

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0093260 (43) 공개일자 2014년07월25일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 403/12</i> (2006.01) <i>C07D 417/12</i> (2006.01) <i>C07D 231/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7015423 (22) 출원일자(국제) 2012년11월08일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년06월05일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/072142 (87) 국제공개번호 WO 2013/068463 국제공개일자 2013년05월16일 (30) 우선권주장 11008916.6 2011년11월09일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6 (72) 발명자 프랑크-폴터 로베르트 독일 52070 아헨 루이젠슈트라쎄 28 크리스토프 토마스 독일 52080 아헨 쉴더슈트라쎄 42 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

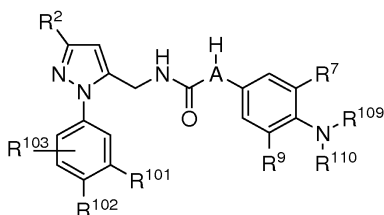
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 바닐로이드 수용체 리간드로서의 N-사이클릭 그룹으로 치환된 페닐 모이어티를 갖는 치환된 피라졸릴계 카복스아미드 및 우레아 유도체들

(57) 요약

본 발명은 화학식 S의 바닐로이드 수용체 리간드로서의 N-사이클릭 그룹으로 치환된 페닐 모이어티를 갖는 치환된 피라졸릴계 카복스아미드 및 우레아 유도체들, 화학식 S의 화합물들을 함유하는 약제학적 조성물들, 및 또한 통증 및 추가 질환 및/또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 화합물들에 관한 것이다.

화학식 S



(72) 발명자

다만 닐스

독일 50939 쾰른 룩셈부르거 슈트라쎄 249

레쉬 베른하르트

독일 52076 아헨 코르넬리우스슈트라쎄 59

바렌베르크 그레고르

독일 52156 몬샤우-콘첸 아우프 아데리히 38

자운더스 데렉 온

독일 52072 아헨 퍼르슈터슈트라쎄 19

슈톡하우젠 하넬로레

독일 52393 휘르트겐발트 비트샤이터 슈트라쎄 6

김 용수

대한민국 경상남도 양산시 하신기2길 25-1 (북부동)

김 명섭

대한민국 강원도 영월군 북면 삼방산길 485-1

이 지우

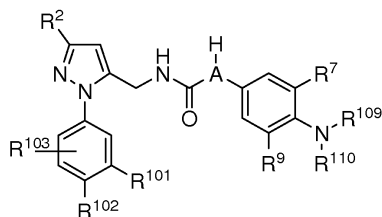
대한민국 서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동) 서울대학교 약학대학 20동 402호 디지털바이오테크 캠퍼니 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

임의로 단일 입체이성체 형태 또는 입체이성체들의 혼합물 형태, 유리 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 형태인 화학식 S의 치환된 화합물.

화학식 S



상기 화학식 S에서,

R^{101} , R^{102} 및 R^{103} 은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , $CH_2CH_2-OCH_3$, $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , OH, NH_2 , C_{1-4} 알킬, $O-C_{1-4}$ 알킬, $NH-C_{1-4}$ 알킬, 및 $N(C_{1-4} \text{ 알킬})_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-4} 알킬은 각각의 경우 치환되지 않고,

R^2 는 CF_3 , 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬 또는 치환되지 않은 C_{3-6} 사이클로알킬을 나타내고,

R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , C_{1-4} 알킬, 및 $O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-4} 알킬은 각각의 경우 치환되지 않고,

A는 N, CH 또는 $C(CH_3)$ 이고,

R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 CF_3 , 3급-부틸 또는 사이클로프로필을 나타내는 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^{101} , R^{102} 및 R^{103} 이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{101} , R^{102} 및 R^{103} 중 적어도 하나가 H가 아님을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^9 가 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , CH_3 ,

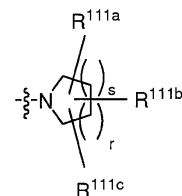
CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{O}-\text{CH}_3$, 및 $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^9 중 적어도 하나가 H가 아님을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,



R^{109} 및 R^{110} 이, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조(part structure) (SS1) (SS1) 을 형성하고,

여기서, r 은 0, 1, 2 또는 3이고,

s 는 0, 1, 2 또는 3이고,

R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 및 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 2개는 함께 =O이고, R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 나머지 잔기는 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 또는 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 를 나타내거나;

A가 N인 경우,

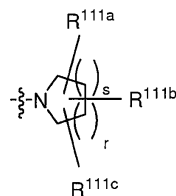
R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴의 적어도 하나의 환 원은 S, S(=O), S(=O)₂, N, NH 및 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 및 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되거나;

A가 CH 또는 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 인 경우,

R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴의 적어도 하나의 환 원은 O, S, N, NH 및 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 및 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되는 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,



R^{109} 및 R^{110} 이, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조 (SS1) (SS1) 을 형성하고,

여기서, r 은 0, 1 또는 2이고,

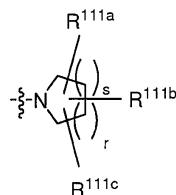
s 는 0, 1 또는 2이고,

R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 2개는 함께 =O이고, R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 나머지 잔기는 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 또는 $N(CH_3)_2$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는, 화합물

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,



R^{109} 및 R^{110} 이, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조 (SS1) (SS1) 을 형성하고,

여기서, r 은 0, 1 또는 2이고,

s 는 0 또는 1이고,

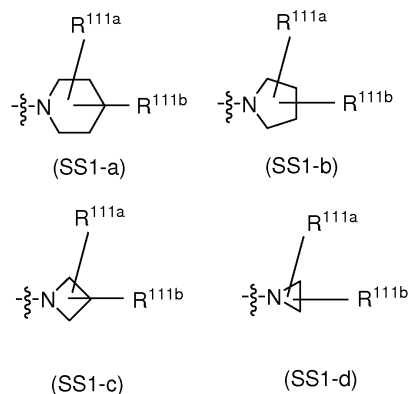
R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 2개는 함께 =O이고, R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 나머지 잔기는 H, F, Cl, CH_2OH , CH_2CH_2OH , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 또는 $N(CH_3)_2$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{109} 및 R^{110} 이, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



여기서, R^{111a} 및 R^{111b} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

R^{111a} 및 R^{111b} 는 함께 =O인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A가 N 또는 $C(CH_3)$ 인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

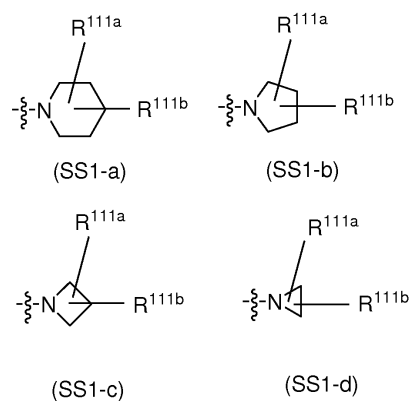
R^{101} , R^{102} 및 R^{103} 이 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^2 가 CF_3 , 3급-부틸 또는 사이클로프로필을 나타내고,

R^7 및 R^9 가 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A가 N, CH 또는 $C(CH_3)$ 이고,

R^{109} 및 R^{110} 이, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



여기서, R^{111a} 는 H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

R^{11b}는 H인 것을 특징으로 하는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 임의로 단일 입체이성체 형태 또는 입체이성체들의 혼합물 형태, 유리 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 형태인 화합물:

- C1 N-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- C2 N-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- C3 N-[[2-(3,4-디플루오로-페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- C4 1-[[2-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-(3-플루오로-4-피롤리딘-1-일-페닐)-우레아;
- C5 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-우레아;
- C6 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- C7 1-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- C8 1-[[5-3급-부틸-2-(3-플루오로페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- C9 1-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-3-[[2-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-우레아;
- C10 1-[[2-(3,4-디플루오로-페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- C11 1-[[5-3급-부틸-2-(3,4-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- C12 1-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-3-[[2-(m-톨릴)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-우레아; 및
- C13 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 치환된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 통각과민; 이질통; 작열통; 편두통; 우울증; 신경병; 축삭 손상; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 간질; 바람직하게는 천식, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호흡기 질환; 기침; 요실금; 과민성 방광(OAB); 위장관의 장애 및/또는 손상; 십이지장 궤양; 위 궤양; 과민성 장 증후군; 뇌졸중; 눈 자극; 피부 자극; 신경성 피부 질환; 알레르기성 피부 질환; 건선; 백반; 단순 포진; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방

광, 피부 또는 코 점막의 염증; 설사; 가려움증; 골다공증; 관절염; 골관절염; 류머티스성 질환; 바람직하게는 과식증, 악액질, 거식증 및 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섭식 장애; 약제(medication) 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 및/또는 장애의 치료 및/또는 예방; 이뇨; 나트륨 배설 향진 억제; 심혈관계의 자극; 각성의 증가; 상처 및/또는 화상의 치료; 손상된 신경의 치료; 성욕 증가; 운동 활성의 조절; 불안 완화; 국소 마취 및/또는 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 작용제(이것은 바람직하게는 캅사이신, 레시니페라톡신, 올바닐, 아르바닐, SDZ-249665, SDZ-249482, 누바닐 및 캅사바닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 투여에 의해 촉발되는 원치않는 부작용들(이것은 바람직하게는 고열, 고혈압 및 기관지 수축으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 억제를 위한, 치환된 화합물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 바닐로이드 수용체 리간드로서의 N-사이클릭 그룹으로 치환된 페닐 모이어티(moiety)를 갖는 치환된 피라졸릴계 카복사아미드 및 우레아 유도체들, 상기 화합물들을 함유하는 약제학적 조성물들, 및 또한 통증 및 추가 질환 및/또는 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 화합물들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통증, 특히 신경병증성 통증의 치료는 의학 분야에서 매우 중요하다. 효과적인 통증 요법들이 전세계적으로 요구되고 있다. 만성 및 비-만성 통증 상태의 환자-중심적 및 표적-지향적 치료(이것은 환자 통증의 성공적이고 만족스러운 치료를 의미하는 것으로 이해된다)를 위한 처치의 절박한 필요성은 바르는 진통제 분야 또는 통각에 관한 기초 조사에서 최근에 나타나고 있는 다수의 과학적 연구들에서도 보고된다.

[0003] 종종 캅사이신 수용체라고도 불리우는 아형 1 바닐로이드 수용체(VR1/TRPV1)는 통증, 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증 및 내장성 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증의 치료를 위한 적합한 출발점이다. 이 수용체는 여러 가지 중에서도 특히 캅사이신과 같은 바닐로이드, 열 및 양성자에 의해 자극되며, 통증 발생에서 중요한 역할을 한다. 또한, 이것은 다수의 추가의 생리학적 및 병리생리학적 과정을 위해 중요하며, 다수의 추가 장애들, 예를 들면, 편두통, 우울증, 신경퇴행성 질환, 인지 장애, 불안 상태, 간질, 기침, 설사, 가려움증, 염증, 심혈관계 장애, 섭식 장애, 약제(medication) 의존, 약제 오용 및 요실금의 요법을 위한 적합한 표적이다.

[0004] 아형 1 바닐로이드 수용체(VR1/TRPV1)에 대한 친화도를 갖는 화합물들은, 예를 들면 WO 제2010/127855-A2호 및 WO 제2010/127856-A2호로부터 공지되어 있다.

[0005] 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 자체에 대한 친화도에 관해서 뿐 아니라, 필적할 만하거나 더 양호한 특성들을 갖는 추가의 화합물들이 요구된다(효력(potency), 효능(efficacy)).

[0006] 이와 같이, 상기 화합물들의 대사 안정성, 수송 매질에서의 용해도 또는 투과성을 개선시키는 것이 유리할 수 있다. 이들 인자들은 경구 생체이용률에 대한 유익한 효과를 가질 수 있거나, PK/PD(약동학적/약력학적) 프로파일을 변경시킬 수 있으며; 이로 인해, 예를 들면 더 유익한 유효성 기간이 유도될 수 있다.

[0007] 약제학적 조성물들의 소화 및 배출에 연관된 수송 분자들과의 약한 또는 존재하지 않는 상호작용도 약제학적 조성물들의 개선된 생체이용률 및 최대한으로 잡아도(at most) 낮은 상호작용의 지표로서 간주된다. 또한, 약제학적 조성물들의 분해 및 배출에 연관된 효소들과의 상호작용도 가능한 한 낮아야 하며, 이처럼 시험 결과들도 약제학적 조성물들의 상호작용이 최대 낮거나 전혀 없을 것으로 예상된다는 것을 시사한다.

발명의 내용

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 신규 화합물들, 바람직하게는 선행 기술의 화합물들에 비해 이점들을 갖는 신규 화합물들을 제공하는 것이다. 당해 화합물들은 특히 약제학적 조성물들, 바람직하게는 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체)에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물들에서의 약리학적 활성 성분으로서 적합할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 상기 목적은 본 명세서에 기술된 주제에 의해 달성된다.
- [0010] 놀랍게도, 아래에 기재된 바와 같은 화학식 S의 치환된 화합물들은 아형 1 바닐로이드 수용체(VR1/TRPV1 수용체)에 대한 우수한 친화도를 나타내고, 따라서 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1)에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다는 것이 밝혀졌다.
- [0011] VR1-수용체에 대한 이들의 활성 이외에도, 하나 이상의 추가의 이로인 특성들, 예를 들면, 적합한 효력, 적합한 효능, 체온 및/또는 열 통증 역치 증가 없음; 완충액 시스템, 예를 들면 인산 염 완충액 시스템과 같은, 수성 매질, 특히 생리학적으로 허용되는 pH 값의 수성 매질과 같은 생물학적 관련 매질에서의 적절한 용해도; 적합한 대사 안정성 및 다양성(예를 들면, 사이토크롬 P450(CYP) 효소들과 같은 간 효소들의 산화력(oxidative capability)에 대한 충분한 안정성 및 이들 효소들을 통한 대사 제거에 관한 충분한 다양성) 등을 나타내는, 아래에 기재된 바와 같은 화학식 S의 치환된 화합물들이 특히 적합하다.
- [0012] 따라서, 본 발명은, 임의로 단일 입체이성체 형태 또는 입체이성체들의 혼합물 형태, 유리 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 생리학적으로 허용되는 용매화물 형태인 화학식 S의 치환된 화합물에 관한 것이다.
- [0013] [화학식 S]
-
- [0014]
- [0015] 상기 화학식 S에서,
- [0016] R^{101} , R^{102} 및 R^{103} 은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $OCFH_2$, OCF_2H , OCF_3 , OH, NH_2 , C_{1-4} 알킬, $O-C_{1-4}$ 알킬, $NH-C_{1-4}$ 알킬, 및 $N(C_{1-4} 알킬)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-4} 알킬은 각각의 경우 치환되지 않고,
- [0017] R^2 는 CF_3 , 치환되지 않은 C_{1-4} 알킬 또는 치환되지 않은 C_{3-6} 사이클로알킬이고,
- [0018] R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, OH, OCF_3 , C_{1-4} 알킬, 및 $O-C_{1-4}$ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서, 상기 C_{1-4} 알킬은 각각의 경우 치환되지 않고,
- [0019] A는 N, CH 또는 $C(CH_3)$ 이고,
- [0020] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다.
- [0021] 상세한 설명
- [0022] 용어 "단일 입체이성체"는 바람직하게는, 본 발명의 의미에서, 개별 에난티오머 또는 부분입체이성체를 의미한다. 용어 "입체이성체들의 혼합물"은, 본 발명의 의미에서, 라세미체 및 임의의 혼합비의 에난티오머들 및/또는 부분입체이성체들의 혼합물들을 의미한다.
- [0023] 용어 "생리학적으로 허용되는 염"은 바람직하게는, 본 발명의 의미에서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 염을 포함한다.

- [0024] 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 산과의 생리학적으로 허용되는 염은 바람직하게는, 본 발명의 의미에서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과, (특히, 사람 및/또는 다른 포유동물에 사용될 때) 생리학적으로 허용되는 적어도 하나의 무기 산 또는 유기 산과의 염을 나타낸다. 생리학적으로 허용되는 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 카본산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 시트르산, 글루탐산, 사카르산, 모노메틸세박산, 5-옥소프롤린, 헥산-1-설폰산, 니코틴산, 2, 3 또는 4-아미노벤조산, 2,4,6-트리메틸벤조산, α-리포산, 아세틸 글리신, 히푸르산, 인산, 아스파르트산이다. 시트르산 및 염산이 특히 바람직하다. 따라서, 하이드로클로라이드 염 및 시트르산 염이 특히 바람직한 염이다.
- [0025] 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 염기와 생리학적으로 허용되는 염은 바람직하게는, 본 발명의 의미에서, 음이온으로서의 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물과, (특히, 사람 및/또는 다른 포유동물에 사용될 때) 생리학적으로 허용되는 적어도 하나의 바람직하게는 무기 양이온과의 염을 나타낸다. 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염, 특히 (일)나트륨염 또는 (이)나트륨염, (일)칼륨염 또는 (이)칼륨염, 마그네슘염 또는 칼슘염, 뿐만 아니라 암모늄 염 $[\text{NH}_4\text{R}_{4-x}]^+$ (여기서, x는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R은 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-4} 잔기를 나타낸다)이 특히 바람직하다.
- [0026] 용어 "알킬" 및 " C_{1-4} 알킬"은 바람직하게는, 본 발명의 의미에서, 각각 분지되거나 분지되지 않을 수 있고, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환, 예를 들어, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있으며, 각각 1개 내지 4개의 탄소 원자, 즉, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 비환식(acyclic) 포화 지방족 탄화수소 잔기, 즉, C_{1-4} 지방족 잔기, 즉, C_{1-4} 알카닐을 포함한다. 바람직한 C_{1-4} 알카닐 잔기는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0027] 용어 "알킬" 및 " C_{1-4} 알킬"과 관련하여, 용어 "일치환된" 또는 "다치환된", 예를 들어, 이치환된 또는 삼치환된 이란, 본 발명의 의미에서, 상응하는 잔기들 또는 그룹들에 관해, 하나 이상의 수소 원자가 적어도 하나의 치환체에 의해 서로 각각 독립적으로 단일 치환 또는 다중 치환, 예를 들어, 이치환 또는 삼치환된 것을 의미한다. 다치환된 잔기들 및 그룹들, 예를 들어, 이치환된 또는 삼치환된 잔기들 및 그룹들에 관해, 용어 "다치환된", 예를 들어, 이치환된 또는 삼치환된 것은 상이하거나 동일한 원자 위치에서의 이들 잔기들 및 그룹들의 다치환을 포함하는데, 예를 들면, CF_3 , CH_2CF_3 의 경우에서와 같이 동일한 탄소 원자 위치에서의 삼치환, 또는 $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$ 의 경우에서와 같이 다양한 지점들에서의 삼치환을 포함한다. 다중 치환은 동일하거나 상이한 치환체들을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0028] 용어 "사이클로알킬" 및 " C_{3-6} 사이클로알킬"은 바람직하게는, 본 발명의 목적상, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 사이클릭 지방족(지환족) 탄화수소, 즉, C_{3-6} -지환족 잔기를 의미하고, 여기서, 상기 탄화수소는 포화되고, 치환되지 않을 수 있거나, 일치환 또는 다치환, 예를 들면, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다. 사이클로알킬은 사이클로알킬 잔기의 임의의 목적하는 가능한 환 구성원을 통해 각각의 상위 일반 구조에 결합될 수 있다. 바람직하게는, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 사이클로프로필 및 사이클로부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특히 바람직한 사이클로알킬은 사이클로프로필이다.
- [0029] 용어 "헤테로사이클릴", "3 내지 10원 헤테로사이클릴" 및 "3 내지 6원 헤테로사이클릴"은 바람직하게는 본 발명의 의미에서, 각각, 3 내지 6개, 즉, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 환 원자를 갖는 지방족 포화 헤테로사이클로알킬, 즉, 3 내지 6원 헤테로사이클릴, 또는, 3 내지 10개, 즉, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 환 원자를 갖는 지방족 포화 헤테로사이클로알킬, 즉, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 포함하고, 여기서, 적어도 하나의, 적합한 경우, 또한 2개 또는 3개의 탄소원자는, O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, N, NH 및 $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 각각 서로 독립적으로 선택된 헤테로원자 또는 헤테로원자 그룹으로 대체되고, 여기서, 상기 환 원은 치환되지 않을 수 있거나, 일치환 또는 다치환, 예를 들면, 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있다. 따라서, 헤테로사이클릴은 헤테로지환족 잔기이다. 본 발명에 따른 헤테로사이클릴은 라디칼 R^{109} 및 R^{110} 으로부터, 이들을 연결하는 질소원자와 함께 형성되고, 즉, 적어도 하나의 N을 환 원으로서 포함한다. 아제티디닐, 아지리디닐, 디티올라닐, 디하이드로피롤릴, 디하이드로피리디닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 4-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로피롤릴, 테

트라하이드로피리디닐, 티아졸리디닐 및 티오모르폴리닐을 포함하는 그룹으로부터의 헤테로사이클릴 잔기가 바람직하다.

[0030] 용어 "사이클로알킬", "C₃₋₆ 사이클로알킬", "헤테로사이클릴", "3 내지 10원 헤테로사이클릴", 및 "3 내지 6원 헤테로사이클릴"과 관련하여, 용어 "일치환된" 또는 "다치환된", 예를 들면, 이치환된 또는 삼치환된은, 본 발명의 의미에서, 각각 서로 독립적으로 하나 이상의 수소 원자가 적어도 하나의 치환체에 의해 단일 치환 또는 다중 치환, 예를 들면, 이치환 또는 삼치환됨을 의미한다. 다치환된 잔기들 및 그룹들, 예를 들면, 이치환 또는 삼치환된 잔기들 및 그룹들에 대하여, 용어 "다치환된", 예를 들면, 이치환 또는 삼치환된은 상이한 원자 또는 동일한 원자 위치에서의 이들 잔기들 및 그룹들의 다치환을 의미하는데, 예를 들면, 1,1-디플루오로사이클로헥실의 경우, 동일한 탄소원자 상에 이치환되고, 또는 1-클로로-3-플루오로사이클로헥실의 경우, 다양한 지점에서 이치환된다. 다중 치환은 동일한 치환체를 사용하여 또는 상이한 치환체를 사용하여 수행될 수 있다.

[0031] 본 발명의 범위 내에서, 화학식에서 사용된 기호  는 상응하는 잔기의 각각의 상위 일반 구조에 대한 링크(link)를 나타낸다.

[0032] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태에서,

[0033] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0034] 바람직하게는,

[0035] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0036] 보다 바람직하게는,

[0037] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OCH₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0038] 더욱 보다 바람직하게는,

[0039] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, 및 O-CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0040] 또한 보다 바람직하게는,

[0041] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF₃, OCF₃, CH₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0042] 특히,

[0043] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0044] 더욱 보다 특히 바람직하게는,

[0045] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0046] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태에서, R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³ 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0047] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서, R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³ 중 1개 또는 2개는, 바람직하게는 R¹⁰² 및/또는 R¹⁰³은 H이다.

[0048] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서, R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³ 중 1개는 H를 나타내고, 바람직하게는, R¹⁰³은 H를 나타낸다.

- [0049] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서,
- [0050] R^{101} 및 R^{102} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0051] R^{103} 은 H를 나타낸다.
- [0052] 바람직하게는,
- [0053] R^{101} 및 R^{102} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CH_3 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 특히 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0054] R^{103} 은 H를 나타낸다.
- [0055] 본 발명에 따른 화합물의 또한 또다른 바람직한 양태에서,
- [0056] R^{101} 은 F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0057] R^{102} 및 R^{103} 둘 다는 H를 나타낸다.
- [0058] 바람직하게는,
- [0059] R^{101} 은 F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는 F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는 F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CH_3 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 F, Cl, CF_3 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 특히 바람직하게는, F, Cl, 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0060] R^{102} 및 R^{103} 둘 다는 H를 나타낸다.
- [0061] 본 발명에 따른 화합물의 또한 또다른 바람직한 양태에서,
- [0062] R^{102} 는 F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0063] R^{101} 및 R^{103} 둘 다는 H를 나타낸다.
- [0064] 바람직하게는,
- [0065] R^{102} 는 F, Cl, Br, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OH , CH_2-OCH_3 , OCF_3 , OH, CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$, NH_2 , $NH(CH_3)$, 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, CH_2-OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, $O-CH_2CH_3$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는 F, Cl, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는 F, Cl,

CF₃, OCF₃, CH₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 F, Cl, CF₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 특히 바람직하게는, F, Cl, 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0066] R¹⁰¹ 및 R¹⁰³ 둘 다는 H를 나타낸다.

[0067] 본 발명에 따른 화합물의 또한 추가의 바람직한 양태에서,

[0068] R¹⁰¹은 F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0069] R¹⁰²는 H, F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

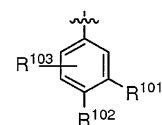
[0070] R¹⁰³은 H를 나타낸다.

[0071] 바람직하게는,

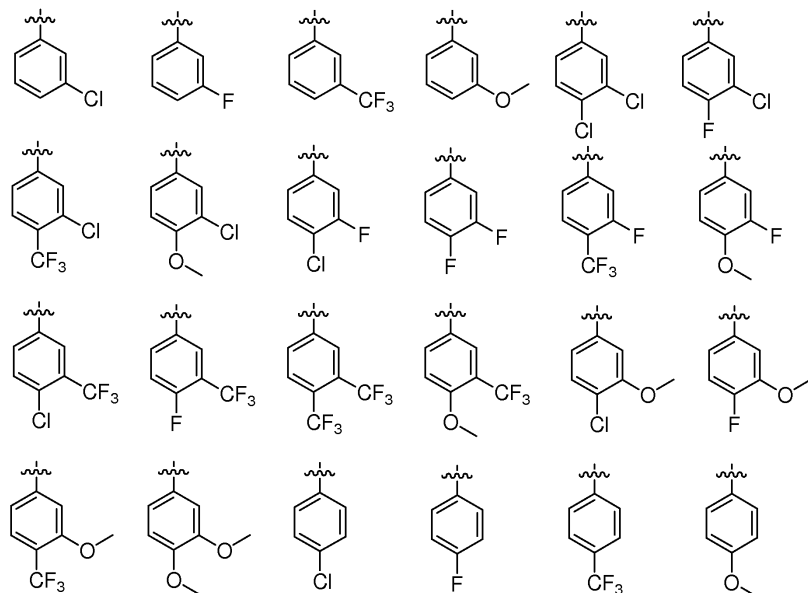
[0072] R¹⁰¹은 F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OCH₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는 F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, 및 O-CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는 F, Cl, CF₃, OCF₃, CH₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 F, Cl, CF₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 특히 바람직하게는, F, Cl, 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0073] R¹⁰²는 H, F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 H, F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OCH₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, O-CH₂CH₃ 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는 H, F, Cl, CFH₂, CF₂H, CF₃, OCF₃, CH₃, O-CH₃, 및 O-CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는 H, F, Cl, CF₃, OCF₃, CH₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 H, F, Cl, CF₃ 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 특히 바람직하게는, H, F, Cl, 및 O-CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

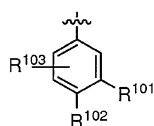
[0074] R¹⁰³은 H를 나타낸다.



[0075] 본 발명에 따른 또다른 특히 바람직한 양태에서, 부분 구조(part structure) (SS2) (SS2) 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

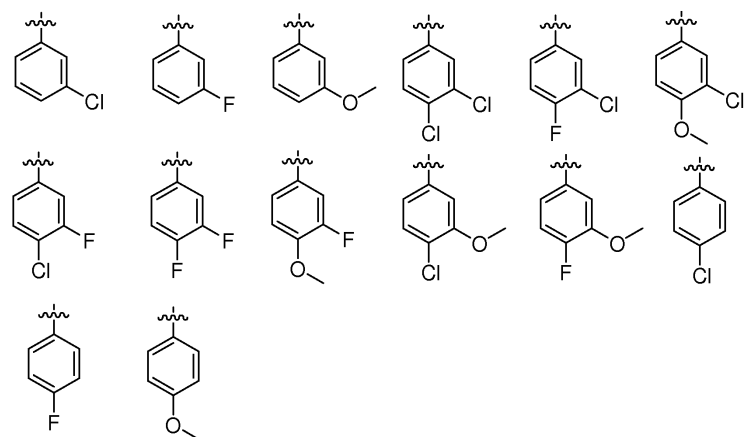


[0076]

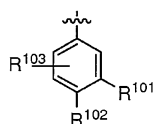


[0077]

보다 더욱 특히 바람직하게는, 부분 구조 (SS2) (SS2) 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

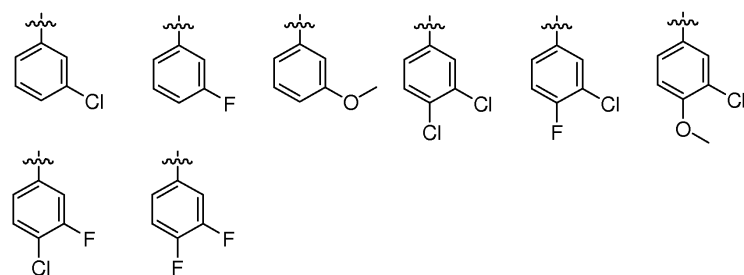


[0078]



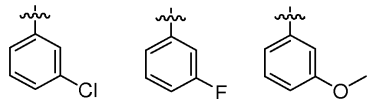
[0079]

가장 바람직하게는, 부분 구조 (SS2) (SS2) 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



[0080]

[0081] 바람직하게는,



[0082]

[0083] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0084] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서,

[0085] R^2 는 CF_3 , 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 나타낸다.

[0086] 바람직하게는,

[0087] R^2 는 CF_3 , 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸을 나타낸다.

[0088] 보다 바람직하게는,

[0089] R^2 는 CF_3 , 3급-부틸 또는 사이클로프로필을 나타낸다.

[0090] 본 발명에 따른 화합물의 특히 바람직한 양태에서, R^2 는 CF_3 을 나타낸다.

[0091] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특히 바람직한 양태에서, R^2 는 3급-부틸을 나타낸다.

[0092] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특히 바람직한 양태에서, R^2 는 사이클로프로필을 나타낸다.

[0093] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 바람직한 양태에서,

[0094] R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0095] 바람직하게는,

[0096] R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0097] 보다 바람직하게는,

[0098] R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0099] 더욱 보다 바람직하게는,

[0100] R^7 및 R^9 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0101] 본 발명에 따른 화합물의 또한 추가의 바람직한 양태에서, R^7 및 R^9 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0102] 본 발명에 따른 화합물의 추가의 바람직한 양태에서, R^9 는 H이다.

[0103] 본 발명에 따른 화합물의 또한 또다른 바람직한 양태에서,

[0104] R^7 은 F, Cl, Br, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, F, Cl, CF_3 , CN, OH, OCF_3 , CH_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는, F, Cl, CF_3 , $O-CH_3$, 및 $O-CH_2CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는 F, Cl, 및 $O-CH_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또한 보다 바람직하게는, F 및 Cl로 이루어진 그룹으로부터

터 선택되고,

[0105] R^9 는 H를 나타낸다.

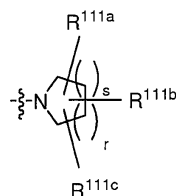
[0106] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서,

[0107] A는 N 또는 $C(CH_3)$ 이다.

[0108] 본 발명에 따른 화합물의 특히 바람직한 양태에서, A는 N이다.

[0109] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 특히 바람직한 양태에서, A는 $C(CH_3)$ 이다.

[0110] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서,



[0111] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조 (SS1) (SS1) 을 형성하고:

[0112] 여기서, r은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0113] s는 0, 1, 2 또는 3이고,

[0114] R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

[0115] R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 2개는 함께 =O이고, R^{111a} , R^{111b} 및 R^{111c} 중 나머지 잔기는 H, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 또는 $N(CH_3)_2$ 를 나타내고, 바람직하게는, H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 를 나타내거나;

[0116] A가 N인 경우,

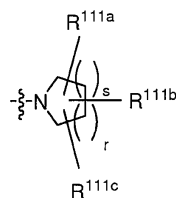
[0117] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 상기 헤테로사이클릴의 적어도 하나의 환 원은 S, S(=O), S(=O)₂, N, NH 및 $N(C_{1-4}$ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 바람직하게는, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, =O, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$ 및 $N(CH_3)_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 보다 바람직하게는 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , OH, =O, 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 보다 바람직하게는 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나;

[0118] A가 CH 또는 $C(CH_3)$ 인 경우,

[0119] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서, 상기 헤테

로사이클릴의 적어도 하나의 환 원은 O, S, N, NH 및 N(C₁₋₄ 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, Br, CN, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, =O, OCH₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 바람직하게는, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, CN, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, =O, OCH₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 보다 바람직하게는, 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, F, Cl, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, OH, =O, 및 OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 일치환, 이치환 또는 삼치환되고, 더욱 보다 바람직하게는 상기 헤테로사이클릴은 치환되지 않는다.

[0120] 본 발명에 따른 화합물의 또다른 바람직한 양태에서,



[0121] R¹⁰⁹ 및 R¹¹⁰은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조 (SS1) (SS1) 을 형성하고,

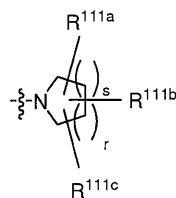
[0122] 여기서, r은 0, 1 또는 2이고,

[0123] s는 0, 1 또는 2이고;

[0124] R^{111a}, R^{111b} 및 R^{111c}는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CN, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

[0125] R^{111a}, R^{111b} 및 R^{111c} 중 2개는 함께 =O이고, R^{111a}, R^{111b} 및 R^{111c} 중 나머지 잔기는 H, F, Cl, Br, CN, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, 3급-부틸, 사이클로프로필, OH, OCH₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃) 또는 N(CH₃)₂를 나타내고, 바람직하게는, H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂를 나타낸다.

[0126] 바람직하게는,



[0127] R¹⁰⁹ 및 R¹¹⁰은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 부분 구조 (SS1) (SS1) 을 형성하고:

[0128] 여기서, r은 0, 1 또는 2이고,

[0129] s는 0 또는 1이고,

[0130] R^{111a} 및 R^{111b}는 서로 독립적으로 H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃) 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, CH₃, CH₂OH,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H , OH 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

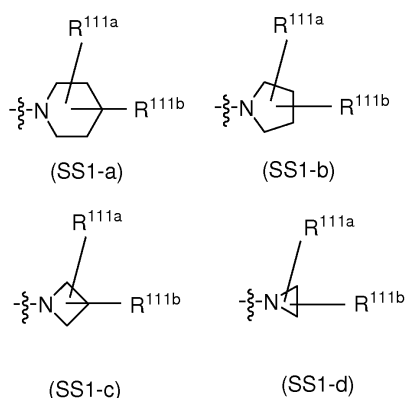
[0131] R^{111c} 는 H 이거나,

[0132] R^{111a} 및 R^{111b} 는 함께 =0이고,

[0133] R^{111c} 는 H 이다.

[0134] 보다 바람직하게는,

[0135] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



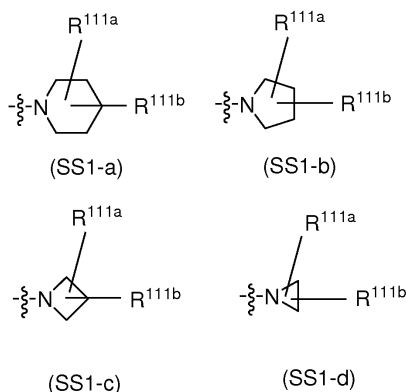
[0136]

[0137] 여기서, R^{111a} 및 R^{111b} 는 서로 독립적으로 H , F , Cl , CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, 서로 독립적으로 H , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H , OH 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나,

[0138] R^{111a} 및 R^{111b} 는 함께 =0이다.

[0139] 더욱 보다 바람직하게는,

[0140] R^{109} 및 R^{110} 은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



[0141]

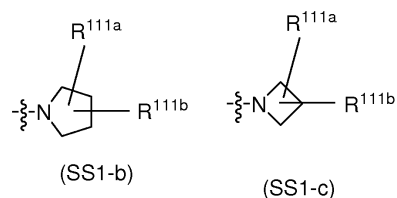
[0142] 여기서, R^{111a} 는 H , F , Cl , CF_3 , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, H , CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OH , OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되

고, 더욱 보다 바람직하게는, H, OH 및 OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0143] R^{111b}는 H이다.

[0144] 특히,

[0145] R¹⁰⁹ 및 R¹¹⁰은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



[0146]

[0147] 여기서, R^{111a}는 H, F, Cl, CF₃, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, 및 OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, H, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OH, OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는, H, OH 및 OCH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0148] R^{111b}는 H이다.

[0149] 본 발명의 특히 바람직한 양태에서,

[0150] R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³은 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH₂-OH, CH₂-OCH₃, OCF₃, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, O-CH₃, O-CH₂CH₃, NH₂, NH(CH₃), 및 N(CH₃)₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0151] 바람직하게는, R¹⁰¹, R¹⁰² 및 R¹⁰³ 중 적어도 하나는 H가 아니고,

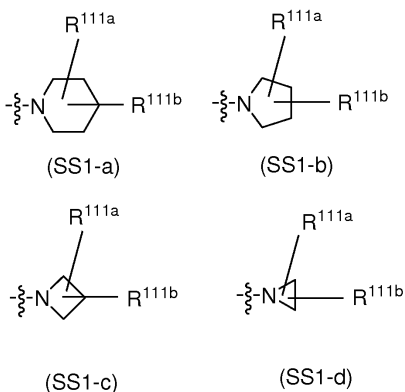
[0152] R²는 CF₃, 3급-부틸 또는 사이클로프로필을 나타내고,

[0153] R⁷ 및 R⁹는 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, OH, OCF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, O-CH₃, 및 O-CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0154] 바람직하게는, 여기서, R⁷ 및 R⁹ 중 적어도 하나는 H가 아니고,

[0155] A는 N, CH 또는 C(CH₃)이고,

[0156] R¹⁰⁹ 및 R¹¹⁰은, 이들을 연결하는 질소원자와 함께, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 부분 구조를 형성하고:



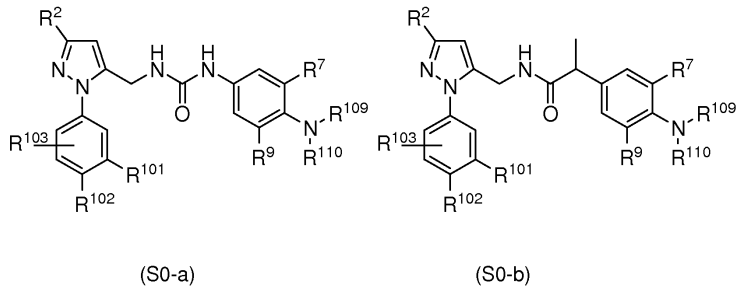
[0157]

[0158] 여기서, R^{111a} 는 H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OH, OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 보다 바람직하게는, 서로 독립적으로 H, OH 및 OCH_3 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0159] R^{111b} 는 H이거나,

[0160] R^{111a} 및 R^{111b} 는 함께 =O이다.

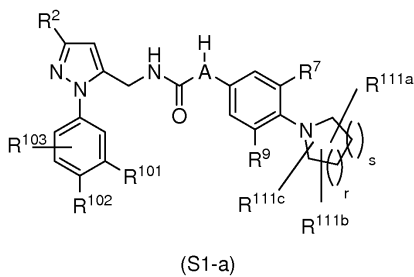
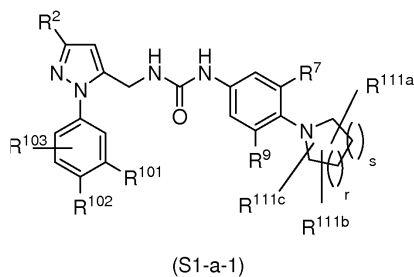
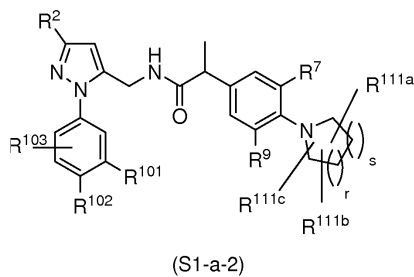
[0161] 본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (S0-a) 및/또는 (S0-b)를 갖는다:



[0162]

[0163] 여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.

[0164] 본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 추가의 바람직한 양태는 화학식 (S1-a), (S1-a-1) 및/또는 (S1-a-2)를 갖는다:

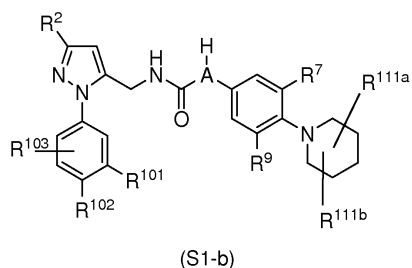
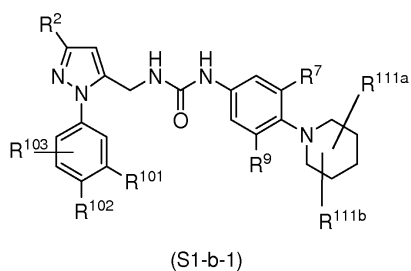
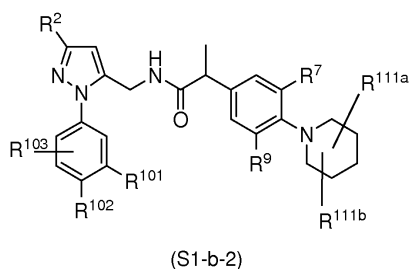


[0165]

[0166] 여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖고, 바람직하게는, 여기서, R^{111a} 는 OH이고, R^{111b} 및 R^{111c} 는 둘 다 H이고, 나머지 특정한 라디

칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.

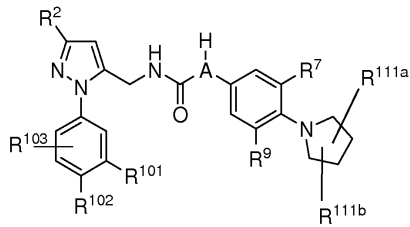
[0167] 또한, 본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (S1-b), (S1-b-1) 및/또는 (S1-b-2)를 갖는다:



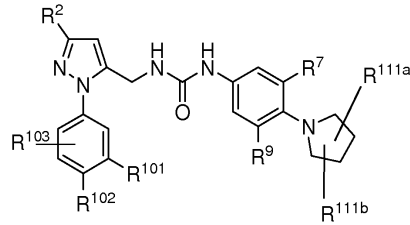
[0168]

[0169] 여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖고, 바람직하게는, 여기서, R^{111a}는 OH이고, R^{111b}는 H이고, 나머지 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.

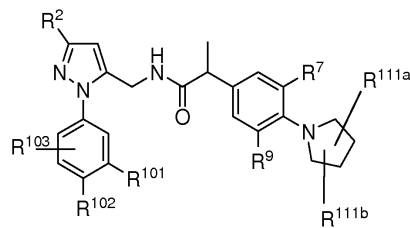
[0170] 추가로, 본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (S1-c), (S1-c-1) 및/또는 (S1-c-2)를 갖는다:



(S1-c)



(S1-c-1)



(S1-c-2)

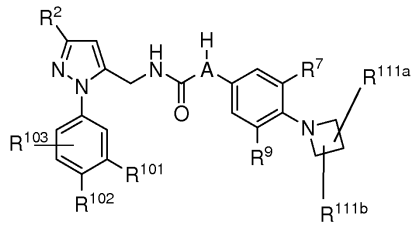
[0171]

[0172]

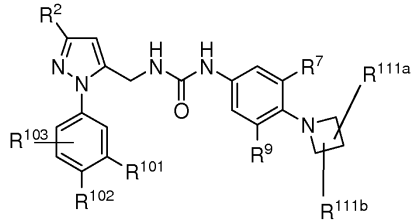
여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖고, 바람직하게는, 여기서, R^{111a} 는 OH이고, R^{111b} 는 H이고, 나머지 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.

[0173]

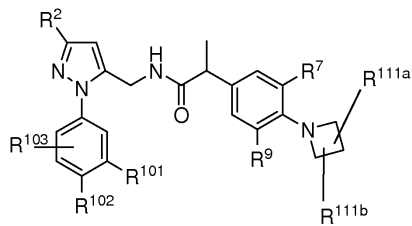
본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 또한 추가의 바람직한 양태는 화학식 (S1-d), (S1-d-1) 및/또는 (S1-d-2)를 갖는다:



(S1-d)



(S1-d-1)



(S1-d-2)

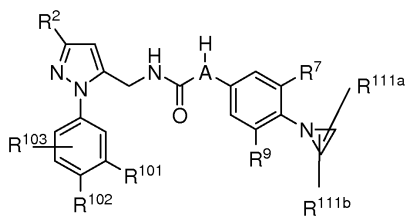
[0174]

[0175]

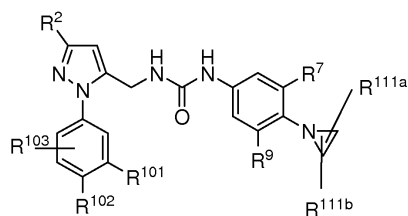
여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖고, 바람직하게는, 여기서, R^{111a} 는 OH이고, R^{111b} 는 H이고, 나머지 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.

[0176]

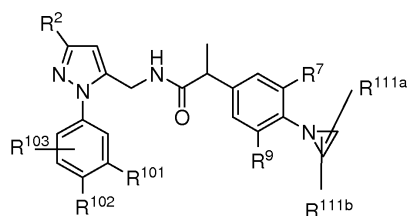
본 발명에 따른 화학식 S의 화합물의 추가의 바람직한 양태는 화학식 (S1-e), (S1-e-1) 및/또는 (S1-e-2)를 갖는다:



(S1-e)



(S1-e-1)



(S1-e-2)

[0177]

- [0178] 여기서, 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖고, 바람직하게는, 여기서, R^{111a} 는 OH이고, R^{111b} 는 H이고, 나머지 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.
- [0179] 본 발명에 따른 화합물의 양태에서, 화학식 (S1-d), (S1-d-1) 및/또는 (S1-d-2)가 특히 바람직하다.
- [0180] 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 화학식 S, 화학식 (S1-a), (S1-a-1), (S1-a-2), (S1-b), (S1-b-1), (S1-b-2), (S1-c), (S1-c-1), (S1-c-2), (S1-d), (S1-d-1), (S1-d-2), (S1-e), (S1-e-1) 및/또는 (S1-e-2)의 화합물에서, 바람직하게는, R^{103} 이 H이고, R^{102} 가 H, F, Cl, CF_3 또는 OCH_3 를 나타내는 경우, 보다 바람직하게는 R^{103} 이 H이고, R^{102} 가 H, F 또는 Cl을 나타내는 경우, 더욱 보다 바람직하게는 R^{102} 및 R^{103} 둘 다 H인 경우, 라디칼 R^{101} 은 F, Cl, CF_3 또는 $O-CH_3$, 바람직하게는 F 또는 Cl, 가장 바람직하게는 Cl을 나타내고, 나머지 특정한 라디칼들, 변수들 및 지수들은 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 본원에 기재된 의미 및 이의 바람직한 양태를 갖는다.
- [0181] 임의로 단일 입체이성체 형태 또는 입체이성체들의 혼합물 형태, 유리 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 형태인 다음 그룹으로부터의 본 발명에 따른 화합물이 특히 바람직하다:
- [0182] **C1** N-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- [0183] **C2** N-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- [0184] **C3** N-[[2-(3,4-디플루오로-페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드;
- [0185] **C4** 1-[[2-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-(3-플루오로-4-피롤리딘-1-일-페닐)-우레아;
- [0186] **C5** 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-(3-플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-우레아;
- [0187] **C6** 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- [0188] **C7** 1-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- [0189] **C8** 1-[[5-3급-부틸-2-(3-플루오로페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- [0190] **C9** 1-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-3-[[2-(3-플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-우레아;
- [0191] **C10** 1-[[2-(3,4-디플루오로-페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- [0192] **C11** 1-[[5-3급-부틸-2-(3,4-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아;
- [0193] **C12** 1-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-3-[[2-(m-톨릴)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-우레아; 및
- [0194] **C13** 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-사이클로프로필-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아.
- [0195] 또한, 2000nM 미만, 바람직하게는 1000nM 미만, 특히 바람직하게는 300nM 미만, 가장 특히 바람직하게는 100nM 미만, 더욱 더 바람직하게는 75nM 미만, 추가로 바람직하게는 50nM 미만, 가장 바람직하게는 10nM 미만의 농도

에서 사람 VR1 유전자로 형질감염된 CHO K1 세포를 사용하는 FLIPR 검정에서, 100nM의 농도로 존재하는, 캅사이신의 50% 치환(displacement)을 야기하는 본 발명에 따른 화합물들이 바람직할 수 있다.

- [0196] 상기 과정에서, Ca^{2+} 유입은, 후술되는 바와 같이, 형광 영상화 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA)에서 Ca^{2+} -민감성 염료(type Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands)의 조력하에 FLIPR 검정으로 정량화된다.
- [0197] 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 상응하는 입체이성체 및 또한 각각의 상응하는 산, 염기, 염 및 용매화물은 독성학적으로 안정하며, 따라서 약제학적 조성물 중의 약제학적 활성 성분으로서 적합하다.
- [0198] 따라서, 본 발명은 추가로, 각각 적합한 경우, 순수한 입체이성체들, 특히 에난티오머들 또는 부분입체이성체들 중 하나, 이의 라세미체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합비의 입체이성체들, 특히 에난티오머들 및/또는 부분입체이성체들의 혼합물 형태, 또는 각각 상응하는 염 형태, 또는 각각 상응하는 용매화물 형태의 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적합한 경우 하나 이상의 약제학적으로 적합한 보조제를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0199] 본 발명에 따른 이들 약제학적 조성물들은 특히 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 조절, 바람직하게는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 억제 및/또는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 자극에 적합하며, 즉, 이들은 작용적 또는 길항적 효과를 발휘한다.
- [0200] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물들은 바람직하게는 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 예방 및/또는 치료에 적합하다.
- [0201] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 성인 및 유아 및 영아를 포함하는 소아에게 투여하기에 적합하다.
- [0202] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 액체, 반고체 또는 고체 약제학적 형태, 예를 들어, 주사 용액제, 점적제, 주스, 시럽제, 분무제, 현탁액제, 정제, 패치, 캡슐제, 플라스터, 좌제, 연고, 크림, 로션, 젤, 유액제, 에어로졸 형태 또는 다중미립자 형태, 예를 들어, 적절한 경우, 정제로 되도록 압축되거나, 캡슐제로 되도록 디켄팅(decanted)되거나, 액체 중에 현탁되는, 펠릿 또는 과립제 형태로서 발견되고, 이와 같은 형태로 투여될 수 있다.
- [0203] 적절한 경우, 순수한 입체이성체들, 특히 에난티오머들 또는 부분입체이성체들 중 하나, 이의 라세미체 형태 또는 임의의 목적하는 혼합비의 입체이성체들, 특히 에난티오머들 및/또는 부분입체이성체들의 혼합물 형태, 또는 적절한 경우, 상응하는 염의 형태 또는 각각 상응하는 용매화물 형태의 본 발명에 따른 적어도 하나의 치환된 화합물 이외에도, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통상적으로, 예를 들어, 부형제, 충전제, 용매, 희석제, 표면-활성 물질, 염료, 보존제, 기폭제(blasting agent), 슬립 첨가제(slip additive), 윤활제, 아로마 및 결합제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는 생리학적으로 적합한 약제학적 보조제를 추가로 함유한다.
- [0204] 사용되는 생리학적으로 적합한 보조제 및 이의 양의 선택은, 약제학적 조성물이, 예를 들어 피부, 점막 및 눈의 감염에 대해, 경구, 피하, 비경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 비내, 협측, 직장 또는 국소 적용되는지의 여부에 좌우된다. 정제, 당의정, 캡슐제, 과립제, 펠릿, 점적제, 주스 및 시럽제 형태의 제제는 바람직하게는 경구 적용에 적합하고; 용액제, 현탁액제, 용이하게 재구성가능한 건식 제제 및 분무제는 바람직하게는 비경구, 국소 및 흡입 적용에 적합하다. 저장기 중에 용해된 형태 또는 플라스터로서 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 사용된 본 발명에 따른 치환된 화합물들은 적합한 경피 적용 제제이고, 적절한 경우, 피부 침투 촉진제가 첨가된다. 경구 또는 경피 적용가능한 제제 형태는 본 발명에 따른 각각의 치환된 화합물을 지연 방식으로 방출시킬 수 있다.
- [0205] 본 발명에 따른 약제학적 조성물들은, 예를 들면, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (Editor), 17th Edition., Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, in particular in Part 8, Chapters 76 to 93]에 기술되어 있는 것과 같은, 당업계에 공지된 통상의 수단, 장치, 방법 및 공정의 조력하에 제조된다. 상응하는 기술내용은 본원에 인용에 의해 도입되고 본 기재내용의 일부를 형성한다. 환자에게 투여되는 상기된 화학식 I의 본 발명에 따른 각각의 치환된 화합물들의 양은 달라질 수 있으며, 예를 들어, 환자의 체중 또는 연령 및 적용 방식, 징후 및 장애의 중증도에 좌우된다. 통상적으로, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물은 환자 체중 1kg당 0.001 내지 100mg, 바람직하게는 0.05 내지 75mg, 특히 바람직하게는 0.05 내지 50mg 이 투여된다.

- [0206] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 바람직하게는, 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 통각과민; 이질통; 작열통; 편두통; 우울증; 신경병; 축삭 손상; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 간질; 바람직하게는 천식, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호흡기 질환; 기침; 요실금; 과민성 방광(OAB); 위장관의 장애 및/또는 손상; 십이지장 궤양; 위 궤양; 과민성 장 증후군; 뇌졸중; 눈 자극; 피부 자극; 신경성 피부 질환; 알레르기성 피부 질환; 건선; 백반; 단순 포진; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방광, 피부 또는 코 점막의 염증; 설사; 가려움증; 골다공증; 관절염; 골관절염; 류머티스성 질환; 바람직하게는 과식증, 악액질, 거식증 및 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섭식 장애; 약제 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 장애 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방; 이뇨; 나트륨 배설 향진 억제; 심혈관계의 자극; 각성의 증가; 상처 및/또는 화상의 치료; 손상된 신경의 치료; 성욕 증가; 운동 활성의 조절; 불안 완화; 국소 마취 및/또는 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 작용제(이것은 바람직하게는 캅사이신, 레시니페라톡신, 올바닐, 아르바닐, SDZ-249665, SDZ-249482, 누바닐 및 캅사바닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 투여에 의해 촉발되는 원치않는 부작용들(이것은 바람직하게는 고열, 고혈압 및 기관지 수축으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 억제에 적합하다.
- [0207] 특히 바람직하게, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 편두통; 우울증; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방광, 피부 또는 코 점막의 염증; 요실금; 과민성 방광(OAB); 약제 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 장애 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0208] 가장 특히 바람직하게, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증 및 내장성 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0209] 본 발명은 또한 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 조절, 바람직하게는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 억제 및/또는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 자극에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 또한 적절한 경우, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제에 관한 것이다.
- [0210] 따라서, 본 발명은 또한 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1에 의해 매개되는 장애 및/또는 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 또한 적절한 경우, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제에 관한 것이다.
- [0211] 특히, 따라서, 본 발명은 또한 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 통각과민; 이질통; 작열통; 편두통; 우울증; 신경병; 축삭 손상; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 간질; 바람직하게는 천식, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호흡기 질환; 기침; 요실금; 과민성 방광(OAB); 위장관의 장애 및/또는 손상; 십이지장 궤양; 위 궤양; 과민성 장 증후군; 뇌졸중; 눈 자극; 피부 자극; 신경성 피부 질환; 알레르기성 피부 질환; 건선; 백반; 단순 포진; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방광, 피부 또는 코 점막의 염증; 설사; 가려움증; 골다공증; 관절염; 골관절염; 류머티스성 질환; 바람직하게는 과식증, 악액질, 거식증 및 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섭식 장애; 약제 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방; 이뇨; 나트륨 배설 향진 억제; 심혈관계의 자극; 각성의 증가; 상처 및/또는 화상의 치료; 손상된 신경의 치료; 성욕 증가; 운동 활성의 조절; 불안 완화; 국소 마취 및/또는 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 작용제(이것은 바람직하게는 캅사이신, 레시니페라톡신, 올바닐, 아르바닐, SDZ-249665, SDZ-249482, 누바닐 및 캅사바닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 투여에 의해 촉발되는 원치않는 부작용들(이것은 바람직하게는 고열, 고혈압 및 기관지 수축으로 이루어진 그룹으로부

터 선택된다)의 억제에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 또한 적절한 경우, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제에 관한 것이다.

[0212] 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증 및 내장성 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 또한 적절한 경우, 본 발명에 따른 치환된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제가 가장 특히 바람직하다.

[0213] 본 발명은 또한 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 조절, 바람직하게는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 억제 및/또는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 자극을 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 또한 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1에 의해 매개되는 장애 및/또는 질환, 예를 들어, 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 통각과민; 이질통; 작열통; 편두통; 우울증; 신경병; 축삭 손상; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 간질; 바람직하게는 천식, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호흡기 질환; 기침; 요실금; 과민성 방광(OAB); 위장관의 장애 및/또는 손상; 십이지장 궤양; 위 궤양; 과민성 장 증후군; 뇌졸중; 눈 자극; 피부 자극; 신경성 피부 질환; 알레르기성 피부 질환; 건선; 백반; 단순 포진; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방광, 피부 또는 코 점막의 염증; 설사; 가려움증; 골다공증; 관절염; 골관절염; 류머티스성 질환; 바람직하게는 과식증, 악액질, 거식증 및 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섭식 장애; 약제 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애 및/또는 질환의 예방 및/또는 치료; 이뇨; 나트륨뇨 배설 항진 억제; 심혈관계의 자극; 각성의 증가; 상처 및/또는 화상의 치료; 손상된 신경의 치료; 성욕 증가; 운동 활성의 조절; 불안 완화; 국소 마취 및/또는 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 작용제(이것은 바람직하게는 캅사이신, 레시니페라톡신, 올바닐, 아르바닐, SDZ-249665, SDZ-249482, 누바닐 및 캅사바닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 투여에 의해 촉발되는 원치않는 부작용들(이것은 바람직하게는 고열, 고혈압 및 기관지 수축으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 억제를 위한, 본 발명에 따른 적어도 하나의 치환된 화합물의 용도 및 적절한 경우, 본 발명에 따른 적어도 하나의 치환된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제의 용도에 관한 것이다.

[0214] 본 발명의 또다른 측면은 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 조절, 바람직하게는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 억제 및/또는 바닐로이드 수용체 1-(VR1/TRPV1) 자극을 위한 방법, 및 추가로, 포유동물에서, 적어도 부분적으로 바닐로이드 수용체 1에 의해 매개되는 장애 및/또는 질환, 바람직하게는 통증, 바람직하게는 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 내장성 통증 및 관절 통증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 통증; 통각과민; 이질통; 작열통; 편두통; 우울증; 신경병; 축삭 손상; 바람직하게는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 헌팅턴병으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환; 인지 기능장애, 바람직하게는 인지 결핍 상태, 특히 바람직하게는 기억 장애; 간질; 바람직하게는 천식, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 호흡기 질환; 기침; 요실금; 과민성 방광(OAB); 위장관의 장애 및/또는 손상; 십이지장 궤양; 위 궤양; 과민성 장 증후군; 뇌졸중; 눈 자극; 피부 자극; 신경성 피부 질환; 알레르기성 피부 질환; 건선; 백반; 단순 포진; 염증, 바람직하게는 장, 눈, 방광, 피부 또는 코 점막의 염증; 설사; 가려움증; 골다공증; 관절염; 골관절염; 류머티스성 질환; 바람직하게는 과식증, 악액질, 거식증 및 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섭식 장애; 약제 의존; 약제 오용; 약제 의존에 따른 금단 증상; 약제, 바람직하게는 천연 또는 합성 오피오이드에 대한 내성의 발생; 약물 의존; 약물의 오용; 약물 의존에 따른 금단 증상; 알코올 의존; 알코올의 오용 및 알코올 의존에 따른 금단 증상으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 장애 및/또는 질환의 치료 및/또는 예방; 이뇨; 나트륨뇨 배설 항진 억제; 심혈관계의 자극; 각성의 증가; 상처 및/또는 화상의 치료; 손상된 신경의 치료; 성욕 증가; 운동 활성의 조절; 불안 완화; 국소 마취 및/또는 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체) 작용제(이것은 바람직하게는 캅사이신, 레시니페라톡신, 올바닐, 아르바닐, SDZ-249665, SDZ-249482, 누바닐 및 캅사바닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 투여에 의해 촉발되는 원치않는 부작용들(이것은 바람직하게는 고열, 고혈압 및 기관지 수축으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다)의 억제를 위한 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 본 발명에 따른 적어도 하나의 치환된 화합물의 유효량을 투여함을 포함한다.

[0215] 통증에 대한 유효성은, 예를 들면, 베넷 또는 정 모델[참조: Bennett or Chung model][참조: Bennett, G.J. and Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral

neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363]에서, 꼬리 치기 실험[참조: D'Amour und Smith, J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)]에 의해 또는 포르말린 시험[참조: D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174]에 의해 입증될 수 있다.

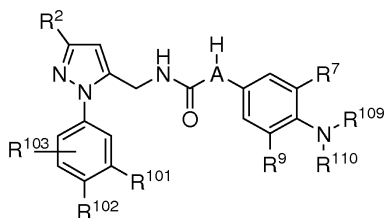
[0216] 본 발명은 추가로 본 발명에 따른 치환된 화합물들의 제조방법들에 관한 것이다.

[0217] 특히, 본 발명에 따른 화합물은,

[0218] 적어도 하나의 화학식 S-II의 화합물을, 반응 매질에서, 적합한 경우, 적어도 하나의 적합한 커플링제의 존재하에, 적합한 경우, 적어도 하나의 염기의 존재하에, 화학식 S-III의 화합물(여기서, D는 OH 또는 Hal이고, A는 CH 또는 C(CH₃)를 나타낸다)과 반응시켜, 반응 매질에서, 적합한 경우, 적어도 하나의 적합한 커플링제의 존재하에, 적합한 경우, 적어도 하나의 염기의 존재하에, 화학식 S의 화합물(여기서, A는 CH 또는 C(CH₃)를 나타낸다)을 형성하거나,

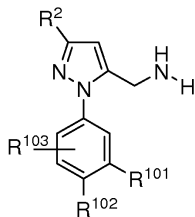
[0219] 적어도 하나의 화학식 S-II의 화합물을 반응 매질에서, 페닐 클로로포르메이트의 존재하에, 적합한 경우, 적어도 하나의 염기 및/또는 적어도 하나의 커플링제의 존재하에 반응시켜 화학식 S-IV의 화합물을 형성하고, 상기 화합물을 적합한 경우, 정제 및/또는 분리하고, 화학식 S-IV의 화합물을 화학식 S-V의 화합물(여기서, A는 N이다)과, 반응 매질에서, 적합한 경우, 적어도 하나의 적합한 커플링제의 존재하에, 적합한 경우, 적어도 하나의 염기의 존재하에 반응시켜, 화학식 S의 화합물(여기서, A는 N을 나타낸다)을 형성하는, 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0220] 화학식 S



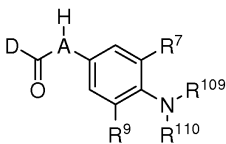
[0221]

[0222] [화학식 S-II]



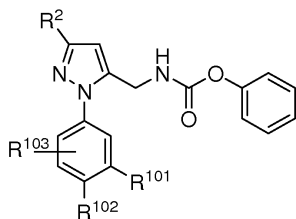
[0223]

[0224] [화학식 S-III]



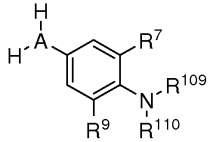
[0225]

[0226] [화학식 S-IV]



[0227]

[0228] [화학식 S-V]



[0229]

[0230] 상기 화학식들에서,

[0231] R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^2 , R^7 , R^9 , R^{109} 및 R^{110} 은 상기한 의미 중 하나를 갖고,

[0232] Hal은 할로젠, 바람직하게는 Br 또는 Cl을 나타낸다.

[0233] 상기된 화학식 S-II의 화합물을, 특히 D가 OH인 상기된 화학식 S-III의 카복실산과 반응시켜 상기된 화학식 S의 화합물을 형성하는 것은 바람직하게는 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, (1,2)-디클로로에탄, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 상응하는 혼합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서, 적절한 경우, 바람직하게는 1-벤조트리아졸릴옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N'-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카보디이미드(EDCI), 디이소프로필카보디이미드, 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI), N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일-메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드(HATU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), N-하이드록시벤조트리아졸(HOBT) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(HOAt)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 커플링 시약의 존재하에, 적절한 경우, 바람직하게는 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 및 디이소프로필에틸아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 유기 염기의 존재하에, 바람직하게는 -70℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다.

[0234] 달리, 상기된 화학식 S-II의 화합물을, D가 Hal(여기서, Hal은 이탈 그룹으로서의 할로젠, 바람직하게는 염소 또는 브롬 원자를 나타낸다)인 상기된 화학식 S-III의 카복실산 할라이드와 반응시켜 상기된 화학식 S의 화합물을 형성하는 것은 바람직하게는 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 및 상응하는 혼합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 반응 매질 중에서, 적절한 경우, 바람직하게는 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘, 피리딘 및 디이소프로필아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유기 염기 또는 무기 염기의 존재하에, -70℃ 내지 100℃의 온도에서 수행된다.

[0235] 상기된 화학식 S-II, S-III, S-IV 및 S-V의 화합물들은 각각 시판되고/되거나, 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 공정들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 이들 화합물들을 제조하기 위한 공정들은, 예를 들면, WO 제2010/127855-A2호 및 WO 제2010/127856-A2호에 기재되어 있다. 이들 참조문헌들의 상응하는 부분들은 본 명세서의 일부인 것으로 간주된다.

[0236] 본 발명에 따른 화합물들을 합성하기 위해 적용할 수 있는 모든 반응들은 각각, 예를 들어, 압력 또는 성분의 첨가 순서에 대해 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙한 통상적인 조건하에 수행될 수 있다. 적절한 경우, 당해 기술분야의 숙련가는 간단한 예비 시험을 수행하여 각각의 조건하에 최적의 절차를 결정할 수 있다. 상술된 반응들을 사용하여 수득된 중간체 및 최종 생성물들은 각각, 목적하는 경우 및/또는 필요한 경우, 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 방법들을 사용하여 정제 및/또는 분리될 수 있다. 적합한 정제 공정은, 예를 들어, 추출 공정 및 크로마토그래피 공정, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피 또는 분취용 크로마토그래피이다. 본 발명에 따른 화합물들을 합성하기 위해 적용할 수 있는 반응 순서의 모든 공정 단계들 뿐만 아니라 중간체 또는 최종 생성물들의 각각의 정제 및/또는 분리는 부분적으로 또는 전적으로 불활성 기체 분위기하에, 바람직하게는 질소 분위기하에 수행될 수 있다.

[0237] 본 발명에 따른 치환된 화합물들은 이들의 유리 염기 형태, 및 상응하는 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 및 추가로 수화물과 같은 용매화물 형태로 분리될 수 있다.

[0238] 본 발명에 따른 각각의 치환된 화합물의 유리 염기는, 예를 들면, 무기 산 또는 유기 산, 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 카본산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 시트르산, 글루탐산, 사카르산, 모노메틸세박산, 5-옥소프롤린, 핵산-1-설폰산, 니코틴산, 2, 3 또는 4-아미노벤조산, 2,4,6-트리메틸벤조산, α-리포산, 아세틸 글리신, 히푸르산, 인산 및/또는 아스파르트산과의 반응에 의해 상응하는 염, 바람직하게는 생리학적으로 허용되는 염이 되도록 전환될

수 있다. 본 발명의 각각의 치환된 화합물 및 상응하는 입체이성체의 유리 염기는 또한 유리 산 또는 당 첨가제의 염, 예를 들면, 사카린, 사이클라메이트 또는 아세설팜을 사용하여 상응하는 생리학적으로 허용되는 염이 되도록 전환될 수 있다.

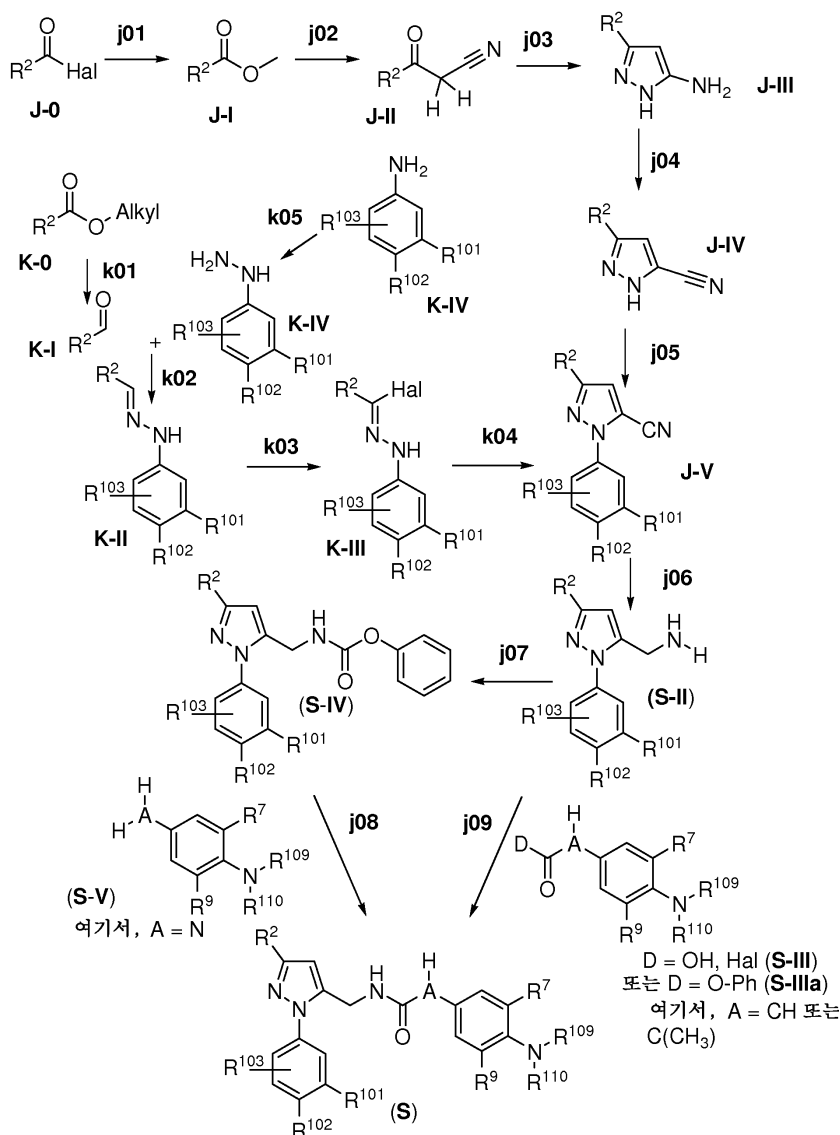
[0239] 따라서, 본 발명에 따른 치환된 화합물, 예를 들어, 본 발명에 따른 치환된 화합물의 유리 산은 적합한 염기와 의 반응에 의해 상응하는 생리학적으로 허용되는 염이 되도록 전환될 수 있다. 예로서 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 또는 암모늄염 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ (여기서, x는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R은 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-4} 지방족 잔기이다)이 포함된다.

[0240] 본 발명에 따른 치환된 화합물들 및 상응하는 입체이성체들은, 적절한 경우, 이들 화합물들의 상응하는 산, 상응하는 염기 또는 염과 마찬가지로, 또한 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 방법들을 사용하여 이들의 용매화물 형태, 바람직하게는 이들의 수화물 형태로 수득될 수 있다.

[0241] 본 발명에 따른 치환된 화합물들이 이의 제조 후 이들의 입체이성체들의 혼합물 형태, 바람직하게는 이들의 라세미체 또는 이들의 각종 에난티오머들 및/또는 부분입체이성체들의 기타 혼합물 형태로 수득되는 경우, 이들은 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 공정들을 사용하여 분리되고 적절한 경우, 단리될 수 있다. 예로서 크로마토그래피 분리 공정, 특히 정상 압력 또는 승압하의 액체 크로마토그래피 공정, 바람직하게는 MPLC 및 HPLC 공정, 및 분별 결정화 공정이 포함된다. 이러한 공정들은 키랄 정지상 HPLC를 사용하거나 키랄 산, 예를 들어, (+)-타르타르산, (-)-타르타르산 또는 (+)-10-캄포르설포산에 의한 결정화를 사용하여 형성된 개별 에난티오머, 예를 들어, 부분입체이성체성 염이 서로 분리되도록 한다.

[0242] 후술되는 반응 및 반응식에서 사용되는 화학물질 및 반응 성분은 시판되거나, 각각의 경우 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 방법들에 의해 제조될 수 있다.

[0243] 일반 반응식 1 (반응식 1):



[0244]

[0245] 단계 **j01**에서, 산 할라이드 **J-0**(여기서, Hal은 바람직하게는 Cl 또는 Br을 나타낸다)을 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 방법들에 의해 메탄올을 사용하여 에스테르화하여 화합물 **J-I**를 형성할 수 있다.

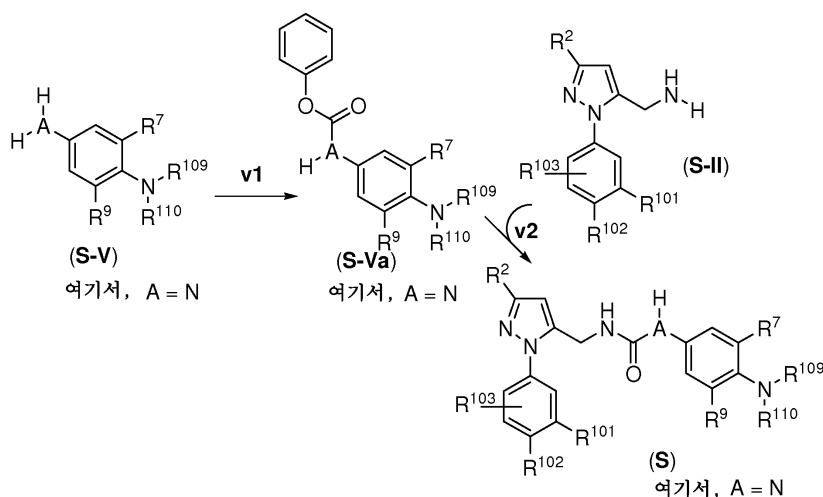
[0246] 단계 j02에서, 메틸 피발레이트 J-I을 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 적절한 경우, 염기의 존재하에, 아세토니트릴 $\text{CH}_3\text{-CN}$ 을 사용하여 옥소알킬니트릴 J-II가 되도록 전환시킬 수 있다.

[0247] 단계 j03에서, 화합물 J-II를 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 하이드라진 수화물을 사용하여 고리화시켜, 아미노-치환된 피라졸릴 유도체 J-III이 되도록 전환시킬 수 있다.

[0248] 단계 j04에서, 아미노 화합물 J-III을 먼저 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 니트라이트를 사용하여 디아조늄 염이 되도록 전환시킬 수 있고, 상기 디아조늄 염을, 적절한 경우, 커플링 시약의 존재하에, 시아나이드를 사용하여 질소를 제거하여, 시아노-치환된 피라졸릴 유도체 J-IV가 되도록 전환시킬 수 있다.

[0249] 단계 j05에서, 화합물 J-IV를 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 적절한 경우, 염기 및/또는 커플링 시약의 존재하에, 부분 구조 (SS2)의 할라이드, 즉, Hal-(SS2)(여기서, Hal은 바람직하게는 Cl, Br 또는 I이다)를 사용하거나, 적절한 경우, 커플링 시약 및/또는 염기의 존재하에, 보론산 B(OH)₂(SS2) 또는 상응하는 보론산 에스테르를 사용하여, N 위치에서 치환시킬 수 있고, 이러한 방식으로 화합물 J-V를 수득할 수 있다.

- [0250] 달리, 단계 **k01**에서, 에스테르 **K-0**을 먼저 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 금속 수소화물과 같은 적합한 수소화 시약들을 사용하여 환원시켜 알데하이드 **K-I**을 형성하는 제2 합성 경로는 화합물 **J-V**를 제조하기에 적합하다.
- [0251] 단계 **k02**에서, 알데하이드 **K-I**를 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 1급 아민 **K-IV**로부터 출발하여 단계 **k05**에서 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해 수득할 수 있는 하이드라진 **K-V**와 반응시켜 물을 제거하여 하이드라진 **K-II**를 형성할 수 있다.
- [0252] 단계 **k03**에서, 하이드라진 **K-II**를 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, NCS와 같은 염소화 시약을 사용하여 이중 결합이 온전한 채로 할로젠화, 바람직하게는 염소화시킬 수 있고, 이러한 방식으로 화합물 **K-III**을 수득할 수 있다.
- [0253] 단계 **k04**에서, 하이드라조노일 할라이드 **K-III**을 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 할로젠-치환된 니트릴을 사용하여 고리화시켜, 시아노-치환된 화합물 **J-V**가 되도록 전환시킬 수 있다.
- [0254] 단계 **j06**에서, 화합물 **J-V**를 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 팔라듐/활성 탄소와 같은 적합한 촉매를 사용하거나, 적합한 수소화 시약을 사용하여 수소화시킬 수 있고, 이러한 방식으로 화합물 **S-II**를 수득할 수 있다.
- [0255] 단계 **j07**에서, 화합물 **S-II**를 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 적절한 경우, 커플링 시약 및/또는 염기의 존재하에, 페닐 클로로포르메이트를 사용하여 화합물 **S-IV**가 되도록 전환시킬 수 있다. 페닐 클로로포르메이트를 사용하여 비대칭 우레아를 제조하기 위한 본 문헌에 기재된 방법들 이외에도, 적절한 경우, 활성화된 탄산 유도체 또는 이소시아네이트의 사용에 기초하는 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙한 추가의 공정들이 존재한다.
- [0256] 단계 **j08**에서, 아민 **S-V**를 우레아 화합물 **S**(여기서, A는 N이다)가 되도록 전환시킬 수 있다. 이것은 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙한 방법들에 의해, 적절한 경우, 염기의 존재하에, **S-IV**와 반응시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0257] 단계 **j09**에서, 아민 **S-II**를 아마이드 **S**(여기서, A는 CH 또는 C(CH₃)이다)가 되도록 전환시킬 수 있다. 이것은, 예를 들어, 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙한 방법들에 의해, 적절한 경우, 염기의 존재하에, 산 할라이드, 바람직하게는 D가 Hal인 화학식 **S-III**의 클로라이드와 반응시키거나, 적절한 경우, 적절한 커플링 시약, 예를 들어, HATU 또는 CDI의 존재하에, 적절한 경우, 염기를 첨가하면서, D가 OH인 화학식 **S-III**의 산과 반응시킴으로써 달성될 수 있다. 또한, 아민 **S-II**를 당해 기술분야의 숙련가에게 친숙한 방법들에 의해, 적절한 경우, 염기의 존재하에, 화합물 **S-IIIa**와 반응시킴으로써 아마이드 **S**(여기서, A는 CH 또는 C(CH₃)이다)가 되도록 전환시킬 수 있다.
- [0258] 화학식 **S**에 따른 화합물들(여기서, A는 N이다)은 또한 일반 반응식 2에 따른 반응 순서에 의해 제조될 수 있다.
- [0259] 일반 반응식 2 (반응식 2)



- [0260]
- [0261] 단계 **v1**에서, 화합물 **S-V**를 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법들에 의해, 예를 들어, 적절한 경우, 커플

링 시약 및/또는 염기의 존재하에, 페닐 클로로포르메이트를 사용하여 화합물 **S-Va**가 되도록 전환시킬 수 있다. 페닐 클로로포르메이트를 사용하여 비대칭 우레아를 제조하기 위한 본 문헌에 기재된 방법들 이외에도, 적절한 경우, 활성화된 탄산 유도체 또는 이소시아네이트의 사용에 기초하는 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 추가의 공정들이 존재한다.

[0262] 단계 **v2**에서, 아민 **S-II**를 우레아 화합물 **S**(여기서, A는 N이다)가 되도록 전환시킬 수 있다. 이것은 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 방법들에 의해, 적절한 경우, 염기의 존재하에, **S-Va**와 반응시킴으로써 달성될 수 있다.

[0263] 반응 단계 **j01** 내지 **j09** 및 **k01** 내지 **k05** 뿐만 아니라 **v1** 및 **v2**를 수행하기 위한 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 방법들은 유기 화학 분야의 표준 연구들[참조: J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A and B, Springer, 5th edition, 2007; team of authors, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons]로부터 추론될 수 있다. 또한, 추가의 방법들 및 참조 문헌들은 통상의 데이터베이스, 예를 들어, Reaxys® Database of Elsevier, Amsterdam, NL 또는 SciFinder® Database of the American Chemical Society, Washington, US에 의해 발행될 수 있다.

[0264] 실시예

[0265] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 이의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0266] 용어 "당량"("eq." 또는 "eq" 또는 "equiv." 또는 "equiv")은 몰 당량을 의미하고, "RT" 또는 "rt"는 실온(23 ± 7°C)을 의미하고, "M"은 mol/l로 표시된 농도이고, "aq."는 수성을 의미하고, "sat."는 포화됨을 의미하고, "sol."은 용액을 의미하고, "conc."는 농축됨을 의미한다.

[0267] 기타 약어:

[0268] d 일(day)

[0269] BH₃ · SMe₂ 보란-메틸 설파이드 착물(BH₃-DMS)

[0270] 염수 염화나트륨 포화 수용액

[0271] CC 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피

[0272] DBU 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

[0273] DCM 디클로로메탄

[0274] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0275] EDCI N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드

[0276] 에테르 디에틸 에테르

[0277] EtOAc 에틸 아세테이트

[0278] h 시(들)

[0279] GC 기체 크로마토그래피

[0280] HBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0281] HOBt N-하이드록시벤조트리아졸

[0282] H₂O 물

[0283] m/z 질량-대-전하 비

[0284] MeOH 메탄올

[0285] min 또는 min. 분

[0286] MS 질량 분석

- [0287] Pd / C 목탄 상 팔라듐
- [0288] PE 석유 에테르
- [0289] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0290] TLC 박층 크로마토그래피
- [0291] THF 테트라하이드로푸란
- [0292] v/v 용적 대 용적
- [0293] w/w 중량 대 중량
- [0294] 제조된 화합물의 수율은 최적화되지 않았다.
- [0295] 모든 온도는 교정되지 않았다.
- [0296] 명백하게 기술되지 않은 모든 출발 재료들은 시판되거나(공급자, 예를 들어, Acros, Avocado, Aldrich, Apollo, Bachem, Fluka, FluoroChem, Lancaster, Manchester Organics, MatrixScientific, Maybridge, Merck, Rovathin, Sigma, TCI, Oakwood 등의 상세사항은, 예를 들어, 각각, Symyx® Available Chemicals Database of MDL, San Ramon, US 또는 SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US에서 찾을 수 있다), 이의 합성은 이미 전문가 문헌(실험 가이드라인은, 예를 들어, 각각, Reaxys® Database of Elsevier, Amsterdam, NL 또는 SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US에서 찾을 수 있다)에 정확하게 기술되어 있거나, 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 통상의 방법들을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0297] 컬럼 크로마토그래피에 사용된 정지상은 이. 머크(E. Merck, Darmstadt)로부터의 실리카 겔 60(0.04 - 0.063mm)이었다.
- [0298] 크로마토그래피를 위한 용매 또는 용리액의 혼합비는 v/v로 명시된다.
- [0299] 모든 중간체 생성물 및 예시 화합물은 ¹H-NMR 분광학에 의해 분석적으로 특성확인되었다. 또한, 질량 분석 시험(MS, [M+H]⁺에 대한 m/z)을 모든 예시 화합물 및 선택된 중간체 생성물에 대해 수행하였다.
- [0300] **선택된 중간체 생성물의 합성:**
- [0301] **1. (3-3급-부틸-1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민의 합성(단계 j01 내지 j06)**
- [0302] 단계 j01: 피발로일 클로라이드(J-0)(1당량, 60g)를 0℃에서 30분 내에 메탄올 용액(120ml)에 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(120ml)을 첨가한 후, 분리된 유기 상을 물(120ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 디클로로메탄(150ml)으로 공증류시켰다. 액체 생성물 J-I을 99% 순도(57g)로 수득할 수 있었다.
- [0303] 단계 j02: NaH(파라핀 오일 중 50%)(1.2당량, 4.6g)를 1,4-디옥산(120ml)에 용해시키고, 상기 혼합물을 수분 동안 교반하였다. 아세트니트릴(1.2당량, 4.2g)을 15분 내에 적가하고, 상기 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 메틸 피발레이트(J-I)(1당량, 10g)를 15분 내에 적가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 빙수(200g)에 넣고, pH 4.5로 산성화시키고, 디클로로메탄(12 x 250ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상들을 황산나트륨으로 건조시키고, 증류시키고, n-헥산(100ml)으로부터 재결정화시킨 후, 생성물(J-II)(51% 수율)을 갈색 고체 물질로서 수득할 수 있었다.
- [0304] 단계 j03: 실온에서 4,4-디메틸-3-옥소펜탄니트릴(J-II)(1당량, 5g)을 에탄올(100ml)에 흡수시키고, 하이드라진 수화물(2당량, 4.42g)과 혼합하고, 3시간 동안 환류시켰다. 증류에 의해 에탄올을 제거한 후 수득한 잔류물을 물(100ml)에 흡수시키고, 에틸 아세테이트(300ml)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, n-헥산(200ml)으로부터 재결정화시킨 후, 생성물(J-III)(5g, 89% 수율)을 담적색 고체로서 수득하였다.
- [0305] 단계 j04: 3-3급-부틸-1H-피라졸-5-아민(J-III)(1당량, 40g)을 묽은 HCl(물 120ml 중 HCl 120ml)에 용해시키고, NaNO₂(1.03당량, 100ml 중 25g)를 0 내지 5℃에서 30분에 걸쳐 적가 혼합하였다. 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 Na₂CO₃으로 중화시켰다. KCN(2.4당량, 48g), 물(120ml) 및 CuCN(1.12당량, 31g)을 반응시켜 수득한 디아조늄 염을 30분 내에 상기 반응 혼합물에 적가하고, 상기 혼합물을 75℃에서 추가로 30분 동안 교반하

었다. 반응이 완결된 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 500ml)로 추출하고, 합한 유기 상들을 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200 메쉬, 용리액: 20% 에틸 아세테이트/n-헥산)로 정제하여 백색 고체(**J-IV**)(6.5g, 15%)를 제조하였다.

[0306] 단계 **j05** (방법 1):

[0307] 3-3급-부틸-1H-피라졸-5-카보니트릴(**J-IV**)(10mmol)을 실온에서 디메틸포름아미드(20ml) 중의 NaH(60%)(12.5mmol)의 현탁액에 교반하면서 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 1-요오도-3-클로로벤젠(37.5mmol)을 실온에서 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 100℃에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(150ml)과 혼합하고, 디클로로메탄(3 x 75ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물들을 물(100ml) 및 NaCl 포화 용액(100ml)으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 이동 용매로서의 에틸 아세테이트와 사이클로헥산의 각종 혼합물)로 정제하여, 생성물 **J-V**를 수득하였다.

[0308] 단계 **j05** (방법 2):

[0309] 3-3급-부틸-1H-피라졸-5-카보니트릴(**J-IV**)(10mmol), 보론산 B(OH)₂(3-클로로페닐) 또는 상응하는 보론산 에스테르(20mmol) 및 구리(II) 아세테이트(15mmol)의 혼합물을 디클로로메탄(200ml)에 넣고, 피리딘(20mmol)과 실온에서 교반하면서 혼합하고, 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 이동 용매로서의 에틸 아세테이트와 사이클로헥산의 각종 혼합물)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물 **J-V**를 수득하였다.

[0310] 단계 **j06**: (방법 1):

[0311] **J-V**를 탄소 상 팔라듐(10%, 500mg) 및 진한 HCl(3ml)과 함께 메탄올(30ml)에 용해시키고, 실온에서 6시간 동안 수소 분위기에 노출시켰다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 에틸 아세테이트)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(**U-II**)을 수득하였다.

[0312] 단계 **j06**: (방법 2):

[0313] **J-V**를 테트라하이드로푸란(10ml)에 용해시키고, 여기에 BH₃ · S(CH₃)₂(테트라하이드로푸란 중 2.0M, 3ml, 3당량)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 8시간 동안 환류하에 가열하고, 여기에 수성 2N HCl(2N)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 NaOH 수용액(2N)과 혼합하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 상들을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 이동 용매로서의 디클로로메탄과 메탄올의 각종 혼합물)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(**U-II**)을 수득하였다.

[0314] 하기 추가의 중간체 생성물들을 상기 1.에서 기술된 공정을 사용하여 유사한 방식으로 합성하였다/할 수 있다:

[0315]

(3-3급-부틸-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민
(3-3급-부틸-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민

[0316] 2. 1-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일-메탄아민(단계 **k01** 내지 **k05** 및 **j06**)

[0317] 단계 **k01**: LAIH(수소화알루미늄리튬)(0.25당량, 0.7g)을 보호 기체 분위기하에 건조 디에틸 에테르(30ml)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 디에틸 에테르(20ml)에 흡수시켰다. 에틸-2,2,2-트리플루오로아세테이트(**K-0**)(1당량, 10g)를 건조 디에틸 에테르(20ml)에 흡수시키고, -78℃에서 1시간에 걸쳐 상기 현탁액에 적가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 -78℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 에탄올(95%)(2.5ml)을 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가열하고, 진한 H₂SO₄(7.5ml)와 함께 빙수(30ml)에 넣었다. 유기 상을 분리시키고, 감압하에 농축시키고, 반응 생성물 **K-I**을 후속 반응 단계 **k02**에 즉시 도입하였다.

[0318] 단계 **k05**: 3-클로로아닐린(**K-IV**)(1당량, 50g)을 -5 내지 0℃에서 진한 HCl(300ml)에 용해시키고, 10분 동안 교반하였다. NaNO₂(1.2당량, 32.4g), 물(30ml), SnCl₂ · 2H₂O(2.2당량, 70.6g) 및 진한 HCl(100ml)의 혼합물을 상

기 온도를 유지하면서 3시간에 걸쳐 적가하였다. -5 내지 0℃에서 추가로 2시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 NaOH 용액을 사용하여 pH 9로 설정하고, 에틸 아세테이트(250ml)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 8% 에틸 아세테이트/n-헥산)로 정제하여, (3-클로로페닐)하이드라진(**K-IV**) 40g(72%)을 갈색 오일로서 제조하였다.

[0319] 단계 **k02**: **k01**로부터 수득된 알데하이드(**K-I**)(2당량, 300ml) 및 (3-클로로페닐)하이드라진(**K-IV**)(1당량, 20g)을 에탄올(200ml)에 넣고, 5시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: n-헥산)로 정제하여, 생성물(25g, 72%) **K-II**를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0320] 단계 **k03**: 하이드라진 **K-II**(1당량, 25g)를 디메틸포름아미드(125ml)에 용해시켰다. N-클로로석신이미드(1.3당량, 19.5g)를 실온에서 15분 내에 분획으로 첨가하고, 상기 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 디메틸포름아미드를 증류에 의해 제거하고, 상기 잔류물을 에틸 아세테이트에 흡수시켰다. 에틸 아세테이트를 진공하에 제거하고, 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: n-헥산)로 정제하여, 생성물 **K-III**(26.5g, 92%)을 분홍색 오일로서 수득하였다.

[0321] 단계 **k04**: 실온에서 하이드라조노일 클로라이드 **K-III**(1당량, 10g)을 톨루엔(150ml)에 흡수시키고, 2-클로로아크릴로니트릴(2당량, 6.1ml) 및 트리에틸아민(2당량, 10.7ml)과 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 물(200ml)로 희석하고, 상들을 분리시켰다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: 5% 에틸 아세테이트/n-헥산)로 정제하여, 생성물(5.5g, 52%)을 백색 고체 **J-V**로서 수득하였다.

[0322] 단계 **j06** (방법 3):

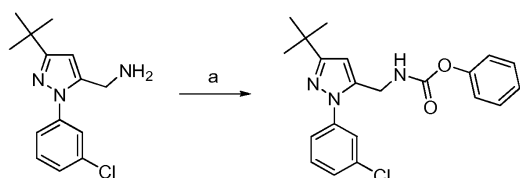
[0323] 카보니트릴 **J-V**(1당량, 1g)를 메탄올성 암모니아 용액(150ml, 1:1)에 용해시키고, H-큐브(10bar, 80℃, 1ml/분, 0.25mol/ℓ)에서 수소화시켰다. 용매를 감압하에 제거한 후, (1-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민(**II**)을 백색 고체(0.92g, 91%)로서 수득할 수 있었다.

[0324] 하기 추가의 중간체 생성물들을 상기 **2**.에서 기술된 공정을 사용하여 유사한 방식으로 합성하였다/할 수 있다:

[0325]

(1-(3-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민
(1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민
(1-(3-메틸페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민

[0326] **3. 메틸 페닐 (3-3급-부틸-1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸카바메이트의 제조**

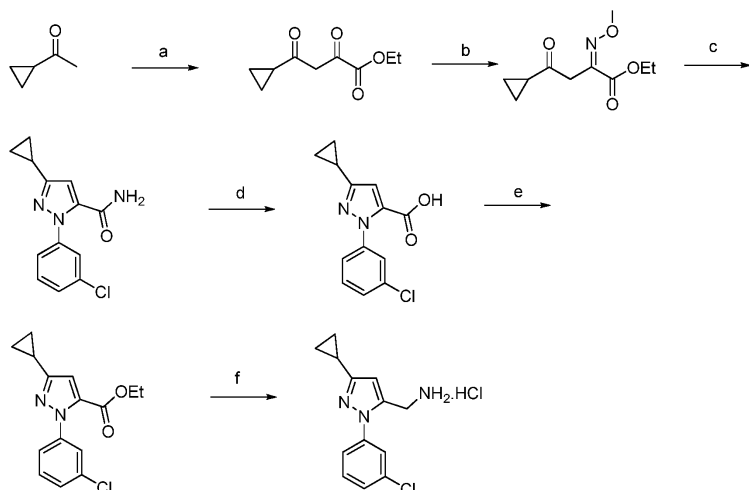


[0327]

[0328] 단계 **a**: 디메틸포름아미드(25ml) 중의 (3-3급-부틸-1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민(5g, 18mmol)의 용액에 탄산칼륨(9.16g, 66mmol, 3.5당량)을 첨가하고, 내용물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 페닐 클로로포름에이트(3.28g(2.65ml), 20mmol, 1.1당량)를 15분 동안 적가하고, 전체 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 더 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(20% 에틸 아세테이트-n-헥산)로 모니터링하였다. 반응이 완결되었을 때, 반응 내용물을 여과하고, 여액을 냉수(100ml)로 희석하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3 x 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(100ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬, 용리액: n-헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 요구되는 생성물을 백색 고체(3.2g, 45%)로서 수득하였다.

[0329]

4. (1-(3-클로로페닐)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드의 제조



[0330]

[0331]

단계 a: 나트륨 에톡사이드 용액(나트륨(1g, 8.2mmol, 1.2당량)을 에탄올(30ml)에 용해시켜 새로 제조함)에 실온에서 디에틸 옥살레이트(0.92ml, 6.85mmol, 1당량)를 첨가한 후, 0℃에서 사이클로프로필 메틸 케톤(0.74ml, 7.5mmol, 1.1당량)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 승온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 빙냉수(10ml)를 첨가하고, 에탄올을 감압하에 증발시켰다. 잔류 수성 층을 2N 수성 HCl(15ml)로 희석하고, 디에틸 에테르(2 x 25ml)로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 담갈색 액체(400mg, 31%)를 수득하였다.

[0332]

단계 b: 단계 a의 생성물(200mg, 0.543mmol, 1당량)의 에탄올(8ml) 중 용액에 실온에서 메톡시아민 하이드로클로라이드(물 중 30% 용액, 0.4ml, 0.651mmol, 1.2당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압하에 증발시키고, 잔류 수성 층을 에틸 아세테이트(15ml)로 추출하였다. 유기 층을 물(10ml), 염수 용액(10ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 담황색 액체(180mg, 78%)를 수득하였다.

[0333]

단계 c: 단계 b의 생성물(1.1g, 5.164mmol, 1당량) 및 3-클로로페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(1.84g, 10.27mmol, 2당량)의 혼합물을 아세트산(20ml) 및 2-메톡시 에탄올(10ml)에 넣고, 반응 혼합물을 105℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(60ml)로 추출하였다. 유기 층을 물(10ml), 염수 용액(10ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬; 용리액: 에틸 아세테이트-석유 에테르(4:96))로 정제하여, 담갈색 반고체(1.15g, 77%)를 수득하였다.

[0334]

단계 d: 단계 c의 생성물(2.5g, 8.62mmol, 1당량)의 테트라하이드로푸란(15ml)-메탄올(9ml)-물(3ml) 중 용액에 0℃에서 수산화리튬(1.08g, 25.71mmol, 3당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물의 2N 수성 HCl(1.2ml)을 사용하여 pH를 약 3으로 조절하였다. 산성 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 60ml)로 추출하고; 합한 유기 층을 물(10ml), 염수 용액(10ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 회백색 고체(1.4g, 62%)를 수득하였다.

[0335]

단계 e: 단계 d의 생성물(1.4g, 5.34mmol, 1당량)의 1,4-디옥산(30ml) 중 용액에 0℃에서 피리딘(0.25ml, 3.2mmol, 0.6당량) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(1.4ml, 6.37mmol, 1.2당량)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 0℃에서 중탄산암모늄(0.84g, 10.63mmol, 2당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 30ml)로 추출하였다. 유기 층을 2N HCl(20ml), 물(10ml), 염수 용액(10ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔: 100 내지 200메쉬; 용리액: 에틸 아세테이트-석유 에테르(16:84))로 정제하여 백색 고체(1g, 72%)를 수득하였다.

[0336]

단계 f: 단계 e의 생성물(2g, 7.66mmol, 1당량)의 테트라하이드로푸란(25ml) 중 용액에 0℃에서 BH₃.DMS(1.44ml, 15.32mmol, 2당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 메탄올(15ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 되게 하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 상기 잔류물을 에테르(15ml)에 용해시키고,

0℃로 냉각시키고, 1,4-디옥산 중 HCl 용액(3ml)을 첨가하였다(상기 반응 혼합물의 pH는 약 4이다). 침전된 고체를 여과하고, 디에틸 에테르(5ml, 3회)로 세척하여, 하이드로클로라이드 염 화합물을 백색 고체(600mg, 28%)로서 수득하였다.

[0337] 예시 화합물의 합성:

[0338] 1. 아미드(A = CH 또는 C(CH₃))의 제조

[0339] 반응식 1(단계 j09)에서와 같이, 화학식 S-II의 아민을 화학식 S-III의 카복실산 또는 카복실산 유도체와 반응시켜 화학식 S의 화합물(여기서, A는 CH 또는 C(CH₃)이다)(아미드)을 형성하기 위한 일반적 지시:

[0340] 1.1 방법 A:

[0341] 화학식 S-III의 산(1당량), 화학식 S-II의 아민(1.2당량) 및 EDCI(1.2당량)를 실온에서 12시간 동안 DMF(산 10mmol/20ml) 중에서 교반하고, 이어서 여기에 물을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 반복적으로 추출하고, 수성 상을 NaCl로 포화시키고, 이어서 EtOAc로 다시 추출한다. 합한 유기 상들을 1N HCl 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 상이한 비, 예를 들어, 1:2의 EtOAc/헥산)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(S)을 수득한다.

[0342] 1.2 방법 B:

[0343] 화학식 S-III의 산(1당량) 및 화학식 S-II의 아민(1.1당량)을 디클로로메탄에 용해시키고(6ml 중 산 1mmol), 0℃에서 EDCI(1.5당량), HOBT(1.4당량) 및 트리에틸아민(3당량)과 혼합한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 상이한 비, 예를 들어, 2:1의 n-헥산/EtOAc)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(S)을 수득한다.

[0344] 1.3 방법 C:

[0345] 화학식 S-III의 산(1당량)을 먼저 염소화제, 바람직하게는 티오닐 클로라이드와 혼합하고, 이러한 방식으로 수득된 혼합물을 환류하에 비등시키고, 이러한 방식으로 산 S-III을 상응하는 산 클로라이드가 되도록 전환시킨다. 화학식 S-II의 아민(1.1당량)을 디클로로메탄에 용해시키고(6ml 중 산 1mmol), 0℃에서 트리에틸아민(3당량)과 혼합한다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 상이한 비, 예를 들어, 2:1의 n-헥산/EtOAc)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(S)을 수득한다.

[0346] 1.4 방법 D:

[0347] 페닐 에스테르(S-IIa)(1당량) 및 상응하는 아민(S-II)(1.1당량)을 THF에 용해시키고(120ml 중 반응 혼합물 10mmol), DBU(1.5당량)를 첨가한 후 실온에서 16시간 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 상이한 비, 예를 들어, 1:1의 EtOAc/헥산)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(S)을 수득한다.

[0348] 예시 화합물 C1 내지 C3은 상기한 방법들 중 하나를 사용하여 수득하였다.

[0349] 2. 우레아(A = N)의 제조

[0350] 화학식 S-II 또는 S-V의 아민을 페닐 클로로포르메이트와 반응시켜 화학식 S-IV 또는 S-Va의 화합물을 형성하고(반응식 1, 단계 j07 및 반응식 2, 단계 v1), 이어서 화학식 S-IV의 화합물을 화학식 S-V의 아민과 반응시키거나(반응식 1, 단계 j08), 화학식 S-Va의 화합물을 화학식 S-II의 아민과 반응시켜(반응식 2, 단계 v2) 화학식 S의 화합물(여기서, A는 N이다)을 형성하기 위한 일반적 지시:

[0351] 단계 j07/단계 v1: 화학식 S-II 또는 S-V의 아민(1당량)을 디클로로메탄에 넣고(70ml 중 아민 10mmol), 여기에 실온에서 페닐 클로로포르메이트(1.1당량)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 상이한 비, 예를 들어, 1:2의 디에틸 에테르/헥산)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물 S-IV 또는 S-Va를 수득한다.

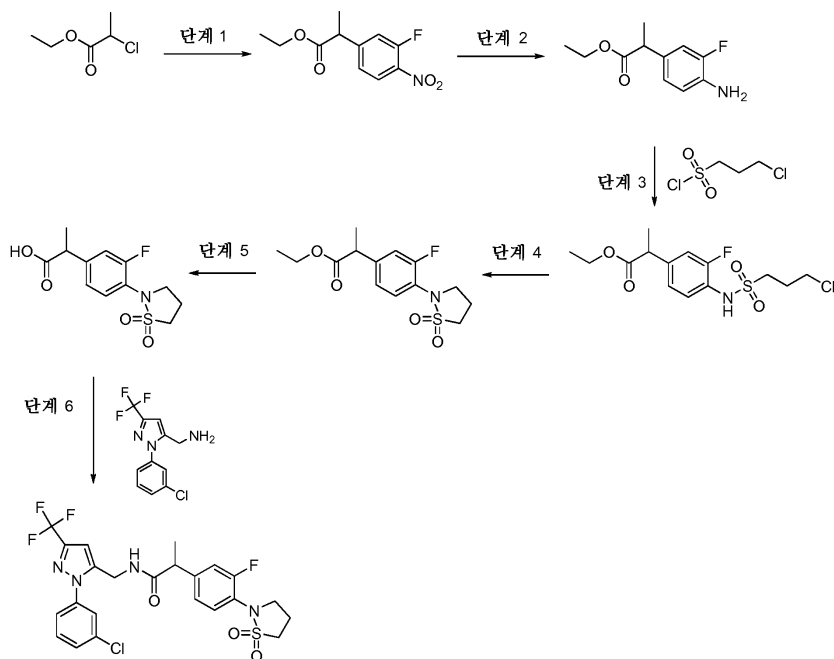
[0352] 단계 j08/단계 v2: 수득된 카바산 페닐 에스테르(S-IV) 또는 (S-Va)(1당량) 및 상응하는 아민(S-V) 또는 (S-II)(1.1당량)을 THF에 용해시키고(120ml 중 반응 혼합물 10mmol), DBU(1.5당량)를 첨가한 후 실온에서 16시간

동안 교반한다. 용매를 진공하에 제거한 후, 수득된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 상이한 비, 예를 들어, 1:1의 EtOAc/헥산)로 정제하고, 이러한 방식으로 생성물(S)을 수득한다.

[0353] 예시 화합물 C4 내지 C13은 상기한 방법 중 하나를 사용하여 수득하였다.

[0354] **선택된 예시 화합물들의 상세한 합성**

[0355] **실시예 C1의 합성:** N-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드



[0356]

[0357] **단계 1:** 질소분위기하에, 칼륨 3급 부틸옥사이드(8.2g, 73mmol)를 DMF에 슬리리화하고, -45°C 로 냉각하였다. o-플루오로니트로벤젠(3.88mL, 36.6mmol) 및 에틸-2-클로로프로피오네이트(4.66mL, 36.6mmol)의 혼합물을 이온도를 유지하면서 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl(16%)로 pH = 4로 조절하고, 물(250mL)로 희석시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 x 100mL)로 반복하여 추출하고, 합한 유기상을 물(3 x 100mL) 및 염수(1 x 100mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트에서 건조하였다. 진공하에 농축한 후, 에틸 2-(3-플루오로-4-니트로페닐)프로파노에이트(8.47g, 96%)를 수득하였다.

[0358] **단계 2:** 에틸 2-(3-플루오로-4-니트로페닐)프로파노에이트(8.3g, 34.41mmol) 및 EtOH(170mL) 중 Pd/C(10% Pd)의 현탁액을 1시간 동안 수소분위기하에(2.5bar, 22°C) 수소화시켰다. 현탁액을 여과하여 제거하고, 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 에틸 아세테이트/헥산 1:5)로 정제하여 에틸 2-(4-아미노-3-플루오로페닐)프로파노에이트(6.4g, 77%)를 수득하였다.

[0359] **단계 3:** 클로로프로판설폰일 클로라이드(0.576mL, 4.735mmol)를 에틸 2-(4-아미노-3-플루오로페닐)프로파노에이트(1g, 4.735mmol) 및 피리딘(0.382mL, 4.735mmol)의 DCM(18mL) 중 용액에 0°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 DCM(10mL)과 1N 염산(10mL) 사이에 분배한 후, 1시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 마그네슘 설페이트에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 에틸 2-(4-(3-클로로프로필설폰아미도)-3-플루오로페닐)프로파노에이트를 오일(1.5g)로서 수득하였다.

[0360] **단계 4:** 칼륨 카보네이트(881mg, 6.39mmol) 및 에틸 2-(4-(3-클로로프로필설폰아미도)-3-플루오로페닐)프로파노에이트(1.5g, 4.264mmol)를 DMF(9mL) 실온에서 질소분위기하에 용해시켰다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 이후에, 디에틸 에테르(50mL) 및 물(50mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 1N HCl(30mL) 및 물(30mL)로 세척하고, 마그네슘 설페이트에서 건조시켰다. 여과하고 진공하에 농축한 후, 2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온산 에틸 에스테르(598mg, 44%)를 수득하였다.

[0361] **단계 5:** 2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온산 에틸 에스테르(448mg, 1.42mmol)를 THF/물(2.8mL + 1.4mL)의 2:1 혼합물에 용해시키고, 15분 동안 교반하였다. 또한 2:1 THF/물 혼

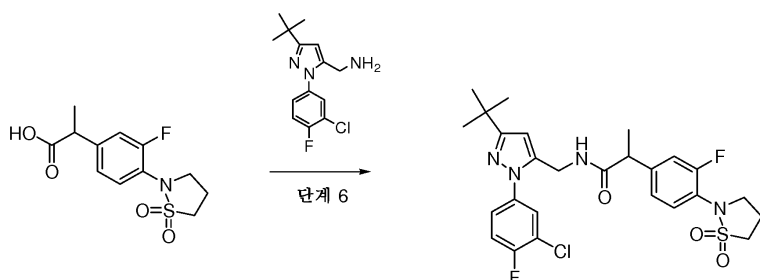
합물(1mL + 0.5mL)에 용해시킨 3당량의 LiOH(98mg, 4.26mmol)를 이 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류하에 교반하였다. 냉각하면서, 수성 상을 4 N aq. HCl을 사용하여 pH 1로 설정하고, 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 반복하여 추출하였다. 합한 유기 상을 마그네슘 설페이트에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온산(350mg, 86%)을 수득하였다.

[0362]

단계 6: 2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온산(50mg, 0.174mmol)의 THF(1.3mL) 중 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(23mg, 0.174mmol), O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(56mg, 0.174mmol), n-에틸디소프로필아민(0.059mL, 0.348mmol) 및 (1-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민(47mg, 0.174mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/사이클로헥산(2:1))로 정제하여 순수한 N-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드(실시예 화합물 C1)(68mg, 72%)를 제공하였다.

[0363]

실시예 C2의 합성: N-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온아미드



[0364]

[0365]

단계 1 내지 5: 실시예 화합물 C1에서 기재된 바와 같음

[0366]

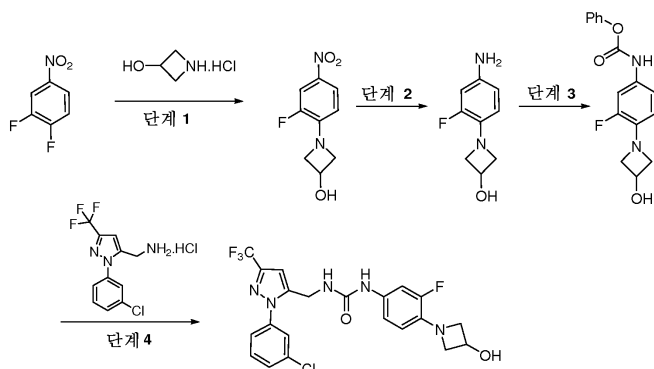
단계 6: 2-[4-(1,1-디옥소-[1,2]티아졸리딘-2-일)-3-플루오로-페닐]-프로피온산(50mg, 0.174mmol)의 THF(1.3mL) 중 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(23mg, 0.174mmol), O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(56mg, 0.174mmol), n-에틸디소프로필아민(0.059mL, 0.348mmol) 및 (3-3급-부틸-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민(81mg, 0.174mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/사이클로헥산(2:1))로 정제하여 순수한 실시예 화합물 C2(75mg, 78%)를 제공하였다.

[0367]

예시 화합물 3을 실시예 C1에 따라 유사하게 제조하였다.

[0368]

실시예 C6의 합성: 1-[[2-(3-클로로페닐)-5-(트리플루오로메틸)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-페닐]-우레아



[0369]

[0370]

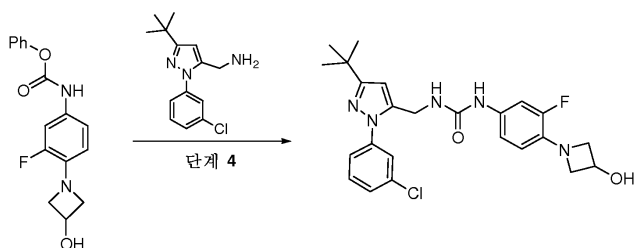
단계 1: 1,2-디플루오로-4-니트로벤젠(200mg, 1.25mmol, 1eq)의 THF(5mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.26mL, 1.88mmol, 1.5eq) 및 3-하이드록시아제티딘.HCl(205mg, 1.88mmol, 1.5eq)을 실온에서 첨가하고, 24시간 동안 환류하였다. THF를 증발시키고, 잔사를 물(10mL)로 세척하여 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)아제티딘-3-올(200mg, 75%)을 고체로서 수득하였다(TLC: EtOAc/PE (3:7), R_f: 0.30).

[0371] **단계 2:** 1-(2-플루오로-4-니트로페닐)아세트딘-3-올(160mg, 0.75mmol, 1.0eq)의 에탄올(10mL) 중 교반된 용액에 10% Pd-C(20mg)를 첨가하고, H₂ 기체 별분하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시키고, 농축하여 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세트딘-3-올을 수득하였다(110mg, 80.0%, 점성 오일)(TLC: EtOAc/PE (1:1), R_f: 0.1).

[0372] **단계 3:** 1-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세트딘-3-올(1.8g, 9.94mmol, 1.0eq)의 아세톤(50mL) 중 교반된 용액에 피리딘(1.57g, 19.87mmol, 2.0eq) 및 페닐 클로로포르메이트(1.71g, 10.89mmol, 1.1eq)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, EtOAc(100mL)로 희석하고, 물(100mL)로 세척하고, 이어서, 염수로 세척하고, 증발시켰다. 수득한 잔사를 CC(용리액: EtOAc/PE (1:4))로 정제하여 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐카바메이트를 수득하였다(2.3g, 76%, 갈색 고체)(TLC: EtOAc/PE (1:1), R_f: 0.45).

[0373] **단계 4:** (1-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(103mg, 0.33mmol, 1.0eq)의 DCM(10mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.10mL, 0.66mmol, 2.0eq), 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐카바메이트(100mg, 0.33mmol, 1.0eq)를 실온에서 첨가하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, DCM(20mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔사를 용리액으로서 EtOAc 중 1.0% MeOH를 사용하는 CC로 정제하여 1-((1-(3-클로로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐)우레아를 수득하였다(100mg; 63%, 옅은 갈색 고체)(TLC: EtOAc/PE 3:2; R_f: 0.3).

[0374] **실시예 C7의 합성:** 1-[[5-3급-부틸-2-(3-클로로페닐)-2H-피라졸-3-일]-메틸]-3-[3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)-페닐]-우레아



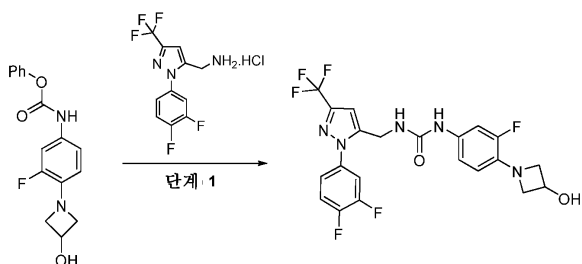
[0375]

[0376] **단계 1 내지 3: 실시예 화합물 C6에서 기재된 바와 같음**

[0377] **단계 4:** (3-3급-부틸-1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민(106mg, 0.398mmol, 1.0eq)의 아세트니트릴(9mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.22mL, 1.6mmol, 4.0eq)에 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐카바메이트(122mg, 0.406mmol, 1.02eq)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 CC(용리액으로서 EtOAc/n-헥산 2:1)로 정제하여 1-((3-3급-부틸-1-(3-클로로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐)우레아(183mg; 97%)를 수득하였다.

[0378] **예시 화합물 C8 내지 C9를 C6에 따라 유사한 방법으로 제조하였다.**

[0379] **실시예 C10의 합성:** 1-((1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아세트딘-1-일)페닐)우레아

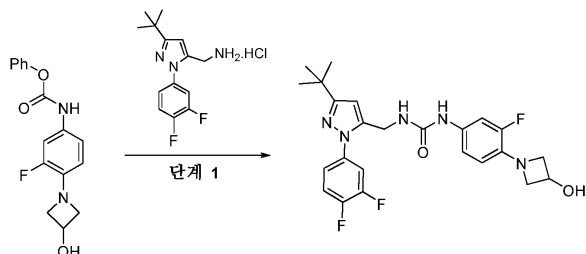


[0380]

[0381] **단계 1:** ((1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(75mg,

0.239mmol, 1.0eq)의 아세토니트릴(5.5mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.13mL, 0.96mmol, 4.0 eq.)에 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐카바메이트(73mg, 0.244mmol, 1.02eq)를 첨가하고, 환류에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 EtOAc/사이클로헥산(4:1))로 정제하여 1-((1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)우레아(102mg, 88%)를 수득하였다.

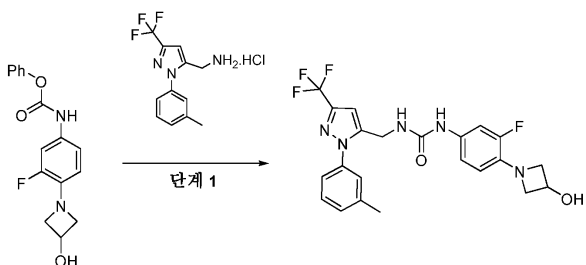
[0382] **실시예 C11의 합성:** 1-((3-3급-부틸-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)우레아



[0383]

[0384] **단계 1:** (3-3급-부틸-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(85mg, 0.282mmol, 1.0eq)의 아세토니트릴(6.7mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.16mL, 1.1mmol, 4.0eq)에 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐카바메이트(86mg, 0.287mmol, 1.02eq)를 첨가하고, 환류에서 16시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물의 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 EtOAc/사이클로헥산 (1:2))로 정제하여 1-((3-3급-부틸-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)우레아(62mg, 46%)를 수득하였다.

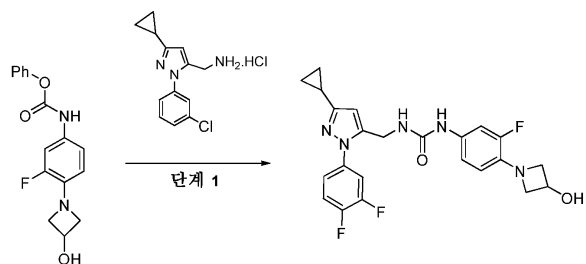
[0385] **실시예 C12의 합성:** 1-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)-3-((1-m-톨릴-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)우레아



[0386]

[0387] **단계 1:** (1-m-톨릴-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(75mg, 0.257mmol, 1.0eq)의 아세토니트릴(6mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.14mL, 1.0mmol, 4.0eq)에 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐카바메이트(78mg, 0.262mmol, 1.02eq)를 첨가하고, 환류에서 16시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물의 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 EtOAc/사이클로헥산(4:1))로 정제하여 1-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)-3-((1-m-톨릴-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)우레아(71mg, 71%)를 수득하였다.

[0388] **C13의 합성:** 1-((3-사이클로프로필-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)우레아



[0389]

[0390] **단계 1:** (1-(3-클로로페닐)-3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)메탄아민 하이드로클로라이드(101mg, 0.408mmol,

1.0eq)의 아세트니트릴(9.5mL) 중 교반된 용액에 TEA(0.23mL, 1.6mmol, 4.0eq)에 이어서, 페닐 3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐카바메이트(124mg, 0.416mmol, 1.02eq)를 첨가하고, 환류에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 증발시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(용리액으로서 EtOAc/사이클로헥산(1:1))로 정제하였다. 수집된 분획을 증발시키고, 잔사를 에테르로 처리하고, 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 1-((3-사이클로프로필-1-(3,4-디플루오로페닐)-1H-피라졸-5-일)메틸)-3-(3-플루오로-4-(3-하이드록시아제티딘-1-일)페닐)우레아를 제공하였다.

[0391] 질량 분석 데이터가 하기 예시 화합물들에 대해 예로서 아래에 제시된다(표 1):

표 1

예시 화합물	[M+H]
C1	545.2
C2	551.3
C3	547.1
C4	466.2
C5	498.0
C6	484.0
C7	472.1
C8	489.0
C9	468.1
C10	486.1
C11	474.2
C12	464.2
C13	456.2

[0392]

[0393] 약리학적 방법

[0394] I. 바닐로이드 수용체 1(VRI/TRPV1 수용체)에 대해 수행된 기능성 시험

[0395] 래트-종 바닐로이드 수용체 1(VRI/TRPV1)에 대한 시험 물질들의 작용적 또는 길항적 효과는 하기 검정을 사용하여 측정할 수 있다. 이 검정에서, 수용체 채널을 통한 Ca^{2+} 의 유입은 형광 영상화 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA)에서 Ca^{2+} -민감성 염료(타입 Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands)의 조력하에 정량화된다.

[0396] 방법:

[0397] 완전 배지: 10용적% FCS(소 태아 혈청, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany, 열-불활성화됨); 2mM L-글루타민(Sigma, Munich, Germany); 1중량% AA 용액(항생제/항진균제 용액, PAA, Pasching, Austria) 및 25ng/mL NGF 배지(2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany)를 갖는 50mL HAMS F12 영양소 혼합물(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany).

[0398] 세포 배양 플레이트: 투명 기재를 갖는, 폴리-D-리신-피복된 블랙 96-웰 플레이트(96 웰 블랙/투명 플레이트, BD Biosciences, Heidelberg, Germany)를 라미닌(Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany)으로 추가로 피복한다(상기 라미닌은 100 μ g/mL 농도로 PBS(Ca-Mg-무함유 PBS, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany)로 희석됨). 100 μ g/mL의 라미닌 농도를 갖는 분취량을 제거하고, -20°C에서 저장한다. 상기 분취량을 PBS로 라미닌 10 μ g/mL까지 1:10의 비로 희석하고, 상기 용액을 50 μ L씩 세포 배양 플레이트의 홈 안에 피펫팅한다. 세포 배양 플레이트를 37°C에서 적어도 2시간 동안 배양하고, 과량의 용액을 흡입 제거하고, 상기 홈을 PBS로 각각 2회 세척한다. 피복된 세포 배양 플레이트를 과량의 PBS(이것은 세포 공급 직전까지 제거되지 않는다)와 함께 저장한다.

[0399] 세포의 제조:

[0400] 절두시킨 랫트로부터 척추를 제거하고, 이것을 AA 용액(항생제/항진균제 용액, PAA, Pasching, Austria) 1용적%(용적 퍼센트)와 혼합된 차가운 HBSS 완충액(헵크 완충 염수 용액, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany), 즉 얼음욕에 위치한 완충액에 즉시 넣는다. 척추를 세로로 절단하고, 척수관으로부터 근막과 함께 제거한다. 이어서, 배근 신경절(DRG)을 제거하고, 다시 AA 용액 1용적%와 혼합된 차가운 HBSS 완충액 중에 저장한다. 모든 혈액 잔류물 및 척수 신경이 제거된 DRG를 각각의 경우 차가운 타입 2 콜라게나제(PAA,

Pasching, Austria) 500 μ l에 옮기고, 37 $^{\circ}$ C에서 35분 동안 배양한다. 트립신(PAA, Pasching, Austria) 2.5용적%를 첨가한 후, 37 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 계속 배양한다. 배양이 완료된 후, 효소 용액을 조심스럽게 피펫팅하고, 남은 DRG 각각에 500 μ l의 완전 배지를 첨가한다. DRG를 각각 수회 현탁시키고, 시린지를 사용하여 1번, 12번 및 16번 캐놀러를 통해 뽑아내고, 완전 배지로 15ml까지 충전된 50ml 팔콘 튜브(Falcon tube)로 옮긴다. 각각의 팔콘 튜브의 내용물을 각각 70 μ m 팔콘 필터 부재를 통해 여과하고, 1,200rpm 및 실온에서 10분 동안 원심분리한다. 수득된 펠렛을 각각 완전 배지 250 μ l에 흡수시키고, 세포 수를 측정한다.

[0401] 현탁액 중의 세포 수를 ml당 3×10^5 로 설정하고, 이 현탁액 150 μ l를 각각의 경우 상술된 바와 같이 피복된 세포 배양 플레이트의 홈에 도입한다. 배양기에서, 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5용적% CO₂ 및 95% 상대 습도에서 2일 내지 3일 동안 방치한다. 이어서, 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 HBSS 완충액(헝크 완충 염수 용액, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) 중의 2 μ M Fluo-4 및 0.01용적% Pluronic F127(Molecular Probes Europe BV, Leiden, Netherlands)로 부하하고, HBSS 완충액으로 3회 세척하고, 실온에서 추가로 15분 배양 후, FLIPR 검정에서의 Ca²⁺ 측정에 사용한다. 이 경우, 물질 첨가 전후에 Ca²⁺-의존 형광성을 측정한다($\lambda_{ex} = 488\text{nm}$, $\lambda_{em} = 540\text{nm}$). 정량화는 경시적으로 최고 형광 강도(FC, 형광 수)를 측정함으로써 수행한다.

[0402] **FLIPR 검정:**

[0403] FLIPR 프로토콜은 2개의 물질 첨가로 구성된다. 먼저, 시험 화합물(10 μ M)을 세포 위에 피펫팅하고, Ca²⁺ 유입을 대조군(캡사이신 10 μ M)과 비교한다. 이것은 10 μ M 캡사이신(CP) 첨가 후의 Ca²⁺ 신호에 기초하는 활성화(%) 결과를 제공한다. 5분 배양 후, 캡사이신 100nM을 적용하고, 다시 Ca²⁺ 유입을 측정한다.

[0404] 탈감작 작용제 및 길항제는 Ca²⁺ 유입의 억제율(%)을 유도한다. 억제율(%)은 10 μ M 캡사이신에 의한 최대 달성가능한 억제와 비교하여 산출된다.

[0405] 삼중 분석(n=3)을 수행하고, 이들을 적어도 3회의 독립적 실험에서 반복한다(N=4).

[0406] 화학식 I의 시험 화합물들의 상이한 농도들에 의해 야기되는 치환율로부터 출발하여, 캡사이신의 50% 치환을 야기하는 IC₅₀ 억제 농도를 산출하였다. 시험 물질에 대한 K_i 값은 쉹-프루소프 방정식(Cheng-Prusoff equation) [참조: Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973]을 사용하는 전환에 의해 수득하였다.

[0407] **II. 바닐로이드 수용체 1(VRI/TRPV1 수용체)에 대해 수행된 기능성 시험**

[0408] 바닐로이드 수용체 1(VR1)에 대한 시험 물질들의 작용적 또는 길항적 효과는 또한 하기 검정을 사용하여 측정할 수 있다. 이 검정에서, 채널을 통한 Ca²⁺의 유입은 형광 영상화 플레이트 판독기(FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA)에서 Ca²⁺-민감성 염료(타입 Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands)의 조력하에 정량화된다.

[0409] **방법:**

[0410] 중국 햄스터 난소 세포(CHO K1 세포, European Collection of Cell Cultures (ECACC) United Kingdom)를 VR1 유전자로 안정하게 형질감염시킨다. 기능성 시험을 위해, 이들 세포들을 투명 기재를 갖는 폴리-D-리신-피복된 블랙 96-웰 플레이트(BD Biosciences, Heidelberg, Germany) 위에 25,000개 세포/웰의 밀도로 플레이트팅한다. 세포를 배양 매질(Ham's F12 영양소 혼합물, FCS(소 태아 혈청) 10용적%, L-프롤린 18 μ g/ml) 중에서 밤새 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 배양한다. 다음 날, 세포를 Fluo-4(Fluo-4, 2 μ M, HBSS(헝크 완충 염수 용액, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Germany) 중 Pluronic F127, Molecular Probes 0.01용적%)와 함께 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 배양한다. 이어서, 플레이트를 HBSS 완충액으로 3회 세척하고, 실온에서 15분 동안 추가로 배양한 후, FLIPR 검정에서의 Ca²⁺ 측정에 사용한다. Ca²⁺-의존 형광성을 시험 물질 첨가 전후에 측정한다($\lambda_{ex} = 488\text{nm}$, $\lambda_{em} = 540\text{nm}$). 정량화는 경시적으로 최고 형광 강도(FC, 형광 수)를 측정함으로써 수행한다.

[0411] **FLIPR 검정:**

[0412] FLIPR 프로토콜은 2개의 물질 첨가로 구성된다. 먼저, 시험 화합물(10 μ M)을 세포 위에 피펫팅하고, Ca²⁺ 유입을 대조군(캡사이신 10 μ M)과 비교한다(10 μ M 캡사이신 첨가 후의 Ca²⁺ 신호에 기초하는 활성화(%)). 5분 배양

후, 캅사이신 100nM을 적용하고, 다시 Ca^{2+} 유입을 측정한다.

[0413] 탈감작 작용제 및 길항제는 Ca^{2+} 유입의 억제율(%)은 10 μM 캅사이신에 의한 최대 달성가능한 억제율과 비교하여 산출된다.

[0414] 화학식 I의 시험 화합물들의 상이한 농도들에 의해 야기되는 치환율로부터 출발하여, 캅사이신의 50% 치환을 야기하는 IC_{50} 억제 농도를 산출하였다. 시험 물질에 대한 K_i 값은 쉹-프루소프 방정식[참조: Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973]을 사용하는 전환에 의해 획득하였다.

[0415] **약리학적 데이터**

[0416] 바닐로이드 수용체 1(VR1/TRPV1 수용체)에 대한 본 발명에 따른 화합물들의 친화도는 상술된 바와 같이 측정하였다(약리학적 방법 I 또는 II).

[0417] 본 발명에 따른 화합물들은 VR1/TRPV1 수용체에 대한 우수한 친화도를 나타낸다(표 2).

[0418] 표 2에서, 하기 약어는 다음의 의미를 갖는다:

[0419] Cap = 캅사이신

[0420] 기호 "@" 뒤의 값은, 해당 억제율(%)이 각각 측정되었을 때의 농도를 나타낸다.

표 2

하기 실시예에 따른 화합물	(f) K_i (사람) [nM] Cap
C1	49
C2	50
C3	54% @ 5 μM
C4	13% @ 5 μM
C5	44
C6	43
C7	15
C8	53% @ 5 μM
C9	50% @ 5 μM
C10	89.8
C11	27
C12	43.4
C13	47.5

[0421]