

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호
WO 2012/026766 A2

PCT

(43) 국제공개일
2012 년 3 월 1 일 (01.03.2012)

- (51) 국제특허분류:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/006281
- (22) 국제출원일: 2011 년 8 월 25 일 (25.08.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2010-0082258 2010 년 8 월 25 일 (25.08.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여):
(주)네오팜 (NEOPHARM CO.,LTD.) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 탑립동 928 번지, 305-510 Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 곁
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 곽형섭 (GWAK, Hyung Sub) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 탑립동 928 번지 (주)네오팜, 305-510 Daejeon (KR). 김용주 (KIM, Yong Zu) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 김옥일 (KIM, Uk Il) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 박병덕 (PARK, Byeong Deog) [KR/KR];

대전광역시 유성구 탑립동 928 번지 (주)네오팜, 305-510 Daejeon (KR). 박태교 (PARK, Tae Kyo) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 우성호 (WOO, Sung Ho) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 윤정율 (YUN, Joung Yul) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 이대연 (LEE, Dae Yon) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 이향숙 (LEE, Hyang Sook) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 전민동 461-8 대전바이오벤처타운 3 층 (주)레고켐 바이오사이언스, 305-811 Daejeon (KR). 전정은 (JEON, Jeong Eun) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 탑립동 928 번지 (주)네오팜, 305-510 Daejeon (KR). 정세규 (JEONG, Se Kyoo) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 탑립동 928 번지 (주)네오팜, 305-510 Daejeon (KR). 최형목 (CHOI, Hyung Mook) [KR/KR]; 대전광역시 유성구 탑립동 928 번지 (주)네오팜, 305-510 Daejeon (KR).

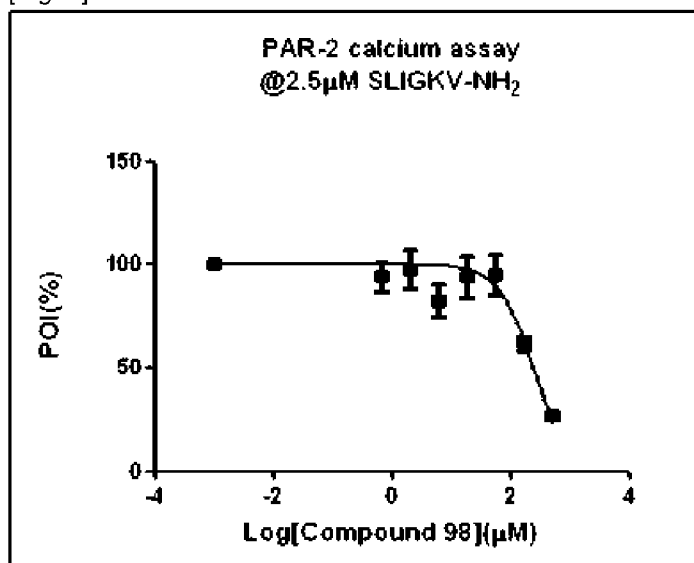
- (74) 대리인: 권오식 (KWON, Oh-Sig) 등; 대전광역시 서구 둔산동 921 주은리더스텔 4 층, 302-120 Daejeon (KR).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUND, AND COMPOSITION FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASES USING SAME

(54) 발명의 명칭 : 신규한 헤테로고리 화합물 및 이를 이용한 염증성 질환 치료용 조성물

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a heterocyclic compound having the effects of treating and preventing inflammatory diseases and healing skin wounds, and particularly, having the effects of restoring damaged skin barriers and relieving inflammation and pruritus resulting from inflammatory skin diseases. A composition including the compound of the present invention as an active ingredient may be used to relieve various inflammatory diseases and diseases in which the expression of protease activated receptor-2 (PAR-2) is increased. Particularly, the composition including the compound of the present invention as an active ingredient inhibits the activity of PAR-2 in the skin, and therefore can be used as an anti-inflammatory composition for inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis.

(57) 요약서: 본 발명에 따른 헤테로고리 화합물은 염증성 질환의 치료 및 예방 효과와 피부 상처치유효과를 갖으며, 특히 염증성 피부 질환에 있어 손상된 피부장벽의 회복 효과와 염증 완화, 소양증 완화 효과를 나타낸다. 본 발명의 화합물을 유효성분으로 하는 조성물은 다양한 염증성 질환 및 PAR-2

(protease activated receptor-2) 수용체의 발현이 증가된 질환을 완화하기 위해 사용할 수 있으며, 특히 피부에서 PAR-2의 활성을 저해하여 아토피 피부염 등을 포함한 염증성 피부질환에 있어 항염 기능을 지닌 조성물로서 사용이 가능하다.

WO 2012/026766 A2



(81) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,

KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 신규한 헤테로고리 화합물 및 이를 이용한 염증성 질환 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 헤테로고리 화합물인 벤조이미다졸 유도체와 이들의 염을 포함하는 화합물로서 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 및 염증성 질환의 치료 및 예방용 조성물에 관한 것이다.

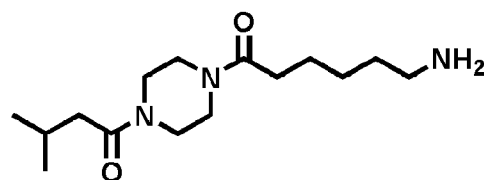
배경기술

- [2] PAR-2(protease activated receptor-2)는 G 단백질 결합 수용체(G-protein- coupled receptor: GPCR)에 속하는 수용체로서, 1991년 발견된 트롬빈(thrombin) 수용체 (PAR-1) 수용체와 연관되어 발견된 수용체이다. PAR-2 활성화 기전에 대한 연구 결과, 트립신(trypsin)이나 비만세포에서 유래한 트립테이즈(mast cell-derived tryptase)와 같은 단백질 분해효소가 PAR-2 수용체의 세포 외 영역 말단에 존재하는 펩타이드 서열 중 특정 부위를 분해하면서 수용체 말단에 나타나는 펩타이드 서열(인체의 경우 SLIGRL)이 PAR-2 수용체의 특정 부위에 결합하면서 활성화되는 특이적인 활성화 기전을 지닌 것으로 알려져 있다. (Exp Rev Mol Med. 4(16): 1-17, 2002)
- [3] 최근 PAR-2가 피부의 염증 반응과 피부장벽 기능, 소양증의 발생 등에 중요한 역할을 하는 것이 보고되면서, 이러한 제반 증상이 병증의 주요한 증상으로 나타나는 아토피 피부염에서 PAR-2의 역할에 대한 연관성이 강하게 제시되고 있다.
- [4] PAR-2는 인체의 다양한 세포에서 발현되는 것으로 알려져 있으며, 특히 염증 반응과 신경세포의 활성화 반응을 유발하는 등의 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 이와 함께, 피부에서는 keratinocyte -melanocyte 간의 신호 전달 기전에 관여하면서 melanosome의 이동을 촉진하는 효과가 있어 피부의 색소 침착과도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다. (Drug Dev Res 59: 408-416, 2003)
- [5] 또한 최근 피부 장벽 기능과 관련하여 PAR-2의 활성화가 피부 장벽 기능과 매우 밀접한 관계가 있는 것으로 보고된 바 있다. 즉, 피부의 장벽 기능이 손상되면, 각질층 내에서 단백질 분해효소의 활성이 급격히 증가되고, 이를 통하여 PAR-2가 활성화되는 것이 보고되었으며 (J. Invest Dermatol 126: 2074-2076, 2006), 아토피 피부염 유발 및 악화 효과가 있는 알레르겐의 일종인 집먼지 진드기(dust mite)나 바퀴벌레 유래 물질도 PAR-2의 활성화 효과가 있는 것이 확인되었다. 본 연구자들의 선행 연구에 의하면, 피부 장벽이 손상된 피부에 알레르겐을 도포하는 경우, 이러한 PAR-2의 활성화에 의하여 피부장벽 기능의 회복이 저해되며, PAR-2에 대한 저해제를 알레르겐과 동시에 도포하는 경우 이러한 장벽 회복 기전이 정상화되는 것으로 나타난 바 있다 (J. Invest

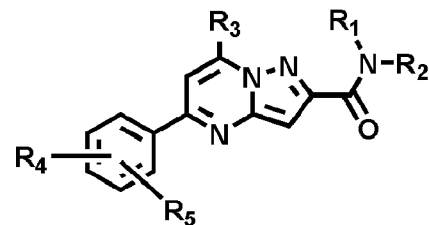
Dermatol 128: 1930-1939, 2008). 이와 함께, 피부 장벽이 손상된 피부에 PAR-2 저해제를 도포하면, 피부장벽의 회복이 촉진되는 것을 보고하였다. 아토피 피부염 환자의 피부에서 피부장벽의 손상이 가장 일반적인 증상이라는 점에서 이러한 PAR-2 저해제의 피부장벽 손상 회복 효과는 아토피 피부염의 증상 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

- [6] 피부 내에서 PAR-2가 활성화되면 소양증이 발생하는 것이 보고된 바 있으며, 이러한 소양증의 결과로 피부를 긁는 행동이 유발되는 것으로 알려져 있다. PAR-2 저해제의 항소양증 효과에 대한 기존의 연구 결과 (일본특허 JP2004-170323)에 따르면, PAR-2 저해제를 피부에 도포하는 경우 scratching이 유의하게 감소하는 것으로 보고된 바 있다. 이러한 소양증의 기전으로서는 피부 내에 존재하는 신경섬유(nerve fiber)에 존재하는 PAR-2의 활성화에 의하여 신경 세포가 활성화되며, 이를 통하여 소양증의 신호가 뇌로 전달되는 것으로 알려져 있다. 소양증과 관련된 PAR-2의 기능은 PAR-2 활성화 물질을 피부에 도포하여 실험한 동물 모델에서 scratching의 횟수가 급격히 증가하며, PAR-2의 활성을 억제하는 경우 이러한 현상이 억제되는 것을 통하여 확인된 바 있다 (J. Neurosci 2003, 23, 6176-6180).
- [7] PAR-2에 대한 선택적인 저해 효능을 지닌 물질은 현재 전 세계적으로 2종이 개발된 것으로 알려져 있으며, 이 중 학술지를 통하여 효능이 검증된 물질은 미국의 바이오벤처 회사인 EntreMed사의 ENMD-1,068이 있다. 이와 함께 스미토모 제약은 일본공개특허 제2004-170323호에서 PAR-2 저해제를 공지하고 있다.

[8]



ENMD-1,068



Sumitomo사 저해제

- [9] PAR-2에 의한 피부 염증 악화 및 PAR-2 저해 활성을 지닌 물질의 항염 효과는 PAR-2를 활성화하는 단백 분해 효소인 트립신이나 PAR-2에 대한 활성화물질인 activating peptide (AP)를 피부에 도포하면 피부의 염증이 증가되고, 단백 분해 효소의 활성 억제제를 동시에 도포하면 이러한 피부 염증 반응이 감소되는 것으로 확인된 바 있다 (FASEB J. 2003, 17, 1871-1885).
- [10] 본 발명자들은 PAR-2 저해 활성을 지닌 물질을 합성하고자 오랫동안 다양한 물질을 합성하고 그 활성을 확인한 결과, PAR-2 저해 활성이 뛰어난 신규한 화합물을 발명하기에 이르렀다.

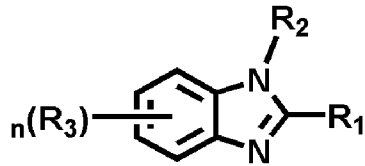
발명의 상세한 설명

기술적 과제

[11] 본 발명은 신규한 헤테로고리 화합물로서 하기의 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물을 제공하는 것이다.

[12] [화학식 1]

[13]



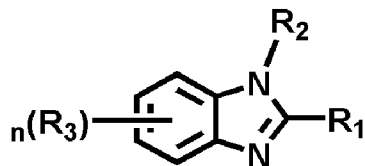
[14] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 헤테로고리 화합물인 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염증성 질환의 치료 및 예방을 위한 의약 조성물을 제공하는 것이며, 또한 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[15] 본 발명은 신규한 헤테로고리 화합물인 하기의 화학식 1로 표시되는 벤조이미다졸 화합물을 제공한다.

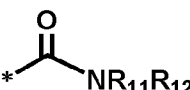
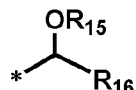
[16] [화학식 1]

[17]



[18] [화학식 1에서,

[19] R₁는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아르(C1-C7)알킬,로부터 선택되며;

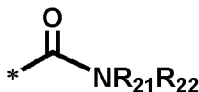
[20] R₂ 및 R₃는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴, (C6-C10)아르(C1-C7)알킬, (C1-C7)알콕시카보닐, (C1-C7)알킬아미도(C1-C7)알킬, , -NR₁₃R₁₄, 로부터

선택되며;

[21] R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆는 서로 독립적으로 수소, (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴, 헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며, R₁₁ 및 R₁₂, R₁₄ 및 R₁₅는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며;

[22] n은 1 내지 4의 정수이고;

[23] R₂ 및 R₃의 (C6-C12)아릴 및 R₁₁과 R₁₂로부터 형성된 헤테로 고리는 할로젠, 히드록시, (C1-C7)알킬, (C6-C10)아릴, (C3-C6)시클로알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬카보닐, 5 또는 6원의

시클로알킬설폰닐, 5 또는 6원의 헤테로아릴, (C1-C6)알콕시,
 (C1-C7)알콕시카르보닐, (C1-C7)알킬카르보닐,
 (C3-C6)시클로(C1-C7)알킬카르보닐, (C6-C10)아르(C1-C7)알킬카르보닐,
 (C3-C10)헤테로아릴카르보닐, (C6-C10)아릴카르보닐, (C1-C7)알킬설폰닐,
 아미노(C1-C7)알킬카보닐, (C1-C7)알킬옥시카보닐,
 (C6-C10)아르(C1-C7)알킬옥시카보닐, 아미노,
 (C1-C7)알킬아미노, (C1-C7)알킬아미도, (C1-C7)알킬카바모일,
 (C1-C7)알킬설폰아미도, 또는  로 더 치환될 수 있으며; R₂₁ 및 R₂₂

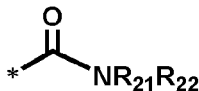
는 서로 독립적으로 (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아릴, 또는 R₂₁과 R₂₂가 서로 알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있다.]

- [24] 본 발명에서 기재된 발명에 기재된 “알킬”, “알콕시” 및 그 외 “알킬”부분을 포함하는 치환체는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함하며, 본 발명에서 (C1-C7)알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, n-헥실, n-헵틸을 포함하며, (C1-C6)알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, i-펜톡시, n-헥실옥시를 포함하고, (C3-C6)시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 포함하며, 또한 (C6-C12)아릴은 페닐, 나프틸, 비페닐, 안트릴 등을 포함한다. 5원 또는 6원의 헤테로 고리는 지방족 헤테로고리와 헤테로아릴을 모두 포함하고, 특히 헤테로시클로알킬은 즉, 지방족 헤테로 고리는 모포리닐, 티오모포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리도닐, 피페리도닐, 옥사졸리디노닐, 티아졸리디노닐을 포함하며, 헤테로아릴은 퓨릴, 티오펜일, 피롤릴, 피란일, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아진일, 테트라진일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨라잔일, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일 등의 단환 헤테로아릴, 벤조퓨란일, 벤조티오펜일, 이소벤조퓨란일, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조옥사졸릴, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조티아디아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리진일, 퀴녹살리닐, 카바졸릴, 페난트리딘일, 벤조디옥솔릴 등의 다환식 헤테로아릴 등을 포함한다.

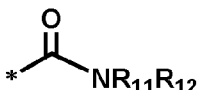
- [25] 또한 본 발명은 보다 구체적으로 상기 화학식 1에서,
 [26] R₁는 (C1-C7)알킬이며;
 [27] R₂는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴,
 (C6-C12)아르(C1-C7)알킬로부터 선택되며;
 [28] R₃는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴, (C1-C7)알콕시카보닐,로부터 선택되고;
 [29] R₁₁ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 수소, (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬,

(C6-C10)아릴, 헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며, R_{11} 및 R_{12} 는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며;

[30] n 은 1 내지 4의 정수이고;

[31] R_2 및 R_3 의 (C6-C12)아릴 및 R_{11} 과 R_{12} 로부터 형성된 헤테로 고리는 할로젠, 히드록시, (C1-C7)알킬, (C6-C10)아릴, (C3-C6)시클로알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬카보닐, 5 또는 6원의 시클로알킬설폰, 5 또는 6원의 헤테로아릴, (C1-C6)알콕시, (C1-C7)알콕시카르보닐, (C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C6)시클로(C1-C7)알킬카르보닐, (C6-C10)아르(C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C10)헤테로아릴카르보닐, (C6-C10)아릴카르보닐, (C1-C7)알킬설폰, 아미노(C1-C7)알킬카보닐, (C1-C7)알킬옥시카보닐, (C6-C10)아르(C1-C7)알킬옥시카보닐, 아미노, (C1-C7)알킬아미노, (C1-C7)알킬아미도, (C1-C7)알킬카바모일, (C1-C7)알킬설포아미도, 또는 로 더 치환될 수 있으며; R_{21} 및 R_{22}

는 서로 독립적으로 (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아릴, 또는 R_{21} 과 R_{22} 가 서로 알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있다.

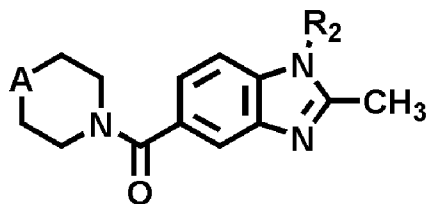
[32] 보다 바람직하게 화학식 1로 표시 되는 헤테로 고리 화합물은 상기 화학식 1에서, R_1 는 메틸이며, R_2 는 벤질, 페닐이며, R_3 는 서로 독립적으로 (C1-C7)알콕시카보닐, 로부터 선택되고, R_{11} 및 R_{12} 는 서로

독립적으로 수소, (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴, 헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며, R_{11} 및 R_{12} 는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며, n 은 1 내지 4의 정수일 수 있다.

[33] 또한 본 발명에 따른 헤테로고리 화합물은 하기 화학식 2를 포함할 수 있다.

[34] [화학식 2]

[35]



[36] [상기 화학식 2에서,

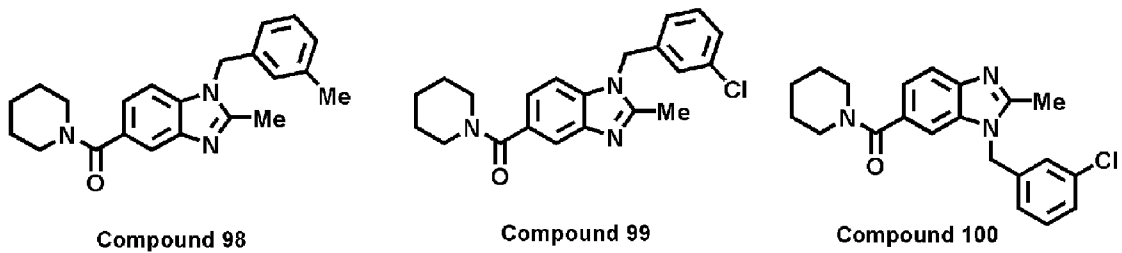
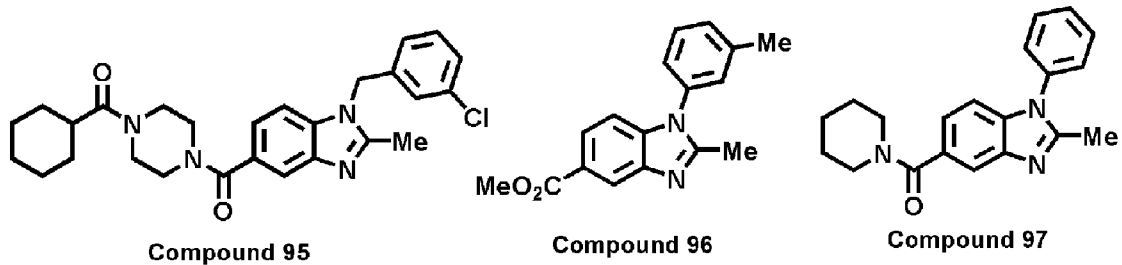
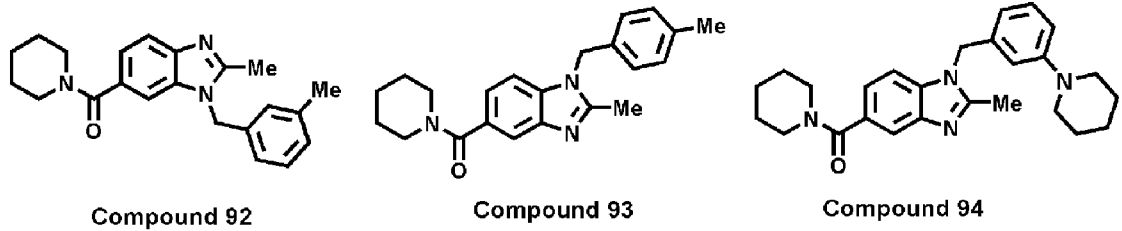
[37] A는 CH_2 또는 NR_{31} 이고;

[38] R_{31} 은 수소, (C1-C7)알킬, (C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C6)시클로알킬카르보닐로부터 선택되며;

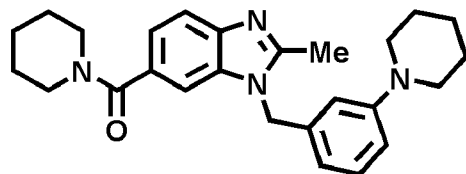
[39] 상기 R₂는 벤질, 페닐이며, R₂의 벤질 및 페닐은 할로젠, (C1-C7)알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬로 더 치환될 수 있다.]

[40] 본 발명에 따른 헤테로고리 화합물의 예를 몇가지 들면 하기 구조로부터 선택될 수 있으나 이에 한정이 있는 것은 아니다.

[41]



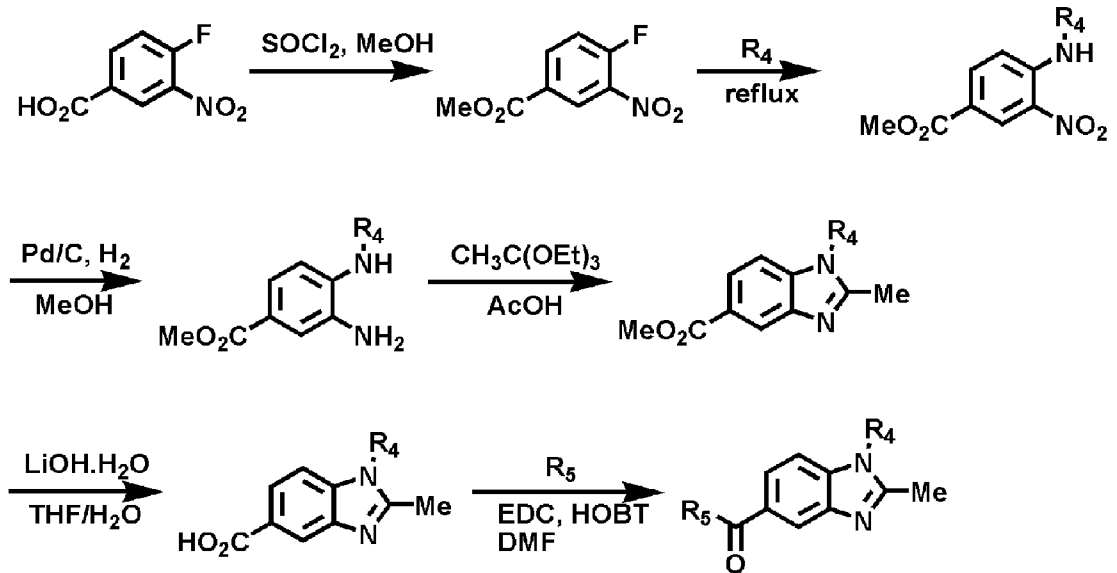
[42]



[43] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 한정이 있는 것은 아니나 하기의 반응식 1의 경로를 통하여 제조할 수 있다.

[44] [반응식 1]

[45]



[46] 또한 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염증성 피부질환의 치료 및 예방을 위한 의약조성물을 제공하며 상기 염증성 피부질환은 피부장벽 손상, 피부 염증 또는 건선, 아토피 피부염, 피부 내 색소 침착 (post-inflammatory hyperpigmentation: PIH), 소양증을 포함할 수 있으나 이에 한정이 있는 것은 아니다.

[47] 또한 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 암의 전이, 위장관계 질환, 천식, 간경변의 치료 및 예방을 위한 의약조성물을 포함한다.

[48] 또한 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 조성물을 제공한다.

[49] 또한 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물을 포함하는 화장품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[50] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물을 제공하며 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이들의 염은 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제로 높은 활성을 가진다. PAR-2의 경우 주로 염증이나 심혈관계 질환, 암 특히 암의 전이, inflammatory Bowel disease (IBD) 등을 포함하는 위장관계 질환, 천식, 간경변 등의 질환에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 PAR-2가 관여하는 질환이 주로 난치성 만성 질환이라는 점에서 효과적인 PAR-2 저해제의 개발이 큰 상업적 가능성을 지닌다고 할 수 있다.

[51] 특히 피부에 있어서 PAR-2는 염증 이외에, 피부 내 색소 침착과 소양증 유발 등과 같은 중요한 반응에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 이외에도, 피부의 장벽 기능 유지, 창상 치유 등에서도 PAR-2가 중요한 역할을 하는 것으로

보고되어 있어, PAR-2에 대한 저해제가 피부 질환 치료에 있어서도 가능성이 높다. 이러한 다양한 피부 질환이 동시에 나타나는 피부 질환인 아토피 피부염의 경우, 난치성 만성 염증성 피부 질환으로서, 극심한 소양증과 피부 장벽 손상, 염증 후 색소 침착 (post-inflammatory hyperpigmentation: PIH) 등과 같이 PAR-2의 활성화에 의하여 나타날 수 있는 다양한 증상이 동시에 나타난다는 점에서 PAR-2 저해제의 1차적 적용 가능성이 가장 높은 질환으로 판단된다.

[52] 또한 피부상처 부위에서 PAR-2의 발현이 증가되어 있는 것이 보고된 바 있으며, 이러한 상처부위에 PAR-2 저해 효능을 갖는 성분의 처치를 시행하는 경우 상처치유가 촉진된다고 보고된 바 있다.

[53] 따라서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이들의 염은 피부장벽 손상, 피부 염증 또는 아토피 피부염 등 염증성 질환의 치료 및 예방을 비롯하여 피부상처치유 목적으로 사용할 수 있으며, 의약품이나 화장품 조성물로서 유용하다.

[54] 또한 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

[55] 도 1은 시험에 1에서 특정된 PAR-2 저해 활성 assay profile이고,

[56] 도 2는 시험에 2에서의 β -arrestin assay 결과이며,

[57] 도 3는 PAR-2 저해 후보 물질의 급성 피부장벽 손상 후 회복에 미치는 영향 (**: $p<0.01$, *: $p<0.05$)이며,

[58] 도 4는 옥사졸론을 이용한 만성 피부염 동물 모델에서 PAR-2 저해제 도포에 의한 경피투과손실량의 변화이며,

[59] 도 5는 옥사졸론을 이용한 만성피부염 동물 모델에서 PAR-2 저해제 도포에 의한 피부 각질층 내 수분량의 변화이다.

[60] 도 6은 옥사졸론을 이용한 만성 피부염 동물 모델에서 PAR-2 저해제 도포에 의한 표피 두께의 변화 이고,

[61] 도 7은 옥사졸론을 이용한 만성 피부염 동물 모델에서 선별 물질의 PCNA-positive keratinocyte에 대한 효과이다.

발명의 실시를 위한 형태

[62] 본 발명은 신규한 헥테로고리 화합물로서 상기의 화학식 1로 표시되는 벤조이미다졸 화합물을 제공한다.

[63] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 염증성 피부질환인 피부장벽 손상, 피부 염증 또는 건선, Netherson Syndrome, 아토피 피부염의 치료 및 예방에 관련이 있는 기전으로 알려져 있는 PAR-2에 대한 저해 활성을 평가하기 위해 in vitro, in vivo 실험 평가를 시행한 결과, 본 발명 화합물은 세포 내에서 PAR-2에 대한 저해 활성을 확인할 수 있었다.

[64] 따라서 본 발명은 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을

포함하는 염증성 피부질환의 치료 및 예방을 위한 의약조성물, 화장품 조성물 및 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 조성물을 제공하며, 상기 염증성 피부질환은 피부장벽 손상, 피부 염증을 동반하는 건선, Netherson Syndrome, 아토피 피부염 등을 포함한다.

- [65] 덧붙여 PAR-2 발현 억제제가 상처치유를 촉진하는 점을 이용하여 피부상처치유를 위한 의약 조성물을 제공할 수 있다.
- [66] 본 발명에 있어 상기 의약 조성물 또는 PAR-2 저해제는 활성성분으로서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 0.001~90 중량%, 더욱 바람직하게는 0.001~50 중량%를 포함할 수 있다.
- [67] 또한 본 발명에 따른 염증성 피부질환의 치료 및 예방 또는 피부 상처치유를 위한 의약조성물 및 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 조성물은 외용제나 주사제, 흡입제 또는 경구제 등을 포함하는 생체에 투여 가능한 모든 조성물을 포함한다. 특히 피부나 점막에 적용 가능한 한 제형에 대해서는 특별히 제한되는 것은 아니나, 액상, 유액상, 현탁액상, 크림상, 연고상, 젤상, 젤리상, 스프레이상으로 제조될 수 있다.
- [68] 이하, 하기의 실시예와 시험예들을 통하여 본 발명을 상세하게 설명하지만, 본 발명이 이 예들에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[69]

[70] **실시예 1:(2-methyl-1-m-tolyl-1H-benzof[d]imidazol-5-yl)(piperidin-1-yl) methanone(Compound 98)의 제조**

[71] [단계 1] methyl 4-fluoro-3-nitrobenzoate의 제조

[72] 4-Fluoro-3-nitrobenzoic acid (3.00 g, 16.2 mmol)을 메탄올 40 mL에 녹이고 thionyl chloride (3.5 mL, 48.6 mmol)을 0°C에서 천천히 가한다. 천천히 실온으로 온도를 올린 후 1 시간 동안 환류교반시켰다. 용매를 감압농축하여 제거하여 상아색 고체로 표제화합물을 얻었다 (3.12 g, 97%).

[73] ¹H NMR (600MHz, chloroform-d₁) δ = 8.73 (dd, J = 2.4 Hz, 7.5 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.42 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)

[74]

[75] [단계 2] methyl 3-amino-4-(m-tolylamino)benzoate의 제조

[76] 단계 1에서 얻은 화합물 (1.30 g, 6.53 mmol)과 m-toluidine (1.40 g, 13.1 mmol), 그리고 potassium carbonate (870 mg, 6.53 mmol)을 acetonitrile에 녹여 12시간 동안 환류교반하였다. 감압농축하여 용매를 제거한 후 hexane을 가해 생성된 침전을 여과하고 hexane으로 씻어 주황색의 고체로 methyl 3-nitro-4-(m-tolylamino)benzoate를 얻었다 (1.37 g, 73%).

[77] 상기의 화합물 (1.00 g, 3.49 mmol)을 MeOH 50 mL에 녹인 후 50 mg의 Pd/C를 가하고 1기압의 수소하에서 2시간동안 교반하였다. 반응혼합물을 celite로 여과하여 여과액을 감압농축하여 표제화합물을 노란색 고체로 얻었다 (0.90 g, 99%).

- [78] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ = 7.46 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 6.74 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)
- [79]
- [80] [단계 3] 2-methyl-1-m-tolyl-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid의 제조
- [81] 단계 2에서 얻은 화합물 (0.46 g, 1.80 mmol)과 triethyl orthoacetate (1.46 g, 9.00 mmol)의 혼합물을 acetic acid 3 mL에 녹이고 12시간 동안 환류교반하였다. 반응혼합물을 실온으로 식힌 후 감압농축하여 ethyl acetate 20 mL로 희석한 후 탄산나트륨 포화수용액 30 mL로 두 번, 물 30 mL로 한번 순차적으로 씻어준 후 유기층을 취해 무수 황산나트륨으로 탈수하여 감압농축하고 관크로마토그래프로 정제하여 methyl 2-methyl-1-m-tolyl-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate를 보라색 고체로 얻었다 (436 mg, 86%).
- [82] 상기의 화합물 (398 mg, 1.42 mmol)을 수산화리튬 수화물 (300 mg, 7.10 mmol) 하에서 THF/H₂O 3/1 혼합용액 8 mL에 녹여 상온에서 12 시간동안 교반한 후 감압농축하였다. 1N HCl 수용액을 가하여 생성된 고체를 여과하여 2-methyl-1-m-tolyl-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid를 보라색 고체로 얻어 별도의 정제과정 없이 다음 반응에 사용하였다 (330 mg, 88%).
- [83]
- [84] [단계 4] (2-methyl-1-m-tolyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(piperidin-1-yl) methanone(Compound 98)의 제조
- [85] 단계 3에서 얻은 화합물 (80.0 mg, 0.300 mmol)을 DMF에 녹인 뒤 HOBT (81mg, 0.6 mmol), TEA (126 μ L, 1.2 mmol), 피페리딘 28.1 mg (0.330 mmol)을 넣고 0°C에서 EDC 염산염 (25mg, 0.13 mmol) 넣어 준 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 (32 mL) 로 희석 후 물(32mL)로 씻어주었다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과 후 감압농축하고 관크로마토그래피(MC : MeOH= 30 : 1)을 시행하여 표제화합물을 얻었다(79.4 mg, 79%).
- [86] ^1H NMR (600MHz, chloroform- d_1) δ = 7.72 (m, 1H), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 1.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 3.70 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.51-1.66 (br m, 6H)
- [87]
- [88] 상기 실시예 1에서 제조된 Compound 98에 대하여 PAR-2 저해 효능을 평가하기 위해서 in vitro 및 in vivo 실험을 수행 하였다.
- [89]
- [90] <PAR-2 저해제의 in vitro 활성 평가>
- [91] 시험예 1 : Calcium Immobilization Assay
- [92] 합성된 물질의 PAR-2에 대한 저해 활성을 평가하기 위하여 1차적으로 세포 내 칼슘 이온의 농도 변화를 실시간으로 측정할 수 있는 assay system을 구축하고

이를 이용하여 평가를 시행하였다. PAR-2는 GPCR (G-protein coupled receptor)의 일종으로서, PAR-2가 세포 내에서 활성화되면 phospholipase C-b (PLC-b)가 활성화되면서 PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)를 각각 IP3 (inositol triphosphate)와 DAG (diacyl glycerol)로 분해하게 된다. 이 때 생성되는 IP3가 세포 내의 calcium ion 저장소인 ER (endoplasmic reticulum)에서 칼슘 이온의 분비를 촉진하게 되어, 세포 내 칼슘 이온의 증가가 나타나게 된다. 기존의 연구 결과에 기초하여, PAR-2의 활성화에 의한 세포 내 칼슘 이온 농도 증가를 억제할 수 있는 물질을 검색할 수 있는 in vitro screening assay system을 구축하였다. 실험에 사용한 PAR-2 활성화제로서는 activating peptide (AP)를 이용하였으며, 세포 내 칼슘 이온 농도를 검출하기 위한 시약으로서는 Molecular Probe사의 Calcium-4 assay kit을 사용하였다. 실험에 이용한 세포주는 PAR-2가 과발현된 세포주인 HCT-15을 이용하였으며, 저해 후보 물질을 5분간 처리한 후, AP를 처리하고 Molecular Device사의 FlexStation II를 이용하여, 형광의 변화를 2분간 실시간으로 관찰하였다.

[93] 이와 같은 protocol을 이용하여 합성된 물질의 PAR-2 저해 활성을 평가하였으며, 실시예 1에서 제조된 Compound 98의 assay profile은 도 1에 도시하였다.

[94]

[95] 시험예 2 : β -Arrestin GPCR Assay

[96] Calcium immobilization assay 이외에 PAR-2의 활성화를 검출할 수 있는 in vitro assay protocol을 추가로 도입하여, 선별된 물질에 대하여 활성을 측정하였다. 첫 번째로 PAR-2의 활성화에 의하여 1차적으로 발생하는 세포 내 반응인 β -arrestin의 축적을 검출할 수 있는 DiscoverRx사의 PathHunter™ β -arrestin GPCR assay kit을 이용하여 Compound 98에 대하여 PAR-2의 저해 활성을 측정하였다. 측정 결과, Calcium immobilization assay와는 약간 상이한 IC₅₀값을 나타내는 것으로 관찰되었다 (표 1).

[97] 표 1

[Table 1]

Calcium-4 assay와 β -arrestin assay 결과 비교

Compound	IC ₅₀ (μ M)		CC ₅₀ (μ M)
	Calcium-4	PathHunter™	
Compound 98	242.6	95.28	> 100

[98]

[99] 시험예 3 : Confocal Microscopy

[100] PAR-2의 활성화를 시각적으로 확인하기 위하여, 기존의 참고문헌을 참조하여 다음과 같은 구조의 세포주를 제작하고, 공초점현미경을 이용하여 PAR-2의

활성화를 관찰하였다. 세포주로서는 Kirsten Murine Sarcoma Virus transformed rat kidney epithelial cell (KNRK cell)을 이용하였으며, 정상적으로는 PAR-2가 발현되지 않는 세포주이다. KNRK cell에 각각 N-terminal에는 Flag epitope을 tagging하고, C-terminal에는 Myc epitope을 tagging하여 stable transfected cell을 구축하였다. 이렇게 제조한 KNRK-PAR-2 세포주에 대하여 각각 Flag과 Myc을 double staining하여 공초점현미경으로 PAR-2의 활성화 여부를 관찰([trypsin]=1 μ M, [SLIGKV(AP)]=100 μ M)하였다. PAR-2가 활성화되지 않은 상태에서는 Flag과 Myc이 이중으로 염색되어, merged image에서 노란색 영상이 나타나는데 비하여, PAR-2가 활성화되는 경우 Flag이 떨어져 나가면서, 붉은 영상이 나타났다.

- [101] KNRK-PAR-2 세포주에 Trypsin, activating peptide (SLIGKV)와 함께 선별된 저해 물질 Compound 98을 동시에 처리([trypsin]=1 μ M, [SLIGKV (activating peptide)]=100 μ M, [Compound 98]=200 μ M)한 결과, yellowish한 영상이 나타나는 것을 관찰하여, PAR-2의 활성화가 억제되는 것을 확인하였다.

[102]

[103] <PAR-2 저해제의 in vivo 활성 평가>

[104] 시험예 4 : 급성 피부장벽 회복 실험

- [105] 선별된 화합물에 대하여 무모 생쥐를 이용하여 급성 피부장벽 손상 후 회복율을 평가하였다. 6-8주령의 무모 생쥐 (SKH-1)에 대하여, 양쪽 복부의 피부에 반복적인 테이프 스크리핑을 통하여 경피수분손실량이 약 35-40 g/m²/hr수준이 되도록 하고, 각각의 시료를 도포하였다. 장벽 손상 직전, 직후, 도포 후 3시간, 6시간에서 경피수분손실량을 TEWameter (Courage & Khazaka, Germany)로 측정하고 아래와 같은 식으로 경피수분손실 회복율을 계산하였다.

[106]

$$\%Recovery\ of\ TEWL = \left(1 - \left(\frac{TEWL_a - TEWL_c}{TEWL_a - TEWL_b}\right)\right) \times 100$$

- [107] (상기 식에서 TEWL_a는 immediately after barrier disruption일 때의 TEWL값이며, TEWL_b는 baseline에서의 TEWL값이며, TEWL_c는 indicated time에서의 TEWL값이다.)

- [108] 실험 결과 Compound 98에서는 1.0%를 처리한 군에서 빠른 회복이 관찰되었다. 또한, Compound 98에서는 0.1%를 처치한 군에서도 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 기존의 연구 결과에 따르면, 피부장벽 손상 후 손상된 부위의 표피 내에서 단백질 분해효소의 활성 증가가 나타나며, 이는 표피 내 PAR-2의 활성 증가로 나타난다. PAR-2의 활성화를 억제하는 경우, 피부장벽 손상이 빠르게 나타나는 것으로 보고된 바 있으며, 본 연구에서도 PAR-2 저해제가 피부장벽 회복을 촉진하는 동일한 결과를 확인할 수 있었다. 이러한 연구 결과는 Compound 98이 피부장벽 손상 후 회복 촉진에 있어 가장 좋은 활성을 나타내는

물질임을 보여줌을 도 3에서도 알 수 있다.

[109]

[110] 시험예 5 : Oxazolone model

[111] 선별된 물질에 대하여 만성 피부염 동물 모델을 이용하여 효능을 평가하였다. 무모 생쥐에 hapten의 일종인 oxazolone을 지속적으로 도포하여 만성 피부염을 유도한 동물 모델을 사용하였다. 최근 개발된 oxazolone 모델은 다양한 아토피 피부염의 증상이 비교적 정확하게 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 본 발명자들이 수행한 선행 연구에 있어서도 일반적인 아토피 피부염의 다양한 증상이 임상적으로 나타나는 증상과 유사하게 나타나는 것을 확인한 바 있다. 만성 피부염 동물 모델 구축을 위하여, 6주령의 무모 생쥐 (SKH-1)에 5%의 oxazolone을 도포하여 감작하고, 1주일 후부터 0.1%의 oxazolone을 2일에 한번씩 2주간 도포하여 피부염 증상을 유발하였다. 유발이 끝난 동물에 시료를 1회/1일의 간격으로 3일간 도포하고, 다양한 피부 기능과 피부 두께 변화를 관찰하였다. 최종적으로 피부 조직을 생검하고 조직학적 관찰을 수행하였다.

[112] 실험에 사용한 양성 대조군으로서는 비교적 낮은 potency의 스테로이드제인 desonide 0.05% 제제를 사용하였으며, 경피수분손실량, 피부 각질층 내 수분 함유량, 피부 두께 변화를 관찰하였다.

[113] Compound 98에 대하여 oxazolone model을 이용하여 항염 효능을 평가한 결과는 다음과 같다. 경피수분손실량의 회복과 각질층 내 수분 함유량의 회복에 있어 Compound 98을 처치한 군에서 대조군에 비하여 회복의 촉진에 관찰되었다 (도 4, 5).

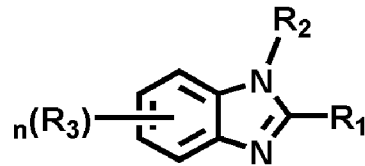
[114] 5일간 처치가 끝난 조직을 생검하고 H&E 염색을 시행하여 피부 두께의 변화를 측정한 결과, 모든 처치군에서 비처치군에 비하여 통계학적으로 유의한 피부 두께의 감소가 나타나는 것을 확인하였다 (도 6). PCNA 염색 결과 대조군에 비하여 Compound 98을 처치한 부위에서는 통계적으로 유의한 PCNA positive keratinocyte의 감소가 관찰되었다 (도 7).

청구범위

[청구항 1]

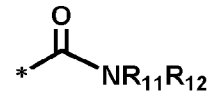
하기의 화학식 1로 표시되는 헤테로고리 화합물.

[화학식 1]



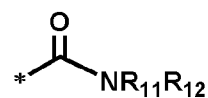
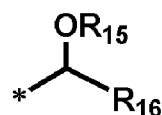
[화학식 1에서,

R_1 는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴,
(C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아르(C1-C7)알킬,



로부터 선택되며;

R_2 및 R_3 는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬,
(C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴, (C6-C10)아르(C1-C7)알킬,
(C1-C7)알콕시카보닐, (C1-C7)알킬아미도(C1-C7)알킬,

, -NR₁₃R₁₄,

로부터 선택되며;

$R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}$ 및 R_{16} 는 서로 독립적으로 수소, (C1-C7)알킬,
(C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴,

헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며, R_{11} 및
 R_{12}, R_{14} 및 R_{15} 는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로
결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며;

 n 은 1 내지 4의 정수이고;

R_2 및 R_3 의 (C6-C12)아릴 및 R_{11} 과 R_{12} 로부터 형성된 헤테로 고리는
할로젠, 히드록시, (C1-C7)알킬, (C6-C10)아릴, (C3-C6)시클로알킬,
5 또는 6원의 헤테로시클로알킬, 5 또는 6원의

헤테로시클로알킬카보닐, 5 또는 6원의 시클로알킬설폰, 5 또는
6원의 헤테로아릴, (C1-C6)알콕시, (C1-C7)알콕시카르보닐,

(C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C6)시클로(C1-C7)알킬카르보닐,

(C6-C10)아르(C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C10)헤테로아릴카르보닐,

(C6-C10)아릴카르보닐, (C1-C7)알킬설폰,

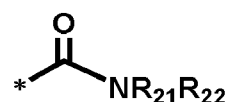
아미노(C1-C7)알킬카보닐, (C1-C7)알킬옥시카보닐,

(C6-C10)아르(C1-C7)알킬옥시카보닐, 아미노,

(C1-C7)알킬아미노, (C1-C7)알킬아미도, (C1-C7)알킬카바모일,

(C1-C7)알킬설폰아미도, 또는

로 더 치환될 수



있으며; R_{21} 및 R_{22} 는 서로 독립적으로 (C1-C7)알킬, (C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아릴, 또는 R_{21} 과 R_{22} 가 서로 알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있다.]

[청구항 2]

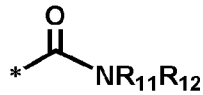
제 1항에 있어서,

R_1 는 (C1-C7)알킬이며;

R_2 는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴,

(C6-C12)아르(C1-C7)알킬로부터 선택되며;

R_3 는 수소, 할로젠, (C1-C7)알킬, (C6-C12)아릴,

(C1-C7)알콕시카보닐, 로부터 선택되고;

R_{11} 및 R_{12} 는 서로 독립적으로 수소, (C1-C7)알킬,

(C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴,

헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며, R_{11} 및

R_{12} 는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며;

n 은 1 내지 4의 정수이고;

R_2 및 R_3 의 (C6-C12)아릴 및 R_{11} 과 R_{12} 로부터 형성된 헤테로 고리는 할로젠, 히드록시, (C1-C7)알킬, (C6-C10)아릴, (C3-C6)시클로알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬, 5 또는 6원의

헤테로시클로알킬카보닐, 5 또는 6원의 시클로알킬설포닐, 5 또는

6원의 헤테로아릴, (C1-C6)알콕시, (C1-C7)알콕시카르보닐,

(C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C6)시클로(C1-C7)알킬카르보닐,

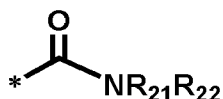
(C6-C10)아르(C1-C7)알킬카르보닐, (C3-C10)헤테로아릴카르보닐,

(C6-C10)아릴카르보닐, (C1-C7)알킬설포닐,

아미노(C1-C7)알킬카보닐, (C1-C7)알킬옥시카보닐,

(C6-C10)아르(C1-C7)알킬옥시카보닐, 아미노,

(C1-C7)알킬아미노, (C1-C7)알킬아미도, (C1-C7)알킬카바모일,

(C1-C7)알킬설포아미도, 또는 로 더 치환될 수

있으며; R_{21} 및 R_{22} 는 서로 독립적으로 (C1-C7)알킬,

(C3-C6)시클로알킬, (C6-C12)아릴, 또는 R_{21} 과 R_{22} 가 서로

알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있는 헤테로 고리 화합물.

[청구항 3]

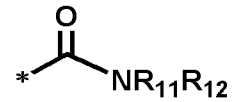
제 1항에 있어서,

R_1 는 메틸이며;

R_2 는 벤질 또는 페닐이며, R_2 의 벤질 및 페닐은 할로젠,

(C1-C7)알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬로 더 치환될 수 있으며;

R₃는 서로 독립적으로 (C1-C7)알콕시카보닐,



로부터 선택되고;

R₁₁ 및 R₁₂는 서로 독립적으로 수소, (C1-C7)알킬,

(C3-C6)시클로알킬, (C6-C10)아릴,

헤테로시클로알킬(C6-C12)아릴, (C3-C12)헤테로아릴이며;

R₁₁ 및 R₁₂는 서로 알킬렌, 옥시알킬렌 또는 아미노알킬렌으로 결합하여 5원 또는 6원의 헤테로고리를 형성할 수 있으며;

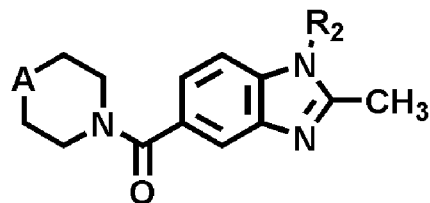
n은 1 내지 4의 정수인 헤테로고리 화합물.

[청구항 4]

제1항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는 헤테로고리 화합물.

[화학식 2]



[상기 화학식 2에서,

A는 CH₂ 또는 NR₃₁이고;

R₃₁은 수소, (C1-C7)알킬, (C1-C7)알킬카르보닐,

(C3-C6)시클로알킬카르보닐로부터 선택되며;

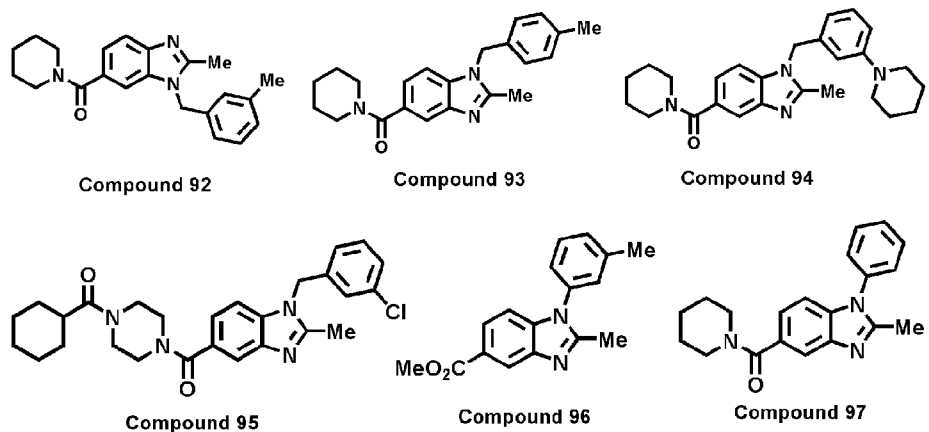
상기 R₂는 벤질, 페닐이며, R₂의 벤질 및 페닐은 할로젠,

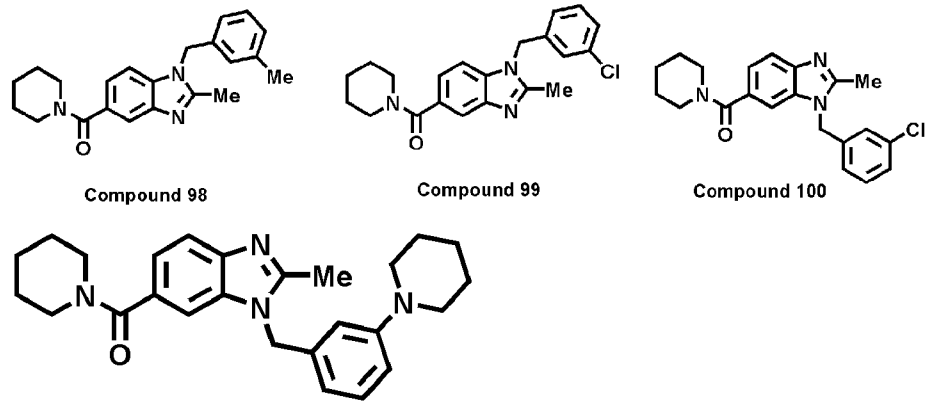
(C1-C7)알킬, 5 또는 6원의 헤테로시클로알킬로 더 치환될 수 있다.

[청구항 5]

제 1항에 있어서,

하기 구조로부터 선택되는 헤테로고리 화합물.

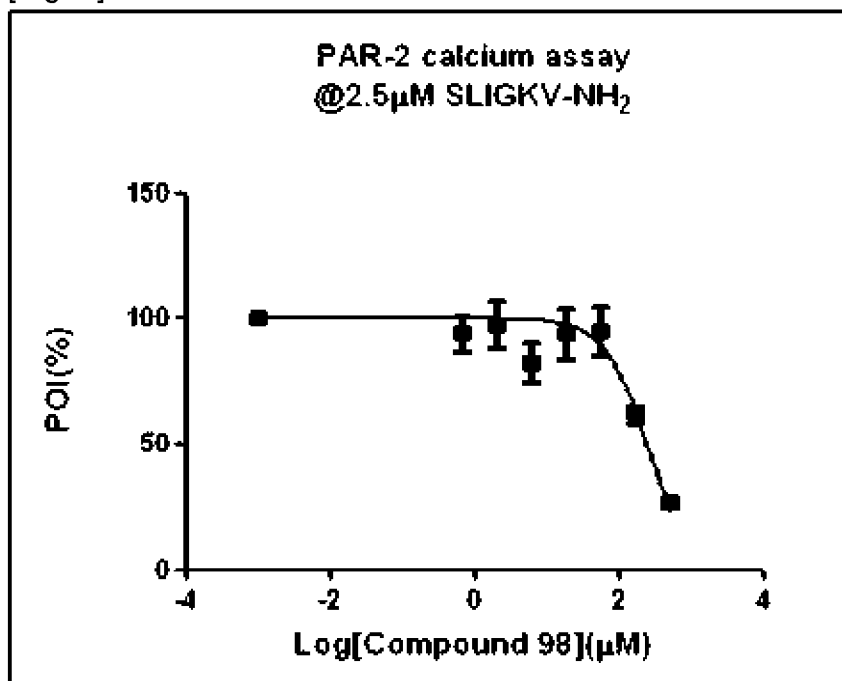




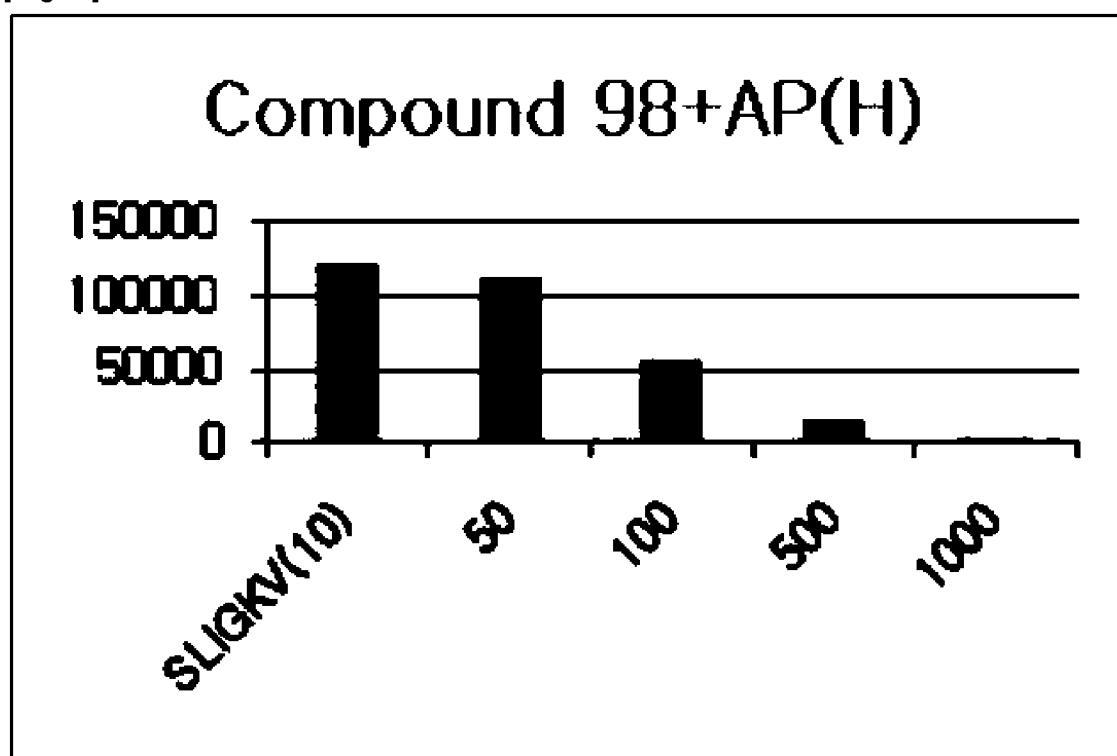
Compound 101

- [청구항 6] 제 1항 내지 제 5항에 따른 화학식 1의 헤테로고리 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 염증성 피부질환의 치료 및 예방을 위한 의약조성물.
- [청구항 7] 제 6항에 있어서, 여드름, 주사 (rosacea), 지루성 피부염, 아토피 피부염, 염증 후 색소 침착 (post-inflammatory hyperpigmentation: PIH), 접촉성 피부염, 소양증, 건선, 편평태선 (Lichen planus), 습진, 피부 감염증, Netherson Syndrome 등을 포함하는 염증성 피부질환의 치료 및 예방을 위한 의약조성물.
- [청구항 8] 제 1항 내지 제 5항에 따른 화학식 1의 헤테로고리 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 피부 상처치유를 위한 의약조성물.
- [청구항 9] 제 1항 내지 제 5항에 따른 화학식 1의 헤테로고리 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 암의 진이, 위장관계 질환, 천식, 간경변의 치료 및 예방을 위한 의약조성물.
- [청구항 10] 제 1항 내지 제 5항에 따른 화학식 1의 헤테로고리 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 PAR-2(protease activated receptor-2) 저해제 조성물.
- [청구항 11] 제 1항 내지 제 5항에 따른 화학식 1의 헤테로고리 화합물을 포함하는 화장품 조성물.

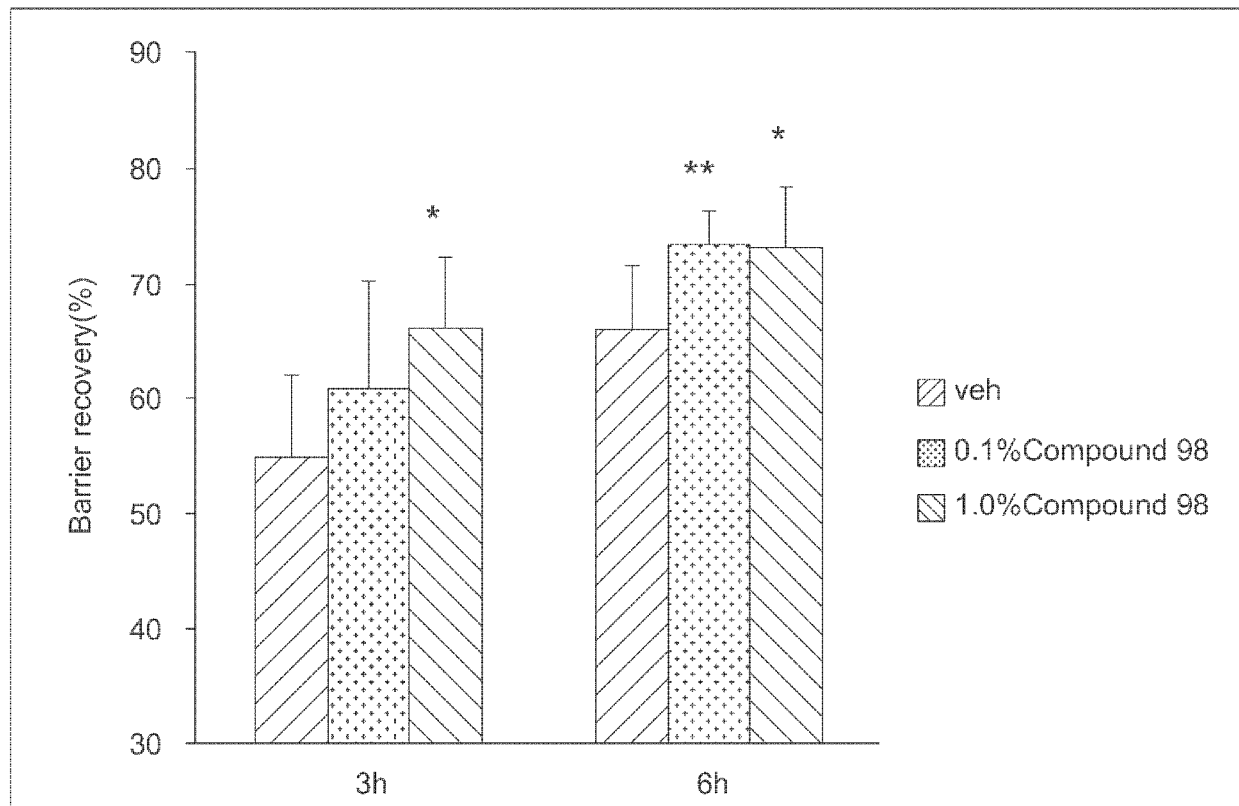
[Fig. 1]



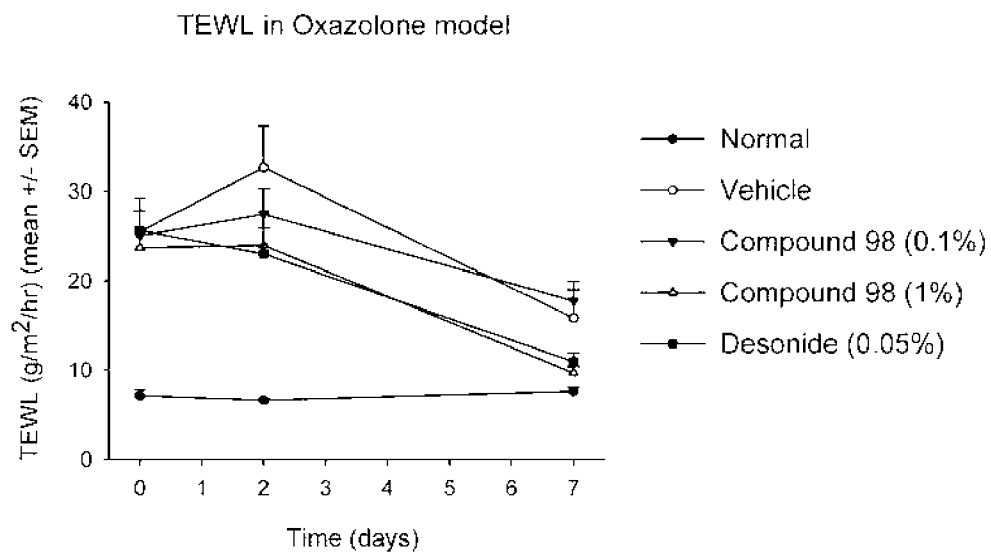
[Fig. 2]



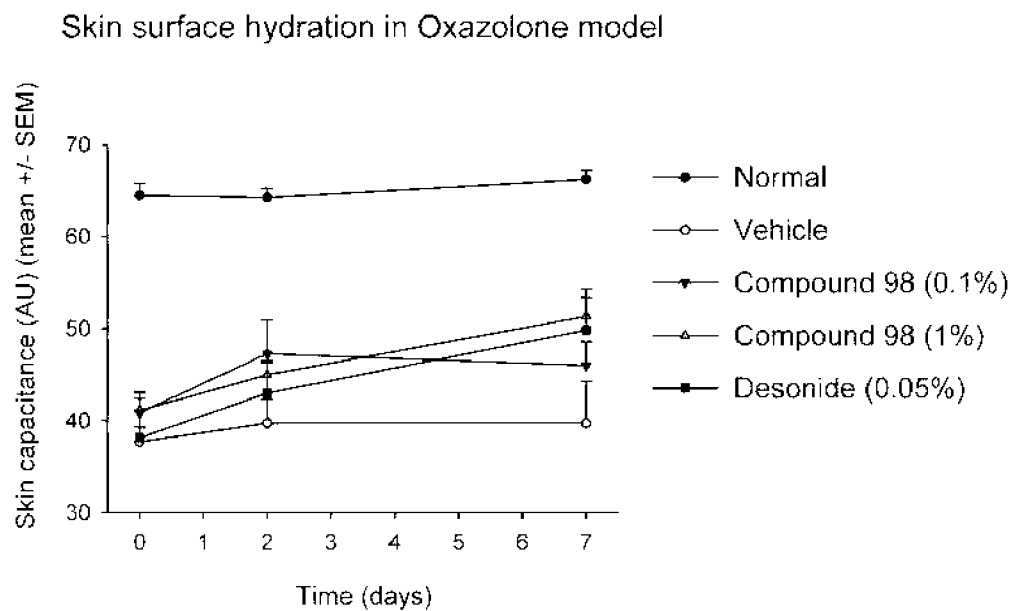
[Fig. 3]



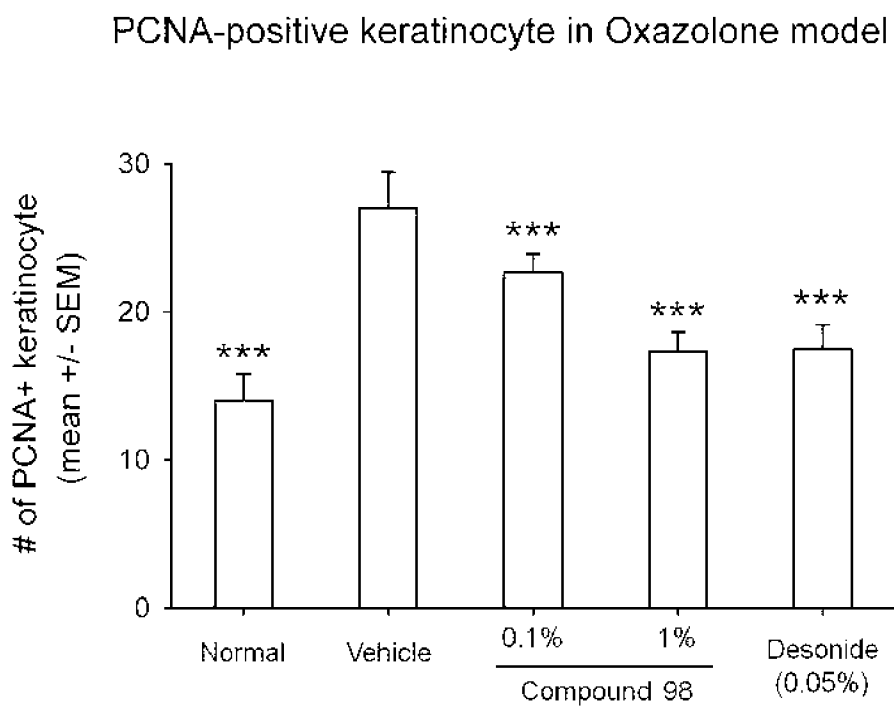
[Fig. 4]



[Fig. 5]



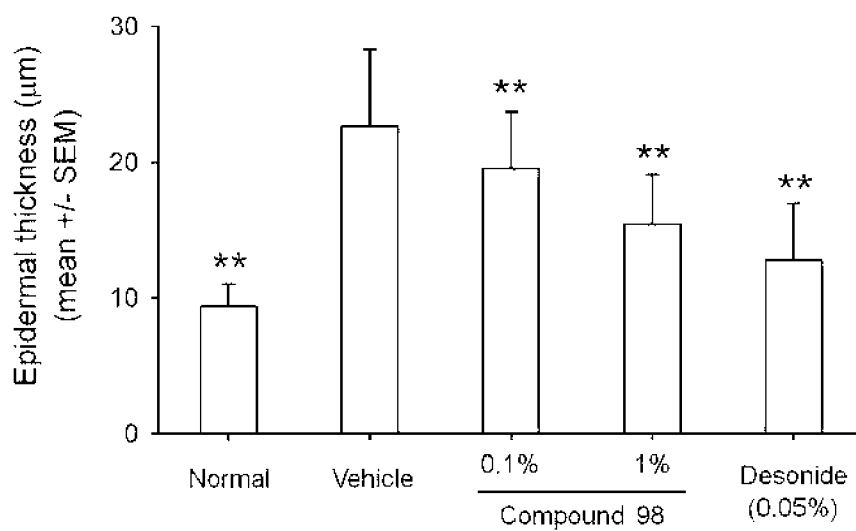
[Fig. 6]



***: $p < 0.001$ versus vehicle treated group. P value was calculated by student's t-test.

[Fig. 7]

Epidermal thickness in Oxazolone model



** : $p < 0.01$ versus vehicle treated group. P value was calculated by student's t-test.