



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0091011
(43) 공개일자 2015년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/57 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 263/57 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0014173
(22) 출원일자 2015년01월29일
심사청구일자 2015년01월29일
(30) 우선권주장
1020140011372 2014년01월29일 대한민국(KR)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
박혜영
서울특별시 강남구 압구정로 201, 86동 603호 (압구정동, 현대아파트)
나홍식
서울특별시 서초구 서초대로65길 13-10, 111동 1301호 (서초동, 서초래미안아파트)
백승근
서울특별시강북구 솔샘로159, 118동 201호 (미아동, 벽산라이브파크아파트)
(74) 대리인
안소영

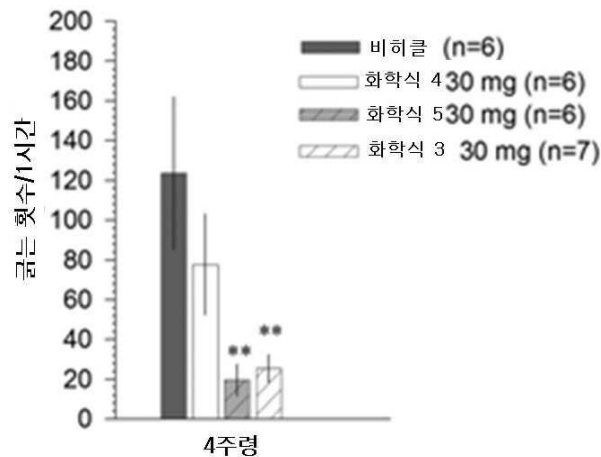
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 소양증 개선 활성을 갖는 벤즈옥사졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 피부 질환에서 소양증 예방 또는 치료 효과를 갖는 신규한 벤즈옥사졸 유도체 및 그 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 벤즈옥사졸 유도체 화합물은 소양증의 개선 활성이 우수하므로, 아토피성 피부염을 비롯한 다양한 피부질환의 소양증, 히스타민 의존성 소양증 및 히스타민 비의존성 소양증의 예방제, 치료제 및 치료보조제로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도6



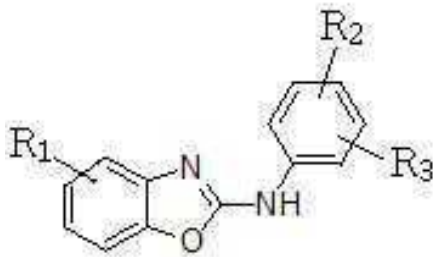
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, 또는 할로젠 원자이고,

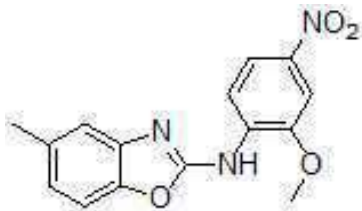
R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 다르며, 각각 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, C1~C3의 할로젠화 저급 알킬기, 할로젠 원자, CN, 아미노기, C1~C3의 저급 디알킬 아미노기, SH, C1~C3의 저급알킬 머캡토기, C1~C3의 할로젠화 저급 알킬 머캡토기, C1~C3의 저급 알카노일기, C1~C3의 히드록시 저급 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도 이다.

단, *N*-(4-에틸페닐)벤조[d]옥사졸-2,5-디아민[*N*-(4-ethylphenyl)benzo[d]oxazole-2,5-diamine], 및 8-메틸-2-[*N*-(4-에틸페닐)]아미노벤즈옥사졸[8-methyl-2-[*N*-(4-ethylphenyl)]aminobenzoxazole]은 제외한다.

청구항 2

하기 화학식 3으로 표시되는 *N*-(2-메톡시-4-니트로페닐)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-아민(*N*-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine) 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

[화학식 3]



청구항 3

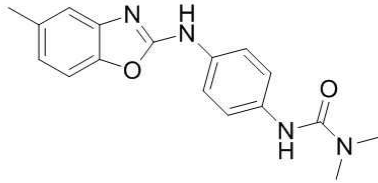
제1항에 있어서, 화학식 1의 화합물은

하기 화학식 7로 표시되는 1,1-디메틸-3-(4-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-(4-((5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea);

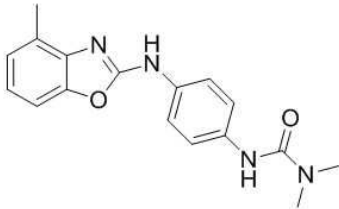
하기 화학식 8로 표시되는 1,1-디메틸-3-(4-((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-(4-((4-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea); 또는

하기 화학식 9로 표시되는 3-(4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)-1,1-디메틸우레아(3-(4-((5-chlorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)-1,1-dimethylurea)인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물.

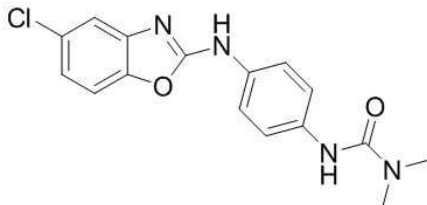
[화학식 7]



[화학식 8]



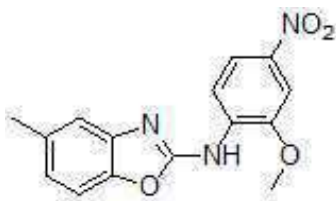
[화학식 9]



청구항 4

- 1) 유기용매 내에서 2-아미노-4-메틸페놀(2-amino-4-methylphenol)과 2-메톡시-4-니트로페닐 이소티오시아네이트(2-methoxy-4-nitrophenyl isothiocyanate)를 반응시켜 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아 (1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)thiourea)를 제조하는 단계; 및
- 2) 상기 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아를 과산화칼륨(KO_2)과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 제조방법.

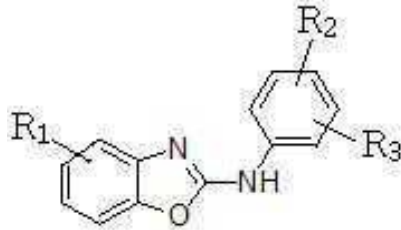
[화학식 3]



청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 소양증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

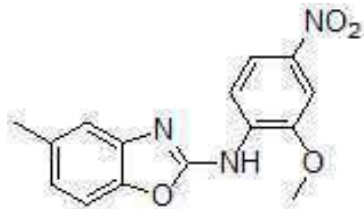
R₁은 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, 또는 할로겐 원자이고,

R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 다르며, 각각 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬기, 할로겐 원자, CN, 아미노기, C1~C3의 저급 디알킬 아미노기, SH, C1~C3의 저급알킬 머캅토기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬 머캅토기, C1~C3의 저급 알카노일기, C1~C3의 히드록시 저급 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도 이다.

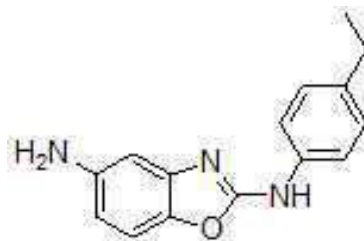
청구항 6

하기 화학식 3 내지 7로 표시되는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매 화물에서 선택되는 1 이상을 유효성분으로 포함하는 소양증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

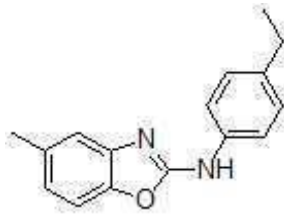
[화학식 3]



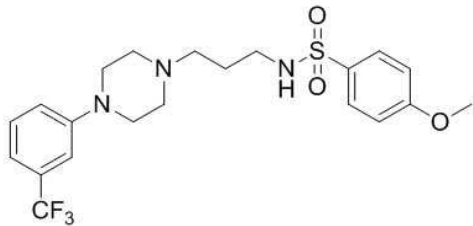
[화학식 4]



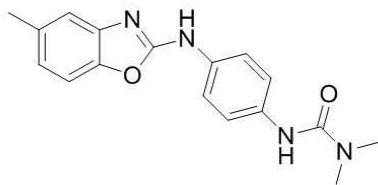
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 소양증은 아토피성 피부염과 관련된 소양증, 히스타민 의존성 소양증, 또는 히스타민 비의존성 소양증 중 어느 하나인 소양증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피부 질환에서 소양증 예방, 개선 또는 치료 효과를 갖는 신규한 벤즈옥사졸 유도체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 소양증(가려움증, 소양감, pruritus 또는 itch)는 긁고 싶은 충동을 유발하는 불쾌한 감각으로 정의된다(Haffenreffer, 1660). 소양증은 여러 피부 질환의 두드러진 증상으로서, 습, 이, 벌레물림, 두드러기, 습진성 피부질환(아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 화폐상 습진, 신경성 피부염 등), 건선, 피부 건조증, 임신성 소양증, 노인성 소양증 등에서 나타날 수 있다. 또한 만성 신부전 환자에서 혈액 투석을 할 때 소양증이 나타나기도 하며, 그 외 호츠킨병 등 악성 혈액종양, 악성 피부종양, 장내 기생충증, 갑상선 기능 항진증 및 기능 저하증, 당뇨병, 후천성 면역결핍증 등에서도 소양증이 나타날 수 있다.

[0003] 통증(pain)이 유해자극에 대해 해당 신체 부위의 회피반사(withdrawal reflex)를 유도하여 방어기전으로 작용하는 것과 마찬가지로, 소양증도 긁기반사(scratching reflex)를 유도하여 독성물질 또는 유해 미생물의 피부침투를 막는 방어기전으로 작용한다.

[0004] 그러나 소양증이 반드시 유익한 역할만을 하는 것은 아니다. 소양증으로 인하여 상처, 홍반, 피부 균열, 궤양, 두드러기 등이 나타날 수 있으며, 심하게 긁어서 상처가 난 자리로 병원균의 침투가 오히려 용이해질 수 있다.

또는 색소 침착이나 피부가 주름지고 두꺼워지는 증상을 유발하여 미용상 좋지 못한 결과를 초래할 수도 있다. 특히 현대에 만연한 자가면역질환인 아토피성 피부염의 경우에는 소양증이 유익한 방어기전으로 작용하는 것이 아니라 오히려 질병의 초기단계(Th2 세포 위주의 면역반응 단계)를 만성적 단계(Th1 세포 위주의 면역반응 단계)로 이행시키는 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다(Matsushima et al., 2003). 즉 '소양증->긁기반사->더 심한 소양증'으로 이어지는 소양증-긁기 악순환(Itch-scratch vicious cycle)을 유발하는 것이다.

[0005]

현재 소양증의 치료제로는 피부를 시원하게 하는 제제, 스테로이드제, 마취제, 항히스타민제 등이 사용되고 있다. 칼라민(calamine) 로션이나 멘톨(menthol) 로션은 피부를 시원하게 하여 소양증을 완화시키나, 극히 일시적인 효과만을 갖는다. 스테로이드제는 혈관 수축 작용, 항증식 작용, 면역억제 작용 및 소염작용을 나타내어 특히 아토피성 피부염 등 자가면역질환에서 소양증을 완화시키는 데 즉각적인 효과를 보이나, 장기간 사용시 심한 부작용이 있으므로 사용이 제한된다. 페놀 로션 및 캡사이신(capsaicin)은 감각을 마비시켜 소양증을 완화시키나, 효과가 일시적이고 피부에 자극을 유발할 수 있다. 항히스타민제는 주로 먹는 약으로 이용되는데, 최근에는 소양증에 직접 관여하는 H1 수용체만을 억제하는 제제들이 개발되고 있지만, 일부 항히스타민제는 H2 수용체까지도 억제하여 구강건조증, 변비, 시야 흐려짐 등의 부작용을 야기한다. 또한 항히스타민제는 두드러기나 알러지의 경우에는 효과가 우수하지만 아토피성 피부염의 경우에는 소양증을 효과적으로 완화시키지 못하는 것으로 보고되어 있다(Fujii et al., 2006).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006]

본 발명의 목적은 소양증 예방 또는 치료 효과를 갖는 신규한 벤즈옥사졸 유도체 및 그 제조방법을 제공하는 데 있다.

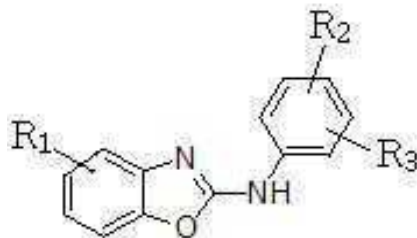
과제의 해결 수단

[0007]

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

[0008]

[화학식 1]



[0009]

상기 화학식 1에서,

[0010]

[0011]

R₁은 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, 또는 할로젠 원자이고,

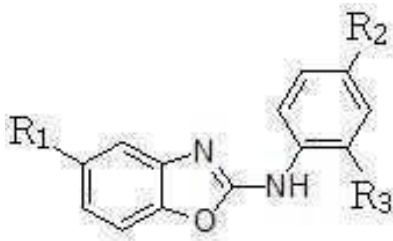
[0012]

R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 다르며, 각각 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬기, 할로젠 원자, CN, 아미노기, C1~C3의 저급 디알킬 아미노기, SH, C1~C3의 저급알킬 머캡토기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬 머캡토기, C1~C3의 저급 알카노일기, C1~C3의 히드록시 저급 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도이다. 단, N²-(4-에틸페닐)벤조[d]옥사졸-2,5-디아민[N²-(4-ethylphenyl)benzo[d]oxazole-2,5-diamine], 및 8-메틸-2-[N-(4-에틸페닐)]아미노벤즈옥사졸[8-methyl-2-[N-(4-ethylphenyl)]aminobenzoxazole]은 제외한다.

[0013]

본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

[0014] [화학식 2]



[0015]

[0016] 상기 화학식 2에서,

[0017] R₁은 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, 또는 할로겐 원자이고,

[0018] R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 다르며, 각각 H, OH, C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬기, 할로겐 원자, CN, 아미노기, C1~C3의 저급 디알킬 아미노기, SH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급알킬 머캡토기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬 머캡토기, C1~C3의 저급 알카노일기, 또는 C1~C3의 히드록시 저급 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도이다.

[0019] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₁, R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 저급 알킬기" 용어는 1 내지 3개의 탄소 원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하며, 그 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필기 등이 있다.

[0020] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₁, R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 저급 알콕시기" 용어는 1개 내지 3개의 탄소원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미하며 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시기 등이 있다.

[0021] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "할로겐 원자"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I)를 의미한다.

[0022] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 할로겐화 저급 알킬기" 용어는 상술한 C1~C3의 저급 알킬기에서 수소 중 일부 또는 전체가 상술한 할로겐 원자로 치환된 것을 의미하며, 그 예로는 불화메틸기, 염화메틸기, 불화에틸기, 염화에틸기 등이 있다.

[0023] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 저급 디알킬 아미노기" 용어는 상술한 C1~C3의 저급 알킬기에서 유도된 저급 디알킬 아미노기를 의미하며, 그 예로는 디메틸아미노기 등이 있다.

[0024] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 저급알킬 머캡토기" 용어는 상술한 C1~C3의 저급 알킬기가 머캡토기의 황에 수소 대신 연결된 것을 의미하며, 그 예로는 메틸머캡토기, 에틸머캡토기 등이 있다.

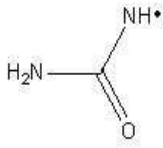
[0025] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 할로겐화 저급 알킬 머캡토기" 용어는 상술한 C1~C3의 저급알킬 머캡토기에서 수소 중 일부 또는 전체가 상술한 할로겐 원자로 치환된 것을 의미하며, 그 예로는 불화메틸 머캡토기, 염화메틸 머캡토기, 불화에틸 머캡토기, 염화에틸 머캡토기 등이 있다.

[0026] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 저급 알카노일기" 용어는 1 내지 3개의 탄소 원자로 구성된 상술한 저급 알킬기가 카보닐기의 탄소에 연결되어 이루어진 작용기를 의미하며, 그 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐기 등이 있다.

[0027] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3의 히드록시 저급 알킬기" 용어는 1 내지 3개의 탄소원자로 구성된 상술한 저급 알킬기와 상기 저급 알킬기의 탄소원자에 연결된 히드록시기로 이루어진 작용기를 의미하며, 그 예로는 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시에틸 및 3-히드록시프로필기 등이 있다.

[0028] 본 발명의 화학식 1 및 2에서 R₂ 및 R₃의 정의에서 사용된 "C1~C3 알킬 우레이도 또는 C1~C3 디알킬 우레이도"는 우레이도(ureido, 하기 구조를 갖는 라디칼)의 질소 원자에 C1~C3 알킬이 1개 또는 2개 연결된 것을 말한다. 예

를 들어 디메틸 우레이도 등이 될 수 있다.



[0029]

[0030]

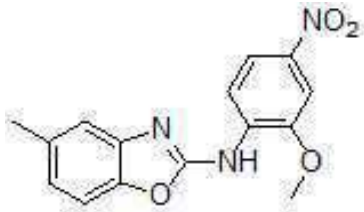
본 발명의 일 구현예로서, 본 발명의 화합물(화학식 1 또는 화학식 2)에서 R_1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, 예를 들어 메틸기가 될 수 있고, 또는 할로겐 원자, 예를 들어 C1이 될 수 있고, 또는 NH_2 가 될 수 있다. 본 발명의 화합물에서 R_2 는 NO_2 또는 H가 될 수 있고, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, 예를 들어 에틸기가 될 수 있다. 본 발명의 화합물에서 R_3 는 C1~C3의 저급 알콕시기, 예를 들어 메톡시기가 될 수 있고, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도, 예를 들어 디메틸 우레이도가 될 수 있고, 또는 H가 될 수 있다.

[0031]

본 발명의 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물이 될 수 있다.

[0032]

[화학식 3]



[0033]

[0034]

본 발명에서, 약학적으로 허용되는 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다. 이러한 약학적으로 허용되는 염은 통상의 방법, 예를 들어 본 발명의 벤즈옥사졸을 과량의 상기 약제학적으로 허용되는 산이 녹아있는 수용액에 용해시키고, 이를 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수 혼화성 유기용매를 사용하여 침전시켜 제조할 수 있다.

[0035]

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 7로 표시되는 1,1-디메틸-3-(4-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-((5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea);

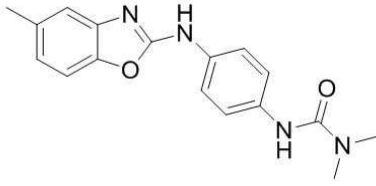
[0036]

하기 화학식 8로 표시되는 1,1-디메틸-3-(4-((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-((4-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea); 또는

[0037]

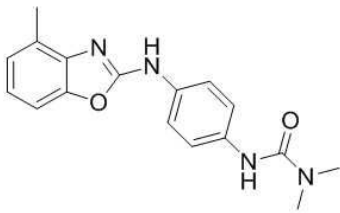
하기 화학식 9로 표시되는 3-(4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)-1,1-디메틸우레아(3-(4-((5-chlorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)-1,1-dimethylurea)인 것인 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물이 될 수 있다.

[0038] [화학식 7]



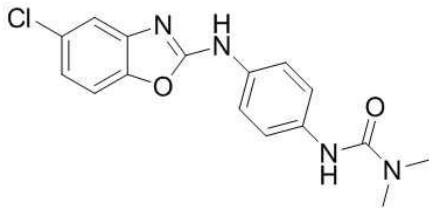
[0039]

[0040] [화학식 8]



[0041]

[0042] [화학식 9]



[0043]

[0044] 본 발명은

[0045] 1) 유기용매 내에서 2-아미노-4-메틸페놀(2-amino-4-methylphenol)과 2-메톡시-4-니트로페닐 이소티오시아네이트(2-methoxy-4-nitrophenyl isothiocyanate)를 반응시켜 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아 (1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)thiourea)를 제조하는 단계; 및

[0046] 2) 상기 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아를 과산화칼륨(KO₂)과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 3으로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0047] 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류와 아세토니트릴, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘은 등에서 선택된 것일 수 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 이중, 메탄올이 바람직하나 이에 제한되지 않는다.

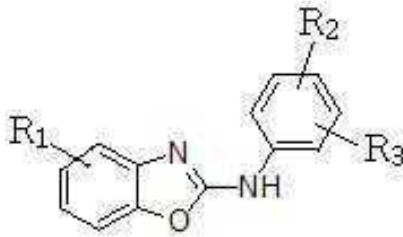
[0048] 유기용매의 사용량은 1~20 ml가 될 수 있으며, 8~12 ml가 바람직하나 이에 제한되지 않는다.

[0049] 본 발명의 제조방법에서, 반응시간은 반응온도, 반응용매 등에 따라 달라질 수 있으나 약 2시간 내지 48시간 정도가 바람직하나 이에 제한되지 않는다.

[0050] 본 발명의 제조방법에서, 2-아미노-4-메틸페놀과 2-메톡시-4-니트로페닐 이소티오시아네이트의 당량비가 1: 0.9 내지 1.5인 것이 바람직하며, 1: 1인 것이 시약의 경제상 보다 더 바람직하나 이에 제한되지 않는다.

[0051] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 소양증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0052] [화학식 1]



[0053]

[0054] 상기 화학식 1에서,

[0055] R₁은 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, 또는 할로겐 원자이고,

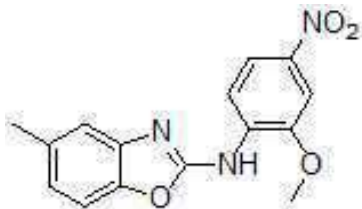
[0056] R₂ 및 R₃는 서로 동일하거나 다르며, 각각 H, OH, 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3의 저급 알킬기, NO₂, NH₂, C1~C3의 저급 알콕시기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬기, 할로겐 원자, CN, 아미노기, C1~C3의 저급 디알킬 아미노기, SH, C1~C3의 저급알킬 머캡토기, C1~C3의 할로겐화 저급 알킬 머캡토기, C1~C3의 저급 알카노일기, C1~C3의 히드록시 저급 알킬기, 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 알킬 우레이도 또는 직쇄 또는 분지쇄의 C1~C3 디알킬 우레이도이다.

[0057] 본 발명의 조성물에서 상기 화학식 1의 화합물은 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염일 수 있다.

[0058] 화학식 2에서 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 상기 화학식1의 경우와 동일하다.

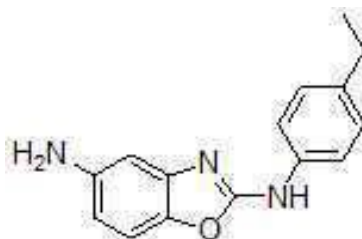
[0059] 본 발명은 하기 화학식 3 내지 7로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 유효성분으로 포함하는 소양증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0060] [화학식 3]



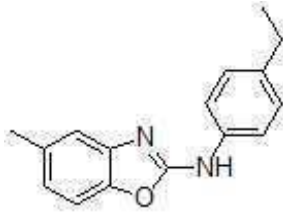
[0061]

[0062] [화학식 4]



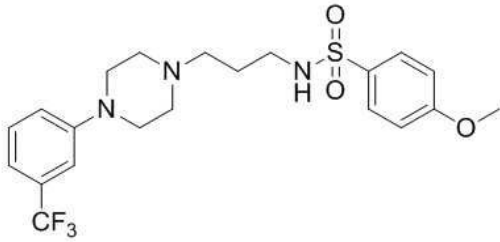
[0063]

[0064] [화학식 5]



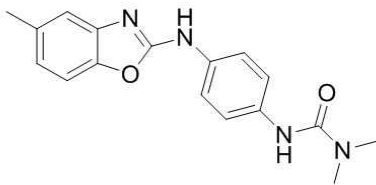
[0065]

[0066] [화학식 6]



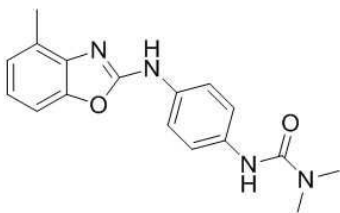
[0067]

[0068] [화학식 7]



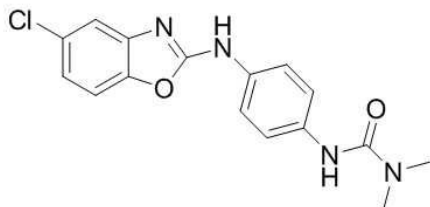
[0069]

[0070] [화학식 8]



[0071]

[0072] [화학식 9]



[0073]

[0074] 상기 소양증은 옴, 이, 별레물림, 두드러기, 습진성 피부질환(아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 화폐상 습진, 신경성 피부염 등), 건선, 피부 건조증, 임신성 소양증, 노인성 소양증, 만성 신부전증, 호즈킨병 등 악성 혈액 종양, 악성 피부종양, 장내 기생충증, 갑상선 기능 항진증 및 기능 저하증, 당뇨병, 후천성 면역결핍증 등에 의한 피부염 등에서 비롯된 소양증일 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 소양증은 아토피성 피부염과 관련된, 또는 아토피성 피부염에서 유발된 것일 수 있으며, 이 경우 상기 소양증은 만성적으로 발생하는 것일 수 있다. 또한

바람직하게는 본 발명의 소양증은 히스타민 의존성 소양증 또는 히스타민 비의존성 소양증일 수 있다. 상기 히스타민 의존성 소양증은 히스타민에 의해 또는 히스타민에 의해 매개되는 소양증을 의미하며, 급성으로 일어나는 것일 수 있다. 상기 히스타민 비의존성 소양증은 히스타민을 매개로 하지 않는 소양증을 의미하며, 예를 들어 클로로퀸과 같은 물질에 의해 유발되는 것일 수 있으나 이에 한정되지 않고, 급성으로 일어나는 것일 수 있다.

[0075] 본 발명의 약학적 조성물은 피부염 또는 소양증에 완화, 예방 또는 치료 효과를 가지는 공지의 유효성분 1종 이상을 함유할 수도 있다.

[0076] 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 봉해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0077] 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며; 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0078] 봉해제는 전분글리코산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0079] 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0080] pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

[0081] 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 선방출성 구획에서, 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[0082] 또한, 지연방출성 제제를 만들기 위해 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 및 친수성 고분자를 포함할 수 있다.

[0083] 상기 장용성 고분자는 pH5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH5 이상인 특정 pH 조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 말하며, 예를 들어, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트(히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트), 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스와 같은 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체(예컨대, 아크릴-이즈), 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체와 같은 상기 장용성 아크릴산계 공중합체; 폴리(메타크릴산 메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 L, 유드라짓 S, 예보닉, 독일), 폴리(메타크릴산 에틸아크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 L100-55)와 같은 장용성 폴리메타크릴레이트 공중합체; 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테를 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체와 같은 장용성 말레인산계 공중합체; 및 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부틸레이트 프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈 프탈레이트와 같은 장용성 폴리비닐 유도체가 있다.

- [0084] 상기 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 말한다. 예를 들어, 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트(예컨대, 폴리코트 SR30D), 수불용성 폴리메타 크릴레이트 공중합체[예컨대, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 NE30D, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타 크릴레이트-트리메틸아미노에틸 메타 크릴레이트)공중합체 (예컨대, 유드라짓 RSPO) 등], 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리 아세테이트 등이 있다.
- [0085] 상기 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말한다. 예를 들어, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스테아린산과 같은 지방산 및 지방산 에스테르류; 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올과 같은 지방산 알코올류; 카르나우바왁스, 밀납, 및 미결정왁스와 같은 왁스류; 탈크, 침강탄산 칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검과 같은 무기질 물질 등이 있다.
- [0086] 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 예를 들어, 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 및 아밀로펙틴과 같은 당류; 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 유도체; 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검과 같은 검류; 젤라틴, 카제인, 및 제인과 같은 단백질; 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트와 같은 폴리비닐유도체; 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸) 메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓E100, 예보닉, 독일), 폴리(에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리에틸아미노에틸- 메타크릴레이트 클로라이드) 공중합체 (예컨대, 유드라짓 RL, RS, 예보닉, 독일)과 같은 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체; 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 폴리에틸렌 유도체; 카보머 등이 있다.
- [0087] 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 약학적 조성물을 제제화할 수 있다. 이러한 제제화 방법은 예를 들어, 레밍턴(Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA)등에 개시되어 있는 방법을 이용할 수 있다.
- [0088] 본 발명에서 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제를 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.
- [0089] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0090] 또한, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화학식 1 내지 9의 화합물 중 1 이상을 투여하여 소양증을 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0091] 상기 "치료가 필요한 대상체"는 인간을 비롯한 동물을 의미한다.
- [0092] 상기 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 치료가 필요한 대상체에게 본 발명의 약학 조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 바람직하게는 복강내, 정맥내, 또는 피하로 투여될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0093] 상기 "치료학적으로 유효한 양"은 연구자, 의사, 또는 기타 임상의로 의해 생각되는 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 성분 또는 약학적 조성물의 양을 의미하는 것으로, 이는 치료되는 질환 또는 장애의 증상 완화를 유도하는 양을 포함한다. 본 발명의 유효 성분에 대한 치료상 유효 투여량 및 투여횟수는 원하는 효과에 따라 변화될 것임은 당업자에게 자명하다.
- [0094] 본 발명은 소양증 예방 또는 치료를 위한 약제학적 제제를 제조하는 데 본 발명의 화학식 1 내지 9 중 1 이상의 화합물을 사용하는 용도를 제공한다. 본 발명의 용도는 소양증 예방, 개선, 또는 치료를 위한 약제학적 제제를 제조하는 데 이용될 수 있다.

- [0095] 본 발명의 약학적 조성물은 일일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 일일 2회 이상 투여될 수 있다.
- [0096] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1 내지 9의 화합물 중 어느 하나를 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10 중량%로 함유하는 것이 바람직하다. 그러나 함량은 이에 제한되지 않는다.
- [0097] 본 발명의 약학적 조성물은 0.1 내지 1000mg/kg/day 으로 투여될 수 있으며, 이는 환자의 증증, 나이, 성별 등에 따라 변화될 수 있다.

발명의 효과

- [0098] 본 발명의 화합물은 소양증의 개선 활성이 우수하다. 따라서 아토피성 피부염을 비롯한 다양한 피부질환의 소양증의 예방제, 치료제 및 치료보조제로 유용하게 사용될 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 소양증은 아토피성 피부염과 관련하여 만성적으로 발생하는 소양증일 수 있고, 급성 소양증일 수도 있다. 상기 소양증은 히스타민 의존성 또는 히스타민 비의존성 소양증일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0099] 도 1은 본 발명의 화합물의 평가에 사용된 만성 소양증 또는 아토피성 피부염 유발 동물 모델 랫트(c 및 d)과 대조군 랫트(a 및 b)를 비교한 사진이다.
- 도 2는 도 1의 동물 모델 랫트와 대조군 랫트에서 시간당 긁는 횟수(상단) 및 피부염 지수(하단)를 각각 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 도 1의 동물 모델 랫트와 대조군 랫트의 피부의 병리조직학적 소견을 나타낸 사진이다.
- 도 4는 도 3에서 관찰되는 표피 및 비만세포의 소견을 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 본 발명의 화학식 3 내지 5의 화합물을 투여한 경우에 동물 모델 랫트에서 1시간 동안 5분 간격으로 긁는 횟수를 관찰한 결과를 나타낸 그래프이다. 비히클(vehicle)은 용매를 투여한 대조군을 의미한다.
- 도 6은 도 5의 결과의 1시간 누적을 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 본 발명의 화학식 6 및 7의 화합물을 투여한 경우에 동물 모델 랫트에서 1시간 동안 누적된 긁는 횟수 및 상기 1시간 중 초반 30분 및 후반 30분 동안 각각 누적된 긁는 횟수를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은 정상 마우스에 본 발명의 화학식 3의 화합물을 복강내로 투여한 후 히스타민(좌측 도) 또는 클로로퀸(우측 도)을 투여하여 급성 소양증을 유발하였을 때 30분 동안 누적된 긁는 횟수를 나타낸 그래프이다.

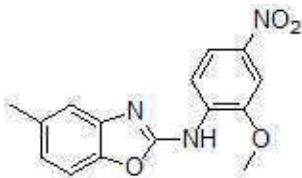
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0100] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 제시한다. 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

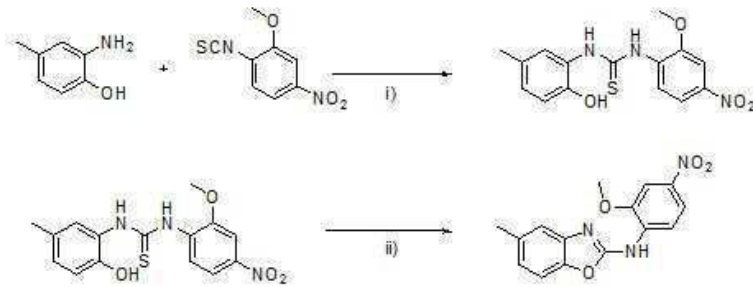
[0102] 실시예 1. 화학식 3의 화합물 합성

[0103] [화학식 3]



[0104]

[0105] [반응식 1]



[0106]

[0107] 상기 반응식 1에 따라 화학식 3의 화합물을 합성하였다. 구체적인 과정은 하기와 같다.

[0108]

메탄올 10ml에 2-아미노-4-메틸페놀(2-amino-4-methylphenol) 0.812mmol(1당량)를 녹였다. 상기에 2-메톡시-4-니트로페닐 이소티오시아네이트(2-methoxy-4-nitrophenyl isothiocyanate) 0.812mmol(1당량)를 첨가하고 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올을 감압 하에서 증발 제거하고 남은 침전물을 헥산으로 감압 여과 하여 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아 (1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(2-methoxy-4-nitrophenyl)thiourea)를 얻었다(수율: 92%).

[0109]

질소가스 치환 하의 ice bath에서 KO_2 1.5mmol(5당량)에 아세트나이트릴 10ml를 천천히 가하며 교반하였다. 상기 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로페닐)티오우레아를 아세트나이트릴 10 ml에 녹여 준비하고, 이를 상기 KO_2 와 아세트나이트릴의 혼합액에 천천히 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응시킨 후, 얼음물에 부어 희석시켰다. 그 후 디클로로메탄으로 추출하고 포화 NaCl 수용액으로 2회 세척했다. $MgSO_4$ 를 이용하여 건조시킨 후, 용매를 감압 제거시켜 얻은 침전물을 얻었다. 이 침전물을 에탄올:헥산을 1:10으로 혼합한 용매로 감압여과하여 *N*-(2-메톡시-4-니트로페닐)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-아민(*N*-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine)을 얻었다.

[0110]

Yellow powder(78%),

[0111]

1H NMR(Acetone- D_6 , 400MHz), δ 9.306 (s, 1H), 8.816 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.043 (d, $J=6.4$ Hz, 1H) 7.874(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.342(t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.044 (m, 1H), 4.117(s, 3H), 2.427(s, 3H),

[0112]

HR-FABMS Calcd for $C_{15}H_{14}N_3O_4(M+H)$:300.0906, Found:300.0984

[0113]

실시예 2. 화학식 4의 화합물 합성

[0114]

[화학식 4]



[0115]

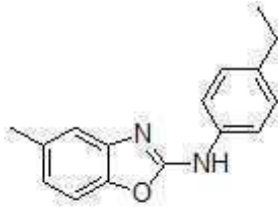
[0116]

한국 특허 공개 제10-2011-0137868호의 공개특허공보 [0080] 단락 내지 [0090] 단락에 기재된 방법에 따라 상기 *N*-(4-에틸페닐)벤조[d]옥사졸-2,5-디아민(*N*-(4-ethylphenyl)benzo[d]oxazol-2,5-diamine)을 합성하였다.

[0117]

실시예 3. 화학식 5의 화합물 합성

[0118] [화학식 5]



[0119]

[0120] 한국 특허 공개 제10-2008-0027191호의 공개특허공보 [0041] 단락 내지 [0046] 단락에 기재된 제조방법에 따라 상기 8-메틸-2-[N-(4-에틸페닐)]아미노벤조자졸[8-methyl-2-[N-(4-ethylphenyl)]aminobenzoxazole]을 합성하였다.

[0121] **실시예 4. 화학식 3 내지 5의 화합물의 소양증 개선 효과 확인**

[0122] **4-1. 통계적 분석**

[0123] 모든 데이터는 mean $\pm$ SEM의 값으로 표기하였다. 통계학적 유의성은 정규분포 테스트를 통해 Student's t-test 혹은 the Mann-Whitney Rank Sum Test로 분석하였다. 분석 결과로 얻은 P값이 0.05 미만일 때 이를 통계적 유의성이 있다고 판단하였다. 모든 통계적 분석은 Sigma Stat (ver. 3.5, Systat Software Inc., IL, USA) 프로그램을 이용하여 진행하였다.

[0124] **4-2. 동물 모델 준비**

[0125] **(1) 동물 모델 제작**

[0126] 한국 등록특허 제10-1338521호 및 J. Dermat. Sci. 67, 111-119 2012에 개시된 만성 소양증 또는 아토피성 피부염 유발 랫트를 하기와 같이 준비하였다.

[0127] 출생 후 48시간 이내에 백색 랫트 새끼의 등쪽 피하에 10% Tween 80과 10% 에탄올(ethanol)이 포함된 생리식염수(0.9% saline)에 정제된 캡사이신 (50 mg/kg)을 녹인 것을 체중 1 g 당 10 μ l 주사하였다. 캡사이신으로 인하여 무호흡증(apnea)이 유발될 수 있는데, 이 경우 자발적인 호흡이 재개될 때까지 수회에 걸쳐 흉부를 압박하는 방식으로 극복하였다. 그 후 새끼 랫트를 어미 랫트에게 돌려주고 3주령이 되어 암수를 구분할 수 있을 때까지 동일한 우리에서 키웠다.

[0128] **(2) 동물 모델의 소양증 평가**

[0129] 상기 (1)에서 제작한 동물 모델 랫트에서 매주 하기의 방법으로 소양증을 평가하였다.

[0130] 대조군 및 동물 모델 랫트를 거울이 설치된 투명한 플라스틱 통에 넣어 30분가량 환경에 적응시킨 후 디지털 비디오카메라 (DCR-SR300, Sony, Japan)로 매주 1시간 동안 행동을 녹화하였다. 녹화된 비디오 파일을 컴퓨터에서 2배속으로 재생하면서 긁는 횟수를 기록하였다. 랫트가 뒷발을 바닥에서 떼어 다시 바닥에 내려놓을 때까지 피부를 긁는 연속된 행동을 1회 긁는 것으로 보았다. 1시간 동안 관찰된 긁는 횟수를 소양증 정도의 척도로 사용하였다.

[0131] 랫트의 행동은 사람의 간섭이 없는 공간에서 촬영하였고, 분석은 동물군의 정보를 모르는 실험자에 의해 맹검법(blind test)으로 실시되었다.

[0132] 도 1 및 도 2의 상단 그래프는 상기 동물 모델에서 소양증의 시간경과에 대한 결과이다. 도 1의 a 및 b는 동물 모델이 아닌 대조군 랫트이고, c 및 d는 상기 동물 모델 랫트의 사진이다. 도 2의 상단 그래프는 동물 모델 랫트에서 관찰된 긁는 횟수의 시간경과를 나타낸 것이다.

[0133] 실험결과, 대조군에서도 산발적인 긁기가 관찰되기도 하였으나, 그 횟수는 시간당 10 회 미만으로 조사되었다. 반면, 캡사이신이 투여된 동물 모델은 출생 후 3주부터 대조군에 비해 매우 심하게 얼굴, 귀 및 등의 피부를 긁기 시작하였으며, 이러한 현상은 10주까지 지속되는 것으로 조사되었다.

[0134] 상기 결과로부터, 출생 직후 다량의 캡사이신을 쥐의 피하에 투여한 동물 모델은 초기 잠복기를 가지는 심각한 만성 소양증이 발생한다는 것을 알 수 있었다.

[0135] **(3) 동물 모델의 피부염 평가**

[0136] 매주 소양증 평가를 위한 촬영 직전에 동물의 피부상태를 조사하여 피부염의 정도를 수치화하여 분석하였다. 하기와 같이 얼굴(face), 귀(ears) 및 등(back)에서 피부의 상태에 따라 모든 상처부위에 점수를 부여하고, 점수의 총합을 피부염 정도의 척도로 사용하였다(Mihara et al, Br J Dermatol 15:335-345, 2004). 즉, 점수가 높을수록 피부염이 심각함을 의미한다.

[0137] [표 1]

부위	지수(score)	증상
얼굴	0	정상(normal)
	1	털 감소(wispy fur)
	2	탈모 및 발적(alopecia and flare)
	3	출혈 또는 궤양성 병변(bleeding or ulcerative lesion)
귀	0	정상(normal)
	1	발적(flare)
	2	출혈(bleeding)
	3	귀의 일부 소실(loss of part of the ear)
등	0	정상(normal)
	1	털 감소(wispy fur)
	2	탈모(alopecia)
	3	심한 탈모, 출혈 또는 궤양성 병변(severe alopecia, bleeding or ulcerative lesion)

[0138]

[0139] 피부염 지수 평가 결과는 도 2의 하단 그래프에 나타내었다. 실험 결과, 동물 모델 랫트에서는 3주차부터 피부염 지수가 급격히 증가하는 것을 알 수 있었다.

[0140] 또한 조직학적 검사를 위해 출생 후 3주와 6주에 생체검사법(biopsy)을 통해 피부조직을 획득하여 헤마톡실린과 에오신(hematoxylin and eosin, H&E) 또는 톨루이딘블루(toluidine blue, TB) 염색을 실시하였다. 캡사이신 투여 후 3주에는 육안적인 피부손상이 관찰되지 않았기 때문에 비손상(non-lesional) 조직을 취한 반면, 6주에는 손상(lesional) 조직을 선택하였다. 톨루이딘 블루 염색 후 400배 현미경(BX51, Olympus, Japan) 시야에서 관찰되는 비만세포(mast cell)의 개수를 측정하였다.

[0141] 실험 결과는 도 3 및 도 4에 나타내었다. 동물 모델 랫트에서는 과각화증 및 과형성(표피 비후)이 나타나 대조군에 비하여 표피의 두께가 증가하였으며, 비만세포의 수가 증가하였다. 비만세포의 평균 직경 및 탈과립화된 비만세포의 수가 증가하여, 비만세포가 활성화되어 있음을 알 수 있었다. 이와 같은 조직병리학적 소견은 아토피성 피부염 환자에서 관찰되는 특성과 매우 유사한 것이다.

[0142] 이러한 소양증 및 피부염 평가를 통하여 상기 동물 모델 랫트가 소양증 및 아토피성 피부염 동물 모델로서 매우 적합함을 확인하고, 이하에서 이 동물 모델 랫트를 이용하여 본 발명의 화합물의 소양증에 대한 효과를 평가하였다.

[0143] 4-3. 화합물의 투여

[0144] 상기 화합식 3 내지 5의 화합물을 각각 메틸피롤리돈:트윈80:식염수를 1:1:8의 부피비로 혼합한 용매에 2 ml 당 각각 30 mg 씩 녹여 준비하였다. 4-2에서 준비한 만성 소양증 및 아토피성 피부염 유발 랫트가 4주차가 되었을 때, 4개 군으로 나누어 3개 군에는 상기 화합물 각각을 녹인 용매를 각각 2 ml/kg씩 복강 내에 주사하였다. 1개 군은 대조군으로 하고 상기 용매를 2 ml/kg 씩 복강 내에 주사하였다.

[0145] 4-4. 소양증의 평가

[0146] 4-3에서 준비한 대조군 및 각 화합물을 투여한 랫트에서 하기의 방법으로 소양증을 평가하였다.

[0147] 각 군의 랫트를 주사 후에 거울이 설치된 투명한 플라스틱 통에 넣어 30분가량 환경에 적응시킨 후 주사 후 30분이 되는 시점부터 1시간 30분이 되는 시점까지 디지털 비디오카메라 (DCR-SR300, Sony, Japan)로 매주 1시간 동안 행동을 녹화하였다. 녹화된 비디오 파일을 컴퓨터에서 2배속으로 재생하면서 긁는 횟수를 기록하였다. 랫트가 뒷발을 바닥에서 떼어 다시 바닥에 내려놓을 때까지 피부를 긁는 연속된 행동을 1회 긁는 것으로 보았다. 1시간 동안 관찰된 긁는 횟수를 소양증 정도의 척도로 사용하였다. 대조군에 비해 긁는 행동이 통계적으로 유의하게 감소한 경우에 소양증 개선 효과가 있는 것으로 판정하였다.

[0148] 랫트의 행동은 사람의 간섭이 없는 공간에서 촬영하였고, 분석은 동물군의 정보를 모르는 실험자에 의해 맹검법(blind test)으로 실시되었다.

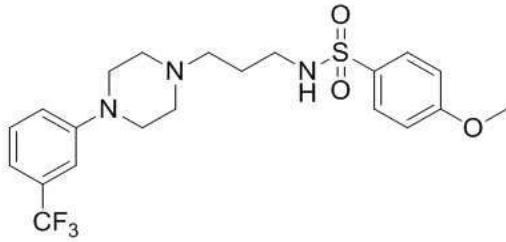
[0149] 결과는 도 5 및 도 6에 나타내었다. 도 5는 5분 간격으로 긁는 횟수를 기록한 그래프이고(가로축의 숫자는 촬영

개시 시점부터 경과한 시간을 의미), 도 6은 도 5의 결과를 1시간 누적으로 나타낸 것이다.

[0150] 대조군의 굵는 횟수는 123.67 ± 38.50 회로 나타났다. 반면 화학식 3 화합물 투여군의 굵는 횟수는 25.43 ± 6.80 회, 화학식 4 화합물 투여군은 77.83 ± 25.40 회, 화학식 5 화합물 투여군은 19.67 ± 8.00 회로 나타나, 대조군에 비하여 현저히 뛰어난 굵는 횟수 감소 효과를 보였다. 이로부터 화학식 3 내지 5의 화합물이 우수한 소양증 개선 효과가 있음을 알 수 있다.

[0151] **실시예 5. 화학식 6의 화합물 합성**

[0152] [화학식 6]

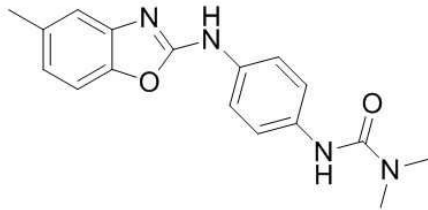


[0153]

[0154] Bioorg. Med. Chem. 16 (2008) 5405 -5412(p. 5407, 화학식 3a 참조)에 기재된 방법에 따라 상기 화학식 6의 화합물을 합성하였다.

[0155] **실시예 6. 화학식 7의 화합물 합성**

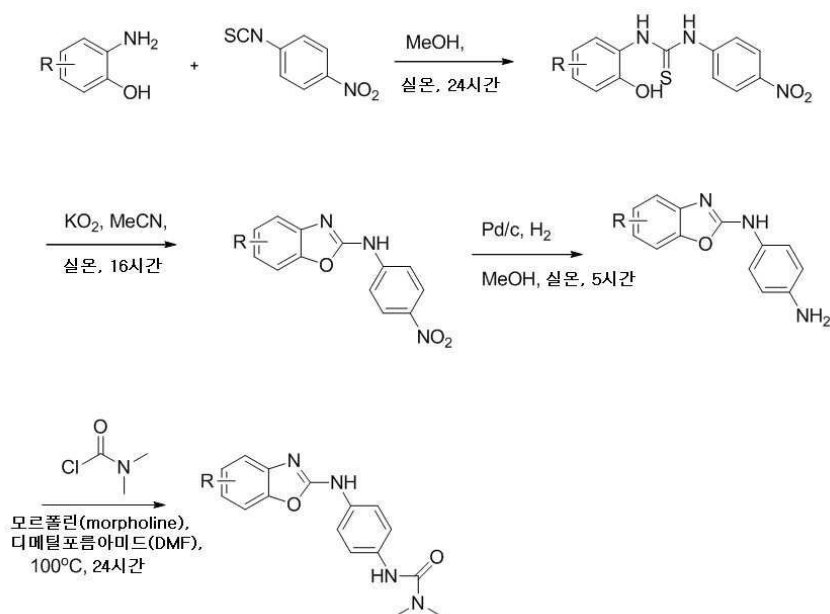
[0156] [화학식 7]



[0157]

[0158]

[반응식 2]



[0159]

[0160]

상기 반응식 2에 따라 화학식 7의 화합물을 합성하였다. 구체적인 과정은 하기와 같다.

[0161]

메탄올 10ml에 2-아미노-4-메틸페놀(2-amino-4-methylphenol) 0.812mmol(1당량)을 녹였다. 상기에 4-니트로페놀-티오시아네이트(4-nitrophenol-thiocyanate) 0.812mmol(1당량)를 첨가하고 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 메탄올을 감압 하에서 증발 제거하고 남은 침전물을 헥산으로 감압 여과 하여 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(4-니트로페닐)티오우레아 (1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-(4-nitrophenyl)thiourea)를 얻었다.

[0162]

질소가스 치환 하의 ice bath에서 KO₂ 1.5mmol(5당량)에 아세트나이트릴 10ml를 천천히 가하며 교반하였다. 상기 1-(2-하이드록시-5-메틸페닐)-3-(4-니트로페닐)티오우레아를 아세트나이트릴 10 ml에 녹여 준비하고, 이를 상기 KO₂와 아세트나이트릴의 혼합액에 천천히 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 반응시킨 후, 얼음물에 부어 회석시켜 N-(4-니트로페닐)-5-메틸벤조[d]옥사졸-2-아민을 얻었다. 이를 H₂와 Pd/c 촉매하에서 실온에서 5시간 동안 반응시켜 N-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,4-디아민(N-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)benzene-1,4-diamine)을 얻었다. 상기 N-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)벤젠-1,4-디아민 1.045 mmol(당량)를 디메틸포름아미드 용액 5 ml에 용해하고 여기에 디메틸 카바밀 클로라이드(dimethyl carbamyl chloride) 0.418 mmol(1 당량)를 첨가하고 100 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 에탄올 20 ml로 3회 추출한 후 유기층을 1 N HCl 수용액으로 2회, NaHCO₃ 수용액으로 2회, NaCl 수용액으로 2회 추출하였다. 그 후 Na₂SO₄로 건조한 후 여과하고, 감압농축한 후 에탄올:헥산을 1:3으로 혼합한 용액을 사용하여 관 크로마토그래피로 정제하여 1,1-디메틸-3-(4-((5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-(4-((5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea)(화학식 7)을 얻었다.

[0163]

상아색 고체(Ivory solid) (19.4%),

[0164]

mp 228-230 °C, ¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 10.342(s, 1H), 8.210(s, 1H), 7.572(dd, J=2.4Hz, J=6.8Hz, 2H), 7.421(dd, J=2.0Hz, J=6.8Hz, 2H), 7.313(d, J=8.4Hz, 1H), 7.219(s, 1H), 6.897(dd, J=1.2Hz, J=8.4Hz, 1H), 2.918(s, 6H), 2.362(s, 3H),

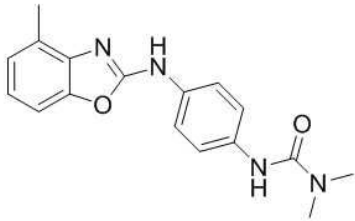
[0165]

HR-FABMS Calcd for C₁₇H₁₉N₄O₂(M⁺+H):311.1503, Found:311.1506

[0166]

실시예 6. 화학식 8의 화합물 합성

[0167] [화학식 8]



[0168]

[0169] 상기 반응식 2에 따라 1,1-디메틸-3-(4-((4-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)우레아(1,1-dimethyl-3-(4-((4-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)urea)(화학식 8)을 합성하였다. 반응식 2에서 2-아미노-4-메틸페놀 대신 동일한 양의 2-아미노-3-메틸페놀을 사용한 점을 제외하고 실시예 5와 동일한 방법으로 화학식 8의 화합물을 제조하였다.

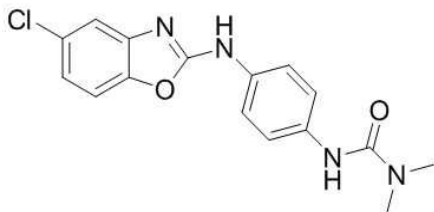
[0170] 상아색 고체(Ivory solid) (14.9%),

[0171] mp 219-220℃, ^1H NMR (DMSO-D₆, 400MHz), δ 10.337(s, 1H), 8.211(s, 1H), 7.598(dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.425(dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.263(dd, $J=0.8\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.969-7.036(m, 2H), 5.755(s, 1H), 2.923(s, 6H), 2.454(s, 3H),

[0172] HR-FABMS Calcd for C₁₇H₁₉N₄O₂(M⁺H):311.1503, Found:311.1505

[0173] **실시예 7. 화학식 9의 화합물 합성**

[0174] [화학식 9]



[0175]

[0176] 상기 반응식 2에 따라 3-(4-((5-클로로벤조[d]옥사졸-2-일)아미노)페닐)-1,1-디메틸우레아(3-(4-((5-chlorobenzo[d]oxazol-2-yl)amino)phenyl)-1,1-dimethylurea)(화학식 9)를 합성하였다. 화학식 7에서 2-아미노-4-메틸페놀 대신 동일한 양의 2-아미노-4-클로로페놀을 사용한 점을 제외하고 실시예 5와 동일한 방법으로 화학식 9의 화합물을 제조하였다.

[0177] 상아색 고체(Ivory solid) (20.2%),

[0178] mp 214-216℃, ^1H NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 10.582(s, 1H), 8.237(s, 1H), 7.544-7.575(m, 2H), 7.426-7.489(m, 3H), 7.123(dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 2.920(s, 6H),

[0179] HR-FABMS Calcd for C₁₆H₁₆ClN₄O₂(M⁺H):331.0956, Found: 331.0956

[0180] **실시예 8. 화학식 6 및 7의 화합물의 소양증 개선 효과 확인**

[0181] **8-1. 화학식 6 및 7의 화합물의 투여**

[0182] 화학식 6의 화합물 및 화학식 7의 화합물을 각각 메틸피롤리돈:Tween80:식염수를 1:1:8의 부피비로 혼합한 용매에 2 ml 당 각각 30 mg 씩 녹여 준비하였다. 4-2에서 준비한 만성 소양증 및 아토피성 피부염 유발 랫드가 4주차 되었을 때, 3개 군으로 나누어 2개 군에는 상기 화합물 각각을 녹인 용매를 각각 2 ml/kg씩 복강 내에 주사하였다. 1개 군은 대조군으로 하고 상기 용매를 2 ml/kg 씩 복강 내에 주사하였다.

[0183] **8-2. 소양증의 평가**

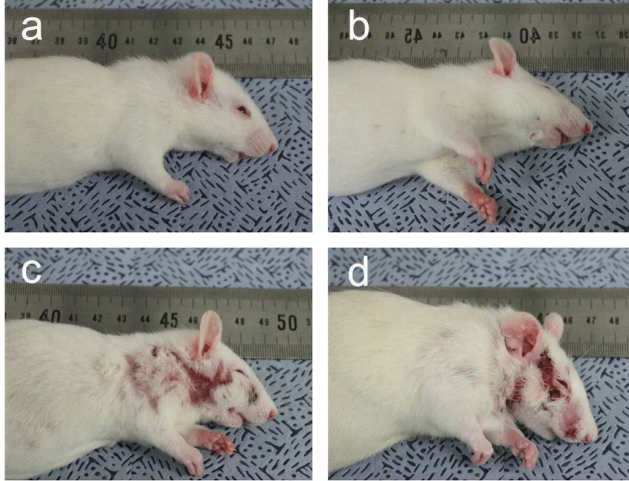
- [0184] 상기 실시예 4-4에서와 동일한 방식으로 소양증을 평가하였다. 1시간 동안 관찰된 긁는 횟수를 소양증 정도의 척도로 사용하였다. 대조군에 비해 긁는 행동이 통계적으로 유의하게 감소한 경우에 소양증 개선 효과가 있는 것으로 판정하였다.
- [0185] 결과는 도 7에 그래프로 나타내었다. 도 7에서 $**P<0.01$, $*P<0.05$ vs. 비히클(메틸피롤리돈:Tween80:식염수를 1:1:8의 부피비로 혼합한 용매) (t -test)을 의미한다.
- [0186] 도 7의 가장 좌측 막대들은 각 군에서 주사 후 30분~1시간 30분 사이의 1시간 동안 누적된 긁는 횟수를 나타낸 것이다. 대조군의 1시간 동안 총 긁는 횟수는 132.80 ± 8.79 회로 나타났다. 반면 화학식 6의 화합물 투여군의 긁는 횟수는 87.00 ± 8.30 회($P=0.005$), 화학식 7의 화합물 투여군의 긁는 횟수는 66.80 ± 12.22 회($P=0.002$)로 나타나, 대조군에 비하여 유의하게 긁는 횟수가 감소되었다. 이는 화학식 6의 화합물 및 화학식 7의 화합물이 아토피성 피부염 등과 관련된 만성적인 소양증에 대해서 개선 효과를 갖고 있음을 의미한다.
- [0187] 도 7의 중앙부의 막대들은 각 군에서 주사 후 30분~1시간 사이에 누적된 긁는 횟수를 나타낸 것이며, 가장 우측 막대들은 각 군에서 주사 후 1시간~1시간 30분 사이 누적된 긁는 횟수를 나타낸 것이다. 도 7의 그래프 가로축의 '~30분', '30분~1시간'은 각각 촬영 개시 후 경과 시간을 의미한다.
- [0188] 각 화합물을 주사하고 30분~1시간 사이의 30분 동안 대조군, 화학식 6 투여군, 및 화학식 7 투여군에서 긁는 횟수가 각각 61.20 ± 10.71 회, 75.60 ± 8.33 회 및 42.40 ± 7.93 회로 나타나 각 군 간에 큰 차이가 없었다. 그러나 화합물 주사 1시간 후부터 1시간 30분 후까지의 30분 사이에 긁는 횟수는 대조군에서 71.60 ± 13.97 회, 화학식 6 투여군에서 11.40 ± 6.38 회 ($P=0.004$), 화학식 7 투여군에서 24.40 ± 6.27 회($P=0.015$)로 나타나, 화학식 6 투여군 및 화학식 7 투여군에서 모두 긁는 횟수가 현저히 감소한 것으로 나타났다. 상기 결과는 화학식 6의 화합물 및 화학식 7의 화합물의 소양증 개선 효과가 투여 1시간 후부터 본격적으로 나타남을 의미한다.
- [0189] **실시예 9. 화학식 3의 화합물의 급성 소양증에 대한 개선 효과 확인**
- [0190] **9-1. 정상 마우스에서 급성 소양증의 유발 및 화학식 3의 화합물의 투여**
- [0191] 정상 마우스(비-소양증 마우스)를 준비하였다.
- [0192] 내인성 아민의 일종인 히스타민(histamine)은 소양증을 유발하는 물질(pruritogen)이다. 또한 말라리아 치료제인 클로로퀸(chloroquine)은 부작용으로 히스타민-비의존성 소양증(non-histaminergic pruritus)을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서 급성으로 유발되는 히스타민 의존성 및 히스타민 비의존성 소양증에 대한 화학식 3의 화합물 투여의 효과를 확인하고자 하기의 실험을 수행하였다.
- [0193] 상기 정상 마우스를 2개 군으로 나누어 1개 군에 화학식 3의 화합물을 메틸피롤리돈:트윈80:식염수를 1:1:8의 부피비로 혼합한 용매에 녹여 30 mg/kg으로 복강 내에 투여하였다. 다른 1개 군은 대조군으로 하고 상기 용매를 10 μ l/g 투여하였다.
- [0194] 주사 후 상기 마우스를 거울이 설치된 투명한 플라스틱 통에 넣어 30분 가량 실험환경에 적응시킨 후, 히스타민 27 mM 또는 클로로퀸 27 mM을 25 μ l의 생리식염수(0.9% NaCl 용액)에 녹여 머리쪽 등쪽 피부(rostral back skin)에 인슐린 주사기(31G)를 이용하여 주사함으로써 급성 소양증을 유발하였다.
- [0195] **9-2. 급성 소양증의 평가**
- [0196] 화학식 3의 화합물의 급성 소양증에 대한 효과를 평가하였다. 디지털 비디오카메라를 이용하여 마우스의 행동을 녹화하고, 히스타민 또는 클로로퀸 투여 직후~30분 동안 30분간 히스타민 또는 클로로퀸을 주사한 부위를 긁는 횟수를 기록하였다. 실시예 4-4에서와 마찬가지로 뒷발을 바닥에서 떼어 다시 바닥에 내려놓을 때까지 피부를 긁는 연속된 행동을 1회 긁는 것(scratch bout)으로 간주하였다.
- [0197] 결과는 도 8에 나타내었다. 도 8에서 $**P<0.001$, $**P=0.002$ vs. 비히클(메틸피롤리돈:Tween80:식염수를 1:1:8의 부피비로 혼합한 용매) (t -test)를 의미한다.
- [0198] **(1) 히스타민-유발 소양증(histamine-induced pruritus)에 대한 효과 확인**
- [0199] 대조군에서 30분간 누적된 총 긁는 횟수는 117.67 ± 9.31 회로 나타났으며, 화학식 3의 화합물 투여군에서 긁는 횟수는 총 44.00 ± 12.87 회로 나타났다. 상기 결과로부터 화학식 3의 화합물이 히스타민-의존성 소양증(histaminergic pruritus)을 감소시키는 효과가 있음을 알 수 있다.
- [0200] **(2) 클로로퀸-유발 소양증(chloroquine-induced pruritus)에 대한 효과 확인**

[0201]

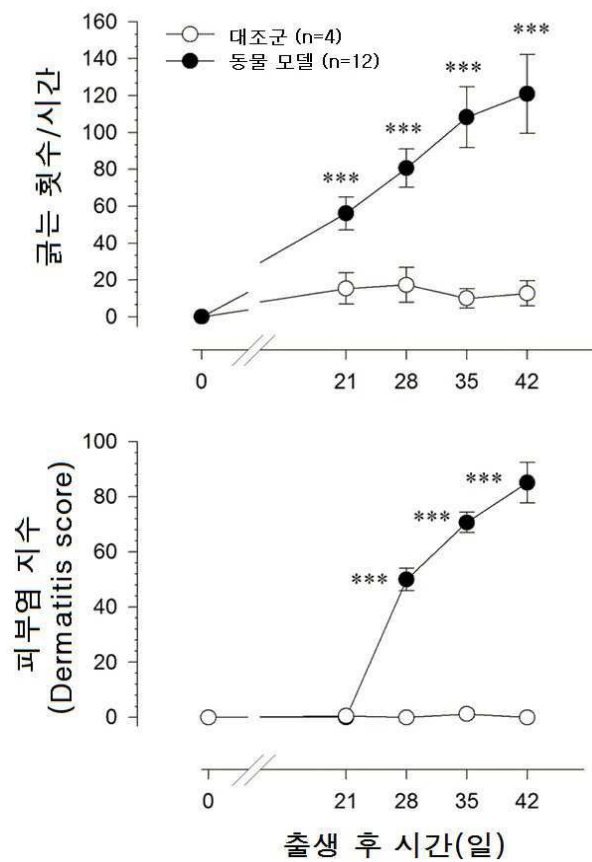
대조군에서 30분간 누적된 총 긁는 횟수는 305.25 ± 39.54 회로 나타났으며, 화학식 3의 화합물 투여군에서 긁는 횟수는 총 128.86 ± 23.23 회로 나타났다. 상기 결과로부터 화학식 3의 화합물이 히스타민-비의존성 소양증(non-histaminergic pruritus)에 대해서도 유의성 있는 개선 효과를 가짐을 알 수 있다.

도면

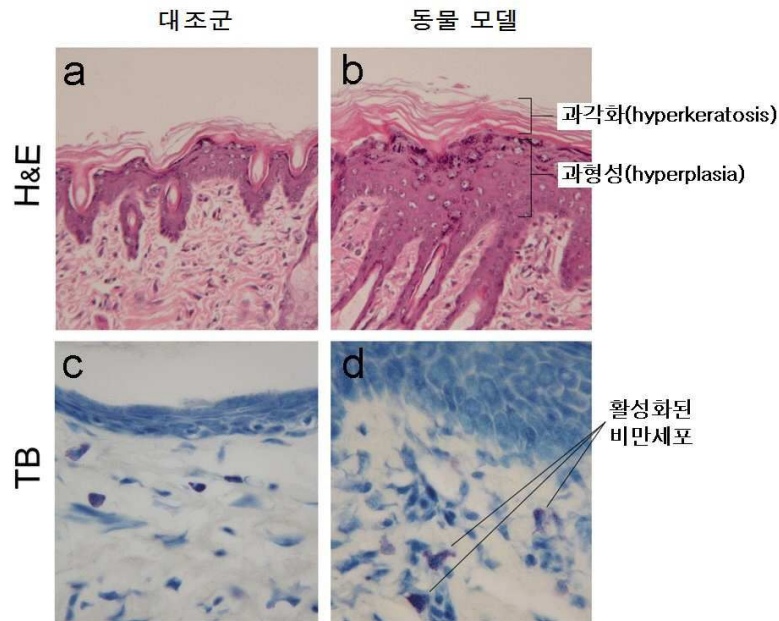
도면1



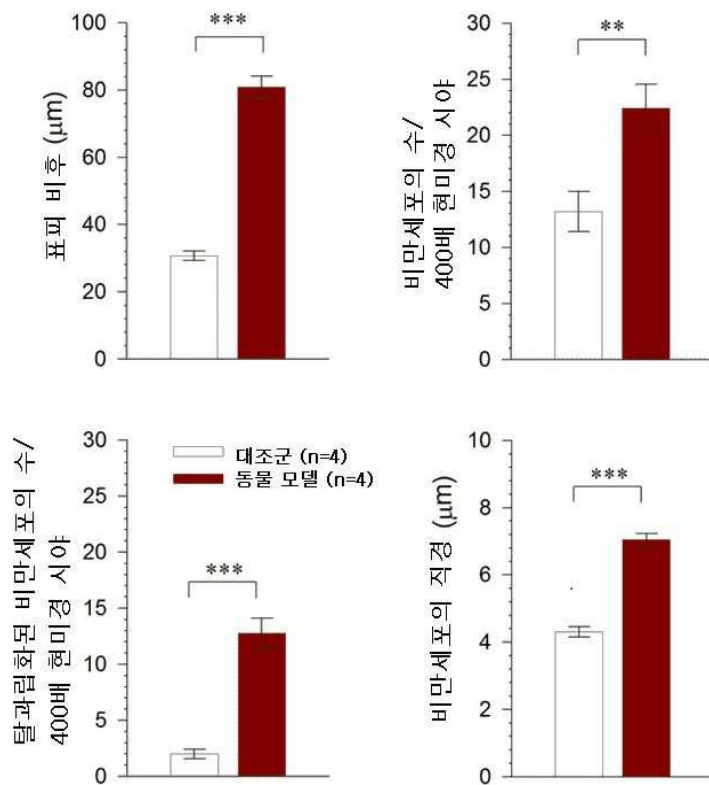
도면2



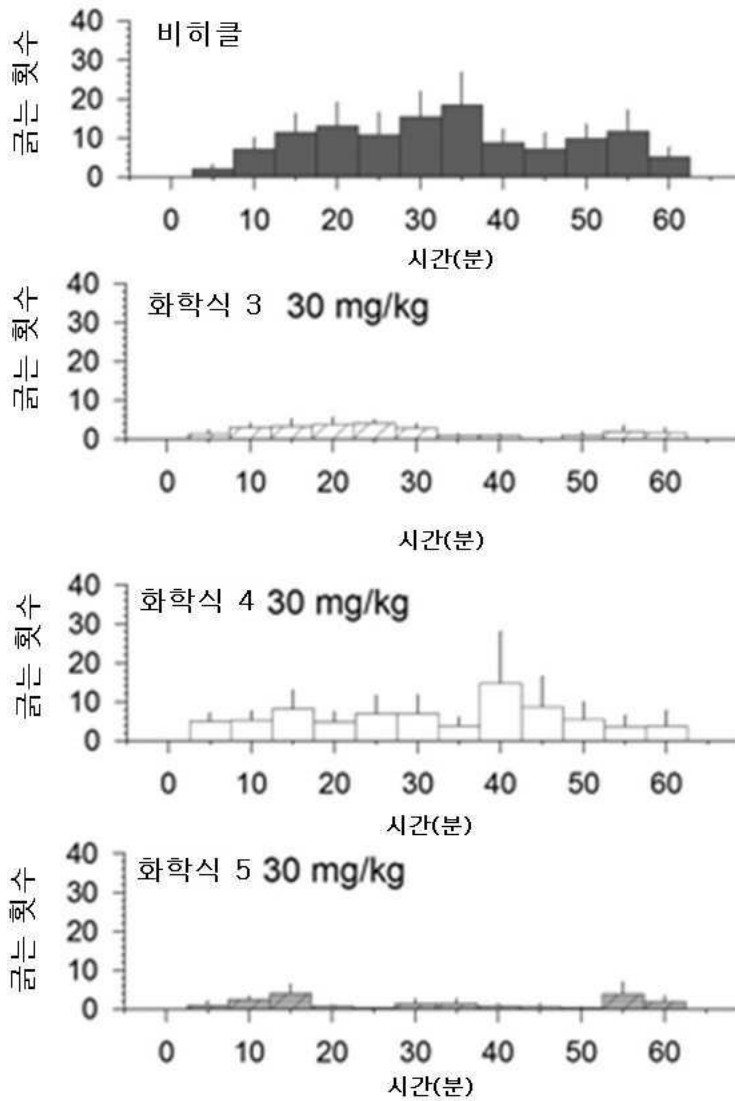
도면3



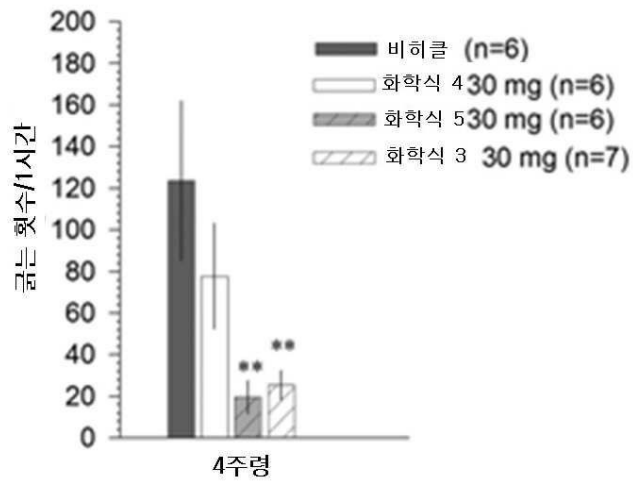
도면4



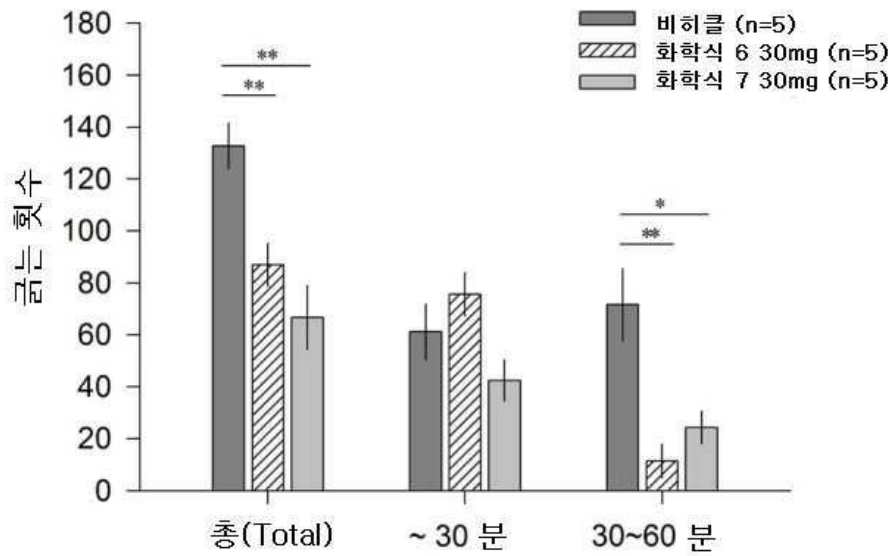
도면5



도면6



도면7



도면8

