



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0001420
(43) 공개일자 2018년01월04일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 307/36</i> (2006.01) <i>A61K 31/34</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/381</i> (2006.01) <i>A61K 31/40</i> (2006.01)
 <i>C07D 207/333</i> (2006.01) <i>C07D 333/16</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 307/36</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/34</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7016024
 (22) 출원일자(국제) 2016년05월31일
 심사청구일자 2017년02월09일
 (85) 번역문제출일자 2016년06월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/KR2016/005763
 (87) 국제공개번호 WO 2017/209322
 국제공개일자 2017년12월07일</p> | <p>(71) 출원인
 한림대학교 산학협력단
 강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
 (주) 와이드생명과학
 경기도 성남시 중원구 사기막골로 148,
 904,905,906,907,908,909,비210호(상대원동, 중앙
 이노테크지식산업센터)</p> <p>(72) 발명자
 서홍원
 강원도 춘천시 영서로2141번길 25, 202동 303호
 임순성
 강원도 춘천시 후석로 325, 105동 302호
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 정안</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **5원 헤테로사이클릭 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 진통 효과를 갖는 5원 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 부작용이 적고 신경병증성 통증을 포함하여 광범위하게 진통 효과가 있는, 5원 헤테로사이클릭 화합물의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/381 (2013.01)

A61K 31/40 (2013.01)

C07D 207/333 (2013.01)

C07D 333/16 (2013.01)

(72) 발명자

박수현

강원도 춘천시 모수물길 60 소양로현대아파트, 10
2동 602호

정승준

경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22 한일타
운아파트, 146동 901호

황승환

경기도 남양주시 경춘로885번길 10-7, 40동 301호

최종길

서울특별시 서초구 방배중앙로13길 31, 302호

김재윤

경기도 남양주시 와부읍 덕소로97번길 69 대성아파
트 111동 1602호

이한규

경기도 부천시 오정구 석천로 350, 뷰그리안 602호

강범구

강원도 춘천시 퇴계로 168 주공2차아파트, 211동
1105호

이재령

서울특별시 강북구 오패산로38길 12-2

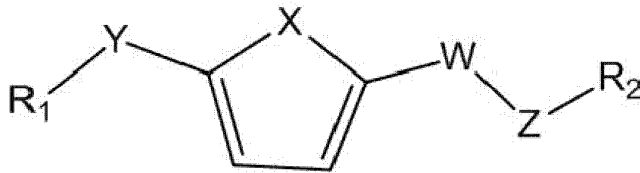
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 O, S, 또는 NH이며;

Y는 -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)- 및 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, -NR' R'', -C(O)NR' R'', -OR₃, 할로젠, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₁₀ 알켄일, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R₃는 H 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬이며;

W는 결합, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, 및 -C₁-C₆ 알킬렌-NR' R'' 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

Z는 결합이거나 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며;

R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₁₂ 사이클로알킬; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로사이클릴; C₂-C₆ 알켄일; C₆-C₁₂ 아릴; C₁-C₆ 알킬 C₆-C₁₂ 아릴; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬 C₅-C₁₂ 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬설포닐; C₆-C₁₂ 아릴설포닐; C₆-C₂₀ 아릴설포나미도; 머캅토; 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬; -OH; C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₁₀ 알킬; 하이드록시 C₁-C₁₀ 알킬; C₁-C₆ 할로알콕시; 할로젠; -COOH; -CHO; -CN; -C₁-C₆ 알킬카보닐; -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐; 모노 또는 디 C₁-C₆ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택되며,

R' 및 R'' 은 N과 함께 포화 또는 불포화된 3원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C₆-C₂₀ 아릴; 또는 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로 추가로 치환되거나, 이들과 함께 접합고리를 형성할 수 있고,

여기서, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬; C₃-C₁₂ 사이클로알킬; C₂-C₁₀ 알켄일; C₆-C₂₀ 아릴; (C₁-C₆)알킬(C₆-C₁₂)아릴; C₅-C₁₂ 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬설포닐; C₆-C₁₂ 아릴설포닐; C₆-C₂₀ 아릴설포나미도; C₁-C₆ 알킬싸이오; 머캅토; 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬; -OH; C₁-C₆ 알콕시; C₆-C₂₀ 아릴옥시; (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₁₀)알킬; C₁-C₆ 할로알콕시; -NO₂; 할로젠; -COOH; -CHO; -CN; -C₁-C₆ 알킬카보닐; -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐; -CONR' R'' ; -NR' R'' ; N-하이드록실카바모일 및 모노 또는 디 C₁-C₁₀ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 0인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

Y는 -C(O)-인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

X는 0이고;

Y는 -C(O)-이며;

R₁은 비치환되거나 치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴, 또는 -NR' R'' 이고, 여기서 R' 및 R'' 은 제1항에서 정의한 바와 같은, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 -C(O)-NH- 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이고;

Z는 결합이거나 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며;

R₂는 -NR' R'' , -C(O)NR' R'' , -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐, -COOH, C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴이고, 여기서 R' 및 R'' 은 제1항에서 정의한 바와 같은, 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

W는 -C(O)-NH-이고;

Z는 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며;

R₂는 -NR' R'' , -C(O)NR' R'' , -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐, -COOH, C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴이고;

R' 및 R'' 은 H 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬인 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 따른 화학식 1의 화합물이 아래의 화합물로부터 선택된 화합물인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

5-벤조일 -N-(3-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)피란-2-카복사마이드;

5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)피란-2-카복사마이드;

N²-하이드록시-N⁵-(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)피란-2,5-디카복사마이드;

5-(((2-하이드록시에틸)(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)피란-2-카복실 산;

N²-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-N⁵-하이드록시피란-2,5-디카복사마이드;

N^2 -(벤질옥시)- N^5 -(3-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)프로필)퓨란-2,5-디카복사마이드;

5-벤조일-N-(4-(하이드록시아미노)-4-옥소부틸)퓨란-2-카복사마이드;

N^2 -(3-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-옥소프로필)- N^5 -하이드록시퓨란-2,5-디카복사마이드;

1-(5-((3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논;

1-(5-(((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논; 및

2,2,2-트리플로로-1-(5-(((2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-일)에탄논.

청구항 8

제1항에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 신경병증성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 복통, 치통, 생리통, 요통, 오십견통증, 대상포진, 삼차신경통, 암통증, 당뇨병성 신경병증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 진통 효과를 갖는 5원 헤테로사이클릭 화합물 및 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 부작용이 적고 신경병증성 통증을 포함하여 광범위하게 진통 효과가 있는, 5원 헤테로사이클릭 화합물의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재, 진통제로는 아스피린이나 타이레놀 등의 소염진통제가 주류를 이루며, 심한 통증의 경우에는 모르핀 계열 약물들이 대부분 사용되고 있다. 최근에 개발되는 신규의 통증 억제제로서는, 뿌리는 마약성 진통제로서 개발된 통증 치료제 전문 개발사 자벨린 파마슈티컬스(Javelin Pharmaceuticals)의 비강내 모르핀 분무제 "릴로민(Rylomine)"이 후기 2상 임상에서 중등도에서 중증 수술후 통증의 치료에 정맥주사 모르핀과 대등한 진통효과를 나타내는 것이 확인되었으며, 중국에서는 상하이 싱롱 바이오테크 제약회사에서 위와 장(腸), 유방, 폐, 신장과 관련된 암으로 인한 통증에 효능이 있는 신약 "아킬레스"가 개발된 바 있다. 또한, 바다 달팽이 독에서 추출한 성분의 새로운 진통제 "프라이얼트(Prialt)"가 아일랜드 제약회사인 이랜(Elan)에 의해 개발되어 영국에서 최초로 시판된 바 있다.

[0003] 국내에서는 비마약성 진통제로서 개발된 캡사이신 길항물질에 대해 2004년 2월에 독일의 다국적 제약업체인 슈바르츠 파마사와 공동연구 및 라이선스 계약을 체결한 사례가 있다.

[0004] 만성 악성 종양성 통증은 물론 사회가 고령화됨에 따라 퇴행성 관절염, 요통 관련 질환 환자는 매년 증가 추세에 있으나 모르핀과 같은 기존의 아편제제는 일반인에게 마약작용으로 인하여 사용에 제한이 있고, 통증 자체가 질병으로 여겨지며 이에 대한 관심이 어느 때보다 높아지고 있어 통증완화제의 수요는 향후 훨씬 증가할 것으로 예상되며 기존의 진통제에 반응하지 않는 통증에 대한 진통제 개발이 크게 요구되는 시점이다.

[0005] 또한, 기존의 마약성 및 비마약성 진통제들에 반응하지 않는 통증환자가 많이 보고되고 있을 뿐만 아니라 진통 효과가 상대적으로 큰 것으로 알려진 기존의 아편 유사 제제가 이의 마약성 및 심각한 부작용의 문제로 인해 사용에 제한을 두는 실정이므로 이러한 마약성 및 부작용이 없는 새로운 진통억제 효능이 있는 천연자원을 개발하고자 한다.

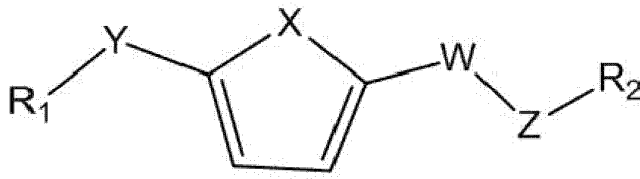
[0006] 현재까지 진통제로는 아세트아미노펜, 아스피린 등이 사용되어 왔으나, 이들은 성인에게 1일 약 1g 내지 4g의 고용량으로 투여되어야 하고 이로 인해 위장장애, 알레르기, 간독성 등의 부작용이 있다. 이에, 저용량으로도 진통 효과가 우수하고 부작용이 없는 새로운 진통제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 하나의 실시양태는 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0008] [화학식 1]



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] X는 O, S, 또는 NH이며;

[0012] Y는 -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)- 및 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0013] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, -NR' R", -C(O)NR' R", -OR₃, 할로젠, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬, 비치환되거나 치환된 C₂-C₁₀ 알켄일, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0014] R₃는 H 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬이며;

[0015] W는 결합, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, 및 -C₁-C₆ 알킬렌-NR' R" 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0016] Z는 결합이거나 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며;

[0017] R' 및 R" 은 각각 독립적으로 H, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬; C₃-C₁₂ 사이클로알킬; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로사이클릴; C₂-C₆ 알켄일; C₆-C₁₂ 아릴; C₁-C₆ 알킬 C₆-C₁₂ 아릴; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬 C₅-C₁₂ 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬설폰일; C₆-C₁₂ 아릴설폰일; C₆-C₂₀ 아릴설폰아미도; 머캅토; 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬; -OH; C₁-C₆ 알콕시; C₁-C₆ 알콕시 C₁-C₁₀ 알킬; 하이드록시 C₁-C₁₀ 알킬; C₁-C₆ 할로알콕시; 할로젠; -COOH; -CHO; -CN; -C₁-C₆ 알킬카보닐; -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐; 모노 또는 디 C₁-C₆ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택되며,

[0018] R' 및 R" 은 N과 함께 포화 또는 불포화된 3원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C₆-C₂₀ 아릴; 또는 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로 추가로 치환되거나, 이들과 함께 접합고리를 형성할 수 있고,

[0019] 여기서, 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬; C₃-C₁₂ 사이클로알킬; C₂-C₁₀ 알켄일; C₆-C₂₀ 아릴; (C₁-C₆)알킬(C₆-C₁₂)아릴; C₅-C₁₂ 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬설폰일; C₆-C₁₂ 아릴설폰일; C₆-C₂₀ 아릴설폰아미도; C₁-C₆ 알킬싸이오; 머캅토; 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬; -OH; C₁-C₆ 알콕시; C₆-C₂₀ 아릴옥시; (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₁₀)알킬; C₁-C₆ 할로알콕시; -NO₂; 할로젠; -COOH; -CHO; -CN; -C₁-C₆ 알킬카보닐; -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐; -CONR' R" ; -NR' R" ; N-하이드록실카바모일 및 모노 또는 디 C₁-C₁₀ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.

[0020] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 신경병증성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 복통, 치통, 생리통, 요통, 오십견통증, 대상포진, 삼차신경통, 암통증, 당뇨병성 신경병증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 억제학적 조성물을 포함한다.

[0021] 본 발명의 또 다른 실시양태는 심각한 통증을 수반하는 환자의 증상을 치료하거나 또는 통증을 경감시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 치

료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0022] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 마취 용도를 포함한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0024] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 참조하여 상세하게 기술될 것이고, 그 예는 첨부되는 구조식 및 화학식으로 예시된다. 본 발명은 열거된 실시양태와 함께 기재될 것이고, 이는 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본 명세서에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 합성에 사용된 시약 등을 인식할 것이고, 이는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다.

[0025] 정의

[0026] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알킬 라디칼은 독립적으로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 알킬 라디칼은 1 내지 18개(C_1-C_{18})의 탄소 원자를 갖는다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 또는 C_1-C_3 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알킬기의 예로는, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, 2-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-펜틸($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸, 3,3-다이메틸-2-부틸, 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함할 수 있다.

[0027] 본원에서 사용된 용어 "알켄일"은 하나 이상의 불포화 위치, 즉 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이때 알켄일 라디칼은 독립적으로, 본원에 정의된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 다르게는, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 하나의 예에서, 알켄일 라디칼은 2 내지 18개의 탄소 원자(C_2-C_{18})를 갖는다. 다른 예에서, 알켄일 라디칼은 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 또는 C_2-C_3 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 이들의 예로는, 비제한적으로, 에텐일 또는 비닐, 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일, 2-메틸프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 부트-2-엔일, 부트-3-엔일, 부타-1,3-다이엔일, 2-메틸부타-1,3-다이엔, 헥스-1-엔일, 헥스-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일 및 헥사-1,3-다이엔일을 포함할 수 있다.

[0028] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은 비방향족, 포화 또는 부분적으로 불포화 탄화수소 고리기를 지칭하며, 상기 사이클로알킬기는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 상기 사이클로알킬기는 3 내지 20개의 탄소 원자 (C_3-C_{20})를 갖는다. 다른 예에서, 사이클로알킬기는 C_3-C_8 , C_3-C_{10} , C_5-C_{10} 또는 C_3-C_{20} 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 다른 예에서, 모노사이클로서 사이클로알킬기는 C_3-C_4 , C_3-C_6 또는 C_5-C_6 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 바이사이클로서 사이클로알킬기는 C_7-C_{12} 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로논일, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함한다. 7 내지 12개의 고리 원자를 갖는 바이사이클릭 사이클로알킬은, 비제한적으로 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계를 포함할 수 있다. 예시적으로 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬은 비제한적으로 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로[3.2.2]노난을 포함할 수 있다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된 사이클릭 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 하나의 예에서, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소 원자 (C_6-C_{20})를 갖는다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C_6-C_9 의 탄소 원자를 가질 수 있다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C_6 아릴기이다. 아릴은 융합된 비방향족 또는 부분 포화 고리를 포함하는 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 기를 포함할 수 있다. 예시적 아릴기는 비제한적으로 페닐, 나프탈렌일, 안트라센일, 인텐일, 인단일, 1,2-다이하이드로나프탈렌일 및 1,2,3,4-

테트라하이드로나프틸을 포함한다. 하나의 예에서, 아릴은 페닐을 포함한다. 치환된 페닐 또는 치환된 아릴은 본원에 명시된 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개, 예컨대 1 내지 2, 1 내지 3 또는 1 내지 4개의 치환기로 치환된 페닐기 또는 아릴기를 의미한다. 하나의 예에서, 아릴 상에 임의적인 치환기는 할로젠 (F, Cl, Br, I), 하이드록시, 보호된 하이드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예컨대, C₁-C₆ 알킬), 알콕시(예컨대, C₁-C₆ 알콕시), 벤질옥시, 카복시, 보호된 카복시, 카복시메틸, 보호된 카복시메틸, 하이드록시메틸, 보호된 하이드록시메틸, 아미노메틸, 보호된 아미노메틸, 트라이플루오로메틸, 알킬설폰일아미노, 알킬설폰일아미노알킬, 아릴설폰일아미노, 아릴설폰일아미노알킬, 헤테로사이클릴설폰일아미노, 헤테로사이클릴설폰일아미노알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 특정된 다른 기로부터 선택된다. 이러한 치환기에 하나 이상의 메틸(CH) 및/또는 메틸렌(CH₂)기는 차례로 상기에 도식된 바와 같은 유사한 기로 치환될 수 있다. 또한, 융합된 아릴 고리는 알킬기가 치환된 동일한 방식으로 임의의, 예컨대 1, 2 또는 3개의 본원에 특정된 치환기로 치환될 수 있다.

[0030]

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, (i) 포화 또는 부분적으로 불포화 사이클릭 기(즉, 고리 내에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐)("헤테로사이클로알킬"), 또는 (ii) 방향족 사이클릭 기("헤테로아릴")를 지칭하며, 각각의 경우, 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로사이클릴 기는 임의적으로 하기에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 1 내지 9개의 탄소 고리 원(C₁-C₉)을 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로 원자이다. 다른 예에서, 헤테로사이클릴은 C₁-C₅, C₃-C₅ 또는 C₄-C₅의 탄소 원자를 갖는 모노사이클 또는 바이사이클을 포함하며, 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로 원자이다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 12원 고리, 3 내지 10원 고리, 3 내지 7원 고리 또는 3 내지 6원 고리를 포함한다. 다른 예에서, 헤테로 사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 바이- 또는 폴리-사이클릭, 스피로 또는 브릿지된 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12원 고리계를 포함한다. 바이사이클계의 예는, 비제한적으로 [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] 또는 [6,6]계를 포함한다. 브릿지된 고리계의 예는, 비제한적으로 [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] 및 [4.1.0] 정렬을 포함하고, N, O, S 및 P로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 N, O, S 및 P로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 스피로기를 포함한다. 헤테로사이클릴기는 탄소-연결된 또는 헤테로 원자-연결된 기일 수 있다. "헤테로사이클릴"은 사이클로알킬기에 융합된 헤테로사이클릴기 및 아릴기가 융합된 헤테로사이클릴기를 포함한다.

[0031]

용어 "헤테로아릴"은 방향족 카보사이클릭 라디칼을 지칭하며, 이때 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자이며, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴기는 임의적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하나의 예에서, 헤테로아릴 기는 1 내지 9개의 탄소 고리 원자(C₁-C₉)를 함유한다. 다른 예에서, 헤테로아릴 기는 C₁-C₅, C₃-C₅ 또는 C₄-C₅의 탄소 원자를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 예시적 헤테로아릴 기는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5 내지 12원 고리, 5 내지 10원 고리, 5 내지 6원 고리 또는 모노사이클릭 방향족 5-, 6- 및 7-원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 예시적 헤테로아릴 기는 10개 이하의 탄소 원자 또는 또 다른 실시예에서 9개의 탄소 원자의 고리계를 포함하며, 이때 하나 이상의 방향족 고리는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 아릴, 사이클로알킬 또는 다른 헤테로사이클릴기로 융합된 헤테로아릴 기를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피리딘일, 이미다졸일, 이미다조피리딘일, 피리미딘일, 피라졸일, 트리아아졸일, 피라진일, 테트라졸일, 푸릴, 티엔일, 이속사졸일, 티아졸일, 옥사졸일, 이소티아졸일, 피롤일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 시놀린일, 인다졸일, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아아진일, 이소인돌일, 프테리딘일, 푸린일, 옥사다리아아졸일, 트리아아아졸일, 티아다리아아졸일, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아아졸일, 벤조사아졸일, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 나프티리딘일, 피롤로피리미딘일, 피라조로피리미딘일 및 푸로피리딘일을 포함할 수 있다.

[0032]

본 명세서에서 사용된 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 표현은 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염을 일컫는다. 예시 염은 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오

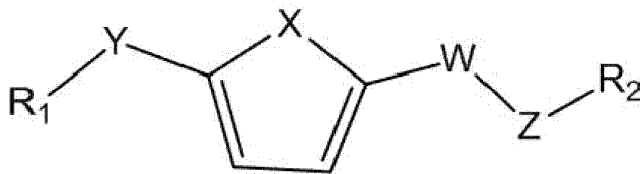
드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 락트산염, 살리실산염, 시트르산염, 타르트르산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중타르트르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 파모산염(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프톨산염))을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세트산염 이온, 숙신산염 이온 또는 다른 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모(parent) 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 나아가 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 다중 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 다중반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 전하를 띤 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0033] 용어 "본 발명의 화합물"은, 달리 언급되지 않으면 화학식 1의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 전구 약물 및 염(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염)을 포함한다. 달리 언급되지 않으면, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예컨대, 하나 이상의 수소 원자가 이중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 또는 하나 이상의 탄소 원자가 ^{13}C - 또는 ^{14}C - 탄소 원자로 대체되는 화학식 1의 화합물은 본 발명의 범주 내에 있다.

[0034] 하나의 실시양태에서, 만성 악성 종양, 퇴행성 관절염, 요통 관련 질환 등을 앓는 환자의 통증을 치료하거나 경감시키는데 유용한 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적 조성물이 제공된다.

[0035] 본 발명의 하나의 실시양태는 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0036] [화학식 1]



[0037]

[0038] 상기 식에서,

[0039] X는 O, S, 또는 NH이며;

[0040] Y는 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NH})-$ 및 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C_1 - C_6 알킬렌으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0041] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H, $-\text{NR}'$, R'' , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, R'' , $-\text{OR}_3$, 할로젠, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C_1 - C_{10} 알킬, 비치환되거나 치환된 C_2 - C_{10} 알켄일, 비치환되거나 치환된 C_3 - C_{20} 사이클로알킬, 비치환되거나 치환된 C_6 - C_{20} 아릴, 비치환되거나 치환된 C_3 - C_{20} 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C_5 - C_{12} 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬 C_5 - C_{12} 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0042] R_3 는 H 또는 선형 또는 분지형의 C_1 - C_6 알킬이며;

[0043] W는 결합, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, 및 $-\text{C}_1$ - C_6 알킬렌- NR' , R'' 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0044] Z는 결합이거나 선형 또는 분지형의 C_1 - C_{10} 알킬렌이며;

[0045] R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 H, 비치환되거나 치환된 선형 또는 분지형의 C_1 - C_6 알킬; C_3 - C_{12} 사이클로알킬; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로사이클릴; C_2 - C_6 알켄일; C_6 - C_{12} 아릴; C_1 - C_6 알킬 C_6 - C_{12} 아릴; 비치환되거나 치환된 5 내지 12원의 헤테로아릴; C_1 - C_6 알킬 C_5 - C_{12} 헤테로아릴; C_1 - C_6 알킬설폰일; C_6 - C_{12} 아릴설폰일; C_6 - C_{20} 아릴설폰아미도; 머캅토; 하이드록시(C_1 - C_{10})알킬; $-\text{OH}$; C_1 - C_6 알콕시; C_1 - C_6 알콕시 C_1 - C_{10} 알킬; 하이드록시 C_1 - C_{10} 알킬; C_1 - C_6 할로알콕시; 할로젠; $-\text{COOH}$; $-\text{CHO}$; $-\text{CN}$; $-\text{C}_1$ - C_6 알킬카보닐; $-\text{C}_1$ - C_6 알킬옥시카보닐; 모노 또는

는 디 C₁-C₆ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택되며,

- [0046] R' 및 R" 은 N과 함께 포화 또는 불포화된 3원 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C₆-C₂₀ 아릴; 또는 C₅-C₁₂ 헤테로아릴로 추가로 치환되거나, 이들과 함께 접합고리를 형성할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 한 구체예에서, X는 O이다.
- [0048] 본 발명의 한 구체예에서, Y는 -C(O)-이다.
- [0049] 본 발명의 한 구체예에서, X는 O이고; Y는 -C(O)-이며; R₁은 비치환되거나 치환된 C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴, 또는 -NR' R" 이고, 여기서 R' 및 R" 은 상기 화학식 1에서 정의한 같다.
- [0050] 본 발명의 한 구체예에서, W는 -C(O)-NH- 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이고; Z는 결합이거나 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며; R₂는 -NR' R" , -C(O)NR' R" , -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐, -COOH, C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴이고, 여기서 R' 및 R" 은 상기 화학식 1에서 정의한 같다.
- [0051] 본 발명의 한 구체예에서, W는 -C(O)-NH-이고; Z는 선형 또는 분지형의 C₁-C₁₀ 알킬렌이며; R₂는 -NR' R" , -C(O)NR' R" , -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐, -COOH, C₆-C₂₀ 아릴, 비치환되거나 치환된 C₃-C₂₀ 헤테로사이클릴, 비치환되거나 치환된 C₅-C₁₂ 헤테로아릴이고; R' 및 R" 은 H 또는 선형 또는 분지형의 C₁-C₆ 알킬이다.
- [0052] 본 발명의 바람직한 구체예에서 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 치환된 사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로아릴이란, 상기 알킬, 알켄일, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴이 각각 독립적으로 C₁-C₁₀ 알킬; C₃-C₁₂ 사이클로알킬; C₂-C₁₀ 알켄일; C₆-C₂₀ 아릴; (C₁-C₆)알킬(C₆-C₁₂)아릴; C₅-C₁₂ 헤테로아릴; C₁-C₆ 알킬설포닐; C₆-C₁₂ 아릴설포닐; C₆-C₂₀ 아릴설포나미도; C₁-C₆ 알킬싸이오; 머캅토; 하이드록시(C₁-C₁₀)알킬; -OH; C₁-C₆ 알콕시; C₆-C₂₀ 아릴옥시; (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₁₀)알킬; C₁-C₆ 할로알콕시; -NO₂; 할로젠; -COOH; -CHO; -CN; -C₁-C₆ 알킬카보닐; -C₁-C₆ 알킬옥시카보닐; -CONR' R" ; -NR' R" ; N-하이드록실카바모일 및 모노 또는 디 C₁-C₁₀ 알킬카바모일로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는 것을 의미한다.
- [0053] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 비키랄 또는 키랄 중심을 함유하므로, 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 비제한적으로 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하는 화학식 1의 화합물의 모든 입체 이성질체가 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예컨대, 화학식 1의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘 다뿐만 아니라 이들의 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0054] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐 아니라 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재하고, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 화학식 1의 화합물 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 신경병증성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 복통, 치통, 생리통, 요통, 오십견통증, 대상포진, 삼차신경통, 암통증, 당뇨병성 신경병증, 수술후 통증, 편두통, 관절통을 치료하거나 경감시키기 위한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 실시양태는 심각한 통증을 수반하는 환자의 증상을 치료하거나 또는 통증을 경감시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 환자에게 치료 효과량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 수화물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 마취 용도를 포함한다.

[0059] 본원의 약제학적 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는, 예를 들면 정제, 환제, 경질 연질 캡슐제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/ 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시 메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0060] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 치료해야 하는 증상에 적합한 임의의 경로로 투여될 수 있다. 적당한 경로로는 경구, 비경구(예컨대, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 비측, 국부(예컨대, 협측 및 설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내 투여를 포함한다. 국소 통증 치료에서, 화합물은 병변 내 투여로 투여할 수 있으며, 예컨대 관류 또는 이식 전에 억제제와 이식편을 접촉시켜 투여할 수 있다. 바람직한 경로는 수혜자의 증상 등에 따라 달라질 수 있음을 알 수 있을 것이다.

[0061] 하나의 예에서, 복용량 당 비경구적으로 투여되는 본 발명의 화합물의 약학적 유효량은, 1일당 환자의 체중의 약 0.01-100 mg/kg, 다르게는 약 0.1 내지 20 mg/kg의 범위일 것이며, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 경구 단위 제형, 예컨대 정제 및 캡슐에는 바람직하게는 약 5 내지 약 100 mg의 본 발명의 화합물이 함유된다. 환자에 투여하는 투여량은 화학식 1의 화합물 약 5mg 내지 약 1000mg의 범위일 수 있다. 일반적인 투여량은 화학식 1의 화합물 약 5mg 내지 약 300mg일 수 있다. 투여량은 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 비롯한 약동학 및 약력학적 성질에 따라 1일 1회(QID), 1일 2회(BID), 또는 더 자주 투여할 수 있다. 또한, 독성 인자는 투약량 및 투여 섭생에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 경구 투여될 때, 환제, 캡슐 또는 정제는 특정 시간 기간 동안 매일 또는 더 드물게 투여될 수도 있다. 섭생은 다양한 치료 사이클로 반복될 수 있다.

[0063] 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법 및 배설 그리고 약제 혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.

발명의 효과

[0064] 본 발명은 부작용이 적고 비마약성 진통제로서 우수한 진통 효과가 있는 5원 헤테로사이클릭 유도체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0065] 또한, 본 발명은 우수한 진통 효과가 있는 5원 헤테로사이클릭 유도체의 제조방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1 내지 5는 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과(writhing test)이다.

도 6 내지 9는 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과(포르말린 시험)이다.

도 10 내지 15는 빈크리스틴으로 유도한 신경병증성 통증 모델에서 5원 헤테로사이클릭 유도체의 진통효과를 농도별, 시간별로 도시한 그래프이다.

도 16은 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드의 pKa 측정 결과이다.

도 17은 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드의 Solubility 측정 결과이다.

도 18은 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드의 TTX-레지스턴트 Na 채널에 대한 영향을 나타내는 그래프이다.

도 19는 Vincristine을 7일 동안 1일 1회 0.1 mg/kg을 복강 투여하여 신경병증을 유발시킨 신경병증성 동물 모델에, 각 화합물을 40 또는 80 mg/kg의 농도로 경구투여하고, 그로부터 30, 60, 120분 후에 tail-flick test를

통해 진통의 정도를 측정한 그래프이다.

도 20은 Vincristine을 7일 동안 1일 1회 0.1 mg/kg을 복강 투여하여 신경병증을 유발시킨 신경병증성 동물 모델에, 각 화합물을 40 또는 80 mg/kg의 농도로 경구투여하고, 그로부터 30, 60, 120분 후에 Von-frey test를 통해 진통의 정도를 측정한 그래프이다.

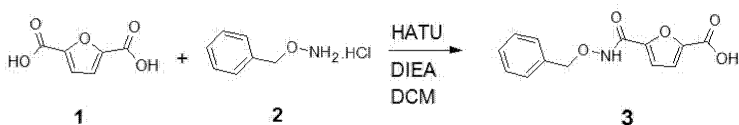
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 이하 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀 더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0068] 5원 헤테로사이클릭 유도체의 합성

[0069] 실시예 1: 5원 헤테로사이클릭 유도체의 합성(FY-05-01- I -1)

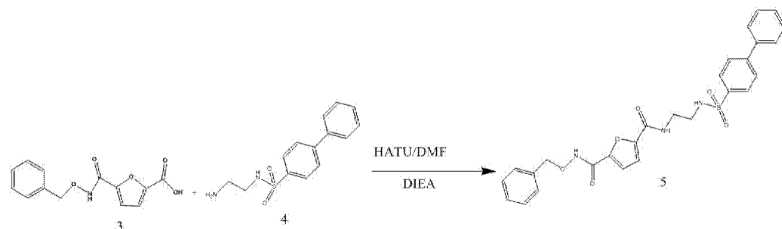
[0070] 단계 1:



[0071]

[0072] 퓨란-2,5-디카복실산(화합물 1)(8 g, 0.05 mol, 1.0 eq), 옥시벤질아민 하이드로클로라이드 (화합물 2)(8 g, 0.05 mol, 1.0 eq) 및 HATU(25.46 g, 0.067 mol, 1.3 eq)를 DCM(100 mL)에 녹이고, N₂하에서 DIEA를 천천히 첨가하여, 2시간동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 냉각시켰다. 수용성 용액은 DCM(100 mL x 2)으로 여러 차례 추출하였다. 모은 유기층은 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 실리카겔 (MeOH/DCM = 1/100) 이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 화합물 3(11.4 g, 85.6%)을 얻었다.

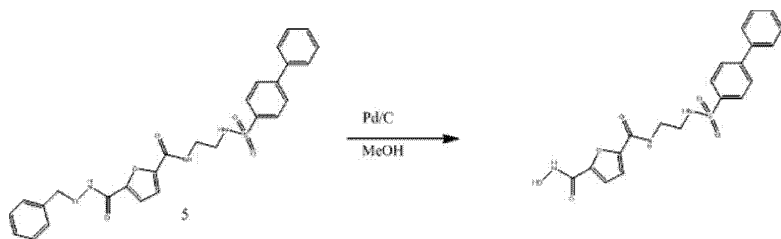
[0073] 단계 2:



[0074]

[0075] DMF(10 mL)에 HATU(450 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq), 화합물 4(275 mg, 1.37 mmol, 1.2 eq) 및 화합물 3(300 mg, 1.15 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 DIEA(0.6 mL)를 N₂하에서 천천히 첨가하여, 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고, 갈색 오일의 잔여물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(50 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모은 유기층은 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고, 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 1/10) 이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 분홍색 고체의 화합물 5(400 mg, 78%)을 얻었다.

[0076] 단계 3:



[0077]

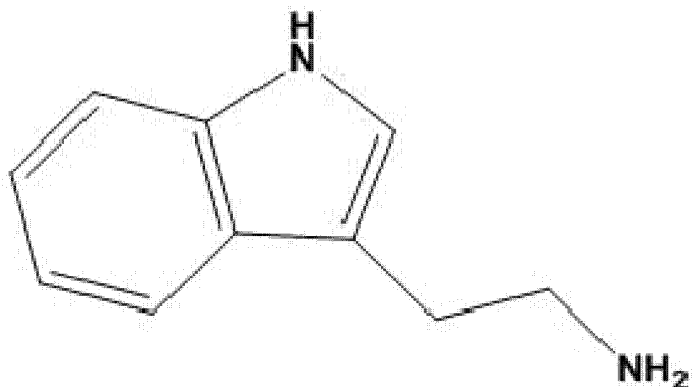
[0078] MeOH의 화합물 5의 용액에 Pd/C를 첨가하였고, H₂ 하에서 하룻밤 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물은 여과 및 농축하였고 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰

색 고체의 목적 화합물(36 mg, 11%)을 얻었다.

[0079] 실시예 2: N²-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-N⁵-하이드록시퓨란-2,5-디카복사마이드의 제조(FY-07-05- I -1B)

[0080] 실시예 1의 단계 2에서 화합물 4를 넣는 대신, 하기의 화합물 6(500mg, 3.1mmol, 1.0eq)을 넣고 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

[0081] <화합물 6>

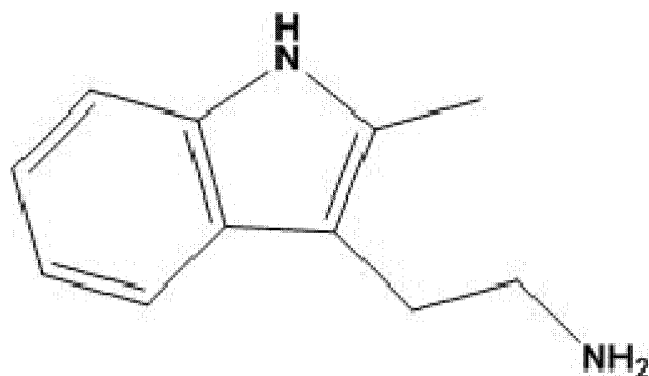


[0082]

[0083] 실시예 3: N²-하이드록시-N⁵-(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)퓨란-2,5-디카복사마이드(FY-07-03- I -1)

[0084] 실시예 1의 단계 2에서 화합물 4를 넣는 대신, 하기의 화합물 7을 넣고 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

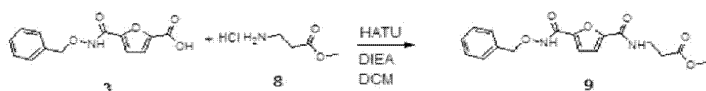
[0085] <화합물 7>



[0086]

[0087] 실시예 4: N²-(3-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-옥소프로필)-N⁵-하이드록시퓨란-2,5-디카복사마이드(FY-11-03- I -1)

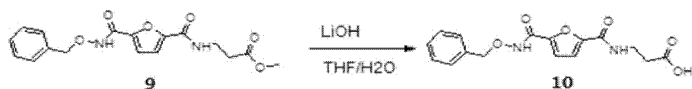
[0088] 단계 1:



[0089]

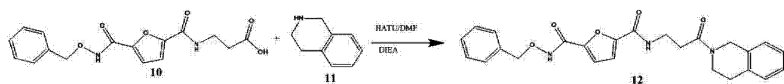
[0090] DCM(100 mL)에 5-[N-(페닐메톡시)카바모일]퓨란-2-카복실 산(화합물 3)(7.5 g, 28 mmol, 1.0 eq), 메틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드(화합물 8)(4.0 g, 28 mmol, 1.0 eq) 및 HATU(13.8 g, 36.4 mmol, 1.3 eq)를 용해하였고 DIEA(7.2 g, 56 mmol, 2.0 eq)를 N₂하에서 천천히 첨가하여 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 냉각하였다. 수용성 용액은 DCM(100 mL x 2)으로 여러 차례 추출하였다. 모든 유기층은 물로 세척하였고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 실리카겔(MeOH/DCM = 1/50)이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일의 화합물 9(11.4 g, 85.6%)를 얻었다.

단계 2:



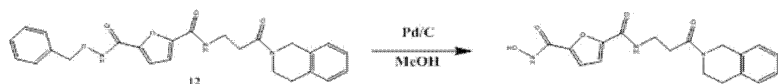
0℃로 냉각된 THF/ H₂O (1:1, 20 mL)에 화합물 9(2 g, 5.8 mmol, 1.0 eq)를 녹인 용액에 LiOH·H₂O (0.47 g, 12 mmol, 2.0 eq)를 첨가하여, 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 냉각하였고, pH < 6의 1N HCl로 산성화하였고, DCM으로 추출하였다. 노란색 오일의 생성물 10(1.1g, 57%)을 얻었다.

단계 3:



DMF(10 mL)에 HATU(570 mg, 1.5 mmol, 1.55 eq), 화합물 11 및 화합물 10(300 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 N₂하에서 천천히 DIEA(0.6 mL)를 첨가하여, 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 갈색의 오일 잔여물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(50 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모든 유기층은 물로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 1/10)이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 회색 고체의 화합물 12(190 mg, 45%)을 얻었다.

단계 4:

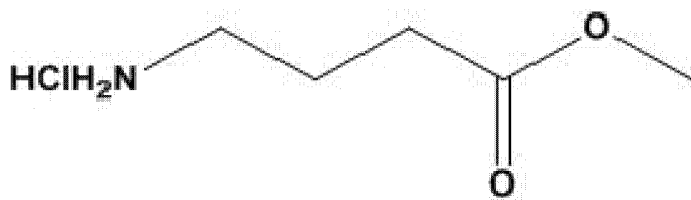


MeOH(20 mL)에 화합물 7(140 mg, 0.3 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 Pd/C를 첨가하였고, 반응물은 H₂하에서 하룻밤 동안 50℃에서 교반하였다. 반응은 여과 및 농축하여 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 회색 고체의 목적 화합물 (8 mg, 7%)을 얻었다.

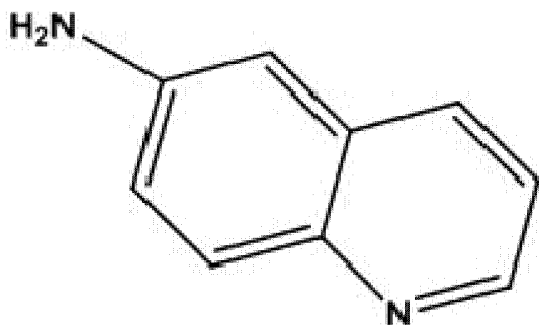
실시예 5: N²-(벤질옥시)-N⁵-(3-옥소-3-(퀴놀린-6-일아미노)프로필)퓨란-2,5-디카복사마이드 (FY-10-01- I -2)

실시예 4의 단계 1에서 메틸 3-아미노프로파노에이트 하이드로클로라이드 대신에 메틸 3-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드 및 단계 3에서 화합물 11 대신 하기 화합물 13을 넣고 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 방법을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

<메틸 3-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드(Methyl 3-aminobutanoate hydrochloride)>



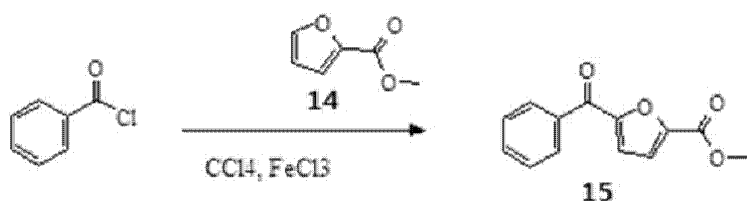
[0104] <화합물 13>



[0105]

[0106] 실시예 6: 5-벤조일 -N-(4-(tert-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)

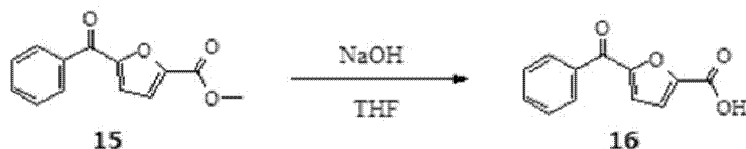
[0107] 단계 1:



[0108]

[0109] CCl₄(160 mL) 에 FeCl₃(50 mg, 3.1 mmol, 1% eq) 및 벤조일 클로라이드(4 g, 31 mmol, 1.0 eq)를 녹인 용액에 화합물 14(4.438 g, 37.2 mmol, 1.2 eq)를 N₂ 하에서 천천히 첨가하여, 2일 동안 환류하여 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 냉각하였다. 수용성 용액은 DCM(50 mL x 2)으로 여러 차례 추출하였다. 모은 유기층은 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하여, 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 20/1)이 채워진 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 화합물 15(2.9 g, 40%)을 얻었다.

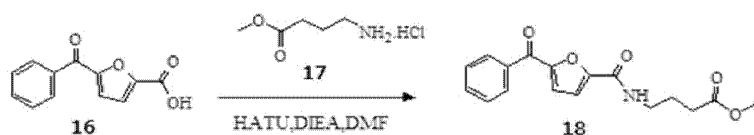
[0110] 단계 2:



[0111]

[0112] 0℃로 냉각된 THF(30 mL)에 화합물15(2.9 g, 10 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 NaOH.H₂O (1.2 g, 30 mmol, 3 eq)을 첨가하여, 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 냉각하였고, pH < 6의 1N HCl로 산성화하였고, EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층은 물로 세척하였고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고, 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 20/1)이 채워진 크로마토그래피로 정제하여 희색 고체의 화합물 16(2.2 g, 81.5%)을 얻었다.

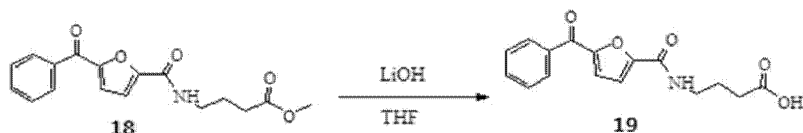
[0113] 단계 3:



[0114]

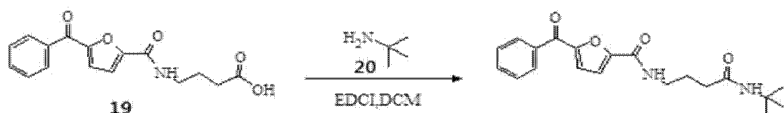
[0115] DMF(250 mL) 에 DIEA(11.05 ml, 18.06 mmol, 3.0 eq), HATU(7.62 g, 6.02 mmol, 3.0 eq), 화합물 17(3 g, 6.02 mmol, 1 eq) 및 화합물 16(4.4 g, 6.02 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(50 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모은 유기층은 물로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고, 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 2/1)이 채워진 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 화합물 18(3.2 g, 50%)을 얻었다.

단계 4:



0℃로 냉각된 THF(50 mL)에 화합물 18(3.2 g, 9.66 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 LiOH.H₂O (1.2 g, 27 mmol, 3 eq)를 첨가하여, 상온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 세척하였고 pH < 6의 1N HCl로 산성화하였고, 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 실리카겔(DCM/MeOH = 6/1)이 채워진 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체의 화합물 19(2.6 g, 85%)를 얻었다.

단계 5:

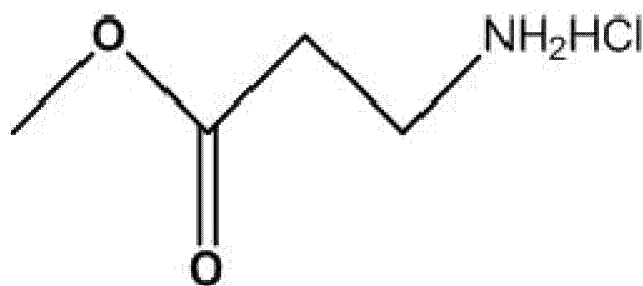


DCM(10 mL)에 EDCI(191 mg, 1.98 mmol, 3 eq), 화합물 20(73 mg, 0.99 mmol, 1.5 eq) 및 화합물 19(200 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq)를 녹인 용액을 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(30 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모든 유기층은 물로 세척하였고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(100 mg)을 얻었다.

실시예 7: 5-벤조일 -N-(3-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -04)

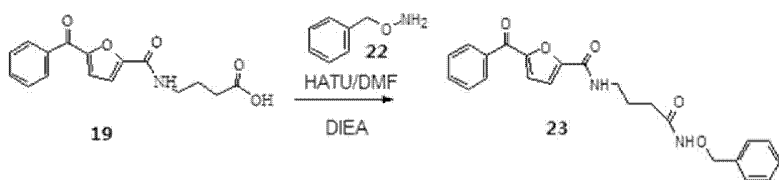
실시예 6의 단계 4에서 화합물 17 대신 하기 화합물 21을 넣고 반응시킨 것을 제외하고는 실시예 6과 동일한 방법을 사용하여 목적 화합물을 얻었다.

<화합물 21>

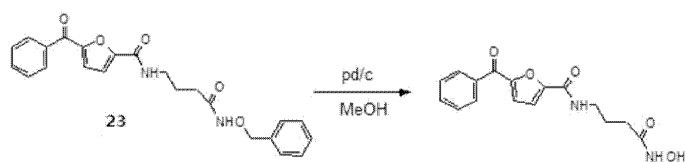


실시예 8: 5-벤조일-N-(4-(하이드록시아미노)-4-옥소부틸)퓨란-2-카복사마이드(FY-10-02- I -2)

단계 1:



DMF(10 mL)에 HATU(251 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq), 화합물 22(97.4 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) 및 화합물 19(200 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq)를 녹인 용액에 DIEA(255 mg, 1.98 mmol, 3 eq)를 N₂하에서 천천히 첨가하여, 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(30 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모든 유기층은 물로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 1/2)이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일의 화합물 23(400 mg, 100%)을 얻었다.



[0130]

[0131]

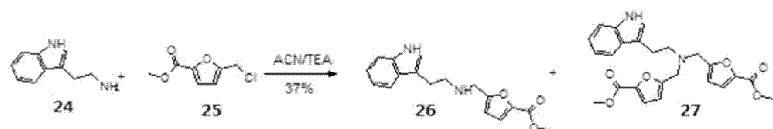
MeOH에 화합물 23을 녹인 용액에 Pd/C를 첨가하여, H₂하에서 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 여과 및 농축하였고 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(80 mg, 11%)을 얻었다.

[0132]

실시예 9: 5-(((2-하이드록시에틸)(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-카복실 산(FY-07-05- I -1A)

[0133]

단계 1:



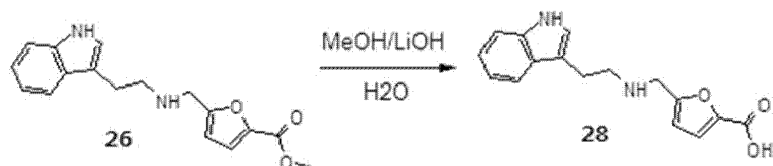
[0134]

[0135]

ACN(50 mL)에 화합물 24(500 mg, 3.1 mmol, 1.0 eq) 및 화합물 25(650 mg, 3.7 mmol, 1.2 eq)를 녹인 용액에 TEA(1.3 mL)를 N₂하에서 천천히 첨가하여, 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 갈색의 오일 잔여물은 물로 희석하였다. 수용성 용액은 EA(100 mL x 2)로 여러 차례 추출하였다. 모든 유기층은 물로 세척하였고 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였고 잔여물은 실리카겔(PE/EA = 5/1)이 채워진 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일의 화합물 27(100 mg, 7.4%) 및 화합물 26(350 mg, 37%)을 얻었다.

[0136]

단계 2:



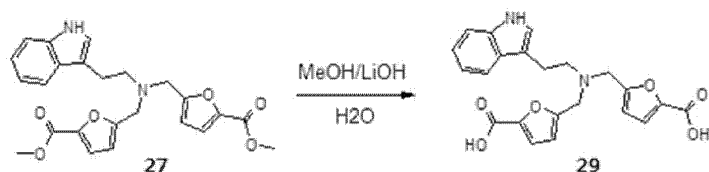
[0137]

[0138]

0℃로 냉각된 MeOH/H₂O(2:1, 15 mL)에 화합물 26(80 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 LiOH.H₂O (30 mg, 0.7 mmol, 1.5 eq)를 첨가하여 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 세척하여 pH < 6의 1N HCl로 산성화하였고 농축하여서 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 28(140 mg, 97%)을 얻었다.

[0139]

단계 3:

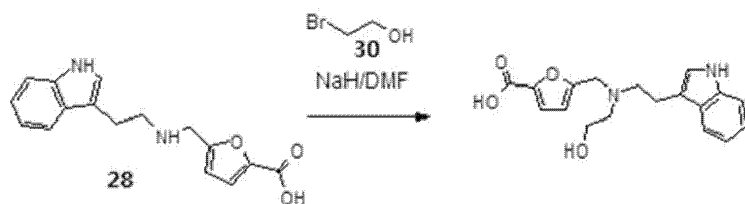


[0140]

[0141]

0℃로 냉각된 MeOH/H₂O(2:1, 8 mL)에 화합물 27(80 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액에 LiOH.H₂O (30 mg, 0.7 mmol, 3.0eq)를 첨가하여 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하였고 잔여물은 세척하여 pH < 6의 1N HCl로 산성화하였고 농축하여서 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 화합물 29(57 mg, 76%)를 얻었다.

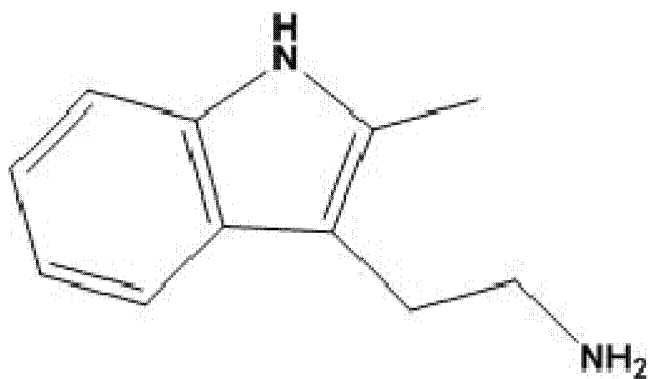
단계 4:



DMF에 NaH (12 mg, 0.5 mmol, 1.5 eq) 및 화합물 28(100mg, 0.3 mmol, 1.0 eq)를 녹인 용액에 DMF에 화합물 30(65 mg, 0.5 mmol, 1.5 eq)를 녹인 용액을 N₂하에서 천천히 첨가하여, 하룻밤 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 희석하였고 농축하여 미정제 잔여물을 얻었다. 잔여물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물 (20 mg, 18.2%)을 얻었다.

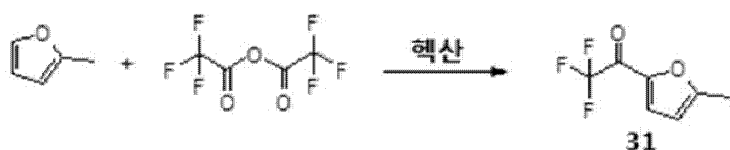
상기 반응에 단계 1의 화합물 24 대신에 아래의 화합물 7을 넣고 반응시킨 것을 제외하고 실시예 9와 동일하게 제조하여 목적 화합물인 5-((2-하이드록시에틸)(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-카복실 산 **FY-07-05- I -1A**을 얻었다.

<화합물 7>



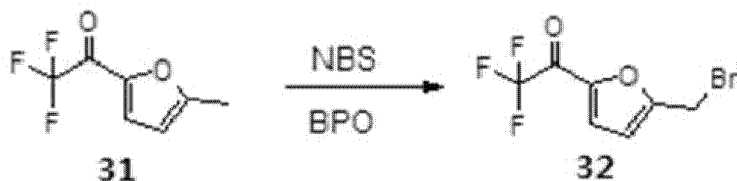
실시예 10: 1-(5-((3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논(FY-07-07- I -1)

단계 1:



헥산에 2-메틸퓨란(11.0g, 134mmol, 1eq)을 녹이고, 2,2,2-트리플로로아세틸-2,2,2-트리플로로아세테이트를 바
 람직하게는 드롭(drop) 방식으로 첨가하였고 0℃의 온도에서 유지하였다. 첨가 후에, 반응은 같은 온도에서 2시
 간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 얼음물로 냉각하였다. EA로 추출하였고, 포화 수성 NaHCO_3 로 세척하였고,
 이후 브라인(brine) 및 물로 세척하였고, MgSO_4 로 건조하였다. 미정제의 오렌지색의 오일은 추가적인 정제 없이
 다음 단계에서 사용하였다.

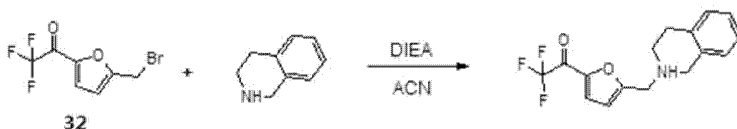
[0152] 단계 2:



[0153]

[0154] CCl_4 에 2,2,2-트리플로로-1-(5-메틸(2-퓨릴))에탄-1-온(15 g, 84.2mmol, 1eq), NBS(15 g, 84.2mmol, 1eq) 및 BPO(1.1g, 4.2mmol, 0.05eq)를 녹이고 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류시켜 교반하였다. 반응 용액을 여과하였고 여과물은 응축시켜 모았다. 반응된 미정제물은 크로마토그래피(EA/PE=1:50~1:20)에 의해 분리하여 오렌지 색의 오일(17g, 78.8%)을 얻었다.

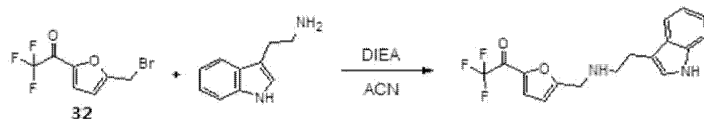
[0155] 단계 3:



[0156]

[0157] 3mL의 ACN에 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(125mg, 0.94mmol, 0.95eq) 및 DIEA(260mg, 2.0 mmol, 2.0 eq)를 녹였다. 2mL의 ACN에 1-[5-(브로모메틸)(2-퓨릴)]-2,2,2-트리프로로에탄-1-온(250mg, 0.97mmol, 1.0 eq)을 녹인 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 냉각시키고, DCM으로 추출하였고, 브라인(brine) 및 물로 세척하였고, MgSO_4 로 건조하였고, 농축하였다. 반응된 미정제물은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 흰색 고체의 목적 화합물(132.8 mg, 86.8%)을 얻었다.

[0158] 실시예 11: 1-(5-(((2-(1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논(FY-07-07- I -2)



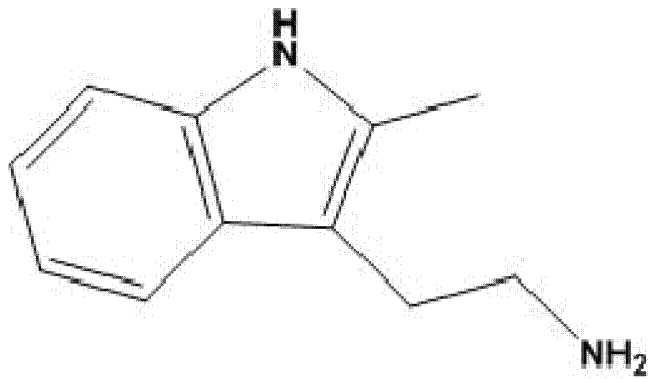
[0159]

[0160] 3mL의 ACN에 2-인돌-3-일에틸아민(155mg, 0.97mmol, 1.0eq) 및 DIEA(260mg, 2.0mmol, 2.0eq)를 녹였다. 2mL의 ACN에 1-[5-(브로모메틸)(2-퓨릴)]-2,2,2-트리플로로에탄-1-온(250mg, 0.97mmol, 1.0eq)을 녹인 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 물로 냉각시켰고, DCM으로 추출하였고, 브라인(brine) 및 물로 세척하였고, MgSO_4 로 건조하였고, 농축하였다. 반응된 미정제액은 분취형 고속액체크로마토그래피(pre-HPLC)로 정제하여 갈색 고체의 목적 화합물(33.2 mg, 10.2%)을 얻었다.

[0161] 실시예 12: 2,2,2-트리플로로-1-(5-(((2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-일)에탄논(FY-07-09- I -1)

[0162] 실시예 11의 제조 단계에서 2-인돌-3-일에틸아민 대신 하기 화합물 7을 넣은 것을 제외하고 실시예 11과 동일하게 제조하여 목적 화합물을 얻었다.

[0163] <화합물 7>



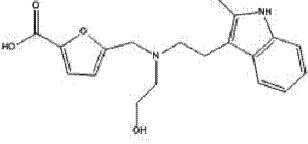
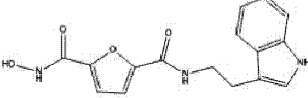
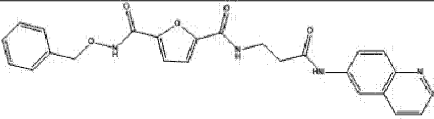
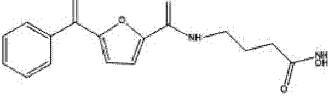
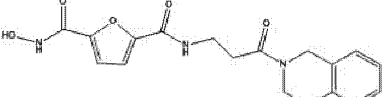
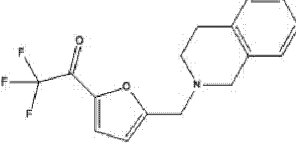
[0164]

표 1

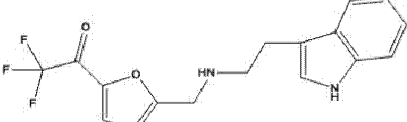
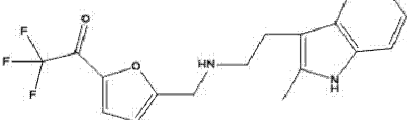
합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체

	<u>FY-05-01-I-1</u>	-
	<u>FY-05-04-I-04</u>	5-벤조일 -N-(3-(tert-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드
	<u>FY-05-04-I-06</u>	5-벤조일 -N-(4-(tert-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드
	<u>FY-07-03-I-1</u>	N ² -하이드록시-N ⁵ -(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)퓨란-2,5-디카복사마이드

[0165]

	FY-07-05- I -1A	5-(((2-(4-하이드록시에틸)(2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-카복실 산
	FY-07-05- I -1B	N²-(2-(1H-인돌-3-일)에틸)-N⁵-하이드록시퓨란-2,5-디카복사마이드
	FY-10-01- I -2	N²-(벤질옥사)-N⁵-(3-옥소-3-(퀴놀린-6-일)아미노)프로필)퓨란-2,5-디카복사마이드
	FY-10-02- I -2	5-벤조일-N-(4-(하이드록시)아미노)-4-옥소부틸)퓨란-2-카복사마이드
	FY-11-03- I -1	N²-(3-(3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-옥소프로필)-N⁵-하이드록시퓨란-2,5-디카복사마이드
	FY-07-07- I -1	1-(5-(3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논

[0166]

	FY-07-07- I -2	1-(5-(3,4-다하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸)퓨란-2-일)-2,2,2-트리플로로에탄논
	FY-07-09- I -1	2,2,2-트리플로로-1-(5-(((2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)에틸)아미노)메틸)퓨란-2-일)에탄논

[0167]

표 2

합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 분석자료

	Molecule Weight	MS data	Total amount (mg)	HPLC Purity (%)
FY-05-01-I-1	428.8	429.8	4	93.6
FY-05-04-I-04	341.9	342.9	85.5	99.7
FY-05-04-I-06	356	357	77	90.7
FY-07-03-I-1	326.9	327.9	22	98.6
FY-07-05-I-1A	341.9	342.9	13.5	94
FY-07-05-I-1B	311.3	312.3	16	93.4
FY-10-01-I-2	458.5	-	-	-
FY-10-02-I-2	316.3	304.9	41.3	91.7
FY-11-03-I-1	357.1	358.1	21	95.13
FY-07-07-I-1	308.9	309.9	132.8	99.5
FY-07-07-I-2	336.1	337.1	33.2	99.5
FY-07-09-I-1	349.8	350.8	8.8	93.7

[0168]

[0169]

실험예 1: 합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 라이딩(writhing) 억제 시험

[0170]

본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 경구, 척수강, 뇌실내 투여 하였다. 이어서 생쥐의 복강에 1 % 초산 0.25 ml를 투여한 다음 30 분 동안 라이딩 반응(writhing response)을 조사하였다. 이때 대조군으로서 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체가 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험 하였다.

[0171]

도 1 내지 도 5은 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (writhing test)이다. 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 1mg/kg 또는 5 mg/kg 의 농도로 마우스에 경구 투여한 30분 후, 1% 아세트산을 복강 투여하여 writhing test를 진행한 결과, 유의성 있는 진통 효과를 보이는 것으로 확인되었다.

[0172]

실험예 2: 합성된 5원 헤테로사이클릭 유도체의 포르말린 시험

[0173]

본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 4주령 ICR 생쥐(체중 약 25g)에게 경구, 척수강, 뇌실내 투여 하였다. 이 후 30 분이 경과한 때에, 각각의 생쥐의 뒷 발바닥에 5% 포르말린 수용액을 투여한 후, 처음 5분 동안의 제 1 기 및, 20 내지 40 분의 동안의 제 2 기에 생쥐가 발바닥을 핥거나 흔드는 등의 통증 반응을 보이는 시간을 측정하였다. 이때 대조군으로서 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체가 투여되지 않은 생쥐를 사용하여 동일하게 시험하였다.

[0174]

도 6 내지 도 8는 5원 헤테로사이클릭 유도체의 경구 투여 실험 결과 (포르말린 시험)이다. 5원 헤테로사이클릭 유도체를 5 mg/kg의 농도로 마우스에 경구 투여한 30분 후, 5% 포르말린을 마우스의 왼쪽 발바닥에 투여하여 실험을 진행한 결과, 1st 및 2nd phase 모두에서 진통 효과를 보이는 것으로 확인하였다.

[0175]

도 9은 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체를 1 mg/kg의 농도로 마우스에 경구 투여한 30분 후, 5% 포르말린을 마우스의 왼쪽 발바닥에 투여하여 실험을 진행한 결과, 1st 및 2nd phase 모두에서 진통 효과를 보이는 것으로 확인하였다

[0176]

도 10 내지 도 15은 빈크리스틴으로 유도한 신경병증성 통증 모델에서 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체의 진통효과를 시간 별로 도시한 그래프이다. 상기 그래프들을 참조하면, 본 발명의 5원 헤테로사이클릭 유도체가 신경병증성 통증에 농도 의존적으로 진통 효과가 있는 것으로 확인되었으며, 30분대부터 유의성 있는 진통효과를 보이기 시작하여, 60분 및 90분에서 뛰어난 진통효과를 보이는 것을 확인할 수 있다.

[0177]

실험예 3: 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)푸란-2-카복사마이드(FY-05-04- I-06)의 기초 물성 평가

[0178] (1) pKa

[0179] pKa 테스트는 시료 2-10 mg을 1 mL의 HPLC급 MeOH에 녹인 후 0.1 N NaOH, 0.1 HCL를 1~10 uL 첨가하면서 pH의 변화를 측정하였다. 그 결과 도 16에 나타난 바와 같이, pKa값이 12.1로 측정되었다.

[0180] (2) 용해도(Solubility)

[0181] 용해도 측정은 대상 화합물의 시료 10 mg을 1 mL의 HPLC급 MeOH에 녹여 1.0, 0.5, 0.25, 0.05, 0.01 mg/mL 농도로 희석한 후 HPLC로 함량을 측정하여 표준 곡선(standard curve)를 구하고, 각각의 화합물들을 10 mg을 1mL의 증류수에 녹여 초음파 처리(sonication)를 1시간 실시하고, 원심분리 (13,000 rpm x 20 min)하여 그 상등액 100 uL와 증류수 900 uL를 섞어 최종농도 1 mg/mL로 제조하여 HPLC를 확인한 결과로 용해도를 측정하였다.

[0182] 그 결과, 도 17에 나타난 바와 같이, 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)푸란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)의 Solubility는 0.07g/L로 측정되었다.

[0183] (3) Log P와 투과율(permeability) 측정

[0184] Log P 및 투과성은 하기의 표 3과 같이 측정되었다.

표 3

FY-504의 Log P 및 투과성

화합물	FY-504	comment
Log P	1.45 (XH+: 0.99) (neutral X: 1.45)	친지질도
Permeability	- 4.35 ± 0.0321 (grade : medium)	high : -4.07 < medium : -4.07~-4.87 low : -4.87 >

[0185]

[0186] (4) In sillico ADME(pre ADME)

[0187] 국내에서 개발된 virtual screening 프로그램인 PRE-ADME (<http://preadmet.bmdrc.org/index.php>)를 사용하여 약물의 흡수 및 분포사항만을 확인하였다. 그 결과는 하기 표 4와 같다.

표 4

약물의 흡수 및 분포

Pre-AD		Value	
		Ref	FY-504(FY-05-04- I -06)
Absorption	Human intestinal absorption (HIA, %)	≥ 50	93.6
	in vitro Caco-2 cell permeability (nm/sec)	≥ 4	11.4
	in vitro MDCK cell permeability (nm/sec)	≥ 25	77.9
Distribution	in vitro skin permeability (logKp, cm ² /hour)		2.53
	in vitro plasma protein binding (%)	≤ 90	62.7
	in vitro blood-brain barrier penetration (C _{brain} /C _{blood})	≤ 0.1	0.18

[0188]

[0189] 실험예 4: 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)의 voltage-gated Na channel에 미치는 효과 측정

[0190] Na 채널(Na channel)의 α 서브유닛(subunit)는 크게 TTX-민감성(TTX-sensitive) 와 TTX-저항성 Na 채널(TTX-resistant Na channel)로 분류되며, 이 실험에서는 통증신경세포로 알려진 작은 크기 (직경 < 30 μm)의 신경세포를 선택하여 기록하였다. TTX-민감성 Na 채널(TTX-sensitive Na channel)들은 NaV 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.6, 1.7로 나뉘지고, TTX-저항성 Na 채널(TTX-resistant Na channel)은 NaV 1.5, 1.8, 그리고 1.9로 나뉘지는데, 특히 NaV 1.8은 많은 논문들에서 신경병증성 통증과 밀접한 관련이 있다고 알려졌다.

[0191] TTX-저항성 Na 채널(TTX-resistant Na channel)에 대한 차단효능을 평가하기 위하여 다양한 농도에 따른 Na 채널(Na channel)에 대한 차단효과를 확인한 결과 낮은 농도인 100 pM에서도 Na전류가 완전히 차단되는 효과를 확인하였으며, Na 전류의 50% 정도의 차단은 10 pM에서 관찰되었다(도 18). 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)의 TTX-민감성 Na 채널(TTX-sensitive Na channel)에 대한 효능평가를 시행한 결과, TTX-민감성(TTX-sensitive) Na전류에 대한 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)는 영향을 주지 않음을 확인하였다(n = 3). 결과적으로 신경병증성 통증의 신호전달에서 중요한 TTX-저항성 Na 채널(TTX-resistant Na channel)을 억제시킴을 확인하였다.

[0192] 결과적으로 5-벤조일-N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)의 화합물 구조는 현재 개발된 TTX-r Nav구조들과 전체적으로 완전히 상이한 물질 군으로서 신규의 화합물이라 할 것이고, 현재 확인된 TTX-r Nav에 대한 IC50 값이 10 pM 이하로 현재 경쟁사에서 개발 중인 Nav Blocker들에 비하여 1000배 더 우수하다고 할 것이다.

[0193] 실험예 5: 5-벤조일 -N-(4-(터트-부틸아미노)-3-옥소프로필)퓨란-2-카복사마이드(FY-05-04- I -06)의 빈크리스틴 신경병증 모델에서의 효과 측정

[0194] 1) 빈크리스틴 신경병증 모델

[0195] 빈크리스틴을 7일 동안 1일 1회 0.1 mg/kg을 복강 투여하여 신경병증을 유발시켰다. 신경병증성 통증의 증상은 투여 4일째부터 나타나기 시작하여 7일차에는 유의성 있는 통증을 보여주었다. 신경병증성 통증의 정도를 Tail-flick test 및 Von-frey test를 통해 측정하였다(Junzo et al., 2005).

[0196] 2) Tail-flick test

[0197] 마우스를 Machine위에 올려놓고 열을 가하여 일어나는 꼬리의 회피반응을 측정함으로써 진통효과를 측정하였다. 반응시간이 3~4초가 되도록 강도를 맞추고, cut off time은 10초 정도로 정하였다(마우스 꼬리의 조직손상 방지).

[0198] 빈크리스틴을 7일 동안 1일 1회 0.1 mg/kg을 복강 투여하여 신경병증을 유발시킨 신경병증성 동물 모델에, 각 화합물을 40 또는 80 mg/kg의 농도로 경구투여하고, 그로부터 30, 60, 120분 후에 tail-flick test를 통해 진통의 정도를 측정하여 그 결과를 도 19에 나타내었다. FY-504는 30분대에 63%, 60분대에 127%의 진통효과를 보였고, FY-504H(20%)는 30분대에 36%, 60분대에 82%, 120분대에 80%, A-42는 30분대에 50%, 60분대에 100%, 120분대에 100%, A-42D는 30분대에 57%, 60분대에 100%, 120분대에 60%, A-43은 30분대에 50%, 60분대에 82%, 120분대에 50%, 3U는 30분대에 50%, 60분대에 64%, 120분대에 50%의 진통효과를 보임을 확인하였다.

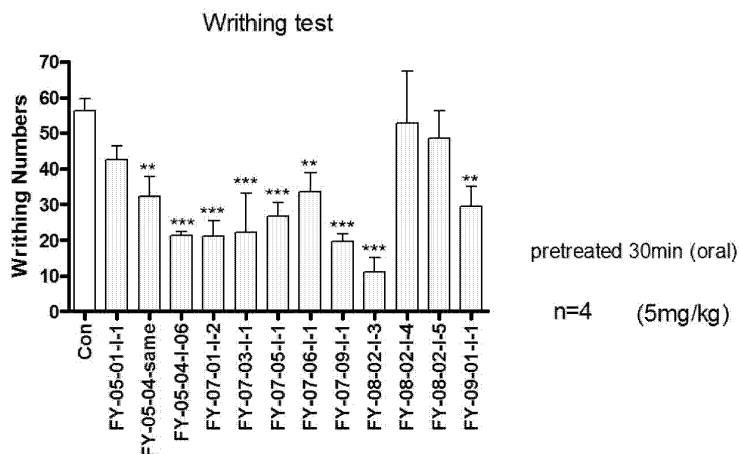
[0199] 3) Von Frey filament test

[0200] 실험쥐를 금속철망(망 간격, 0.5 cm×0.5 cm)으로 된 바닥 위에 올리고 투명한 아크릴 상자(8×8×24 cm) 안에 넣은 후 환경 변화에 따른 스트레스를 피하도록 15분간 적응시켰다. 쥐가 적응하여 움직임 등이 조용해지면 압력 범주가 0.356-18 g인 Von Frey 필라멘트 (Semmes-Weinstein monofilaments, Stoelting, Wood Dale, IL, USA)가 부착된 자극기를 이용하여 철망 사이로 필라멘트를 일정한(좌측) 발바닥에 가해주면서 발의 통증 회피반응이 나타나는 무게를 기록하였다. 필라멘트를 좌측 발바닥에 수직으로 접촉시키고 5-6초간 유지시켜 발바닥에서 뗄 때 즉시 움찔하거나 쥐가 신속한 회피반응을 보이거나 발바닥을 핥으면 양성 반응을 보인 것으로 간주하였다(Kim et al., 2004).

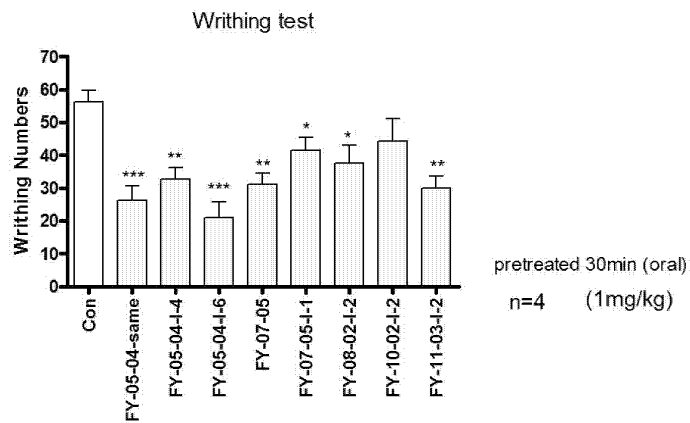
[0201] 빈크리스틴을 7일 동안 1일 1회 0.1 mg/kg을 복강 투여하여 신경병증을 유발시킨 신경병증성 동물 모델에 본 발명의 화합물을 각각 40 또는 80 mg/kg의 농도로 경구투여하고, 그로부터 30, 60, 120분 후에 Von-frey test를 통해 진통의 정도를 측정하여 그 결과를 도 20에 나타내었다. FY-504는 30분대에 54%, 60분대에 56%의 진통효과를 보였고, FY-504H(20%)는 30분대에 19%, 60분대에 34%, 120분대에 27%, A-42는 30분대에 16%, 60분대에 34%, 120분대에 35%, A-42D는 30분대에 8%, 60분대에 15%, 120분대에 16%, A-43은 30분대에 23%, 60분대에 26%, 120분대에 23%, 3U는 30분대에 16%, 60분대에 37%, 120분대에 23%의 진통효과를 보임을 확인하였다.

도면

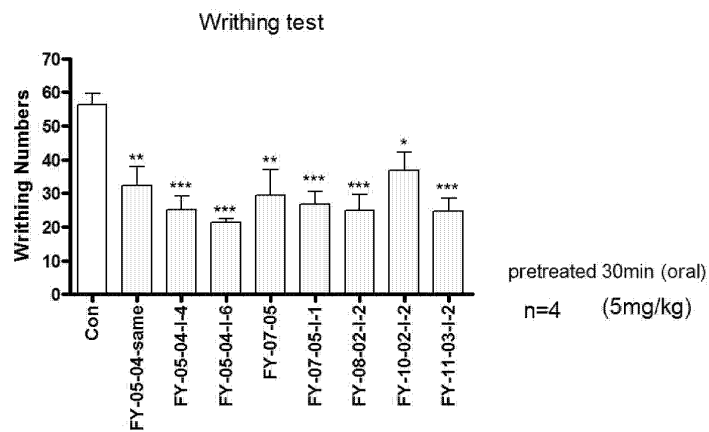
도면1



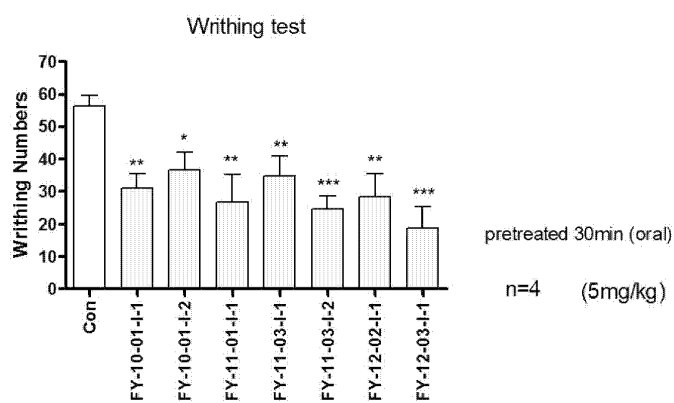
도면2



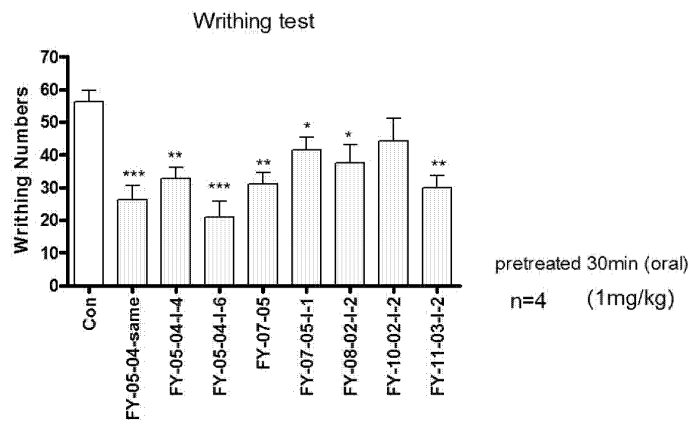
도면3



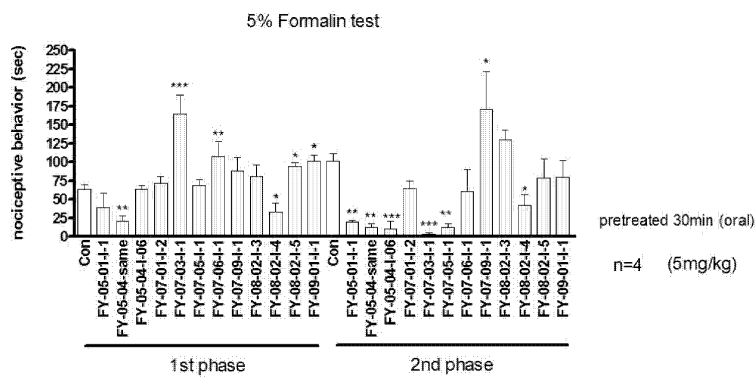
도면4



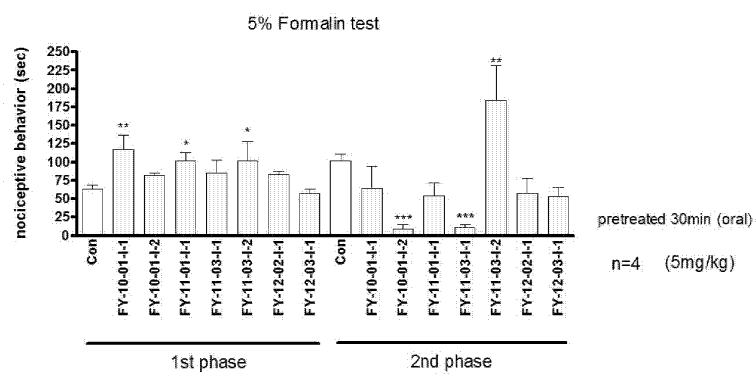
도면5



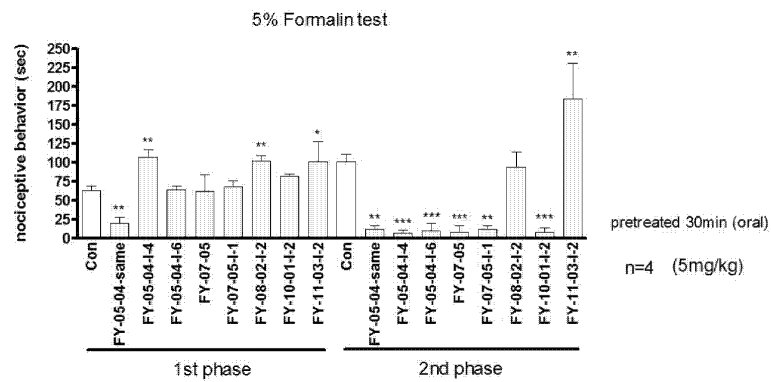
도면6



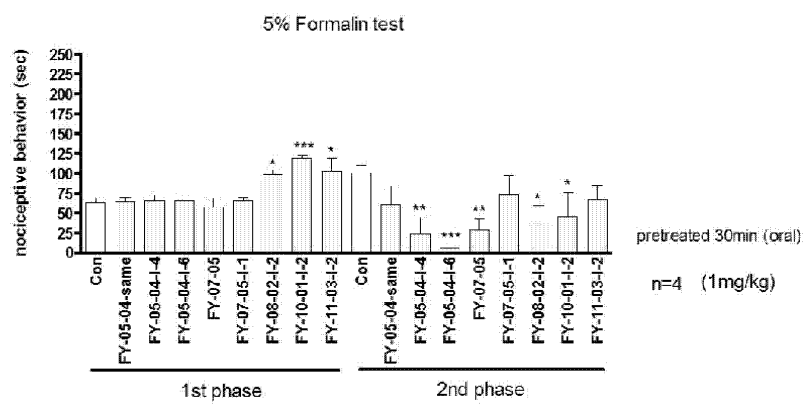
도면7



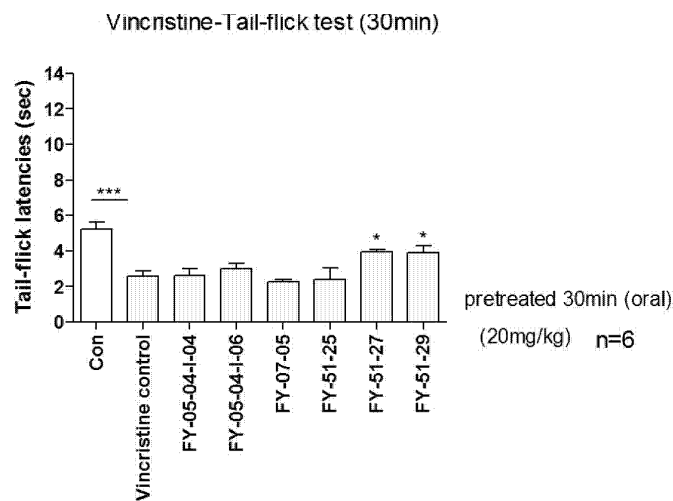
도면8



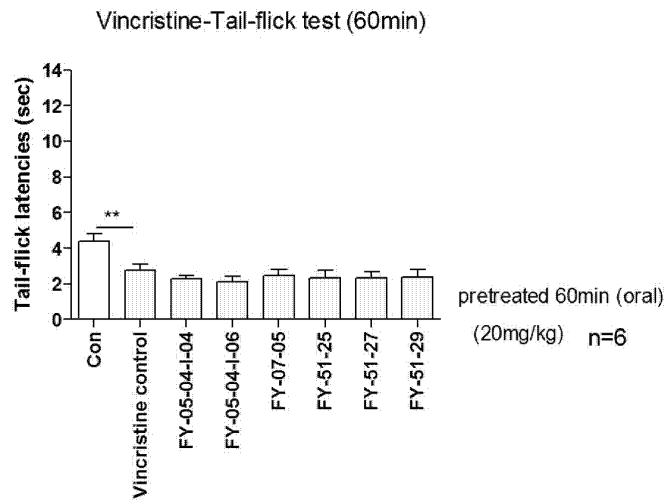
도면9



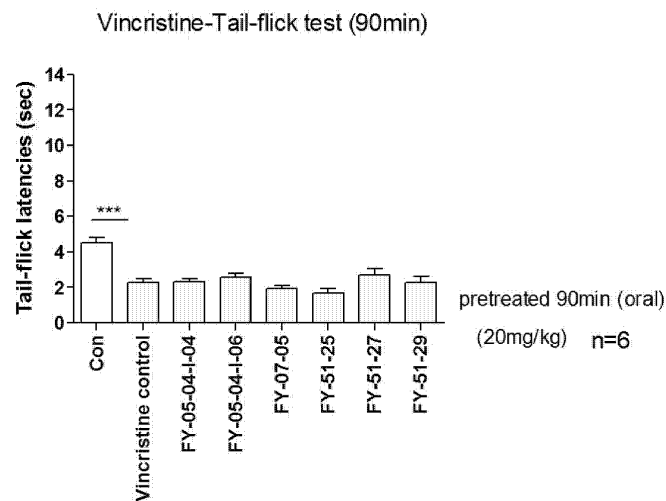
도면10



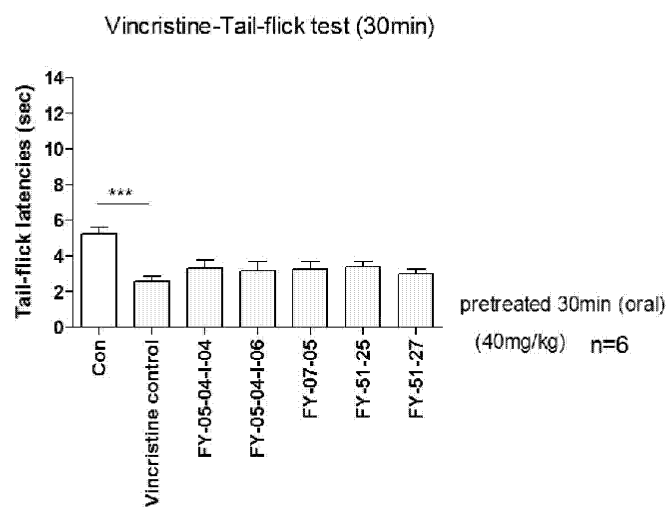
도면11



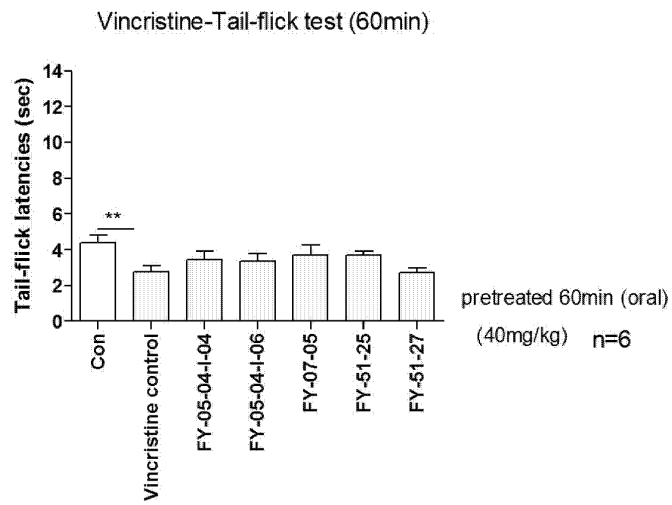
도면12



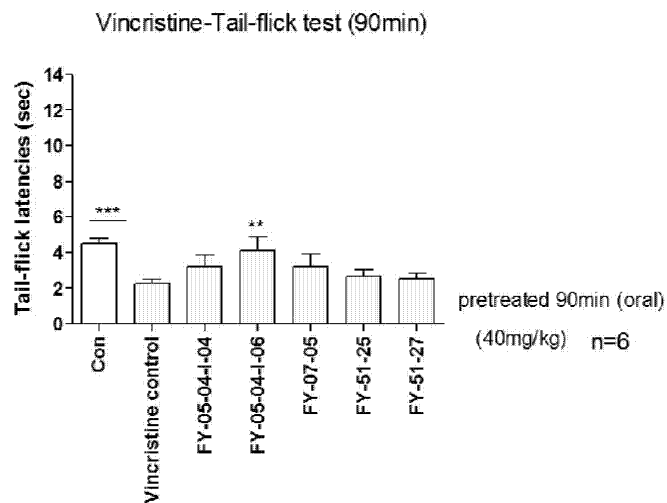
도면13



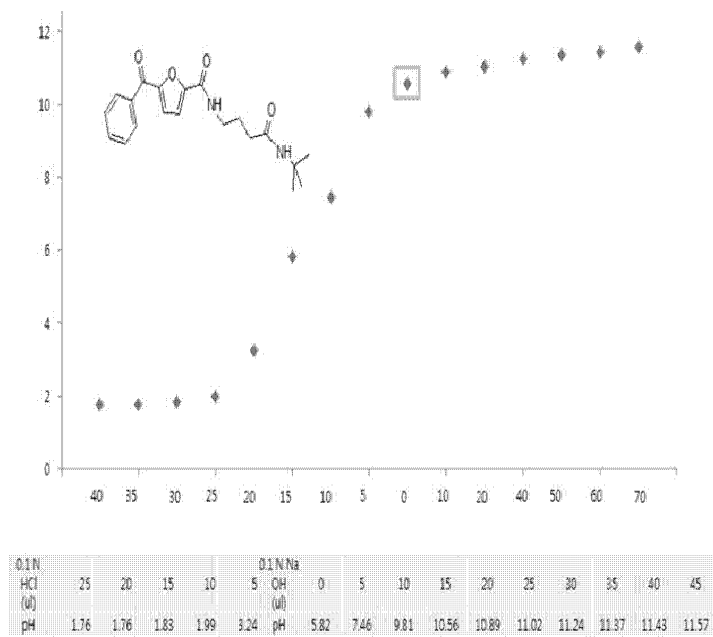
도면14



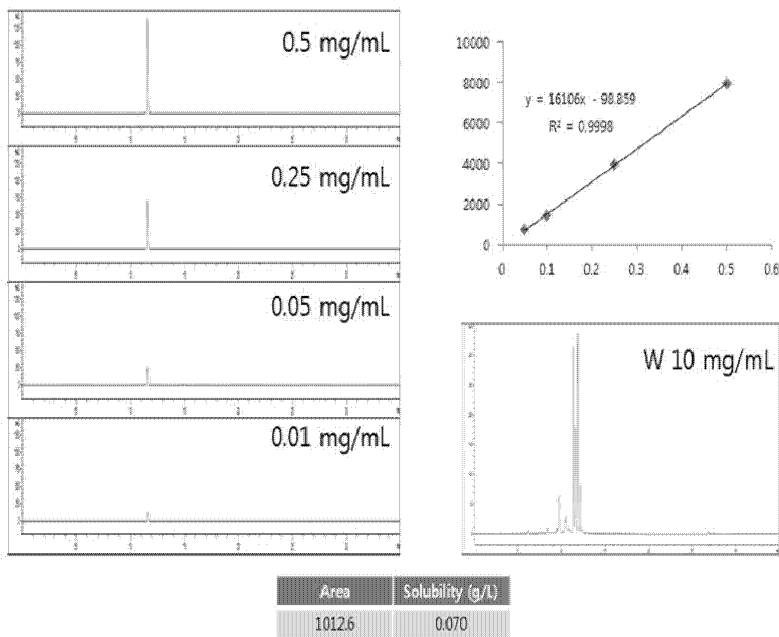
도면15



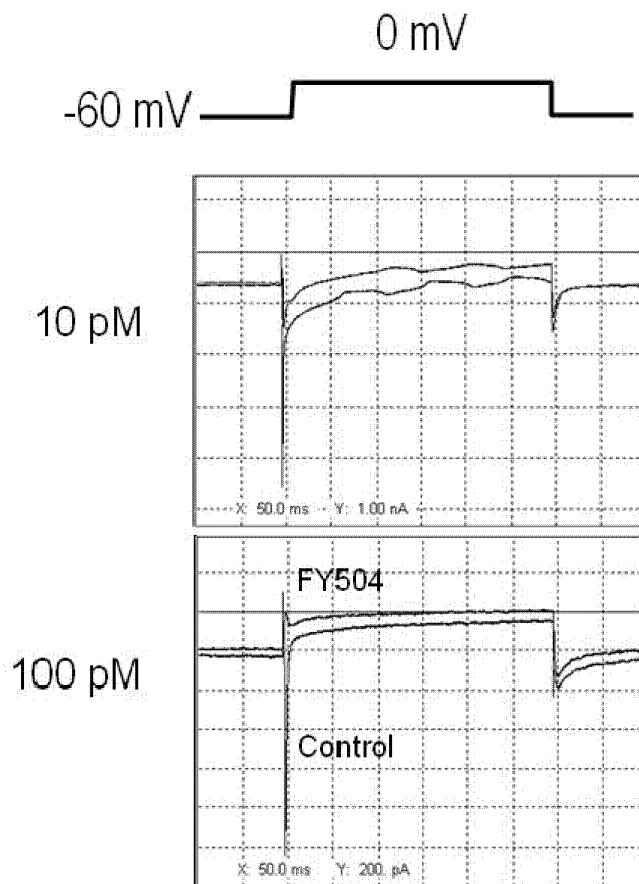
도면16



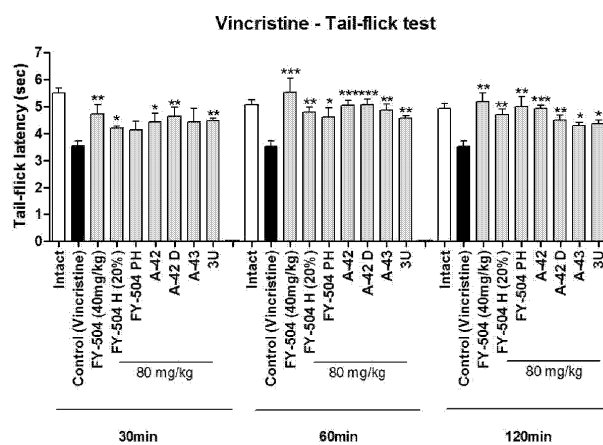
도면17



도면18

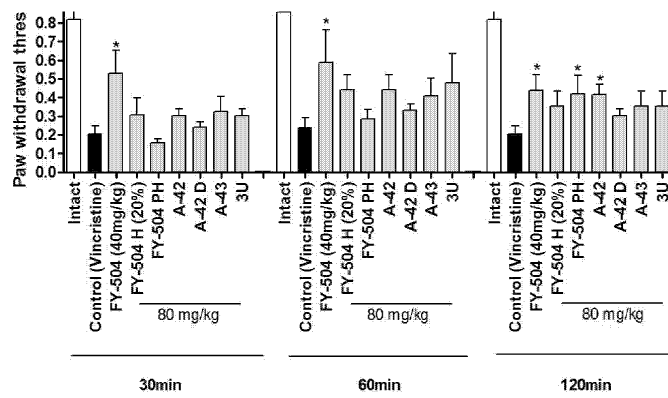


도면19



Vincristine induced for 7 days (i.p.)(0.1mg/kg)
pretreated 30min (oral)
n=5

도면20



Vincristine induced for 7days (i.p.)(0.1mg/kg)

pretreated 30min (oral)

n=5