



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0090547
(43) 공개일자 2017년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 307/36 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01) C07D 241/04 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 307/36 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2016-0010605

(22) 출원일자 2016년01월28일

심사청구일자 2017년01월12일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

박혜영

서울특별시 강남구 압구정로 201 86동 603호 (압구정동, 구현대아파트)

윤태영

서울특별시 중랑구 공릉로18길 59 102동 1404호 (목동, 이수브라운스톤아파트)

오정애

경기도 고양시 일산동구 강석로 152 (마두동 강촌마을7단지아파트) 714동 1601호

(74) 대리인

이원희

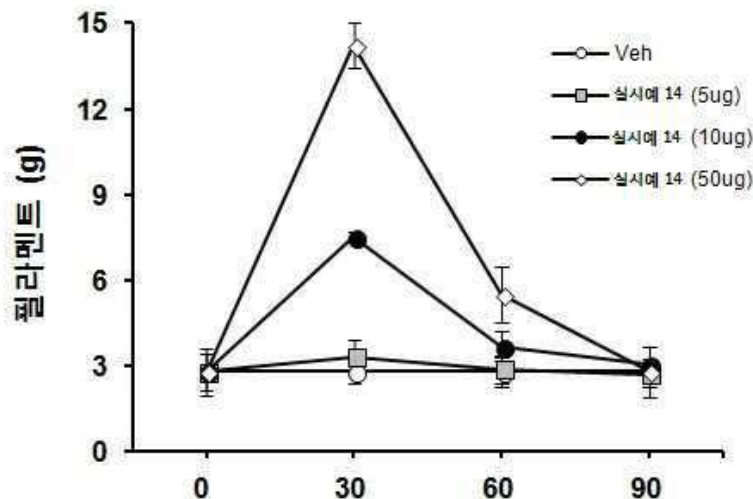
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 신규한 글라이신 아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 소듐 채널 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 글라이신 아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 소듐 채널 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 Nav 1.7채널 억제활성이 우수하고 신경병성 통증 억제 활성이 우수하므로, 이를 함유하는 신경병성 통증의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/341 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/5375 (2013.01)
C07D 241/04 (2013.01)
C07D 265/30 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)
C07B 2200/07 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2013R1A1A2011145
부처명	미래창조과학부
연구관리전문기관	한국연구재단
연구사업명	기초연구사업(학술진흥)-일반연구자지원사업-기본연구(커리어과학자)
연구과제명	소듐 채널 1.7 및 1.8에 선택성을 갖는 리간드 연구
기 여 율	1/1
주관기관	이화여자대학교 산학협력단
연구기간	2013.06.01 ~ 2016.05.31

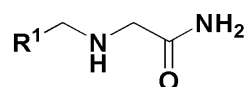
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 은 비치환 또는 치환된 C_{6-15} 의 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3-15 원자의 헤테로아릴이고,

상기 치환된 C_{6-15} 의 아릴 또는 치환된 3-15 원자의 헤테로아릴은,

할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-\text{NO}_2$, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴, (N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 4-8 원자의 헤테로사이클로알킬), (N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 4-8 원자의 헤테로아릴), 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 및 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이되,

상기 치환된 C_{6-10} 의 아릴, 치환된 4-8 원자의 헤테로사이클로알킬, 치환된 4-8 원자의 헤테로아릴, 치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 또는 치환된 C_{6-10} 의 벤질옥시는,

비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 할로젠 및 $-\text{CN}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 은 비치환 또는 치환된 C_6 의 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-9 원자의 헤테로아릴이고,

상기 치환된 C_6 의 아릴 또는 치환된 5-9 원자의 헤테로아릴은,

할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-\text{NO}_2$, 비치환 또는 치환된 C_{6-9} 의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-7 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-7 원자의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 C_{6-9} 의 아릴옥시, 및 비치환 또는 치환된 C_{6-9} 의 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이되,

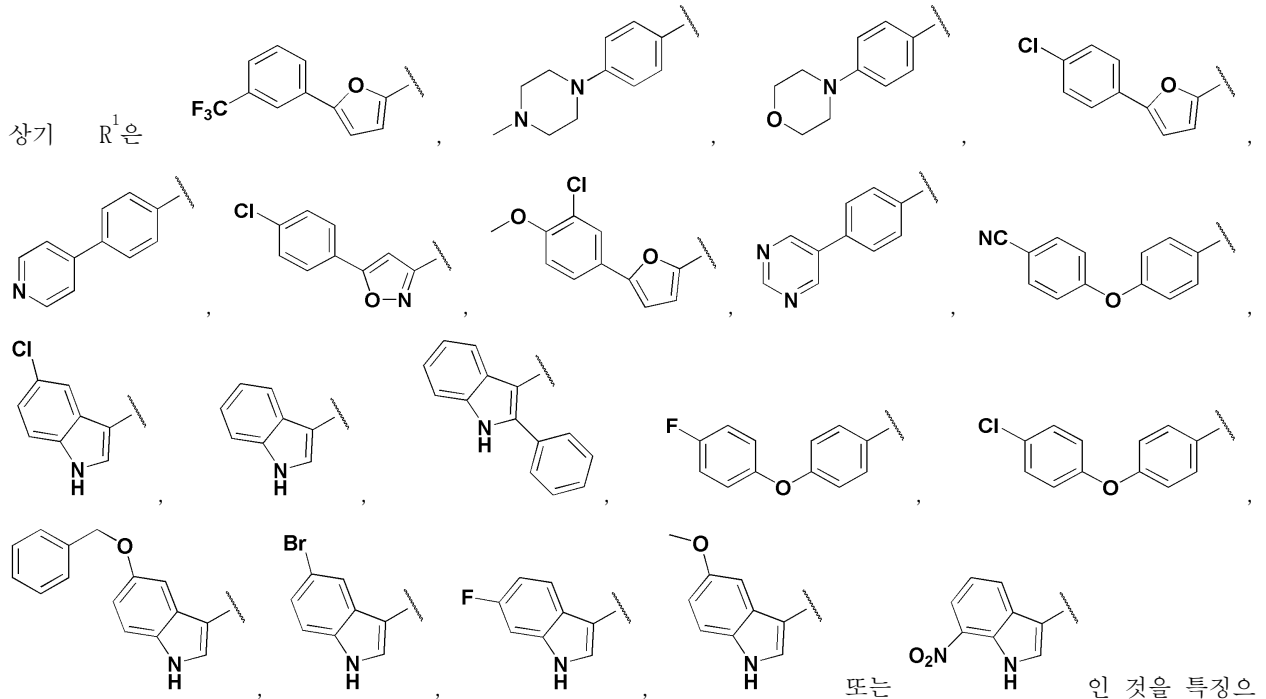
상기 치환된 C_{6-9} 의 아릴, 치환된 5-7 원자의 헤테로사이클로알킬, 치환된 5-7 원자의 헤테로아릴, 치환된 C_{6-9} 의 아릴옥시, 또는 치환된 C_{6-9} 의 벤질옥시는,

비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 할로젠 및 $-\text{CN}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것을 특징으로 하는 상기 화학식 1로

표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,



청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

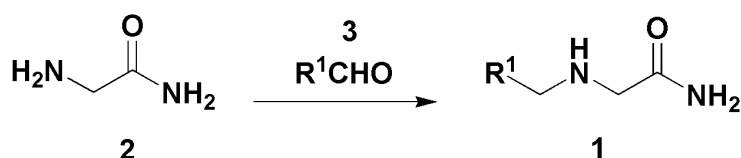
- (1) 2-((5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (2) 2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아미노)아세트아미드;
- (3) 2-(4-모르폴리노벤질아미노)아세트아미드;
- (4) 2-((5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (5) 2-(4-(피리딘-4-일)벤질아미노)아세트아미드;
- (6) 2-((5-(4-클로로페닐)아이소옥사졸-3-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (7) 2-((5-(3-클로로-4-메톡시페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (8) 2-(4-(피리미딘-5-일)벤질아미노)아세트아미드;
- (9) 2-(4-(4-싸이아노페녹시)벤질아미노)아세트아미드;
- (10) 2-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (11) 2-((1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드;
- (12) 2-((2-페닐-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드;

- (13) 2-(4-(4-플루오로페녹시)벤질아미노)아세트아마이드;
- (14) 2-(4-(4-클로로페녹시)벤질아미노)아세트아마이드;
- (15) 2-((5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- (16) 2-((5-브로모-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- (17) 2-((6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- (18) 2-((5-메톡시-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드; 및
- (19) 2-((7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드.

청구항 5

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

유기용매 하에 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:



(상기 반응식 1에 있어서,

R^1 은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄, 디메틸 포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로에탄, 아세트나이트릴, 톨루엔, 클로로벤젠 및 아세톤으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법.

청구항 7

제1항의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 글라이신 아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 소듐 채널 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 통증은 유해한 환경으로부터 개체의 생명을 보호하는 유용한 경보체계이나, 수년 이상 지속 되는 만성병적 통증(pathologic pain)의 경우 환자의 육체적 및 정신적 황폐화의 원인이 되어 자살을 시도할 정도의 심각한 질환으로 분류된다. 또한, 만성병적 통증은 가장 보편적인 질환으로 직접적인 의료 비용으로 매년 6000억 달러가 사용되며 약 1억명의 미국 성인에게서 발병되는 것으로 나타났다. 이처럼 만성병적 통증은 보편적인 질환으로 오랫동안 의학적으로 주목받고 있으며 최근 교통사고 및 안전사고의 증가에 의해 꾸준히 그 발병률이 증가하고 있다.

[0005] 한편, 신경병증성 통증(neuropathic pain)은 신경의 손상 또는 비정상적 신경기능(포진후 신경통, 삼차신경통, 당뇨병성 신경병, 척수부상 등)에 의해 유발되는 만성병적 통증(pathologic pain)을 말하는데, 인간이 겪는 통증 중 가장 심한 통증으로 알려져 있다. 말초신경에 영향을 주는 상처 및 질환에 의해 축삭병증 및 탈수질이 유발되어 신경병성 변화가 일어나고 손상된 구심부에서 막 개조를 시작하여 손상되지 않은 곳까지 영향을 미치며, 신경병성 변화가 일어난 구심부에서 과다한 이온 방출이 유발되어 초기 신경병성 통증 신호를 구성하게 되고, 자연발생 통증을 과도하게 유발시켜 전위를 지속적으로 증가시켜 만성적인 통증이 되는 것이다.

[0007] 이처럼 신경병증성 통증은 과다한 이온 방출로 유발되기 때문에, 이온채널의 이온방출을 조절하거나 억제하는 형태의 약물을 사용하여 신경병증성 통증을 치료할 수 있다.

[0009] 대표적인 신경병증성 통증 치료제로 최근 개발된 2세대 항경련제인 가바펜틴(Gabapentin)이 있는데, 가바펜틴은 신경병증성 통증의 1차 선택약물로 중추성 감각(central sensation)을 감소시켜서 신경병증성 통증에 작용하는 항경련제이다. 구체적으로, 가바펜틴은 통각수용체의 말초에 있는 전위 의존성 칼슘채널의 알파-2-델타 서브유닛(alpha-2-delta subunit)에 결합하여 약물작용을 나타내며, 말초 신경병증성 통증(PNP), 포진후 신경통(PHN), 당뇨병성 신경증(PDN)에 효과가 확실한 약물로 사용되고, 치료 시작 후 즉시 통증이 경감하는 효과가 있으나, 부작용으로 어지러움, 불면, 드물게 위장관 증상과 말초부종이 나타나는 문제가 있다.

[0011] 한편, 신경병증성 통증 치료를 위해 VGSCs(Voltage-gated sodium channels)을 억제하는 방법을 사용할 수 있다. VGSCs는 심장 부정맥, 간질, 신경병성 질환, 강직성 경련, 만성 및 신경병증성 통증을 포함하는 몇 가지 병리작용과 관련된 세포자극 및 비정상적인 활성화 조절에 기본적인 역할을 하는 이온채널이기 때문에 신경병증성 통증 치료를 위한 약물의 좋은 타겟이 될 수 있는 것이고, 구체적으로 선택적으로 소듐 이온을 통과시켜 감각뉴런의 전기자극을 결정하는 VGSCs의 전압-개폐 정공(voltage-gated pore)을 조절하는 약물을 사용하여 신경병성 구심 자극을 조절 또는 억제시켜 신경병증성 통증 치료를 가능하게 하는 것이다(비특허문헌 1).

[0013] 또한, 최근 신경병성 통증은 VGSCs 중 Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 및 Nav1.9의 채널과 연관되며, 특히 Nav1.7는 통증 증후군인 피부홍통증 및 극심한 발작성 통증 장애와도 직접적인 상관관계가 있음이 밝혀져 통증과 연관된 VGSCs를 타깃한 약물 개발이 더욱 절실해 지고 있다.

[0015] 이에, 본 발명자들은 VGSCs의 조절 및 억제를 통한 신경병증성 통증 치료제를 개발하기 위해 노력하던 중, 본 발명에 따른 화합물이 VGSCs 중 특히 Nav1.7에 대하여 현저히 우수한 억제 효과를 갖고 있으며, 중추 신경병증성 통증 억제에 우수함을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0017] (비특허문헌 0001) J.Pain 7(15), Supplement 1, 2006, S3-S12

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 본 발명의 목적은 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0024] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0026] 상기 목적을 달성하기 위해,

[0027] 본 발명은 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0029] 또한, 본 발명은 상기 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0031] 나아가, 본 발명은 상기 신규한 글라이신 아마이드 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을

제공한다.

[0033] 또한, 본 발명은 상기 신규한 글라이신 아미드 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0035] 본 발명은 신규한 글라이신 아미드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 소듐 채널 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 Nav 1.7 채널 억제활성이 우수하고 신경병성 통증 억제 활성이 우수하므로, 이를 함유하는 신경병성 통증의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

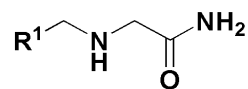
도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 실시예 14 화합물을 각각 5 μ g, 10 μ g, 50 μ g 투입하여 나타나는 랫트의 통증 민감도를 수치화하여 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0039] [화학식 1]



[0040]

[0041] (상기 화학식 1에서,

[0042] R^1 은 비치환 또는 치환된 C_{6-15} 의 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 3-15 원자의 헤테로아릴이고,

[0044] 상기 치환된 C_{6-15} 의 아릴 또는 치환된 3-15 원자의 헤테로아릴은,

[0045] 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-\text{NO}_2$, 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴, (N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 4-8 원자의 헤테로사이클로알킬), (N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 4-8 원자의 헤테로아릴), 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 및 비치환 또는 치환된 C_{6-10} 의 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이되,

[0047] 상기 치환된 C_{6-10} 의 아릴, 치환된 4-8 원자의 헤테로사이클로알킬, 치환된 4-8 원자의 헤테로아릴, 치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 또는 치환된 C_{6-10} 의 벤질옥시는,

[0048] 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 할로젠 및 $-\text{CN}$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이다).

[0050] 바람직하게 상기 화학식 1에 있어서, 상기 R¹은 비치환 또는 치환된 C₆의 아릴, 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-9 원자의 헤테로아릴이고,

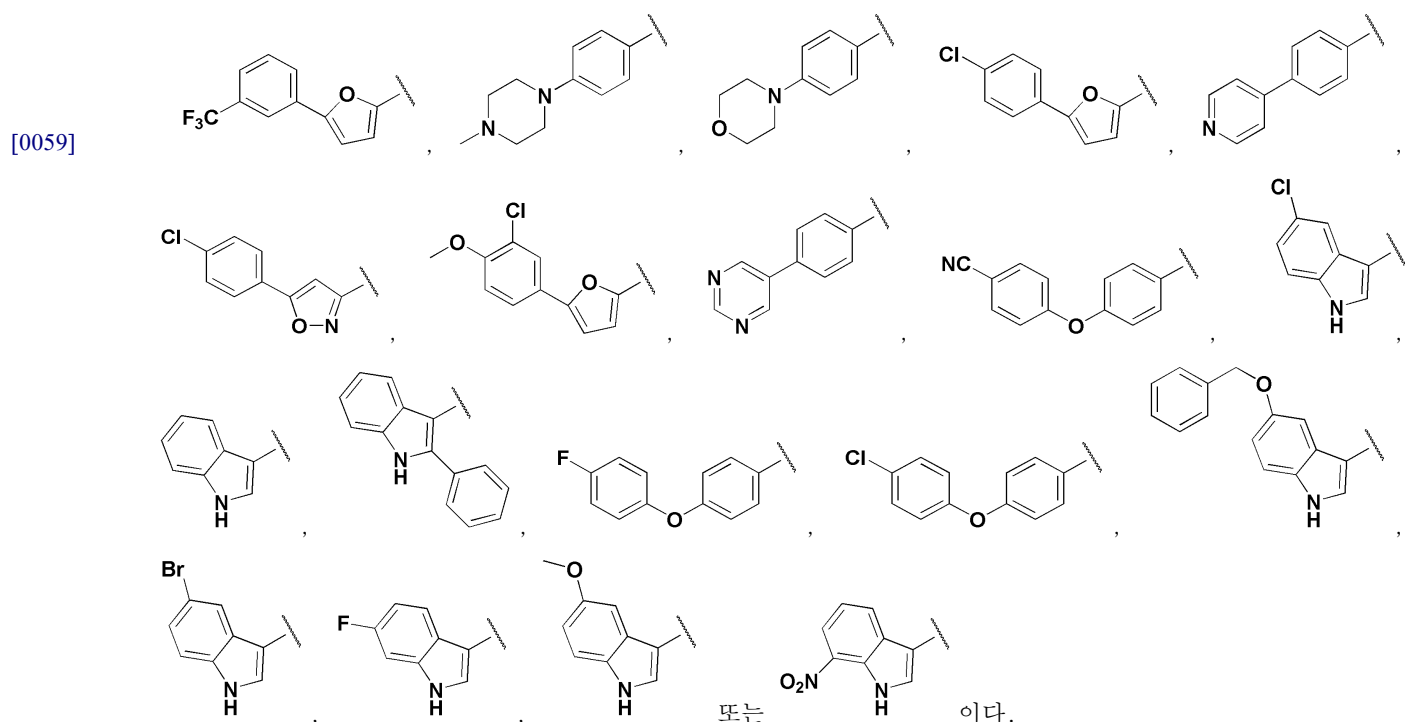
[0052] 상기 치환된 C_6 의 아릴 또는 치환된 5-9 원자의 헤테로아릴은,

[0053] 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, -NO₂, 비치환 또는 치환된 C₆₋₉의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-7 원자의 헤테로사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5-7 원자의 헤테로아릴, 비치환 또는 치환된 C₆₋₉의 아릴옥시, 및 비치환 또는 치환된 C₆₋₉의 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이되,

[0055] 상기 치환된 C₆₋₉의 아릴, 치환된 5-7 원자의 헤테로사이클로알킬, 치환된 5-7 원자의 헤테로아릴, 치환된 C₆₋₉의 아릴옥시, 또는 치환된 C₆₋₉의 벤질옥시는,

[0056] 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 할로젠 및 -CN로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기가 치환된 것이다.

[0058] 보다 바람직하게 상기 화학식 1의 R¹은,



[0061] 가장 바람직하게 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0062] (1) 2-((5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)푸란-2-일)메틸아미노)아세트아미드;

[0063] (2) 2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아미노)아세트아미드;

[0064] (3) 2-(4-모르폴리노벤질아미노)아세트아미드;

[0065] (4) 2-((5-(4-클로로페닐)푸란-2-일)메틸아미노)아세트아미드;

- [0066] (5) 2-(4-(피리딘-4-일)벤질아미노)아세트아마이드;
- [0067] (6) 2-((5-(4-클로로페닐)아이소옥사졸-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0068] (7) 2-((5-(3-클로로-4-메톡시페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0069] (8) 2-(4-(피리미딘-5-일)벤질아미노)아세트아마이드;
- [0070] (9) 2-(4-(4-싸이아노페녹시)벤질아미노)아세트아마이드;
- [0071] (10) 2-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0072] (11) 2-((1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0073] (12) 2-((2-페닐-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0074] (13) 2-(4-(4-플루오로페녹시)벤질아미노)아세트아마이드;
- [0075] (14) 2-(4-(4-클로로페녹시)벤질아미노)아세트아마이드;
- [0076] (15) 2-((5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0077] (16) 2-((5-브로모-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0078] (17) 2-((6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드;
- [0079] (18) 2-((5-메톡시-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드; 및
- [0080] (19) 2-((7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드.

[0082] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을포함한다.

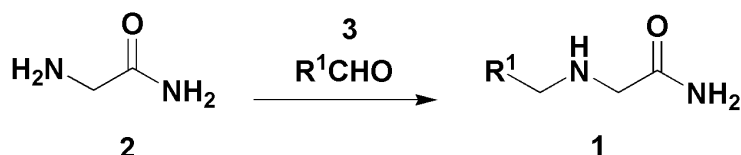
[0084] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0086] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0088] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0090] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 유기용매 하에 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0091] [반응식 1]



[0092]

[0093] (상기 반응식 1에 있어서,

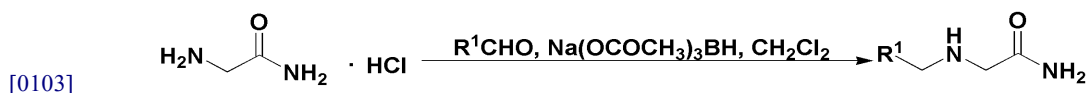
[0094] R^1 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0096] 이하, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[0098] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계는 유기용매 하에 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0100] 이때, 상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 에틸에테르, 1,2-다이메톡시에탄, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 디클로로에탄, 아세트나이트릴, 톨루엔, 클로로벤젠 및 아세톤으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게 상기 유기용매는 디클로로메탄인 것을 사용할 수 있다.

[0102] 또한, 상기 제조 단계는 바람직하게 하기 반응식 1-1과 같이 수행되어 질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.



[0103]

[0104] (상기 반응식 1-1에서, R^1 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다)

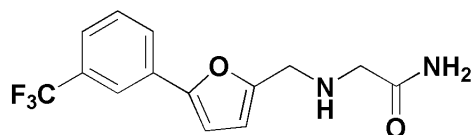
[0106] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 이때, 상기 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환은 바람직하게 신경병증성 통증이다.

[0108] 나아가, 본 발명은상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다. 이때, 상기 소듐 채널의 활성화에 의해 유발되는 질환은 바람직하게 신경병증성 통증이다.

[0110] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0111] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0113] <실시예 1> 2-((5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

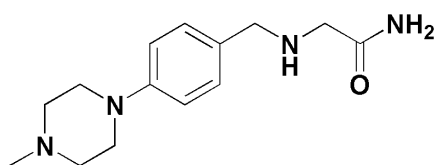


[0114]

[0115] 질소가스 치환 하에서 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드(1eq)이 들어있는 플라스크에 건조 메틸렌 클로라이드를 가하였다. 여기에 글리신아미드(2-아미노아세트아미드)를 점적하고 30분간 교반하였다. 그 후 혼합물에 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(1.5eq)를 가한 후 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 이후 반응물의 메틸렌 클로라이드 용매를 감압증발시켰다. 이후 γ 컬럼 크로마토그래피(EA: Hex=3:1)로 정제하여 목적 화합물을 제조 하였다.

[0116] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96-7.95 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=4.4\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.13 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.34(d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H) 5.75(s, 1H) 3.85 (s, 2H), 3.14 (s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$.

[0118] <실시예 2> 2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아미노)아세트아미드의 제조

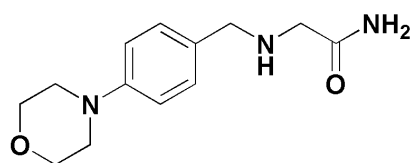


[0119]

[0120] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 4-(4-메틸피페라지닐)벤즈알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0121] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (brs, 1H) 7.20-7.01 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.28 (s, 1H) 3.17-2.98 (m, 7H), 2.43 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 1H), 1.84 (s, 5H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$.

[0123] <실시예 3> 2-(4-모르폴리노벤질아미노)아세트아미드의 제조

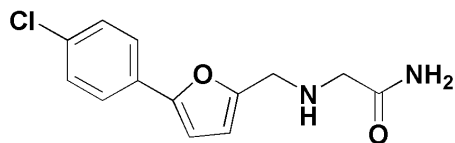


[0124]

[0125] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 4-(4-포밀페닐)모르포린을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0126] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.16(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.90-6.87(m, 2H), 4.97(brs, 1H) 3.723(t, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 3.32-3.27(m, 9H), 3.06(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$.

[0128] <실시예 4> 2-((5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

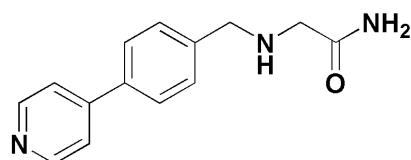


[0129]

[0130] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0131] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 2H), 7.48 (dd, $J=6.6\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.81 (s, 2H) 3.22 (s, 1H) 3.11 (s, 1H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

[0133] <실시예 5> 2-(4-(피리딘-4-일)벤질아미노)아세트아마이드의 제조

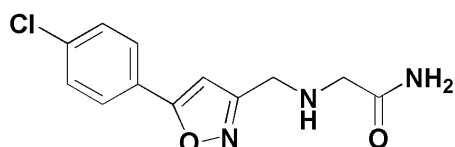


[0134]

[0135] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 4-(4-포밀페닐)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0136] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (dd, $J=4.4\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.47 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.04(s, 1H), 6.95(s, 2H), 6.28(brs, 2H) 3.03(s, 4H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$

[0138] <실시예 6> 2-((5-(4-클로로페닐)아이소옥사졸-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

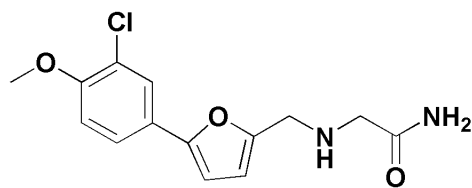


[0139]

[0140] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 5-(4-클로로페닐)아이소옥사졸-3-카르보알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0141] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.92-7.88(m, 2H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.56(brs, 1H), 4.55(s, 2H), 3.01(s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

[0143] <실시예 7> 2-((5-(3-클로로-4-메톡시페닐)퓨란-2-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

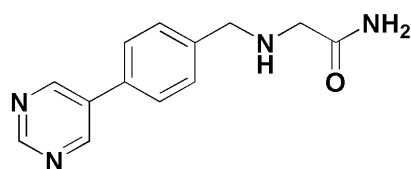


[0144]

[0145] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 5-(3-클로로-4-메톡시페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0146] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (brd, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.75 (s, 1H) 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$.

[0148] <실시예 8> 2-(4-(피리미딘-5-일)벤질아미노)아세트아미드의 제조

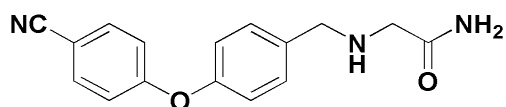


[0149]

[0150] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 4-(피리미딘-5-일)벤즈알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0151] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.96 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.61-7.46 (m, 6H), 4.80 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.19 (s, 1H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$.

[0153] <실시예 9> 2-(4-(4-사이아노페녹시)벤질아미노)아세트아미드의 제조

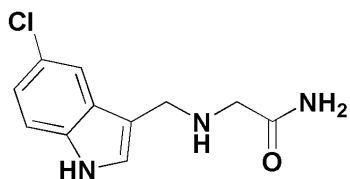


[0154]

[0155] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카르보알데하이드를 대신하여 4-(4-포밀페녹시)벤조나이트릴을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0156] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83-7.81 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12-7.07 (m, 6H), 5.75 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.98 (s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$.

[0158] <실시예 10> 2-((5-클로로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드의 제조

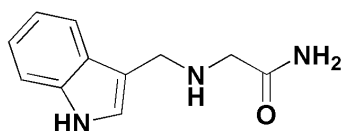


[0159]

[0160] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 5-클로로-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0161] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.13(s, 1H), 7.54(t, J=2Hz, 1H), 7.39(d, J=2Hz, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.4Hz, J=2Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.92(brs, 1H), 3.77(s, 2H), 1.11(d, J=1.6Hz, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$.

[0163] <실시예 11> 2-((1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드의 제조

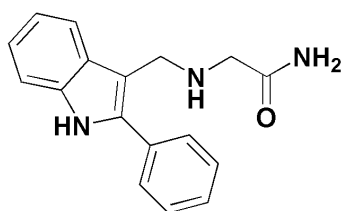


[0164]

[0165] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0166] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 (s, 1H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$.

[0168] <실시예 12> 2-((2-페닐-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아마이드의 제조

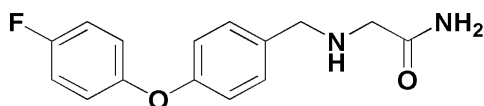


[0169]

[0170] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 2-페닐-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0171] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.19 (d, J=8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.10 (brs, 4H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$.

[0173] <실시예 13> 2-(4-(4-플루오로페녹시)벤질아미노)아세트아마이드의 제조

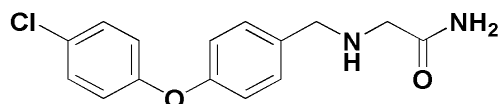


[0174]

[0175] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0176] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.8Hz, 3H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$.

[0178] <실시예 14> 2-(4-(4-클로로페녹시)벤질아미노)아세트아미드의 제조

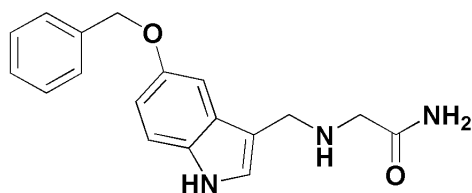


[0179]

[0180] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0181] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.44-7.35 (m, 3H), 7.23 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 7.03-6.99 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.94 (s, 1H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

[0183] <실시예 15> 2-((5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

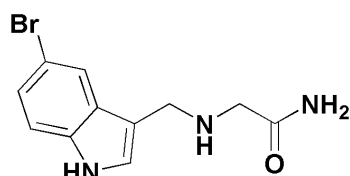


[0184]

[0185] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 5-(벤질옥시)-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0186] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 6H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.97 (dd, J=6.4Hz, J=2.4Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.01 (s, 2H) HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$.

[0188] <실시예 16> 2-((5-브로모-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조



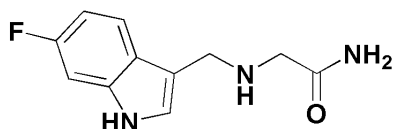
[0189]

[0190] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 5-브로모-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0191] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 7.68 (d, J=2Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H),

7.30-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.09 (s, 2H) 3.77 (d, J=2.8Hz, 2H) HR-FABMS Calcd for $C_{11}H_{12}BrN_3O$.

[0193] <실시예 17> 2-((6-플루오로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

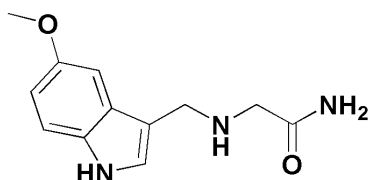


[0194]

[0195] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 6-플루오로-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0196] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.54 (dd, J=8.4Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.28 (s, 1H) 3.77 (d, J=7.6Hz, 4H) HR-FABMS Calcd for $C_{11}H_{12}FN_3O$.

[0198] <실시예 18> 2-((5-메톡시-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조

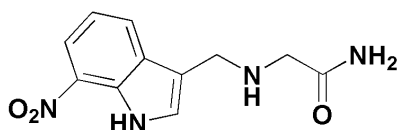


[0199]

[0200] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 5-메톡시-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0201] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.77(s, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 3H), 6.68 (dd, J=4.4Hz, J=2.4Hz, 3H), 3.78-3.66 (m, 7H) HR-FABMS Calcd for $C_{12}H_{15}N_3O_2$.

[0203] <실시예 19> 2-((7-니트로-1H-인돌-3-일)메틸아미노)아세트아미드의 제조



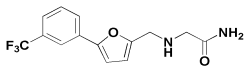
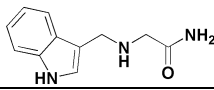
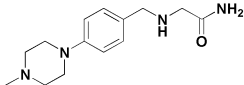
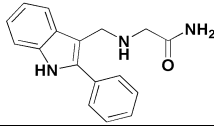
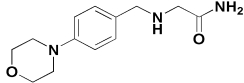
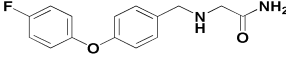
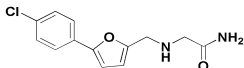
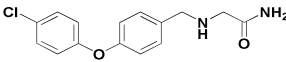
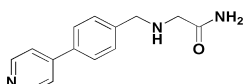
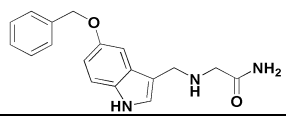
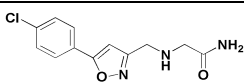
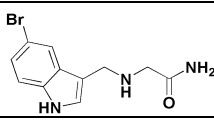
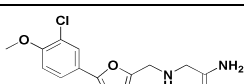
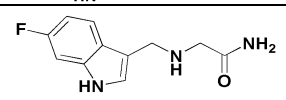
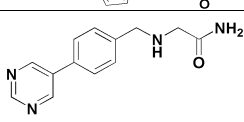
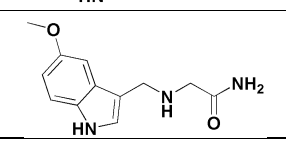
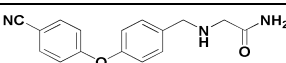
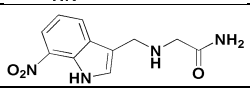
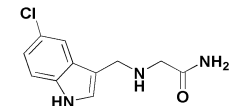
[0204]

[0205] 상기 실시예 1의 5-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)퓨란-2-카브알데하이드를 대신하여 7-니트로-1H-인돌-3-카브알데하이드를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1에서 수행한 제조방법과 동일하게 수행하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0206] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.523 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J=4.8Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H) 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 1H) 3.88 (d, J=2Hz, 3H) HR-FABMS Calcd for $C_{11}H_{12}N_4O_3$.

[0208] 상기 실시예 1-19에서 제조한 화합물의 화학구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	구조식	실시예	구조식
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10			

<실험예 1> Nav 1.7에 대한 저해효과 평가

본 발명에 따른 화합물의 Nav 1.7에 대한 저해효과를 평가하기 위해, 다음과 같은 VIPR (voltage/ion probe reader) 분석실험을 하였다.

Nav 1.7 채널이 발현된 HEK 세포를 폴리-D-라이신을 코팅된 검은-벽, 하얀-바닥의 96 웰 바이오코팅 플레이트에 심어주고 분석에 앞서 100 μ L 배양액에서 24시간동안 배양하였다. 다음날 제조업체의 지침에 따라, 막 퍼텐셜 염색을 수행하였다. 즉, 염료 한병의 내용물을 10ml의 HEPES-HBSS 완충액(pH7.4) 또는 염료의 큰병을 100ml의 완충액에 녹여주었다. HEPES-HBSS 및 염료 용액은 미리 37°C로 예열해 주고, 90 μ L 염료를 웰에 첨가하며(총 190 μ L), 60분 동안 37°C에서 배양하였다. 표준 억제제가 각각의 분석과 함께 시험 되었다. 플레이트를 읽기 10분 전에 10 μ L의 화합물이 첨가되었다. 플렉스테이션(Flexstation)은 50 μ L의 채널 활성화와 베라트리딘이 첨가 되도록 설정하고 형광은 530nm 여기와 565nm 방사에서 읽었다. 각각의 웰을 120초 동안 1.52초 간격으로 읽었으며, 각각의 화합물의 소듐 채널 1.7 억제 정도를 백분율로 표 2에 나타내었다.

표 2

실시예	억제 (%)
1	56.0

2	5.31
3	3.81
4	NI
5	110.5
6	13.9
7	3.73
8	6.00
9	93.9
10	78.4
11	95.0
12	84.4
13	81.7
14	84.9
15	22.9
16	16.2
17	12.3
18	34.6
19	15.6

[0217] 상기 표 2를 살펴보면, 본 발명에 따른 실시예 1-19 화합물은 Nav 1.7채널 억제활성이 우수한 것으로 나타났다. 특히, 실시예 5, 9 및 11-14 화합물은 Nav 1.7채널 억제활성이 80% 이상인 것으로 나타나 매우 우수한 억제활성이 있는 것으로 나타났다.

[0219] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 Nav 1.7채널 억제활성이 우수하여, 이와 관련한 병리학적 통증 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0221] <실험예 2> 진통효과 평가실험

[0222] <2-1> 중추 신경병증성 통증 동물 모델의 준비

[0223] 클로랄 하이드레이트(chloral hydrate, 500 mg/kg)를 랫트에 복강 주입하여 마취한 후, 척수 T8-T10 부분을 노출 시켰다. 척수손상 동물 모델에 10g 무게의 추를 일정 높이에서 떨어뜨려 인간 척수손상과 유사한 외상을 주었고, 외상 강도를 컴퓨터에서 수치화할 수 있게 고안된 NYU impactor를 사용하였다. 구체적으로, NYU impactor의 클램프에 랫트를 고정시킨 다음, 25mm 높이에서 10g 무게의 추를 자유낙하 시켜 척수 T9 부위에 손상을 주었다. 컴퓨터에 나타나는 손상 강도에 대한 데이터를 통하여 정해진 오차 범위 내에 일정한 손상이 가해진 것을 확인한 후 상처부위를 봉합하였다. 상처부위를 포비돈 용액으로 소독하고 2마리씩 케이지(cage)에 넣어 사육하였고, 하루 3회 인위적으로 방광을 마사지하여 배뇨를 도우며 관리하였다.

[0225] <2-2> 중추 신경병증성 통증 억제효과 평가

[0226] 척수손상된 중추 신경병증성 통증 랫트에 실시예 14 화합물의 중추 신경병증성 통증 억제 효과를 확인하기 위해 행위반응 테스트를 실시하였다. 구체적으로 척수손상 후 약 28일까지 BBB 로코모터 실험(BBB locomotor test) 및 손상 후 유도되는 통증반응을 관찰하였다. 랫트는 철망(3 mm×3 mm) 위의 투명한 플라스틱 박스(10cm×10cm) 아래에 두어 20분간 적응시키고 본-프레이 필라멘트(von-Frey filaments)를 랫트의 양쪽 발바닥에 적용하였다. 촉각(기계적) 민감도는 로그로 증가 되는 뽀뽀한 나일론 본-프레이 단일 필라멘트 시리즈(Stoelting, WoodDale, IL, USA 규격: 0.4g(3.61 mN), 0.6g(3.84 mN), 1.0g(4.08 mN), 2.0g(4.31 mN), 4.0g(4.56 mN), 6.0g(4.74 mN), 8.0g(4.93 mN) 및 15.0g(5.18 mN))를 사용하여 기계적 자극을 증가시키면서 발의 회피반응을 평가하였다. 본프레이 필라멘트는 완전히 구부러질 정도로 각 발에 3-4초 동안 적용되었으며 자극은 2초 간격으로 행하였으며 측정 50% 임계값은 up-down 방법(Chaplan et al. 1994)을 사용하여 확인하였다. 실험방법은 순차적으로 0.4-15 g의 8개 본프레이 필라멘트를 사용하여 여러 부위에서 가장 민감한 부위를 확인하는 것으로 시작했다.

발의 회피반응이 나타나지 않을 경우, 다음 굶기의 필라멘트로 실험을 반복하였고 반응이 있는 경우, 더 약한 필라멘트를 적용하여 실험하고, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0228] 도 1은 실시예 14 화합물을 각각 5 μ g, 10 μ g, 50 μ g 투입하여 나타나는 랫트의 통증 민감도를 수치화하여 나타낸 것이다.

[0230] 도 1을 살펴보면 실시예 14 화합물의 함량이 증가할수록 랫트의 통증이 완화되어 높은 강도에서 반응이 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[0232] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 신경병성 통증 억제 활성이 우수하므로, 이를 함유하는 신경병성 통증의 예방 및 치료를 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면

도면1

