



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년02월08일
(11) 등록번호 10-1108222
(24) 등록일자 2012년01월13일

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4523* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7014055

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년01월26일

심사청구일자 2008년12월04일

(85) 번역문제출일자 2005년07월29일

(65) 공개번호 10-2005-0101541

(43) 공개일자 2005년10월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/000647

(87) 국제공개번호 WO 2004/074275

국제공개일자 2004년09월02일

(30) 우선권주장

MI2003A000287 2003년02월18일 이탈리아(IT)

(56) 선행기술조사문헌

EP0908459 A1

EP0732333 A1

전체 청구항 수 : 총 40 항

심사관 : 최승희

(54) 진통 작용을 가진 인다졸아마이드

(57) 요약

본 발명은 인다졸아마이드(I) (여기서 X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8은 상기한 의미를 가짐) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 첨가염, 이들의 제조방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

구글리엘모티 안젤로

이탈리아 아이-00149 로마 59 비아 가에타노 푸게타

푸로티 구이도

이탈리아 아이-00155 로마 31 비아 엘 탐부라노

루나 주세페

이탈리아 아이-00040 체키나 8 피아자 엑스엑스브이 아프릴레

폴렌자니 로렌조

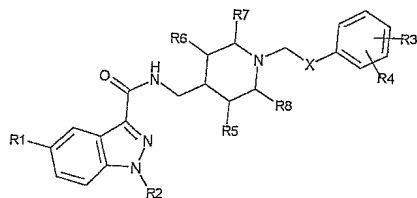
이탈리아 아이-00046 그로타페라타 132 비알레 아
이마지오

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염:

[화학식 1]



(상기 식에서

X는 NHC(O) 또는 C(O)NH 그룹이고,

R1은 수소 또는 할로젠 원자 또는 아미노카보닐, 아세틸아미노, 설포닐메틸, 아미노설포닐메틸, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬 그룹 또는 C₁₋₃ 알콕시 그룹이고,

R2는 수소 원자 또는 선형 또는 가지형 C₁₋₆ 알킬 그룹 또는 C₆ 아릴(C₁₋₃)알킬 그룹이고,

R3 및 R4는 동일하거나 다르며, 수소 또는 할로젠 원자, 또는 아미노, 나이트로, 하이드록실, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 다이(C₁₋₃)알킬아미노, 아세틸아미노 또는 O-(C₁₋₃)알킬페닐 그룹이고,

R5, R6, R7 및 R8은 동일하거나 다를 수 있고, H 또는 메틸이다.).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R1은 수소, 메틸 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R2는 수소, 메틸 또는 아이소프로필인 것을 특징으로 하는 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R3는 수소, 메틸, 하이드록실, 아미노 또는 다이메틸아미노인 것을 특징으로 하는 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R4는 수소, 메틸 또는 하이드록실인 것을 특징으로 하는 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R5, R6, R7 및 R8은 수소인 것을 특징으로 하는 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

인다졸아마이드의 산-첨가염은, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 메테인술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 염산, 인산 및 황산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약학적으로 허용가능한 산의 첨가염인 것을 특징으로 하는, 인다졸아마이드의 산-첨가염.

청구항 8

N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 9

제 8 항의 화합물의 염산염.

청구항 10

N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 11

제 10 항의 화합물의 토실레이트염.

청구항 12

N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-벤질-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 13

제 12 항의 화합물의 염산염.

청구항 14

N3-((1-(2-옥소-2-((4-((페닐메틸)옥시)페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 15

N3-((1-(2-((4-하이드록시페닐)아미노)-2-옥시에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 16

제 15 항의 화합물의 염산염.

청구항 17

N3-((1-(2-옥소-2-((4-나이트로페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 18

N3-((1-(2-옥소-2-((4-아미노페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 19

제 18 항의 화합물의 다이하이드로클로라이드염.

청구항 20

5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 21

제 20 항의 화합물의 염산염.

청구항 22

5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 23

제 22 항의 화합물의 염산염.

청구항 24

N3-((1-(2-옥소-2-((4-다이메틸아미노페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

청구항 25

제 24 항의 화합물의 다이하이드로클로라이드염.

청구항 26

N3-((1-(2-옥소-2-((2,6-다이메틸페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산-첨가염.

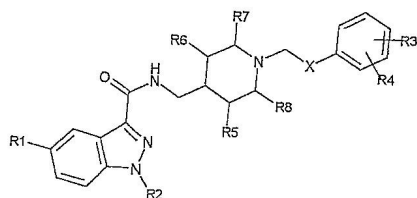
청구항 27

제 26 항의 화합물의 옥살레이트염.

청구항 28

a) 화학식 2의 아민을 화학식 3a 또는 화학식 3b의 인다졸카복실산 유도체로 축합하여 화학식 1의 인다졸아마이드를 제조하는 단계, 및

[화학식 1]



(상기 식에서

X는 NHC(O) 또는 C(O)NH 그룹이고,

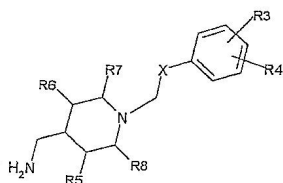
R1은 수소 또는 할로겐 원자 또는 아미노카보닐, 아세틸아미노, 설포닐메틸, 아미노설포닐메틸, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬 그룹 또는 C₁₋₃ 알콕시 그룹이고,

R2는 수소 원자 또는 선형 또는 가지형 C₁₋₆ 알킬 그룹 또는 C₆ 아릴(C₁₋₃)알킬 그룹이고,

R3 및 R4는 동일하거나 다르며, 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 나이트로, 하이드록실, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 다이(C₁₋₃)알킬아미노, 아세틸아미노 또는 O-(C₁₋₃)알킬페닐 그룹이고,

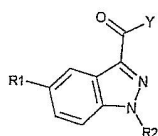
R5, R6, R7 및 R8은 동일하거나 다를 수 있고, H 또는 메틸이다.)

[화학식 2]



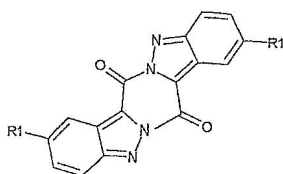
(상기 식에서 X, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8은 상기한 의미를 가진다.)

[화학식 3a]



R1 및 R2는 상기한 의미를 가지며, Y는 Cl 또는 Br 원자, 또는 OR 또는 OC(O)R 그룹이며, 여기서 R은 1 내지 6의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 가지형 사슬을 가진 알킬이다.)

[화학식 3b]



(상기 식에서 R1은 상기한 의미를 가진다.)

b) 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산으로 화학식 1의 인다졸아마이드의 산-첨가염을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 인다졸아마이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-첨가염을 제조하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

단계 a)는 희석제와 0.5시간 내지 20시간 동안 0 내지 140℃에서 화학식 2의 화합물과, Y가 염소인 화학식 3a의 화합물, 또는 화학식 3b의 화합물과 반응시켜 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

반응 온도는 15 내지 40℃인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

반응 시간은 1 내지 14 시간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제 29 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,
회석제는 비양성자성인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제 32 항에 있어서,
회석제는 비양성자성 비극성 회석제인 것을 특징으로 하는 방법.

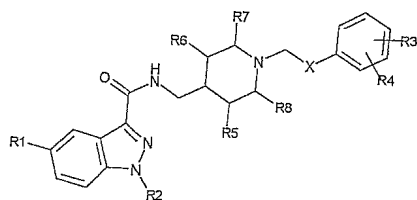
청구항 34

제 28 항에 있어서,
Y가 염소 또는 브롬인 경우, 상기 단계 a)는 유기산 또는 미네랄산 수용자(acceptor)의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 산-첨가염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 함유하는 만성 통증 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 식에서

X는 NHC(O) 또는 C(O)NH 그룹이고,

R1은 수소 또는 할로겐 원자 또는 아미노카보닐, 아세틸아미노, 설포닐메틸, 아미노설포닐메틸, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬 그룹 또는 C₁₋₃ 알콕시 그룹이고,

R2는 수소 원자 또는 선형 또는 가지형 C₁₋₆ 알킬 그룹 또는 C₆ 아릴(C₁₋₃)알킬 그룹이고,

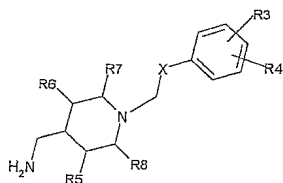
R3 및 R4는 동일하거나 다르며, 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 나이트로, 하이드록실, 선형 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 다이(C₁₋₃)알킬아미노, 아세틸아미노 또는 O-(C₁₋₃)알킬페닐 그룹이고,

R5, R6, R7 및 R8은 동일하거나 다를 수 있고, H 또는 메틸이다.).

청구항 36

화학식 2의 중간체:

[화학식 2]



(상기 식에서

X는 NHC(O) 또는 C(O)NH기이고,

R3 및 R4는 동일하거나 다르며, 수소 또는 할로젠 원자, 또는 아미노, 나이트로, 하이드록실, 설펜 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 다이(C₁₋₃)알킬아미노, 아세틸아미노 또는 O-(C₁₋₃)알킬페닐 그룹이고,

R5, R6, R7 및 R8은 동일하거나 다를 수 있고, H 또는 메틸이다.).

청구항 37

제 36 항에 있어서,

R3는 수소, 메틸, 하이드록실, 벤질옥시, 나이트로, 아미노 또는 다이메틸아미노인 것을 특징으로 하는 중간체.

청구항 38

제 36 항에 있어서,

R4는 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 중간체.

청구항 39

제 36 항에 있어서,

R5, R6, R7 및 R8은 수소인 것을 특징으로 하는 중간체.

청구항 40

제 29 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

Y가 염소인 경우, 상기 단계 a)는 유기산 또는 미네랄산 수용자(acceptor)의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 진통 작용을 가진 인다졸아마이드, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 만성 통증은 매우 만연되어 있다. 평균적으로, 성인 인구의 약 20%가 만성 통증을 겪는다. 이런 형태의 통증은 일반적으로 만성 병변 및/또는 퇴행 과정과 관련이 있다. 만성 통증으로 특징 되는 병변의 전형적인 예들은 루마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 골관절염(osteoarthritis), 섬유근통(Fibromyalgia), 신경장애(neuropathies) 등이다[Ashburn MA, Stasts PS, Management of chronic pain. Lancet 1999; 353:1865-69].

[0003] 통상적으로 사용되는 진통제는 반드시 두 종류에 속한다: 진통 작용과 항염증 작용이 결합된 비스테로이드 항염제(NSAIDs) 및 오피오이드 진통제. 이런 종류는 통증의 약리학적 치료를 위해 세계보건기구에 의해 제안된 3등급을 가진 "진통 등급"을 위한 주성분으로 구성된다[Textbook of pain. Fourth edition. P.D. Wall and R. Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999].

[0004] 만성 통증은 종종 쇠약하게 하고 일할 능력을 상실시키며 삶의 질을 떨어뜨린다. 따라서 경제적 및 사회적 충격의 면에서 중요성을 가진다. 또한, 통증 질환에 대한 적절한 치료를 받지 못한 환자들이 상당수 있다[Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002 Nov; 5 Suppl: 1062-7].

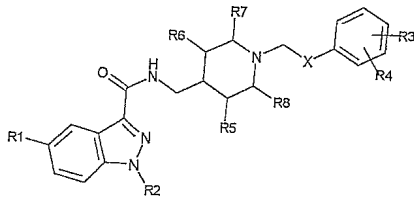
[0005] 적절한 진통제 화합물을 찾아내는데 헌신한 막대한 연구 노력은 아직 눈에 띄는 결과를 내지 못하고 있다.

[0006] 놀랍게도 인다졸아마이드의 신규 집단은 이런 특성들을 갖는 것으로 새롭게 발견되었다.

발명의 상세한 설명

[0007] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 인다졸아마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의 산-염기염들에 관한 것이다:

화학식 1



[0008]

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

상기 식에서

X는 NHC(O) 또는 C(O)NH기이고,

R1은 수소 또는 할로겐 원자 또는 아미노카보닐, 아세틸아미노, 설포닐메틸, 아미노설포닐메틸, 선행 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬 그룹 또는 C₁₋₃ 알콕시 그룹이고,

R2는 수소 원자 또는 선행 또는 가지형 C₁₋₆ 알킬 그룹 또는 C₆ 아릴(C₁₋₃)알킬 그룹이고,

R3 및 R4는 동일하거나 다르며, 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 나이트로, 하이드록실, 선행 또는 가지형 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 다이(C₁₋₃)알킬아미노, 아세틸아미노 또는 O-(C₁₋₃)알킬페닐 그룹이고,

R5, R6, R7 및 R8은 동일하거나 다를 수 있고, 수소 또는 메틸이다.

삭제

바람직하게는 R1은 수소, 메틸 및 메톡시이다.

바람직하게는 R2는 수소, 메틸 및 아이소프로필이다.

바람직하게는 R3는 수소, 메틸, 하이드록실, 아미노 및 다이메틸아미노이다.

바람직하게는 R4는 수소, 메틸 및 하이드록실이다.

바람직하게는 R5, R6, R7 및 R8은 수소이다.

화학식 1의 화합물들의 진통 작용은 쥐의 두 개의 실험 모델에 의해 증명되었다: CFA에 의해 유도된 기계적 통각 과민 및 스트렙토조토신에 의해 유도된 당뇨병 신경장애에서 기계적 통각 과민.

종래기술에서 공지된 대로, 상기 실험 모델들은 인간에서의 작용을 예측하는 것으로 고려될 수 있다.

CFA-유도 통각 과민은 염증 반응을 제어하고 통증의 인식을 방해하는 질환의 출현과 관련된 회로의 활성화에 의해 특징 되는 증후군을 나타낸다. 구체적으로, CFA의 주사는 국부 손상의 원인인 "염증성 수프(inflammatory soup)"의 배출을 말초적으로 유도할 수 있고 통증 인식의 증폭을 유지하는 생물학적 변화를 척수에서 중추적으로 유도할 수 있다. 주지된 것과 같이, 상기 모델은 인간의 염증성 통증의 치료 및 특히 통각 과민 및 이질통과 같은 질환을 제어할 위해 사용하기 위한 약물의 연구에 유효한 도구를 구성한다.

퇴행성 염증 과정과 관련된 통증의 형태로 특징 되는 인간 병변의 전형적인 예는 루마티스 관절염과 골관절염이다.

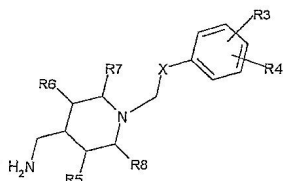
이에 대해, 스트렙토조토신에 의해 쥐들에서 유도된 당뇨병 신경장애는 운동 근육과 감각 신경의 자극 전도 속도의 부수적 감소 및 통증 인식에서 일련의 이상징후의 출현으로 특징 되는 인슐린-의존성 증후군을 나타낸다. 주지된 대로, 이 실험 모델은 인간의 신경병증성 통증의 치료용 약물 연구에 유용한 도구를 구성한다. 특히, 상기 모델은 일차 병변 또는 신경계의 기능 장애에 의한 통각 과민과 이질통과 같은 현상으로 특징 되는 신경병증성 통증의 형태의 큰 그룹의 유효한 예를 나타낸다. 이런 형태의 기능 장애와 신경병증성 통증의 존재로 특징 되는 인간 병변의 전형적인 예들은 당뇨병, 암, 면역결핍, 외상성 상해, 허혈, 다발성 경화증, 좌골 신경통, 삼차신경의 신경통 및 대상포진후 증후군이다.

두 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산과의

산-첨가염을 제조하기 위한 방법으로 다음 단계들을 포함하는 것을 특징으로 한다:

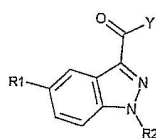
- [0027] a) 화학식 2의 아민을 화학식 3a 또는 화학식 3b의 인다졸카복실산 유도체로 축합하여 화학식 1의 인다졸아마이드를 제조하는 단계, 및

화학식 2



(상기 식에서, X, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8은 상기한 의미를 가진다.)

화학식 3a



(상기식에서 R1 및 R2는 상기한 의미를 가지며, Y는 Cl 또는 Br 원자 또는 그룹 OR 또는 OC(O)R, 여기서 R은 1 내지 6의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 가지형 사슬을 가진 알킬이다)

- [0028] 삭제

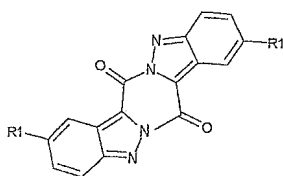
- [0029] 삭제

- [0030] 삭제

- [0031] 삭제

- [0032] 삭제

화학식 3b



- [0033]
[0034] (상기에서 R1은 상기한 의미를 가진다)

- [0035] b) 선택적으로, 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산으로 화학식 1의 인다졸아마이드의 산-첨가염을 형성하는 단계.

- [0036] 화학식 2의 아민은 적절한 할로젠화물로 아이소니페코트아마이드의 알킬화와 뒤이어 아마이드를 제 1 아민으로 환원시키거나(WO 98/07728), 벤즈알데하이드에 의한 아미노메틸파이퍼리딘의 보호(Synthetic Communications 22(16), 2357-2360, 1992), 적절한 할로젠화물에 의한 알킬화 및 보호 제거에 의한 통상적인 방법에 따라 얻을

수 있다.

- [0037] X, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8이 상기한 의미를 가지는 화학식 2의 중간체는 신규하다.
- [0038] 세 번째 양태에서, 본 발명은 X, R3, R4, R5, R6, R7 및 R8은 상기한 의미를 가지는 화학식 2의 중간체에 관한 것이다.
- [0039] 화학식 3a 및 3b의 인다졸은 통상적인 방법에 따라 얻을 수 있다. 예를 들어, Y가 염소인 화학식 3a의 화합물은 상응하는 산으로부터의 염화 티오닐로 얻을 수 있는 반면(J. Med. Chem, 1976, Vol. 19(6), pp. 778-783), Y가 OR 또는 OC(O)R인 화학식 3a의 화합물은 공지된 에스테르화 반응 또는 혼합된 무수물을 형성하기 위한 공지된 반응에 의해 얻을 수 있다(R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, pp. 965-966). 차례로, 화학식 3b의 화합물은 J.O.C. 1958, Vol. 23p. 621에 따라 얻을 수 있다.
- [0040] 본 발명의 방법의 한 실시예에서, 단계 a)는 적절한 희석제와 0.5시간 내지 20시간 동안 0 내지 140℃의 온도에서 화학식 2의 화합물과 Y가 염소인 화학식 3a의 화합물 또는 화학식 3b의 화합물과 반응시켜 수행된다.
- [0041] 바람직하게는, 반응 온도는 15 내지 40℃이다. 유익하게는, 반응 시간은 1 내지 14시간이다.
- [0042] 바람직하게는, 희석제는 비양성자성, 극성 및 비극성이다. 보다 더 바람직하게는, 희석제는 비양성자성 비극성 희석제이다. 적절한 비양성자성 비극성 희석제의 예들은 예를 들어, 톨루엔인 방향족 탄화수소이다. 적절한 비양성자성 극성 희석제의 예는 다이메틸포름아마이드와 다이클로로메테인이다.
- [0043] 화학식 3a의 화합물이 사용되는 실시예에서, Y는 Cl 또는 Br이고, 상기 단계 a)는 유기산 또는 미네랄산 수용자(acceptor)의 존재하에서 수행될 수 있다.
- [0044] 적절한 유기산 수용자의 예들은 피리딘, 트라이에틸아민 등이다. 적절한 미네랄산 수용자의 예들은 알칼리 탄화수소 및 중탄산염이다.
- [0045] 본 발명에 따라, 단계 b)에서, 약학적으로 허용가능한 유기산 또는 미네랄산을 단계 a)에서 얻은 화학식 1의 인다졸아마이드에 첨가하는 것은 상기 인다졸아마이드를 분리시키는 단계보다 선행하는 것이 바람직하다.
- [0046] 약학적으로 허용가능한 산의 전형적인 예들은 옥살산, 말레산, 메테인술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 염산, 인산, 황산이다.
- [0047] 네 번째 양태에서, 본 발명은 유효량의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 첨가염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0048] 본 발명에 따른 약학적 조성물로 유용하게 처리할 수 있는 병리학적 질환의 전형적인 예는 만성 통증이다. 통상적으로, 이 만성 통증은 만성 병변 또는 예를 들어, 류마티스 관절염, 골관절염, 섬유근통, 종양 통증, 신경병 증성 통증 등인 퇴행 과정이 원인이 된다.
- [0049] 바람직하게는, 본 발명의 약학적 조성물은 적절한 제형(dosage form)으로 제조된다.
- [0050] 적절한 제형의 예들은 구강 투여용 정제, 캡슐, 코팅된 정제, 과립, 용액 및 시럽; 국부 투여용 크림, 연고 및 의약적 패치; 직장 투여용 좌약 및 안구 투여용 주사가능하고, 에어로졸인 살균 용액이다.
- [0051] 유익하게는, 이런 제형은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 첨가염이 시간에 걸쳐 제어되게 배출되도록 제제화될 것이다. 구체적으로, 치료의 형태에 따라, 필요한 배출 시간은 매우 짧고, 정상적이거나 지연될 수 있다.
- [0052] 제형은 다른 통상적인 성분: 방부제, 안정제, 계면활성제, 버퍼, 삼투압 조절용 염, 유화제, 감미료, 착색제, 향신료 등을 함유할 수 있다.
- [0053] 또한, 특정한 치료가 필요할 때, 본 발명의 약학적 조성물은 동시 투여가 유용한 다른 약학적으로 활성인 성분을 함유할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 약학적 조성물에서, 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 산을 가진 이의 염의 양은 예를 들어, 치료될 질환의 종류, 질환의 심각성, 환자의 체중, 제형, 투여의 설정된 경로 및 일일 투여 횟수 및 화학식 1의 선택된 화합물의 효과와 같은 공지된 인자들에 따라 넓은 범위에서 변할 수 있다. 그러나, 최적의 양은 당업자에 의해 쉽고 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0055] 통상적으로, 본 발명의 약학적 조성물에서, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 염의

양은 투여량이 0.001 내지 100mg/kg/day이 될 것이다. 더욱 바람직하게는, 상기 양은 0.1 내지 10mg/kg/day일 것이다.

[0056] 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 혼합, 과립화, 압축, 용해, 살균 등을 포함하는 약학 화학자에게 주어진 기술에 따라 제조될 수 있다.

실시예

[0057] 다음 실시예들은 본 발명을 제한하지 않고 기술하는 역할을 한다.

[0058] 다음 실시예들에서, 방향족 고리에 대한 치환체들(R3 및 R4)은 굵은 글씨로 넘버링하여 나타낸다.

[0059] 실시예 1

[0060] 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딘)-N-페닐아세트아마이드 다이하이드로 클로라이드

[0061] (AF3R279)

[0062] (화합물 II: R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

[0063] a) N-헥사하이드로-4-파이리디네틸-N-페닐메틸리덴아민

[0064] 벤즈알데하이드(12.7g; 0.12mol)를 톨루엔(50ml) 속의 4-아미노메틸파이퍼리딘(13.7g; 0.12mol)에 적하하였다.

[0065] 이렇게 얻은 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후에, 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 잔여물을 톨루엔으로 두 번 흡수시켰다(2 x 50ml).

[0066] 이렇게 N-헥사하이드로-4-파이리디네틸-N-페닐메틸리덴아민(25g)을 얻었고, 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0067] b) 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딘)-N-페닐아세트아마이드

[0068] 상기 단계 a)에서 기술한 대로 제조된 생성물(26.3g; 0.13mol)을 순수 에탄올(100ml)에 용해시키고 벨리스테인 (I) Syst. No 1607, p. 243에 기술된 대로 제조된 N-2-클로로아세틸아닐린(22.4g; 0.13mol)을 함유하는 서스펜션과 순수 에탄올(250ml) 속의 무수 탄산칼륨(33g; 0.24mol)에 첨가하였다.

[0069] 이렇게 얻은 서스펜션을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각하고 여과하였다. 여과물을 감압하에서 증발시키고 이렇게 얻은 잔여물을 3N HCl(90ml)에 현탁시켰고 2시간 동안 실온에서 교반하였다.

[0070] 용액을 분별 깔때기로 옮기고 산성 수용액상을 에틸 아세트산(4 x 50ml)으로 4회 세척하였다. 이 수용액상을 6N NaOH로 pH13으로 염기화 하였고 다이클로로메테인(80ml)로 추출하였다. 유기상을 Na₂SO₄에서 건조시켰고 용액을 감압하에서 증발시켜 제거하여 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딘)-N-페닐아세트아마이드(10g)를 생산하였다.

[0071] c) 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딘)-N-페닐아세트아마이드 다이하이드로클로라이드

[0072] 상기 단계 b)에 기술된 대로 제조된 생성물(4g)을 에탄올(60ml)에 용해시키고, 염화수소 에탄올(5ml)을 첨가하고 95 ° 에탄올로 결정화하여 상응하는 다이하이드로클로라이드로 변환하였다.

[0073] 2-(4-아미노메틸)-1-파이퍼리딘)-N-페닐아세트아마이드 다이하이드로클로라이드(3.5g)를 얻었다.

[0074] m.p.: 288°C (dec.)

[0075] C₁₄H₂₁N₃O · 2HCl · H₂O에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	49.73	7.55	12.21
계산된 %	49.71	7.45	12.42

[0077] ¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.44-1.70 (m, 2H); 1.71-2.20 (m, 3H); 2.77 (s, 2H); 3.04-3.26 (m, 4H); 4.18 (s, 2H); 7.12 (t, J=7 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7 Hz, 2H); 7.66 (d, J=7 Hz, 2H); 8.33 (broad s, 3H); 10.18 (s, 1H); 11.07 (s, 1H).

[0078] 실시예 2

[0079] N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로 클로라이드(AF3R172) (화합물 I: R1=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, X=C(O)NH)

[0080] EP-A-0 975 623에 기술된 대로 제조된 1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드(17.5g; 0.079mol)를 실시예 1b)에 기술된 대로 제조한 톨루엔(300ml) 속의 생성물(19.5g; 0.079mol)의 서스펜션에 분할하여 첨가하였다.

[0081] 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 후에 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 잔여물을 1N NaOH(100ml)과 다이클로로메테인에 흡수시켰고 분별 깔때기에 옮겼다.

[0082] 유기상을 분리시키고 Na₂SO₄로 건조하였다. 그런 후에 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 이렇게 얻은 잔여물(20g)을 7/3 헥세인/에틸 아세테이트 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0083] 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염화수소 에탄올(hydrochloric ethanol)을 첨가시키고 에틸 아세테이트/순수 에탄올의 9/1 혼합물로부터 결정화하여 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켰다.

[0084] 이렇게 바람직한 생성물(12.8g)을 얻었다.

[0085] m.p.: 201-202°C(dec.)

[0086] C₂₅H₃₁N₅O₂ · HCl에 대한 원소 분석

[0087]

	C	H	N
발견된 %	63.83	6.74	14.75
계산된 %	63.89	6.86	14.90

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.55 (d, J=7 Hz, 6H); 1.50-2.10 (m, 5H); 3.00-3.70 (m, 6H); 4.16 (s, 2H); 5.08 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.11 (t, J=7 Hz, 1H); 7.20-7.50 (m, 4H); 7.66 (d, J=8 Hz, 2H); 7.79 (d, J=8 Hz, 1H); 8.18 (d, J=8 Hz, 1H); 8.37 (t, J=6 Hz, 1H); 10.03 (broad s, 1H); 11.04 (s, 1H).

[0088]

[0089] 실시예 3

[0090] N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 토실레이트(AF3R276)

[0091] (화합물 I: R1=R2=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

[0092] 실시예 1b)에 기술된 대로 제조한 다이클로로메테인(30ml) 속의 생성물의 용액(5.7g; 0.026mol)을 적하 깔때기를 통해 J.O.C. 1958, Vol. 23, p. 621에 기술된 대로 제조한 톨루엔(30ml) 속의 7H, 14H-인다졸로[2',3':4,5]파이라지노[1,2-b]인다졸-7,14-다이온(3.7g; 0.013mol)의 서스펜션에 첨가하였다.

[0093] 18시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 분별 깔때기에 옮겼다. 다이클로로메테인(30ml)을 첨가하고 유기상을 1N NaOH로 세척하였다. 유기상을 분리하였고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 그런 후에 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 이렇게 얻은 생성물을 에틸 아세트산에 용해시키고, p-톨루엔술폰산의 화학양론적 양을 첨가하고 95° 에탄올로부터 재결정화하여 상응하는 토실레이트로 변환하였다.

[0094] 이렇게 원하는 생성물(4.3g)을 얻었다.

[0095] m.p.: 215-217.5°C

[0096] C₂₂H₂₅N₅O₂ · C₇H₈O₃S · 1/2H₂O에 대한 원소 분석

[0097]

	C	H	N
발견된 %	60.71	5.92	12.24
계산된 %	60.82	5.98	12.23

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.48-1.73 (m, 2H); 1.77-2.10 (m, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.93-3.65 (m, 6H); 4.10 (s, 2H); 7.07-7.67 (m, 12H); 8.18 (d, J=8 Hz, 1H); 8.53 (t, J=6 Hz, 1H); 9.63 (broad s, 1H); 10.52 (s, 1H); 13.57 (s, 1H).

[0098]

[0099]

실시예 4

[0100]

N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-벤질-1H-인다졸-3-카복시아마이드 토실레이트 (AF3R277)

[0101]

(화합물 I: R1=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=C₆H₅CH₂, X=C(O)NH)

[0102]

a) 1-벤질-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드

[0103]

티오닐 클로라이드(5.6ml; 0.077mol)를 J. Med. Chem., 1976, Vol. 19(6), pp. 778-783에 기술된 대로 제조한 톨루엔(65ml) 속의 1-벤질-1H-인다졸-3-카복실산(6.5g; 0.026mol)의 서스펜션에 첨가하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 잔여물을 톨루엔(2 x 50ml)에 두 번 흡수시켜 추가로 정제하지 않고 사용되는 원하는 생성물을 제조하였다.

[0104]

b) N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-벤질-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드

[0105]

실시예 2에 기술된 것과 유사한 방식으로 작업하여, 실시예 4a)에 기술된 대로 제조한 생성물(8.2g; 0.030mol)을 실시예 1b)에 기술된 생성물(7.5g; 0.030mol)과 반응시켰고 반응 생성물을 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켰다.

[0106]

이렇게 원하는 생성물(4.5g)을 얻었다.

[0107]

m.p.: 196-198°C

[0108]

C₂₉H₃₁N₅O₂ · HCl · 1/2H₂O에 대한 원소 분석

[0109]

	C	H	N
발견된 %	66.19	6.28	13.24
계산된 %	66.09	6.31	13.29

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.64-2.40 (m, 5H); 3.10-3.77 (m, 6H); 4.13 (s, 2H); 5.58 (s, 1H); 7.00-7.40 (m, 13H); 7.74 (d, J=8 Hz, 1H); 8.34 (d, J=8 Hz, 1H); 10.88 (s, 1H); 11.26 (broad s, 1H).

[0110]

[0111]

실시예 5

[0112]

N3-((1-(2-옥소-2-((4-((페닐메틸)옥시)페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 (AF3R331)

[0113]

(화합물 I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=4-OCH₂C₆H₅, X=C(O)NH)

[0114]

a) N1-(4-((페닐메틸)옥시)페닐)-2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딜)에테인아마이드 하이드로클로라이드

[0115]

실시예 1b)에 기술된 것과 유사한 방식으로 작업하여, 실시예 1a)에 기술된 대로 제조한 생성물(68g; 0.34mol)을 Indian J. Appl. Chem. 1967, Vol. 30(3-4), pp. 91-95에 기술한 대로 제조한 N1-(4-((페닐메틸)옥시)페닐)-2-클로로에테인아마이드(93.7g; 0.34mol)와 반응시켰다.

[0116]

이렇게 얻은 유질 잔여물(120g)을 10/4/1 클로로포름/메탄올/수용성 암모니아 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0117]

이렇게 N1-(4-((페닐메틸)옥시)페닐)-2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딜)에테인아마이드 기제(70g)를 얻었고, 에탄올에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가하고 순수 에탄올로부터 재결정하여 상응하는 다이하이드로클로라이

드로 변환시켜 65g의 원하는 생성물을 제조하였다.

C₂₁H₂₇N₃O₂ · 2HCl에 대한 원소 분석:

	C	H	N
발견된 %	58.88	6.75	9.55
계산된 %	59.16	6.86	9.85

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.45-1.70 (m, 2H); 1.70-2.20 (m, 3H); 2.72 (s, 2H); 3.02-3.68 (m, 4H); 4.12 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 7.00 (d, J=9 Hz, 2H); 7.26-7.48 (m, 5H); 8.56 (d, J=9 Hz, 2H); 8.27 (s, 3H); 10.14 (s, 1H); 10.92 (s, 1H).

b)N3-((1-(2-옥소-2-((4-((페닐메틸)옥시)페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드

EP-A-0 975 623에 기술된 대로 제조한 1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드(31.1g; 0.14mol)를 실시예 5a)에 기술된 대로 제조한 톨루엔(500ml) 속의 N1-(4-((페닐메틸)옥시)페닐)-2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딜)에테인아마이드(49.5g; 0.14mol)의 서스펜션에 분할하여 첨가하였다.

반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반시킨 후에 여과하였다. 이렇게 얻은 고체를 2N NaOH과 다이클로로메테인에 흡수시켰다. 이 혼합물을 분별 깔대기에 옮겼다. 유기상을 분리시키고 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 이렇게 얻은 잔여물(75g)을 아이소프로판올로부터 두 번 결정화시켜 56g의 원하는 생성물을 제조하였다.

m.p.: 113-115°C

C₃₂H₃₇N₃O₃에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	71.03	7.19	12.95
계산된 %	71.22	6.91	12.98

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.24-1.44 (m, 2H); 1.54 (d, J=7 Hz, 6H); 1.48-1.78 (m, 3H); 2.10 (t, J=11 Hz, 2H); 2.87 (d, J=11 Hz, 2H); 3.05 (s, 2H); 3.24 (t, J=6 Hz, 2H); 5.07 (septet, J=7 Hz, 1H); 5.07 (s, 2H); 6.96 (d, J=9 Hz, 2H); 7.20-7.48 (m, 7H); 7.54 (d, J=9 Hz, 2H); 7.78 (d, J=9 Hz, 1H); 8.19 (d, J=8 Hz, 1H); 8.23 (t, J=6 Hz, 1H); 9.52 (s, 1H).

실시예 6

N3-((1-2-((4-하이드록시페닐)아미노)-2-옥소에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드 (AF3R278)

(화합물 I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=4-OH, X=C(O)NH)

95° 에탄올(1000ml) 속의 실시예 5에 기술된 대로 제조된 생성물의 용액(36.5g; 0.068mol)을 5시간 동안 40psi에서 10% Pd-C(3.65g) 위에서 수소 첨가하였다. 그런 후에 이 반응 혼합물을 여과시키고 여과물을 감압하에서 농축하였다.

이렇게 얻은 생성물을 순수 에탄올에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가하고 순수 에탄올로부터 재결정함으로써 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켜 20g의 원하는 생성물을 제조하였다.

m.p.: 277°C(dec.)

[0134] $C_{25}H_{31}N_5O_3 \cdot HCl$ 에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	61.76	6.76	14.44
계산된 %	61.78	6.64	14.41

[0136]

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.55 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.46-1.75 (m, 2H); 1.75-2.10 (m, 3H); 2.95-3.64 (m, 6H); 4.07 (s, 2H); 5.08 (septet, $J=7$ Hz, 1H); 6.75 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7.20-7.31 (m, 1H); 7.35-7.49 (m, 3H); 7.79 (d, $J=9$ Hz, 1H); 8.17 (dt, $J=8;1$ Hz, 1H); 8.36 (t, $J=6$ Hz, 1H); 9.37 (s, 1H); 9.89 (broad s, 1H); 10.62 (s, 1H).

[0137]

실시예 7

[0138] N3-((1-(2-옥소-2((4-나이트로페닐)아미노)에틸-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 (AF3R335)

[0139] (화합물 I: $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=i-C_3H_7$, $R_3=4-NO_2$, $X=C(O)NH$)

[0140] a) 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딜)-N-(4-나이트로페닐)아세트아마이드

[0141] 실시예 1b)에 기술한 것과 유사한 방식으로 작업하여 실시예 1a)에 기술한 대로 제조한 생성물(28g; 0.14mol)을 N1-(4-나이트로페닐)-2-클로로메테인아마이드(30g; 0.14mol)과 반응시켰다.

[0142] 이렇게 유질 잔여물(20g)을 얻었고, 10/4/1 클로로포름/메탄올/수용성 암모니아 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 15g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0143] $C_{14}H_{20}N_4O_3$ 에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	57.23	7.00	18.98
계산된 %	57.52	6.90	19.16

[0145]

1H -NMR (δ , DMSO- d_6+D_2O): 1.20-1.40 (m, 2H); 1.48-1.78 (m, 3H); 2.17 (t, $J=12$ Hz, 2H); 2.72 (d, $J=7$ Hz, 2H); 2.89 (d, $J=12$ Hz, 2H); 3.21 (s, 2H); 7.90 (d, $J=9$ Hz, 2H); 8.23 (d, $J=9$ Hz, 2H).

[0146] b) N3-((1-(2-옥소-2((4-((나이트로페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드

[0147] EP-A-0 975 623에 기술된 대로 제조한 1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드(3.1g; 0.013mol)를 실시예 7a)에 기술된 대로 제조한 톨루엔(300ml) 속의 생성물의 서스펜션에 분할하여 첨가하였다.

[0148] 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그런 후에 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 잔여물을 1N NaOH과 다이클로로메테인에 흡수시켰다. 이 혼합물을 분별 깔대기에 옮겼다. 유기상을 분리시키고 Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 이렇게 얻은 잔여물(75g)을 에틸 아세테이트로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2.8g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0149] $C_{25}H_{30}N_6O_4$ 에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	62.62	6.38	17.33
계산된 %	62.75	6.32	17.56

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.36-1.55 (m, 2H); 1.61 (d, J=7 Hz, 6H); 1.66-1.98 (m, 3H); 2.32 (td, J=12;2 Hz, 2H); 2.95 (d, J=12 Hz, 2H); 3.13 (s, 2H); 3.46 (t, J=7 Hz, 2H); 4.89 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.19 (t, J=6 Hz, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.35-7.50 (m, 2H); 7.75 (d, J=9 Hz, 2H); 8.21 (d, J=9 Hz, 2H); 8.38 (dt, J=8;1 Hz, 1H); 9.60 (s, 1H).

[0151]

[0152]

실시예 8

[0153]

5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드 (AF3R295)

[0154]

(화합물 I: R1=CH₃, R2=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

[0155]

a) 2,9-다이메틸-7H, 14H-인다졸[2', 3': 4.5]파이라지노[1,2-b]인다졸-7,14 -다이온

[0156]

티오닐 클로라이드(11ml; 0.151mol)를 J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1(5)239-241에 기술된 대로 제조한 톨루엔(130ml) 속의 5-메틸-1H-인다졸-3-카복실산(12.2g; 0.056mol)의 서스펜션에 첨가하였고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류하였다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였고 잔여물을 톨루엔에 두 번 흡수시켜 12g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0157]

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2.54 (d, J=1 Hz, 6H); 7.35 (dd, J=9;2 Hz, 2H); 7.85 (d, J=9 Hz, 2H); 8.01 (m, 1H).

[0158]

b) 5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드

[0159]

실시예 1b)에 따라 제조한 생성물(4.5g; 0.018mol)과 실시예 8a)에 따라 제조한 생성물(2.8g; 0.009mol)을 실시예 3에 기술한 것과 유사한 방식으로 반응시켰다.

[0160]

이렇게 3.8g의 5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드를 얻었고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가하고 95/5 에틸 아세테이트/에탄올 혼합물로부터 재결정함으로써 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켜, 2.7g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0161]

m.p.: 252°C (dec.)

[0162]

C₂₃H₂₇N₅O₂ · HCl에 대한 원소 분석

[0163]

	C	H	N
발견된 %	62.62	6.38	15.70
계산된 %	62.51	6.39	15.85

[0164]

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.50-1.72 (m, 2H); 1.80-2.00 (m, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.96-3.64 (m, 6H); 4.13 (s, 2H); 7.12 (t, J=7 Hz, 1H); 7.24 (dd J=9;1.5 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7 Hz, 2H); 7.50 (d, J=9 Hz, 1H); 7.62 (d, J=7 Hz, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.46 (t, J=6 Hz, 1H); 9.86 (broad s, 1H); 10.52 (s, 1H); 13.51 (s, 1H).

[0165]

실시예 9

[0166]

5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드 (AF3R299)

[0167]

(화합물 I: R1=CH₃, R2=i-C₃H₇, R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

[0168]

a) 아이소프로필 1-(1-메틸에틸)-5-메틸-1H-인다졸-3-카복실레이트

[0169]

미네랄 오일(17.1g; 0.43mol)의 60% 서스펜션을 J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1(5) 239-241에 기술된 대

로 제조한 다이메틸포름아마이드(450ml) 속의 5-메틸-1H-인다졸-3-카복실산(30g; 0.17mol)의 서스펜션에 첨가하였고, 반응 혼합물을 70℃로 가열하였다. 30분 후에, 아이소프로필 브로마이드(48ml, 0.51mol)를 첨가하였다.

[0170] 반응 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 교반하였다. 냉각한 후에, 물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 분별 깔대기에 옮겼고 다이에틸 에터로 추출하였다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 마지막으로 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다.

[0171] 이렇게 20g의 오일을 얻었고, 7/3 헥세인/에틸 아세테이트 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 12g의 원하는 생성물을 제조하였다.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.47 (d, J=6 Hz, 6H); 1.64 (d, J=7 Hz, 6H); 2.50 (d, J=1 Hz, 3H); 4.92 (septet, J=7 Hz, 1H); 5.39 (septet, J=6 Hz, 1H); 7.23 (dd, J=9;1 Hz, 1H); 7.40 (d, J=9 Hz, 1H); 7.95 (quintet, J=1 Hz, 1H).

[0172]

[0173] b) 1-(1-메틸에틸)-5-메틸-1H-인다졸-3-카복실산

[0174] 1M NaOH(42ml) 속의 실시예 9a)에 따라 제조된 생성물(8g, 0.03mol)의 서스펜션을 3시간 동안 환류시켰다. 그런 후에 물속에 첨가하였고, 2M HCl로 산성화시키고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 감압하에서 용매를 증발시킨 후에, 7g의 원하는 생성물을 얻었다.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.61 (d, J=7 Hz, 6H); 2.44 (s, 3H); 4.88 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.19 (d, J=9 Hz, 1H); 7.34 (d, J=9 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 9.32 (broad s, 1H).

[0175]

[0176] c) 1-(1-메틸에틸)-5-메틸-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드

[0177] 실시예 9a)에 따라 제조한 생성물(12.2g; 0.056mol)을 실시예 4a)에 기술된 것과 유사한 방식으로 염소화하였다.

[0178] 이렇게 13.3g의 원하는 생성물을 얻었고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0179] d) 5-메틸-N3-((1-(2-옥소-2-(페닐아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 하이드로클로라이드

[0180] 실시예 1b)에 따라 제조한 생성물(3g; 0.012mol)을 실시예 9c)에 따라 제조한 톨루엔(60ml) 속의 생성물(2.9g; 0.012mol)의 서스펜션에 첨가하였다.

[0181] 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였고 그런 후에 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 2N NaOH와 다이클로로메테인에 흡수시켰다. 이 혼합물을 분별 깔때기에 옮겼다. 유기상을 분리시키고 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 이렇게 얻은 잔여물(4g)을 97/3 클로로포름/메탄올 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가하고 순수 에탄올로부터 결정화시켜 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켜 2.3g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0182] m.p.: 241℃(dec.)

[0183] C₂₆H₃₃N₅O₂ · HCl에 대한 원소 분석

[0184]

	C	H	N
발견된 %	64.69	7.09	14.44
계산된 %	64.52	7.08	14.47

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1.59 (d, J=7 Hz, 6H); 1.78-2.25 (m, 5H); 2.47 (s, 3H); 3.06-3.27 (m, 2H); 3.41 (t, J=6 Hz, 2H); 3.56-3.77 (m, 2H); 4.01 (s, 2H); 4.83 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.06-7.39 (m, 6H); 7.76 (d, J=8 Hz, 2H); 8.12 (s, 1H); 10.91 (s, 1H); 11.79 (broad s, 1H).

[0185]

[0186] 실시예 10

[0187] N3-((1-(2-옥소-2-((4-(다이메틸아미노)페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 다이하이드로클로라이드(AF3R301)

[0188] (화합물 I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=4-N(CH₃)₂, X=C(O)NH)

[0189] a) 2-(4-아미노메틸)-1-파이퍼리딜)-N-(4-다이메틸아미노)페닐)-아세트아마이드

[0190] 실시예 1b)에 기술된 것과 유사한 방식으로 실시예 1a)에 따라 제조한 생성물(25g; 0.12mol)을 N1-(4-(다이메틸아미노)페닐)-2-클로로에테인아마이드(25.5g; 0.12mol)과 반응시켰다.

[0191] 36g의 유질 잔여물을 얻었고, 10/4/1 클로로포름/메탄올/수용성 암모니아 혼합물로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 25g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0192] C₁₆H₂₆N₄O에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	66.53	9.30	18.97
계산된 %	66.17	9.02	19.29

[0194] ¹H-NMR (δ, DMSO-d₆+D₂O): 1.18-1.50 (m, 2H); 1.55-1.78 (m, 3H); 2.15-2.35 (m, 2H); 2.80-3.10 (m, 10H); 3.34 (s, 2H); 6.67 (d, J=9 Hz, 2H); 7.39 (d, J=9 Hz, 2H).

[0195] b) N3-((1-(2-옥소-2-((4-다이메틸아미노)페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 다이하이드로클로라이드

[0196] 실시예 2에서 기술된 것과 유사한 방식으로 작업하여, 실시예 10a)에 따라 제조한 생성물(6.4g; 0.022mol)을 1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드(4.9g; 0.022mol)과 반응시켰고 반응 생성물을 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켰다.

[0197] 이렇게 4.2g의 원하는 생성물을 얻었다.

[0198] m.p.: 203°C (dec.)

[0199] C₂₆H₃₆N₆O₂ · 2HCl · H₂O에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	57.18	7.17	14.68
계산된 %	57.14	7.10	14.81

[0201] ¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1.61 (d, J=7 Hz, 6H); 1.78-2.30 (m, 5H); 3.16 (s, 6H); 3.00-3.90 (m, 6H); 4.31 (s, 2H); 4.90 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.25 (t, J=8 Hz, 1H); 7.35-7.46 (m, 2H); 7.49 (d, J=9 Hz, 1H); 7.70 (d, J=9 Hz, 2H); 7.86 (d, J=9 Hz, 2H); 8.30 (d, J=8 Hz, 1H); 10.65 (broad s, 2H); 11.55 (s, 1H).

[0202] 실시예 11

[0203] N3-((1-(2-옥소-2-((2,6-다이메틸페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딜)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 옥살레이트 (AF3R305)

[0204] (화합물 I: R1=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C₃H₇, R3=2-CH₃, R4=6-CH₃, X=C(O)NH)

[0205] a) 2-(4-(아미노메틸)-1-파이퍼리딜)-N-(2,6-다이메틸페닐)아세트아마이드 다이하이드로클로라이드

[0206] 실시예 1b)에 기술된 것과 유사한 방식으로 실시예 1a)에 따라 제조한 생성물(32g; 0.16mol)을 N1-(2,6-다이메틸페닐)-2-클로로에테인아마이드(31.6g; 0.16mol)와 반응시켰다.

[0207] 이렇게 54g의 잔여물을 얻었고, 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 45g의 원하는 생성물을 제조하였고, 에틸 아

세테이트에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가시키고 95° 에탄올로부터 재결정하여 상응하는 하이드로클로라이드로 변환시켜 40g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0208] $C_{16}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$ 에 대한 원소 분석

[0209]

	C	H	N
발견된 %	55.12	7.77	20.22
계산된 %	55.17	7.81	20.36

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.43-1.71 (m, 2H); 1.73-2.06 (m, 3H); 2.18 (s, 6H); 2.71 (s, 2H); 3.05-3.66 (m, 4H); 4.25 (s, 2H); 7.10 (s, 3H); 8.35 (broad s, 3H); 10.19 (broad s, 1H); 10.33 (s, 1H).

[0210]

[0211] b) N3-((1-(2-옥소-2-((2,6-다이메틸페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 옥살레이트

[0212] EP-A-0 975 623에 기술된 대로 제조한 1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복실 클로라이드(11.3g; 0.051mol)을 실시예 11a)에 기술한 대로 제조한 톨루엔(200ml) 속의 기체인 생성물의 서스펜션에 적하하였다.

[0213] 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였고 그런 후에 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔여물을 1N NaOH와 다이클로로메테인에 흡수시켰다. 이 혼합물을 분별 깔때기에 옮겼다. 유기상을 분리시키고 Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 이렇게 얻은 잔여물(20g)을 에틸아세테이트로 용출하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 옥살산의 화학양론적 양을 첨가하고 95° 에탄올로부터 결정화시켜 상응하는 옥살산으로 변환시켜 7.8g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0214] m.p.: 214°C(dec.)

[0215] $C_{27}H_{35}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$ 에 대한 원소 분석

[0216]

	C	H	N
발견된 %	63.09	6.80	12.73
계산된 %	63.14	6.76	12.70

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.54 (d, J=7 Hz, 6H); 1.42-1.64 (m, 2H); 1.72-1.92 (m, 3H); 2.15 (s, 6H); 2.78 (t, J=12 Hz, 2H); 3.17-3.40 (m, 4H); 3.81 (s, 2H); 5.08 (septet, J=7 Hz, 1H); 6.20 (broad s, 2H); 7.09 (s, 3H);

[0217]

7.20-7.30 (m, 1H); 7.38-7.48 (m, 1H); 7.79 (d, J=9 Hz, 1H); 8.17 (d, J=8 Hz, 1H); 8.31 (t, J=6 Hz, 1H); 9.68 (s, 1H).

[0218]

[0219] 실시예 12

[0220] N3-((1-(2-옥소-2-((4-아미노페닐)아미노)에틸)-4-파이퍼리딘)메틸)-1-(1-메틸에틸)-1H-인다졸-3-카복시아마이드 다이하이드로클로라이드 (AF3R292)

[0221] (화합물 I: $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$, $R_2=i-C_3H_7$, $R_3=4-NH_2$, $X=C(O)NH$)

[0222] 순수 에탄올(50ml) 속의 실시예 7b)에 따라 제조한 생성물의 용액(1.4g; 0.003mol)을 3시간 동안 40psi에서 10% Pd-C(90mg) 위에서 수소화하였다. 그런 후에 혼합물을 여과하고 여과물을 감압하에서 농축하였다. 이렇게 얻어진 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염화수소 에탄올을 첨가하고 95/5 에틸 아세테이트/에탄올 혼합물로부터 결정화시켜 상응하는 다이하이드로클로라이드로 변환시켜, 0.7g의 원하는 생성물을 제조하였다.

[0223] m.p.: 252°C(dec.)

[0224] $C_{25}H_{32}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 에 대한 원소 분석

	C	H	N
발견된 %	55.70	6.52	15.44
계산된 %	55.66	6.73	15.58

[0226]

1H -NMR (δ , DMSO- d_6): 1.55 (d, J=7 Hz, 6H); 1.40-2.09 (m, 5H); 2.96-3.71 (m, 6H); 4.16 (s, 2H); 5.00 (septet, J=7 Hz, 1H); 7.20-7.38 (m, 3H); 7.30-7.48 (m, 1H); 7.70 (d, J=9 Hz, 2H); 7.79 (d, J=9 Hz, 2H); 8.17 (d, J=8 Hz, 1H); 8.37 (t, J=6 Hz, 1H); 10.03 (broad s, 4H); 11.17 (s, 1H).

[0227]

검사

[0228]

1. 쥐에서의 CFA-유도 기계적 통각 과민

[0229]

도착시 150-200g이 나가는 수컷 CD 쥐들을 사용하였다.

[0230]

진통 측정계를 사용하여, 150 내지 180 범위로 기계적 통증 유발 자극에 대한 반응 역치를 가진 쥐들을 선택하였다. 쥐의 왼쪽 뒷발의 배면 지역에 압력을 점진적으로 증가시킴으로써, 장치가 동물이 발을 으미는 순간에 대응하여 통증 반응을 그래프로 표시하여 기록하는 것을 가능하게 한다[Randall LO and Selitto JJ. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-419].

[0231]

통각 과민은 150 μ l의 "완전 프로인드 면역반응 항진제"(Complete Freund's Adjuvant(CFA))을 동물의 왼쪽 뒷발의 표면에 한쪽 주사하여 유도하였다[Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. J Neurophysiol. 1999; 82(5):2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32:77-88].

[0232]

검사 화합물들을 CFA 주사 23시간 후에 검사를 수행함으로써 검사하였다(복용량: 10^{-5} mol/kg).

[0233]

치료 1시간 후, 대조 동물들에서 측정한 통증 역치를 검사 생성물로 치료한 동물들에서 측정한 통증 역치와 비교하였다. 대조 동물들을 검사 생성물들을 투여하는데 사용된 동일한 부형제(물)로 치료하였다. 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

[0234]

CFA에 대한 효과

치료	쥐의 수	치료 1시간 후 통증 역치(g)
부형제	12	120 \pm 6.1
AF3R172	12	175 \pm 10.2
AF3R278	12	164 \pm 10.2
AF3R301	12	151 \pm 10.7
AF3R276	12	185 \pm 15.9
AF3R277	12	170 \pm 10.7
AF3F295	12	202 \pm 17.0
AF3R299	12	167 \pm 8.5
AF3R305	12	174 \pm 8.4
AF3R292	12	154 \pm 11.5
AF3R331	12	156 \pm 8.7
AF3R335	12	168 \pm 6.8

[0235]

동일한 중량/나이의 정상 동물들의 통증 역치 = 155 \pm 2.1g

[0236]

2. 스트렙토조토신-유도 당뇨병을 가진 쥐들에서의 기계적 통각 과민

- [0237] 도착시 240-300g이 나가는 수컷 CD 쥐들을 사용하였다.
- [0238] 당뇨병 징후군은 살균 생리학적 용액에 용해시킨 80mg/kg의 스트렙토조토신의 1회 복강내 주사로 유도하였다 [Courteix C, Eshchali A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53:81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim DJ, Campbell JE, Arneric SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801:158-63].
- [0239] 스트렙토조토신의 주사 후 적어도 3주 후, 글리세미아 $\geq 300\text{mg/dl}$ 의 양을 가지며 기계적 통증 자극 $\leq 120\text{g}$ 에 대한 반응 역치를 가진 쥐들을 선택하였다. 글리세미아 양을 글루코스 옥사다아제로 침지시킨 반응성 스트립을 사용하는 반사계(reflectometer)를 사용하여 측정하였다. 통증 역치는 진통 측정계를 사용하여 측정하였다. 쥐의 왼쪽 뒷발의 뒷부위에 점진적으로 압력을 가함으로써, 쥐의 왼쪽 뒷발의 배면 지역에 압력을 점진적으로 증가시킴으로써, 장치가 동물이 발을 오므리는 순간에 대응하여 통증 반응을 그래프로 표시하여 기록하는 것을 가능하게 한다.
- [0240] 치료 2시간 후, 대조 동물에서 측정된 통증 역치를 검사 생성물(복용량: 10^{-5}mol/kg)로 처리한 동물에서 측정된 것과 비교하였다.
- [0241] 대조 동물을 검사 생성물에 투여하는데 사용된 동일한 부형제(물)로 처리하였다. 결과를 표2에 나타내었다.

표 2

- [0242] 당뇨병 통각 과민에 대한 효과

치료	쥐의 수	치료 2시간 후 통증 역치(g)
부형제	8	114 ± 2.7
AF3R172	8	186 ± 13.0
AF3R278	8	240 ± 16.5
AF3R301	8	201 ± 13.8
AF3R276	8	210 ± 10.9
AF3R277	8	188 ± 11.0
AF3R295	8	212 ± 14.6
AF3R299	8	200 ± 10.7
AF3R305	8	189 ± 9.2
AF3R292	8	202 ± 8.7
AF3R331	8	192 ± 11.5
AF3R335	8	180 ± 13.0

- [0243] 동일한 중량/나이의 정상 동물의 통증 역치 = $240 \pm 8.7\text{g}$

산업상 이용 가능성

- [0244] 본 발명의 내용 중에 있음