

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0067738

(43) 공개일자

2006년06월20일

(21) 출원번호

10-2004-0106635

(22) 출원일자

2004년12월15일

(71) 출원인

주식회사 대응제약
경기도 성남시 중원구 상대원동 223-23

(72) 발명자

김지덕
경기도 용인시 신봉동 서흥마을 효성아파트 401동 1701호
윤홍철
경기도 성남시 분당구 야탑동 316-2 301호
김선영
서울시 성북구 길음동 동부아파트 107동 1301호
김인우
서울시 구로구 구로5동 532-10
김점용
서울시 서초구 잠원동 한신4차아파트 206동 501호
이봉용
경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 116동 2105호

(74) 대리인

손민

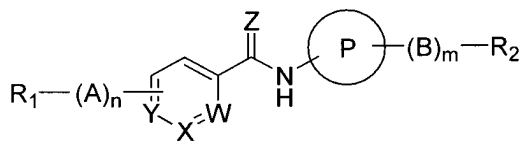
심사청구 : 없음

(54) 바닐로이드 수용체의 길항제로서 강력한 진통효과를 나타내는 신규한 N-아릴아마이드 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 바닐로이드 수용체-1(Vanilloid Receptor-1)에 대한 길항제로서 신규한 N-아릴아마이드 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 하기 화학식 1의 신규한 N-아릴아마이드 유도체 화합물을 제공한다.

<화학식 1>



색인어

캡사이신 수용체, 바닐로이드 수용체, 아릴아마이드 유도체, 통증, 신경병증, 염증, 약제학적 조성물

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 N-아릴아마이드 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 바닐로이드 수용체(캡사이신 수용체; Transient Receptor Potential Channel, Vanilloid subfamily member 1 ;TRPV-1; Vanilloid receptor-1; VR-1)의 길항제로서 강력한 진통효과를 나타내는 신규한 N-아릴아마이드 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

바닐로이드 수용체는 고추의 매운 성분인 캡사이신(capsaicin, 트랜스-8-메틸-N-바닐릴-6-노넨아마이드)의 수용체로 오래전부터 그 존재가 추정되어 왔다. 1997년 카테리나 등(Caterina et al.)에 의해 상기 수용체가 클로닝되고, 바닐로이드 수용체 서브타입 1(이하, 'VR-1'이라 함)으로 명명되었다(Caterina et al., Nature, 1997, 389, 816). VR-1은 인체에서 가는 무수신경(C-섬유)과 얇은 유수신경(A-섬유)에 분포하면서 외부 또는 내부의 자극으로부터 활성화되어 칼슘, 나트륨 등의 양이온을 신경섬유 말단에 강력하게 유입시킴으로써 통증 자극을 감각하는 역할을 하는 이온 채널로 알려져 있다. VR-1을 활성화시키는 외부 자극으로는 바닐로이드계 화합물 뿐 아니라, 열자극, 산에 의한 유해성 자극들이 포함되는 것으로 보고되어 있으며(Tominaga et al., Neuron, 1998, 21, 531), 내부 자극으로는 12-하이드로퍼옥시아이코사테트라노익산(12-HPETE)등의 류코트라이엔류 대사체(Hwang et al., PNAS, 2000, 97, 3655)와 아난다마이드등의 아라키돈산 유도체(Premkumar et al., Nature, 2000, 408, 985)가 알려져 있다.

이러한 생리적 작용들에 근거하여 VR-1은 생체내에서 다양한 외부의 유해자극을 신경세포내로 전달하는데 중요한 기능을 담당하는 통합적 조절자로서 주목 받아 왔다. 실제 최근에 VR-1 유전자가 제거된 녹아웃 마우스가 제조되었는데(Caterina et al., Science, 2000, 288, 306) 일반자극에 대해서는 정상마우스와 큰 차이가 없었으며, 열자극, 열성 통각과민 등에 대해서는 통증반응이 현저히 감약된 결과를 보임으로서 유해자극에 대한 VR-1의 중요성이 확인되었다.

생체 내에서 VR-1은 1차 감각신경세포에 많이 발현되며(Caterina et al., Nature, 1997, 389, 816), 이 감각신경들은 피부, 골조직, 방광, 위장관, 폐 등과 같은 인체 내부 장기의 기능 조절에 필수적인 역할을 한다. 이외에도 VR-1은 또한 중추신경계, 신장, 위, T-세포(Nozawa et al., Neuroscience Letter, 2001, 309, 33 ; Yiangou et al., Lancet(North America Edition), 2001, 357, 1338 ; Birder et al., PNAS, 2001, 98, 13396)를 포함한 다른 신경세포나 전신에 분포하며 세포분열이나 세포신호 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다.

이와 관련하여 현재 VR-1의 활성 조절을 기전으로 하는 적응증으로는 통증, 급성통증, 만성통증, 신경병적 통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경변성 질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장 증후군, 천식과 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 피부, 눈, 점막의 자극, 소양증, 발열, 위-십이지장궤양, 염증성 장 질환 또는 이들 염증성 질환 및 급박성 요실금 질환(대한민국특허공개 제10-2004-0034804호), 항비만 효과(Pharmacol. Rev., 1986, 38, 179) 등이 언급되고 있다.

약리 기전상 VR-1 효현제와 길항제는 모두 위에 언급한 질환들에 대한 치료제로 사용될 수 있다. VR-1 효현제에 의한 진통효과는 캡사이신-민감성 감각신경의 탈감작에 기초한 약리기전을 갖는다. 즉, 감각신경에 통증과 자극성을 유발하여 신경세포를 탈감작시킴으로써 다른 유해자극으로 인한 통증을 차단하는 방식으로서, 초기 통증유발이라는 단점 때문에 현재는 국소용 치료제로 제한되어 개발되고 있는 실정이다. 반면, VR-1 길항제는 감각신경의 통증신호 인식 단계를 차단하는 기전을 가지므로 초기 통증 및 자극성 유발의 문제가 없어, 전신성 관련 질환 치료를 목적으로 하는 치료제로 주로 연구되고 있다.

VR-1의 활성 조절 화합물에 대한 연구 현황은 캡사이신을 비롯한 DA-5018, 레시니페라톡신 등의 효현제가 통증치료제로 사용 혹은 임상 연구 중에 있으며(Szallasi, J. Med chem., 2004, 47, 2717), 캡사제핀, 요오드레시니페라톡신 등을 비롯한 20 여종의 길항제가 활발히 전임상 연구 중에 있다(국제공개번호 제WO 0208221호, 제WO 03062209호, 제WO 2004055003호, 제WO 2004055004호, 제WO 2004002983호, 제WO 0216317호, 제WO 2004035549호, 제WO

2004014871호, 제WO 03099284호, 제WO 03022809호, 제WO 02090326호, 제WO 02072536호, 제WO 03068749호, 제WO 2004033435호, 제WO 02076946호, 제WO 0095420호, 제WO 03055484호, 제WO 03014064호, 제WO 03080578호, 제WO 03097586호, 제WO 03070247호, 제WO 03029199호).

본 발명에서 제공하는 신규한 N-아릴아마이드 유도체는 우수한 VR-1 길항 효과를 갖는 화합물로서 현재까지 보고된 VR-1 길항제와는 상이한 화학구조를 가진다.

본 발명에 속하는 화합물들은 주로 그 자체로는 VR-1 길항 활성을 가지나, 체내에 흡수된 후 특수한 체내 환경에 의해 혹은 대사과정의 산물 등이 효능제로서 약리작용을 나타낼 가능성도 배제 하지는 않는다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 VR-1의 활성을 조절하는 화합물에 대한 광범위한 연구를 수행하여 왔으며, 그 결과 신규한 N-아릴아마이드 유도체가 우수한 VR-1 길항제 임을 밝혀냈다. 또한 동물모델에서 이들 유도체들의 강력한 약리효과(통증, 염증 및 항체양 효과)와 뛰어난 안전성을 확인함으로써 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

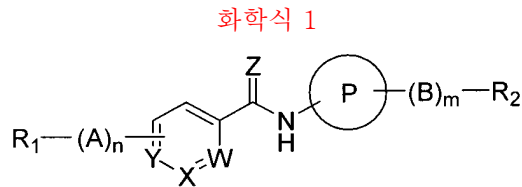
따라서, 본 발명은 VR-1에 우수한 활성억제 효과를 갖는 신규 N-아릴아마이드 유도체 또는 그의 무독성 염 또는 용매 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

또한, 본 발명은 N-아릴아마이드 유도체 또는 그의 무독성 염 또는 용매 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

또한, 본 발명은 N-아릴아마이드 유도체 또는 그의 무독성 염 또는 용매 화합물을 유효성분으로 포함하는 VR-1 활성억제 효과를 가지는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 하나의 양태로서 본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 N-아릴아마이드 유도체 화합물을 제공한다.



상기 식에서,

R₁은 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 모노 또는 디 치환된 아미노, 아마이드, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 페닐, 이미다졸, 모폴린, 벤조다이옥솔, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 인돌, 피라졸론, 티오펜, 퓨란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 옥소디아졸, 티아디아졸, 인다졸, 피롤리딘, 크로모닐, 피페리딘, 모폴린에틸, 디하이드로피라졸, (CH₂)_pAr이고;

A는 O, NH, NHCO, CO, CO₂, SO, SO₂, NHSO₂이고;

n은 0 또는 1이고;

W는 N 또는 CR₆이고;

X는 N 또는 CR₇이고;

Y는 N 또는 CR₈이고;

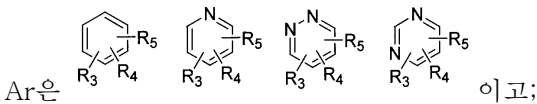
Z는 O, S 또는 NR₆ (식중 R₆는 수소, 시아노, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시기, OAr, Ar)이고;

P는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 디하이드로피라졸, 피라졸론, 페닐, 퀴놀린, 퀴놀리논, 티아졸, 벤조티아졸, 테트라하이드로벤조티아졸, 디하이드로나프토티아졸, 티아디아졸, 피리딘, 나프탈렌, 이소옥사졸, 인돌, 벤조디옥사졸, 티오펜이고;

B는 O, NH, NHCO, CO, CO₂, SO, SO₂, NHSO₂이고;

m은 0 또는 1이고;

R₂는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 모노 또는 디 치환된 아미노, 아마이드, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 페닐, 이미다졸, 모폴린, 벤조다이옥솔, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 인돌, 피라졸론, 티오펜, 퓨란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 옥소디아졸, 티아디아졸, 인다졸, 크로모닐, 피페리딘, 모폴린에틸, 디하이드로피라졸, Ar이고;



R₃, R₄, R₅는 같거나 또는 다른, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 시클로알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시기, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬기, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시기, 할로젠 원자, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 알킬기로 모노 또는 디 치환된 아미노기, 아마이드기, 니트로, 하이드록시, 시아노, 카르보닐기, 케톤, 카르복실산, 카르복실에스테르기이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

R₆, R₇, R₈는 같거나 또는 다른, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 모노 또는 디 치환된 아미노, 아마이드, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자로 치환된 페닐이거나, R₆, R₇, R₈ 중 두개가 함께 아로마틱 또는 헤테로아로마틱 고리를 형성할 수 있다.

바람직한 양태로서, 본 발명에 의한 신규한 N-아릴아마이드 유도체 화합물은 상기 화학식 1의 화합물 또는 그 이성질체를 포함하며, 바람직하게는

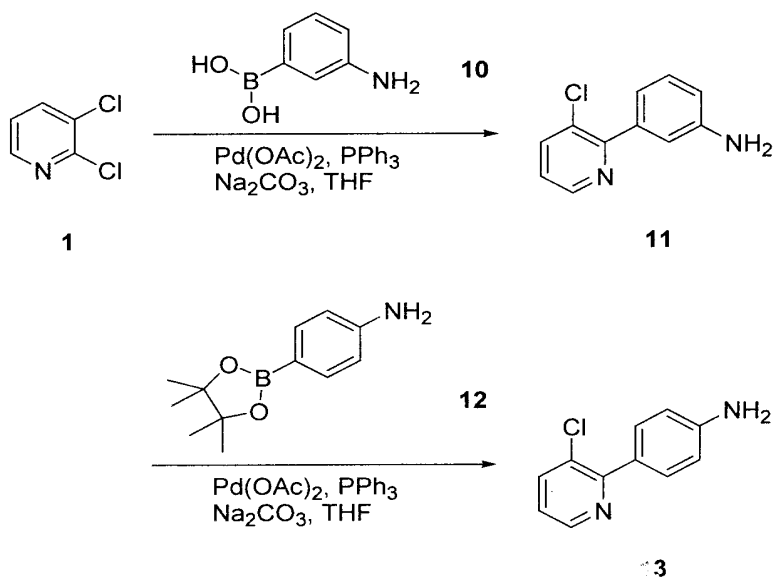
N-(4-tert-부틸페닐)-3-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일아미노)벤즈아마이드,
 N-(4-tert-부틸페닐)-4-페녹시벤즈아마이드,
 N-(4-tert-부틸페닐)-3-(4-클로로피라졸-1-일메틸)벤즈아마이드,
 비페닐-4-카르복실에시드 (4-tert-부틸페닐)아마이드,
 N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로피라졸-1-일)벤즈아마이드,
 4-벤조일-N-(4-tert-부틸페닐)벤즈아마이드,
 N-(4-tert-부틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코티나미드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(3'-플루오로비페닐-4-일)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-메틸사이클로헥실)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(5-페닐에틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(퀴놀린-3-일)벤즈아마이드,
 4-(3-클로로피리딘-2-일)-N-[6-(1,1-디메틸프로필)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일]벤즈아마이드,
 4-tert-부틸-N-[3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드,
 4-tert-부틸-N-[4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드,
 4-tert-부틸-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드,
 4-tert-부틸-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,
 4-tert-부틸-N-(2-피페리딘-1-일페닐)벤즈아마이드,
 4-페녹시-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,
 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-페녹시벤즈아마이드,
 N-[4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일]-4-페녹시벤즈아마이드,
 2-(4-클로로벤조일)-N-[4-(4-니트로벤젠설포닐)페닐]벤즈아마이드, 및
 N-(5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일)-4-피롤-1-일벤즈아마이드를 포함한다.

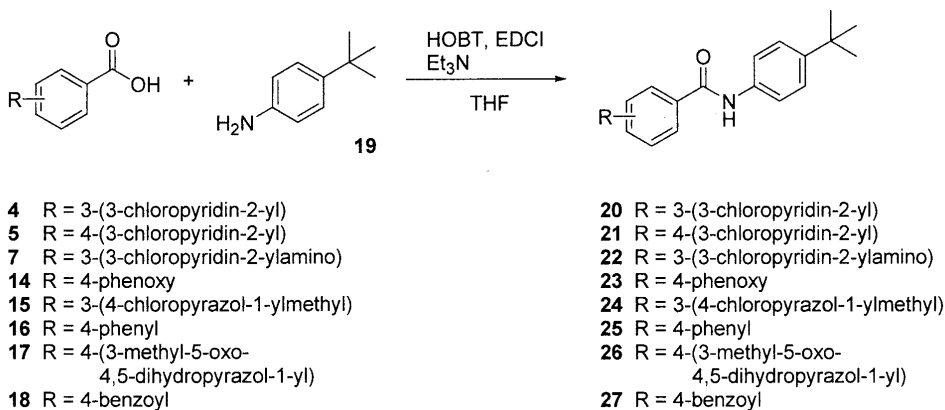
또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다. 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 나타내는 것으로 다른 화합물들은 당업자들에 의해 숙지된 시약 및 출발물질의 적당한 변화에 의해 제조될 수 있다.

반응식 3



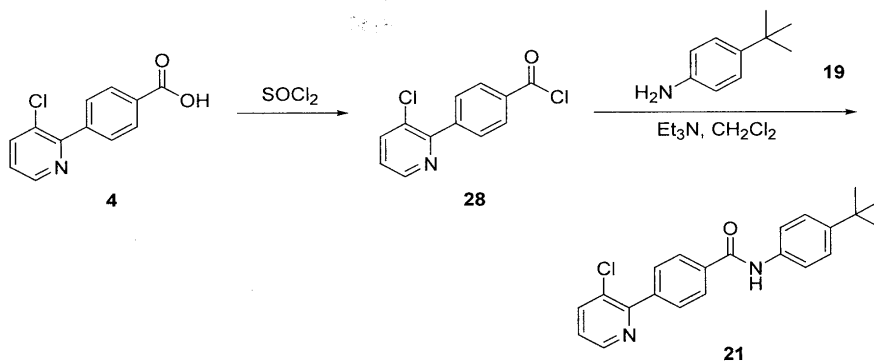
상기 반응식 3에서와 같이, 화합물 11 또는 13의 아민들은 2,3-디클로로피리딘을 화합물 10 또는 12의 아미노보론산과 반응하여 제조할 수 있다. (Zheng et. al., Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 3435)

반응식 4



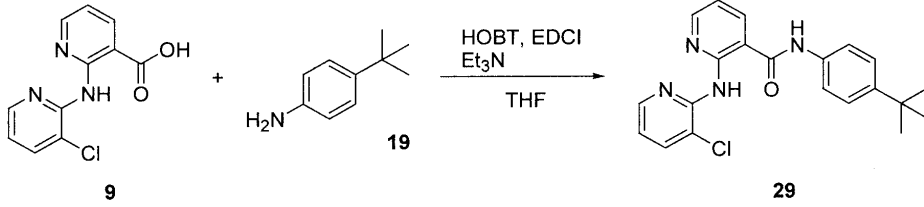
상기 반응식 4에서와 같이, 반응식 1 또는 2에서 합성된 산화합물 4, 5 또는 7과 시판품인 화합물 14 내지 18을 4-tert-부틸아닐린과 축합하여 N-(4-tert-부틸페닐)아마이드계 화합물 20 내지 27을 제조할 수 있다.

반응식 5



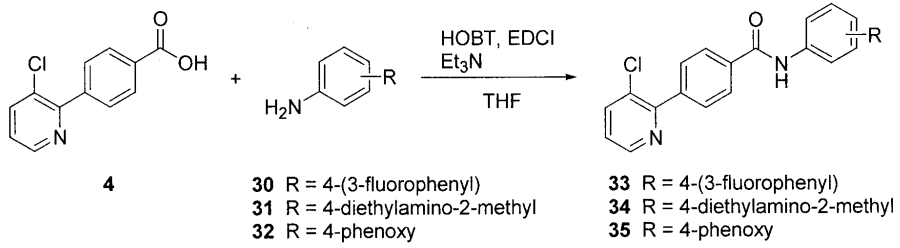
상기 반응식 5에서와 같이, N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아미드 21은 반응식 1에서 합성된 산화합물 4를 SOCl₂와 반응하여 중간체인 화합물 28을 합성하고 정제공정없이 아민 화합물 19와 반응하여 제조할 수 있다.

반응식 6



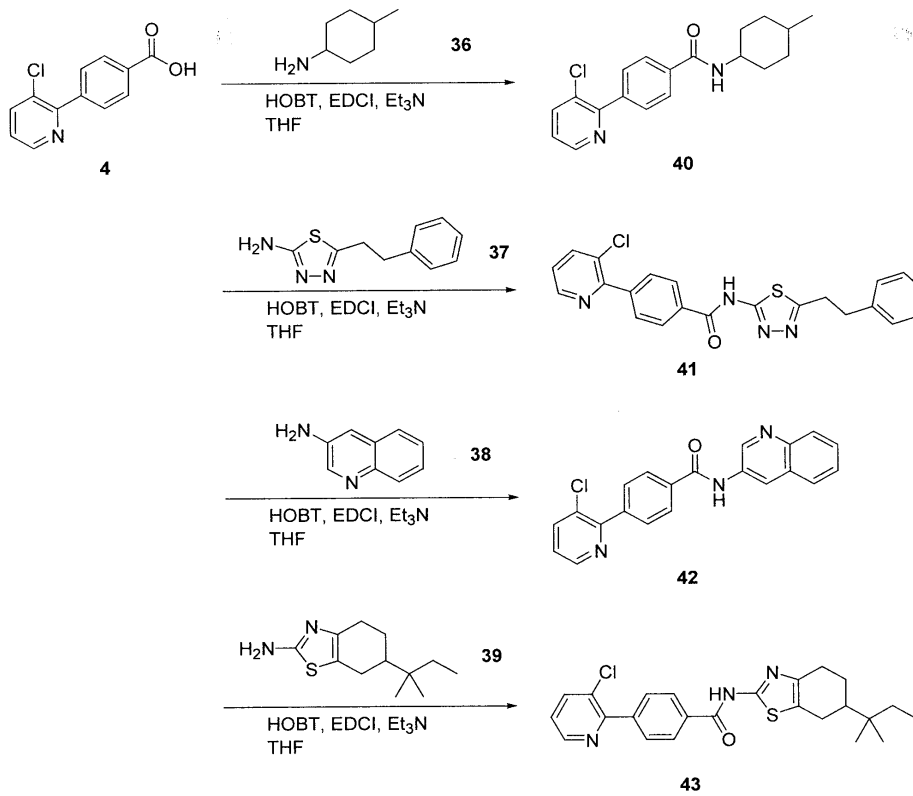
상기 반응식 6에서와 같이, 반응식 2에서 합성된 산화합물 9를 아민 화합물 19와 축합하여 N-(4-tert-부틸페닐)아미드계 화합물 29를 제조할 수 있다.

반응식 7



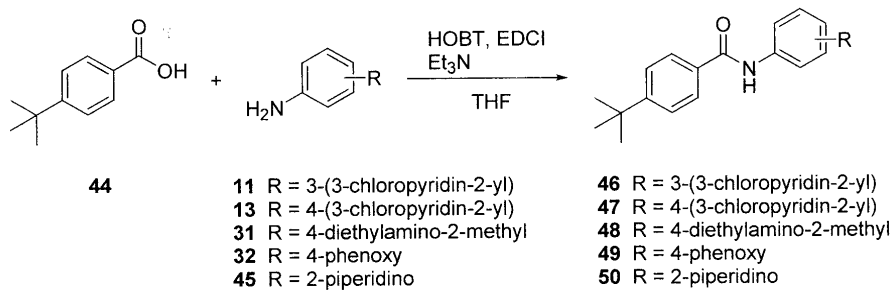
상기 반응식 7에서와 같이, 반응식 1에서 합성된 산화합물 4를 시판품인 아민 화합물 30 내지 32와 축합하여 N-아릴-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아미드계 화합물 33 내지 35를 제조할 수 있다.

반응식 8



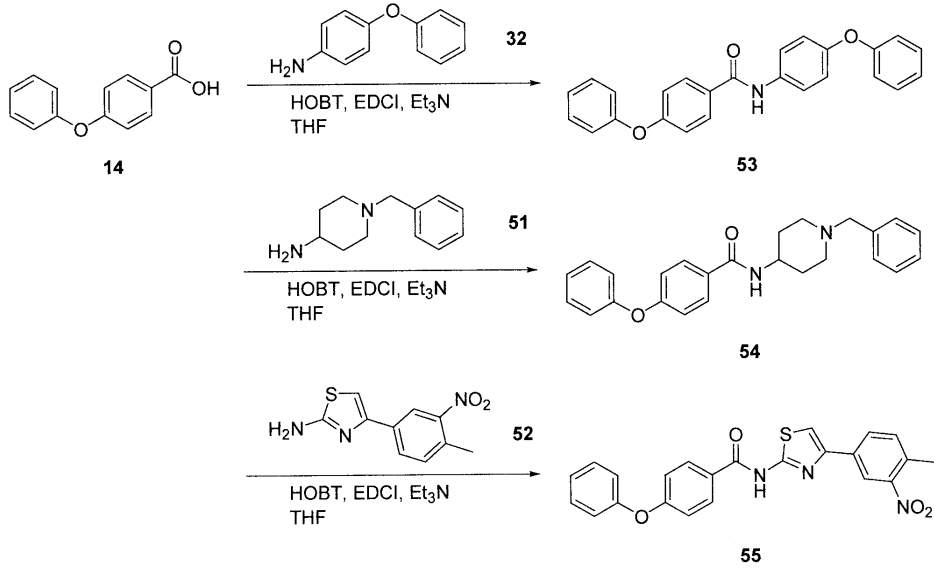
상기 반응식 8에서와 같이, 반응식 1에서 합성된 산화합물 4를 시판품인 아민 화합물 36 내지 39와 축합하여 N-치환된-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드계 화합물 40 내지 43을 제조할 수 있다.

반응식 9



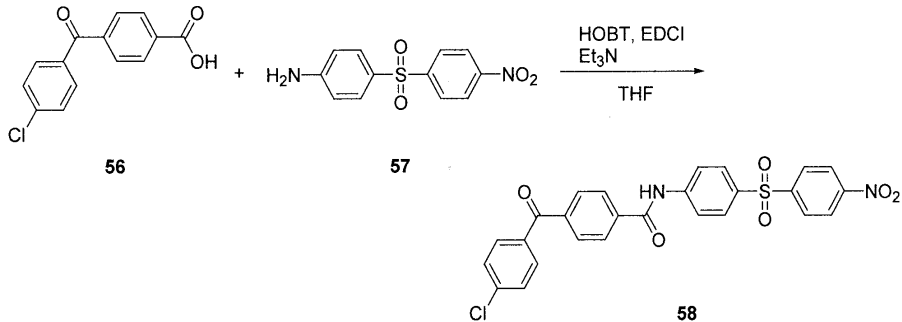
상기 반응식 9에서와 같이, 4-tert-부틸벤조산을 상기 반응식 3에서 얻은 아민 화합물 11 또는 13과 축합하고, 시판품인 아민 화합물 31, 32 또는 45과 축합하여 N-아릴-4-tert-벤즈아마이드계 화합물 46 내지 50을 제조할 수 있다.

반응식 10



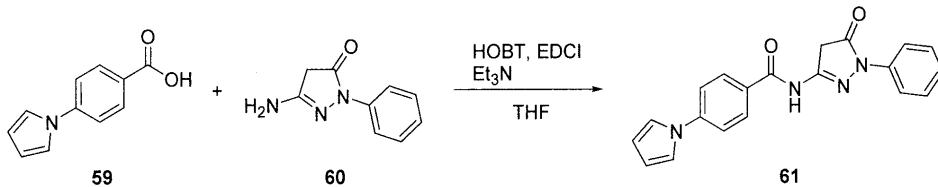
상기 반응식 10에서와 같이, 4-페녹시벤조산과 시판품인 아민 화합물 32, 51 또는 52와 축합하여 N-치환된-4-페녹시벤즈아마이드계 화합물 53 내지 55를 제조할 수 있다.

반응식 11



상기 반응식 11에서와 같이, 4-(4-클로로벤조일)벤조산과 시판품인 아민 화합물 57을 축합하여 N-아릴-4-(4-클로로벤조일)벤즈아마이드계 화합물 58을 제조할 수 있다.

반응식 12



상기 반응식 12에서와 같이, 4-(피롤-1-일)벤조산과 시판품인 아민 화합물 60와 축합하여 N-치환된-4-(피롤-1-일)벤즈아마이드계 화합물 61을 제조할 수 있다.

상기에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 화합물들은 염, 특히 제약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 제약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염과 같이, 당 업계에서 통상적으로 사용되는 것이고, 문헌(J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1)에 기재된 것을 포함한다.

적합한 제약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 오르토인산 또는 황산과 같은 무기산, 또는 예를 들어 메탐술포산, 톨루엔술포산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 푸마르산, 말산, 숙신산, 살리실산, 말레산, 글리세로인산 또는 아세틸살리실산과 같은 유기산이 부가된 염을 포함한다.

또한, 염기를 사용하여 제약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때 금속염으로서 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약학상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 일킬리 금속 또는 알칼리 토금속염을 적당한 은염(예를 들어 질산염)과 반응시켜 얻는다.

제약학적으로 허용가능하지 않은 화학식 1의 화합물의 염 및/또는 용매 화합물은 제약학적으로 허용가능한 화학식 1의 화합물의 염 및 (또는) 용매 화합물, 또는 화학식 1의 화합물 자체의 제조에서 중간체로서 유용할 수 있고, 그러한 경우에 본 발명의 또 다른 면을 형성한다.

화학식 1의 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있고, 결정 형태라면 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명의 범위 내에는 화학양론적 수화물 뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함된다.

적합한 용매 화합물은 수화물과 같이 제약학적으로 허용가능한 용매화합물을 포함한다.

용매 화합물은 화학양론적 용매 화합물 및 비화학양론적 용매 화합물을 포함한다.

또 다른 양태로서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허용 가능한 담체와 함께 활성 성분으로서 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체를 함유한다.

바람직한 양태로서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 제 1 항 기재의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체를 유효한 양으로 함유하는 통증, 급성통증, 만성통증, 신경병적통증, 수술 후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 기침, 천식, 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 화상, 건선, 소양증, 구토, 피부, 눈, 점막의 자극, 위-십이지장 궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

화학식 1의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염은 바닐로이드 수용체의 길항제 활성을 보유하고 있기에 기재된 장애 등의 특정한 장애의 치료 또는 예방, 또는 그와 관련된 통증의 치료에 사용될 잠재적 가능성이 있는 것으로 생각된다.

상기 장애는 통증, 급성통증, 만성통증, 신경병적통증, 수술 후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 기침, 천식, 만성폐색성 폐질환 등 호흡기 이상, 화상, 건선, 소양증, 구토, 피부, 눈, 점막의 자극, 위-십이지장 궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환 등을 표현한다.

따라서, 본 발명은 또한 특히 본 발명의 장애의 치료 및 예방에 있어서 활성 치료 물질로 사용되는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물을 제공한다.

특히, 본 발명은 통증의 치료 또는 예방에 사용되는 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물을 제공한다.

본 발명은 또한 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물의 치료적 유효량을, 그것을 필요로 하는 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함한 포유류에서, 바닐로이드 수용체의 길항 작용이 유익한 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

본 발명은 바닐로이드 수용체의 길항 작용이 유익한 장애를 치료 또는 예방하는 의약의 제조에 있어서, 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 화합물을 요법에 사용하기 위하여, 화합물들은 보통 표준 제약학적 실시예에 따라 제약 조성물로 제제화된다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물 및 그것을 위한 제약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물들은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 적당한 담체로는 특별히 한정되지는 않지만, 예를 들어, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 이소프로필미리스테이트 등이 있다. 국소 작용을 위해서는 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.

이하, 제형 방법 및 부형제를 설명하지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물들의 약제학적 투여 형태는 이들의 제약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화합물의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 다른 약제학적 활성 화합물들과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물들은 일반적인 식염수, 5% 텍스트로스과 같은 수용성 용매 또는 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산 에스테르 또는 프로필렌글리콜과 같은 비수용성 용매에 화합물을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시켜 주사제로 제형화 될 수 있다. 본 발명의 제형은 용해제, 등장화제(isotonic agents), 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 종래의 첨가제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당 업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001~100mg/체중kg으로, 바람직하게는 0.001~100mg/체중kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 하년 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.

투여 방법에 따라, 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001~99 중량%, 바람직하게는 0.01~60 중량% 함유할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular)주사에 의해 투여될 수 있다.

이하, 본 발명을 하기 실시예를 참조하여 더욱 구체적으로 설명하기로 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1] : 3-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 화합물(4) 제조

1,2-디메톡시에탄 45mL와 증류수 45mL에 용해된 화합물인 2,3-디클로로피리딘 0.7g(4.70mmol)에 Na_2CO_3 2.91g (27.42mmol), 3-카르복실페닐보론산 0.65g(3.92mmol)과 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 0.1g을 넣어서 가열환류 하에서 18시간 동안 교반한다. 이를 실온으로 냉각하고 대략 50% 정도를 감압 농축한 후 물층을 에틸아세테이트로 세척한다. 물층을 진한 염산으로 pH 1을 맞춘 후 수회 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축한다. 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매 : 클로로포름/메탄올=10/1)로 분리하여 흰색 결정의 3-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 화합물 0.80g(수율 72%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.57 (dd, 1H, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.32 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H)

[실시예 2] : 4-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 화합물(5) 제조

상기의 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 1과 3을 이용하여 제조되었고, 흰색 결정의 4-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 화합물 0.82g(수율 74%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.57 (dd, 1H, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$), 8.13 (dd, 2H, $J=6.9, 1.7\text{Hz}$), 8.03 (dd, 1H, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$), 7.75 (dd, 2H, $J=6.9, 1.7\text{Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$)

[실시예 3] : 3-(3-클로로피리딘-2-일아미노)벤조산 화합물(7) 제조

아르곤 대기 하에서 톨루엔 10mL에 2,3-디클로로피리딘 0.40g(2.70mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 30mg, (S)-(-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(BINAP) 64mg과 나트륨 t-부톡사이드(tBuONa) 0.62g(6.48mmol)을 넣는다. 여기에 3-아미노벤조산 0.41g(2.97mmol)을 넣고 85°C에서 12시간 동안 교반한 후 감압 농축한다. 잔사물을 증류수로 녹이고 진한 염산으로 pH 1을 맞춘 후 수회 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축한다. 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매 : 클로로포름/메탄올=3/1)로 분리하여 3-(3-클로로피리딘-2-일아미노)벤조산 화합물 0.20g(수율 30%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.00-8.03 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H, $J=7.7, 4.8\text{Hz}$)

[실시예 4] : 2-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코틴산 화합물(9) 제조

상기의 실시예 3과 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 1과 8을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코틴산 화합물 0.24g(수율 36%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.55 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.24-8.31 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, $J=7.9, 2.4\text{Hz}$), 7.10 (dd, 1H, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=7.9, 5.0\text{Hz}$)

[실시예 5] : 3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐아민 화합물(11) 제조

THF 4mL와 2M Na_2CO_3 2mL에 용해된 화합물인 3-아미노페닐보론산 염산염 0.32g(1.84mmol)에 2,3-디클로로피리딘 0.3g(2.03mmol), PPh_3 19mg(0.07mmol)과 아세트산 팔라듐($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 8mg(0.04mmol)을 넣어서 가열환류 하에서 24시간 동안 교반한다. 이를 실온으로 냉각하고 유기층을 분리한다. 유기층을 황산나트륨(Na_2SO_4)로 건조시키고 감압 농축한다. 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매 : 클로로포름/메탄올=10/1)로 분리하여 3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐아민 화합물 0.35g(수율 92%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.49 (dd, 1H, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 7.95 (dd, 1H, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.20 (dd, 1H, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.95 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$), 6.70 (dd, 1H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$)

[실시예 6] : 4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐아민 화합물(13) 제조

상기의 실시예 5와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 1과 12를 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐아민 화합물 0.30g(수율 80%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.45 (dd, 1H, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 7.92 (dd, 1H, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$), 7.45 (dd, 2H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J=6.6, 2.0\text{Hz}$), 6.77 (dd, 2H, $J=6.6, 2.0\text{Hz}$)

[실시예 7] : N-(4-tert-부틸페닐)-3-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물(20) 제조

아르곤 대기 하에서 무수 THF 5mL에 3-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 0.10g(0.43mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 염산염(EDCI) 82mg(0.51mmol), 트리에틸아민 0.14mL(1.03mmol)과 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(HOBT) 69mg(0.51mmol)를 넣어 녹인다. 여기에 4-tert-부틸아닐린 77mg(0.51mmol)을 넣은 후 실온에서 15시간 동안 교반한다. 이를 감압 농축하고, 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매 : 헥산/에틸아세테이트=4/1)로 분리하여 N-(4-tert-부틸페닐)-3-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물 0.12g(수율 76%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.62 (d, 1H, $J=6.2\text{Hz}$), 8.19 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 1.32 (s, 9H)

[실시예 8] : N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물(21) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 5와 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 90%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.58 (dd, 1H, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$), 8.01-8.06 (m, 3H), 7.81 (dd, 2H, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.63 (dd, 2H, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$), 7.39-7.47 (m, 3H), 1.33 (s, 9H)

[실시예 9] : N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물(21) 제조

아르곤 대기 하에서 SOCl_2 10mL에 4-(3-클로로피리딘-2-일)벤조산 0.10g(0.43mmol)을 넣은 후 가열 환류 하에서 12시간 동안 교반한다. 이를 감압 농축하고 잔사물을 디클로로메탄 5mL에 녹인다. 여기에 트리에틸아민 0.07mL (0.51mmol)과 4-tert-부틸아닐린 77mg(0.51mmol)을 넣은 후 실온에서 15시간 동안 교반한다. 이를 감압 농축하고, 잔사물은 컬럼크로마토그래피(전개용매 : 헥산/에틸아세테이트=4/1)로 분리하여 N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 90%)을 얻었다.

[실시예 10] : N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)아미노벤즈아마이드 화합물(22) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 7과 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)아미노벤즈아마이드 화합물 0.13g(수율 80%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.01-8.05 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 4H), 6.73-6.78 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)

[실시예 11] : N-(4-tert-부틸페닐)-4-페녹시벤즈아마이드 화합물(23) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 14와 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-4-페녹시벤즈아마이드 화합물 0.12g(수율 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.92 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H, $J=8.7, 8.7\text{Hz}$), 7.01-7.08 (m, 4H), 1.32 (s, 9H)

[실시예 12] : N-(4-tert-부틸페닐)-3-(4-클로로피라졸-1-일)메틸벤즈아마이드 화합물(24) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 15와 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-3-(4-클로로피라졸-1-일)메틸벤즈아마이드 화합물 0.12g(수율 78%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.83-7.88 (m, 3H), 7.58 (dd, 2H, $J=6.7, 1.9\text{Hz}$), 7.38-7.47 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 1.33 (s, 9H)

[실시예 13] : 비페닐-4-카르복실에시드 (4-tert-부틸페닐)아마이드 화합물(25) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 16과 19를 이용하여 제조되었고, 비페닐-4-카르복실에시드 (4-tert-부틸페닐)아마이드 화합물 0.11g(수율 75%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.80-7.90 (br, 1H), 7.72 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)

[실시예 14] : N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로피라졸-1-일) 벤즈아마이드 화합물(26) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 17과 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로피라졸-1-일)벤즈아마이드 화합물 80mg(수율 53%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.03-8.50 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 2.34 (d, 1H, J=10.8Hz), 2.18 (d, 1H, J=10.8Hz), 1.33 (s, 9H), 1.31 (s, 3H)

[실시예 15] : 4-벤조일-N-(4-tert-부틸페닐)벤즈아마이드 화합물(27) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 18과 19를 이용하여 제조되었고, 4-벤조일-N-(4-tert-부틸페닐)벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 89%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.06 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.81 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.55-7.68 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, J=8.8Hz), 1.34 (s, 9H)

[실시예 16] : N-(4-tert-부틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코티나미드 화합물(29) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 9와 19를 이용하여 제조되었고, N-(4-tert-부틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코티나미드 화합물 0.11g(수율 66%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.62 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.20 (d, 2H, J=8.3Hz), 1.35 (s, 9H)

[실시예 17] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(3'-플루오로비페닐-4-일)벤즈아마이드 화합물(33) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 30을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(3'-플루오로비페닐-4-일)벤즈아마이드 화합물 0.15g(수율 87%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.60 (d, 1H, J=6.3Hz), 8.04-8.08 (m, 3H), 7.81-7.84 (m, 3H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 5H), 6.90-6.97 (m, 1H)

[실시예 18] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드 화합물(34) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 31을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 84%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.59 (dd, 1H, J=4.8, 1.4Hz), 8.01-8.09 (m, 3H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.62-6.68 (m, 2H), 3.39 (q, 4H, J=7.1Hz), 2.27 (s, 3H), 1.16 (t, 6H, J=7.1Hz)

[실시예 19] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물(35) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 32을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물 0.15g(수율 89%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.59 (d, 1H, J=4.7Hz), 8.01-8.08 (m, 3H), 7.81 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 4H)

[실시예 20] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-메틸사이클로헥실)벤즈아마이드 화합물(40) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 36을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-메틸사이클로헥실)벤즈아마이드 화합물 0.12g(수율 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.55-8.58 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 3.98-4.03 (m, 0.6H), 3.81-3.90 (m, 0.4H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 5H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.01 (d, 1.8H, $J=6.7\text{Hz}$), 0.94 (d, 1.2H, $J=6.5\text{Hz}$)

[실시예 21] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(5-페닐에틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)벤즈아마이드 화합물(41) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 37을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(5-페닐에틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)벤즈아마이드 화합물 92mg(수율 50%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.58 (dd, 1H, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (dd, 1H, $J=8.2, 6.7\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J=8.5, 2.6\text{Hz}$), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 6H), 3.18(t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.01 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$)

[실시예 22] : 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(퀴놀린-3-일)벤즈아마이드 화합물(42) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 38을 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(퀴놀린-3-일)벤즈아마이드 화합물 77mg(수율 50%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 9.10 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.83 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.99-8.05 (m, 4H), 7.93 (d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.52-7.64 (m, 4H)

[실시예 23] : 4-(3-클로로피리딘-2-일)-N-[6-(1,1-디메틸프로필)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일]벤즈아마이드 화합물(43) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 4와 39를 이용하여 제조되었고, 4-(3-클로로피리딘-2-일)-N-[6-(1,1-디메틸프로필)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일]벤즈아마이드 화합물 91mg(수율 50%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.59 (dd, 1H, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$), 8.11 (dd, 2H, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$), 8.02 (dd, 1H, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$), 7.82 (dd, 2H, $J=6.7, 1.8\text{Hz}$), 7.45 (dd, 1H, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)

[실시예 24] : 4-tert-부틸-N-[3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드 화합물(46) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 11과 44를 이용하여 제조되었고, 4-tert-부틸-N-[3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 89%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.59 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.79-7.84 (m, 4H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)

[실시예 25] : 4-tert-부틸-N-[4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드 화합물(47) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 13과 44를 이용하여 제조되었고, 4-tert-부틸-N-[4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드 화합물 0.13g(수율 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79-7.83 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.51 (dd, 2H, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$), 7.37 (dd, 2H, $J=8.4, 7.5\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=7.5, 7.4\text{Hz}$), 5.33-5.38 (br, 1H), 1.26 (s, 9H)

[실시예 26] : 4-tert-부틸-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드 화합물(48) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 31과 44를 이용하여 제조되었고, 4-tert-부틸-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드 화합물 0.12g(수율 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.87 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.54 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.57-6.63 (m, 2H), 3.36 (q, 4H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.23 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (t, 6H, $J=7.0\text{Hz}$)

[실시예 27] : 4-tert-부틸-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물(49) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 32와 44를 이용하여 제조되었고, 4-tert-부틸-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물 0.13g(수율 89%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80-7.82 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.50 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.36 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 5H), 1.35 (s, 9H)

[실시예 28] : 4-tert-부틸-N-(2-피페리딘-1-일페닐)벤즈아마이드 화합물(50) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 44와 45를 이용하여 제조되었고, 4-tert-부틸-N-(2-피페리딘-1-일페닐)벤즈아마이드 화합물 0.10g(수율 72%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.55-9.65 (br, 1H), 8.60 (dd, 1H, $J=8.3, 1.2\text{Hz}$), 7.91 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 4H), 1.75-1.83 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)

[실시예 29] : 4-페녹시-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물(53) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 14와 32를 이용하여 제조되었고, 4-페녹시-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 86%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.97-7.08 (m, 9H)

[실시예 30] : N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-페녹시벤즈아마이드 화합물(54) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 14와 51을 이용하여 제조되었고, N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-페녹시벤즈아마이드 화합물 0.15g(수율 91%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.81 (dd, 2H, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$), 7.33-7.43 (m, 7H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.04 (dd, 2H, $J=8.8, 1.2\text{Hz}$), 6.97 (dd, 2H, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H)

[실시예 31] : N-[4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일]-4-페녹시벤즈아마이드 화합물(55) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 14와 52를 이용하여 제조되었고, N-[4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일]-4-페녹시벤즈아마이드 화합물 78mg(수율 42%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.57 (s, 1H), 8.4-8.11 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

[실시예 32] : 2-(4-클로로벤조일)-N-[4-(4-니트로벤젠설포닐)페닐]벤즈아마이드 화합물(58) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 56과 57을 이용하여 제조되었고, 2-(4-클로로벤조일)-N-[4-(4-니트로벤젠설포닐)페닐]벤즈아마이드 화합물 0.14g(수율 62%)을 얻었다.

¹H NMR (CD₃OD) δ : 8.06 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.65-7.75 (m, 8H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.46 (d, 2H, J=8.7Hz)

[실시예 33] : N-(5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일)-4-피롤-1-일벤즈아마이드 화합물(61) 제조

상기의 실시예 7와 동일한 방법으로 수행하였으며, 화합물 59와 60을 이용하여 제조되었고 N-(5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일)-4-피롤-1-일벤즈아마이드 화합물 56mg(수율 38%)을 얻었다.

¹H NMR (CD₃OD) δ : 7.73-7.81 (m, 4H), 7.47 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.04 (dd, 1H, J=7.2, 7.3Hz), 7.28 (d, 2H, J=2.1Hz)

[실험예 1] : 바닐로이드 수용체 억제효능 시험

1) 시험 화합물의 준비

실시예와 같이 합성된 화합물들은 디메틸설폭시드(Dimethyl sulfoxide, DMSO) 에 용해하여 10mM 농도로 조제되었다. 이렇게 조제된 용액은 패치클램프 활성억제능 평가를 위해서 표1의 피펫 용액과 동일한 조성의 생리식염수 용액에 1μM 농도로 희석하여 실험에 사용하였다.

2) VR-1 패치클램프 활성 억제능 평가

본 실험에서는 전기생리학적 방법을 이용하여 VR1 의 활성 변화를 전류로 기록하여 측정하였다.

랫트(rat) TRPV1 cDNA를 계대 배양된 HEK293 세포주에 리포펙타민(lipofectamin)법을 이용하여 유전자를 감염(transfection)시키고 실험에 사용하였다.

랫트(rat) TRPV1 유전자가 트랜스펙션(transfection)된 HEK293 세포를 트립신(trypsin) 으로 처리하여 세포배양용 접시로 부터 떼어 낸 후 패치 클램프용 챔버에 세포를 뿌린 후 실험하였다.

이때 패치클램프용 챔버의 바닥을 구성하는 커버글라스 슬립(cover glass slip)은 50% 폴리-L-리신 용액으로 15분 이상 처리하여 HEK 셀(cell)이 바닥에 잘 부착되도록 조치하였다. 실온(~25℃)에서 임의로 선택된 HEK세포로부터 인사이드-아웃 패치클램프(inside-out patch clamp)법을 이용하여 세포막조각을 떼어낸 후 챔버내(cytoplasmic side)로 캡사이신 10 μM을 투여하여 VR-1에 의한 캡사이신 전류를 활성화 하였다. 캡사이신 전류가 안정기에 도달하면 각각의 화합물을 캡사이신 10 μM과 함께 투여하여 화합물에 의한 전류의 억제효과를 기록하고 억제 정도를 퍼센트로서 표시하였다. 캡사이신 전류는 세포 내외의 칼슘이온에 의해 빠르게 런-다운(run-down) 되는 특성을 가지므로 이를 방지하고 효과적인 화합물의 억제능을 기록하기 위하여 표 1에 도시된 이온 조성을 가지는 실험 용액을 이용하여 실험하였다.

[표 1]
캡사이신 전류를 기록하기 위한 실험 용액 조성

(in mM)	피펫(extracellular) 용액	Bath(cytoplasmic) 용액
NaCl	140	140
HEPES	10	10
EGTA	0	2
pH 7.3 adjusted with	NMG	NMG

실험 결과는 미국 악손(Axon)사의 디지털데이터(Digidata) 1200B A/D 컨버터(converter)와 악소패치(Axopatch) 1D 앰플리파이어(amplifier)를 이용하여 전류를 증폭한 후 컴퓨터에 데이터를 저장하고 향 후 분석하였으며, 화합물의 억제 정도는 각 화합물의 투여 직전의 캡사이신 전류 크기를 100%로 하여 억제 정도를 표시하였다. 실험 결과의 재현성 확보를 위하여 각 시료별로 3회 반복실험을 수행하였으며, 평균 활성 억제 정도를 표 2에 기재하였다.

[표 2]
시험화합물들의 VR-14 활성억제능 평가결과

화합물 번호	활성억제능 %(1 μ M)
21	100
23	55
24	50
25	28
26	16
46	14
47	34
48	25
49	60
50	40
53	19
54	49

발명의 효과

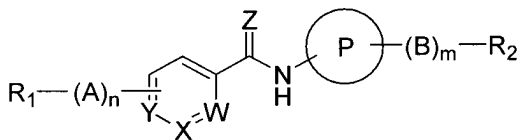
본 발명에 의한 바닐로이드 수용체-1(Vanilloid Receptor-1)에 대한 길항제로서 신규한 N-아릴아마이드 유도체 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물은 통증, 급성통증, 만성통증, 신경병적통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 기침, 천식, 만성폐색성 폐질환등 호흡기 이상, 화상, 건선, 소양증, 구토, 피부, 눈, 점막의 자극, 위-십이지장 궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환 등의 예방, 치료에 유용한 효과가 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1로 표기되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체:

<화학식 1>



상기 식에서,

R₁은 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 모노 또

는 디 치환된 아미노, 아마이드, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 페닐, 이미다졸, 모폴린, 벤조다이옥솔, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 인돌, 피라졸론, 티오펜, 퓨란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 옥소디아졸, 티아디아졸, 인다졸, 피롤리딘, 크로모닐, 피페리딘, 모폴린에틸, 디하이드로피라졸, (CH₂)_pAr이고;

A는 O, NH, NHCO, CO, CO₂, SO, SO₂, NHSO₂이고;

n은 0 또는 1이고;

W는 N 또는 CR₆이고;

X는 N 또는 CR₇이고;

Y는 N 또는 CR₈이고;

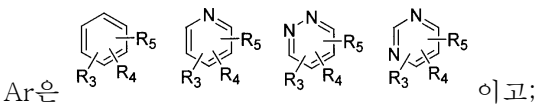
Z는 O, S 또는 NR₆ (식중 R₆는 수소, 시아노, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시기, OAr, Ar)이고;

P는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 디하이드로피라졸, 피라졸론, 페닐, 퀴놀린, 퀴놀리논, 티아졸, 벤조티아졸, 테트라하이드로벤조티아졸, 디하이드로나프토티아졸, 티아디아졸, 피리딘, 나프탈렌, 이소옥사졸, 인돌, 벤조디옥사졸, 티오펜이고;

B는 O, NH, NHCO, CO, CO₂, SO, SO₂, NHSO₂이고;

m은 0 또는 1이고;

R₂는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1 내지 3의 알킬로 모노 또는 디 치환된 아미노, 아마이드, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠으로 모노, 디 또는 트리 치환되거나 비치환된 시클로알킬, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 페닐, 이미다졸, 모폴린, 벤조다이옥솔, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 인돌, 피라졸론, 티오펜, 퓨란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 옥소디아졸, 티아디아졸, 인다졸, 크로모닐, 피페리딘, 모폴린에틸, 디하이드로피라졸, Ar이고;



R₃, R₄, R₅는 같거나 또는 다른, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 시클로알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시기, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬기, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시기, 할로젠 원자, 아미노기, 탄소수 1 내지 3의 알킬기로 모노 또는 디 치환된 아미노기, 아마이드기, 니트로, 하이드록시, 시아노, 카르보닐기, 케톤, 카르복실산, 카르복실에스테르기이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

R₆, R₇, R₈는 같거나 또는 다른, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로젠 원자, 니트로, 하이드록, 시아노, 탄소수 1

내지 3의 알킬로 모노 또는 디 치환된 아미노, 아마이드, 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 탄소수 2 내지 4의 저급 알켄 일, 탄소수 1 내지 6의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 할로알킬, 탄소수 1 내지 6의 할로알콕시, 할로겐 원자로 치환된 페닐이거나, R₆, R₇, R₈ 중 두개가 함께 아로마틱 또는 헤테로아로마틱 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체는

N-(4-tert-부틸페닐)-3-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-클로로피리딘-2-일아미노)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-페녹시벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-3-(4-클로로피라졸-1-일메틸)벤즈아마이드,

비페닐-4-카르복실에시드 (4-tert-부틸페닐)아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-4-(3-메틸-5-옥소-4,5-디하이드로피라졸-1-일)벤즈아마이드,

4-벤조일-N-(4-tert-부틸페닐)벤즈아마이드,

N-(4-tert-부틸페닐)-2-(3-클로로피리딘-2-일아미노)니코티나미드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(3'-플루오로비페닐-4-일)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(4-메틸사이클로헥실)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(5-페닐에틸-[1,3,4]-티아디아졸-2-일)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2일)-N-(퀴놀린-3-일)벤즈아마이드,

4-(3-클로로피리딘-2-일)-N-[6-(1,1-디메틸프로필)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일]벤즈아마이드,

4-tert-부틸-N-[3-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드,

4-tert-부틸-N-[4-(3-클로로피리딘-2-일)페닐]벤즈아마이드,

4-tert-부틸-N-(4-디에틸아미노-2-메틸페닐)벤즈아마이드,

4-tert-부틸-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,

4-tert-부틸-N-(2-피페리딘-1-일페닐)벤즈아마이드,

4-페녹시-N-(4-페녹시페닐)벤즈아마이드,

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-페녹시벤즈아마이드,

N-[4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일]-4-페녹시벤즈아마이드,

2-(4-클로로벤조일)-N-[4-(4-니트로벤젠설포닐)페닐]벤즈아마이드, 및

N-(5-옥소-1-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-일)-4-피롤-1-일벤즈아마이드

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 활성 성분으로서 제 1 항 기재의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체를 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4.

약제학적으로 허용 가능한 담체 및 활성 성분으로서 제 1 항 기재의 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이성질체를 유효한 양으로 함유하는 통증, 급성통증, 만성통증, 신경병적통증, 수술후 통증, 편두통, 관절통, 신경병증, 신경손상, 당뇨병성 신경병, 신경병성질환, 신경성 피부질환, 뇌졸중, 방광과민증, 과민성 장증후군, 기침, 천식, 만성폐색성 폐질환등 호흡기 이상, 화상, 건선, 소양증, 구토, 피부, 눈, 점막의 자극, 위-십이지장 궤양, 염증성 장 질환 및 염증성 질환의 예방 및 치료용 약제학적 조성물.