3721 (1988).

Wang *et al.*, ARCH. OPHTHALMOL. 111:535-538 (1993).

Wang, *et al.*, CURRENT EYE RESEARCH, 16(8):769-775 (1997).

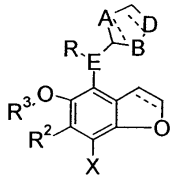
Wang *et al.*, IVOS, 39(4), S488 (1998).

Zifa and Fillion, PHARMACOL. REV. 44:401-458 (1992).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



상기식에서,

A, B 및 D는 N 또는 C로부터 독립적으로 선택되며, 단, A, B 또는 D중 적어도 하나는 N이고;

E는 C 또는 N이고;

R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

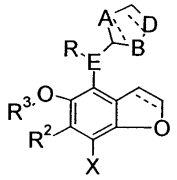
R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐이거나, R^2 및 R^3 은 함께 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

X는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 또는 CF_3 이고;

점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다.

청구항 2.
제 1항에 있어서, 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.
치료학적 유효량의 하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 안내압을 저하시키고 신경보호를 제공하는 방법:



상기식에서,

A, B 및 D는 N 또는 C로부터 독립적으로 선택되며, 단, A, B 또는 D중 적어도 하나는 N이고;

E는 C 또는 N이고;

R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

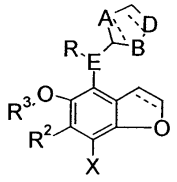
R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐이거나, R^2 및 R^3 은 함께 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

X는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 또는 CF_3 이고;

점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다.

청구항 4.
제 3항에 있어서, 화합물이 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이 미다졸린 하이드로클로라이드임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.
하기 화학식의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 정상이거나 상승된 안내압을 저하시키고 조절하여 안구 신경보호를 제공하기 위한 조성물:



상기식에서,

A, B 및 D는 N 또는 C로부터 독립적으로 선택되며, 단, A, B 또는 D중 적어도 하나는 N이고;

E는 C 또는 N이고;

R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^2 및 R^3 은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐이거나, R^2 및 R^3 은 함께 5원 또는 6원 고리를 형성할 수 있고;

X는 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬 또는 CF_3 이고;

점선 결합은 단일 결합 또는 이중 결합일 수 있다.

청구항 6.
제 5항에 있어서, 화합물이 2-(8-브로모-벤조-[1,2-b;4,5-b']디푸란-4-일)이미다졸린 하이드로클로라이드임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.
제 6항에 있어서, 안과학적으로 허용되는 방부제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.
제 6항에 있어서, 안과학적으로 허용되는 계면활성제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.
제 6항에 있어서, 점도를 증가시키는 제제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.
제 9항에 있어서, 제제가 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.
제 6항에 있어서, 안과학적으로 허용되는 방부제, 안과학적으로 허용되는 계면활성제 및 점도를 증가시키기 위한 하나 이상의 제제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12.
제 6항에 있어서, 국소 안과용 현탁액 또는 pH가 약 5 내지 약 8인 용액으로서 추가로 한정됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13.
제 12항에 있어서, 화합물의 농도가 0.01중량% 내지 5중량%임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14.
제 13항에 있어서, 화합물의 농도가 0.25중량% 내지 2중량%임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15.
제 6항에 있어서, β-차단제, 프로스타글란딘, 카보닉 언하이드라제 억제제 및 축동제(miotic)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16.
제 6항에 있어서, 칼슘 채널 차단제 및 NMDA 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 조성물.