

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 235/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0115396

(43) 공개일자 2006년11월08일

(21) 출원번호 10-2006-7010407

(22) 출원일자 2006년05월26일

번역문 제출일자 2006년05월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/036297

(87) 국제공개번호 WO 2005/042497

국제출원일자 2004년10월28일

국제공개일자 2005년05월12일

(30) 우선권주장 60/515,088 2003년10월28일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 월슨 딘 엠
미국 캘리포니아주 92129 샌 디에고 피필로 스트리트 9317
테르민 안드레아스 피
미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 완더링 로드 2080
곤잘레스 예수스 이 3세
미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 카멜 케이프 12442
치메르만 니콜레
미국 캘리포니아주 92126 샌 디에고 아파트먼트 54 콤파스 포인트드라
이브 노쓰 11568
창 올리안
미국 캘리포니아주 92122 샌 디에고 팔밀라 드라이브 7689
패닝 레브 티디
미국 캘리포니아주 92122 샌 디에고 루이지 테라스 25번 5175

(74) 대리인 김영관
홍동오

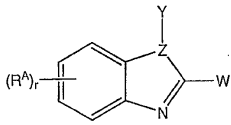
심사청구 : 없음

(54) 이온 채널 조절인자로서 유용한 벤즈이미다졸

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환의 치료에서 당해 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

화학식 I



상기식에서,

R^A , Z, Y, R^A 및 W 그룹은 본원에 정의된 바와 같다.

색인어

벤즈이미다졸, 전압 개폐 나트륨 채널 억제제, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증

명세서

기술분야

본 발명은 전압 개폐 나트륨 채널의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환 치료에서 당해 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경기술

Na 채널은 뉴런 및 근육세포와 같은 모든 흥분성 세포에서 작용 전위 생성에 중심에 있다. 이들은 뇌, 위장관의 평활근, 골격근, 말초신경계, 척수 및 기도를 포함한 흥분성 조직에서 중요한 역할을 한다. 이와 같이, 이들은 각종 질환 상태, 예를 들어 간질[참조: Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91], 통증[참조: Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, et al. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci USA 96(14): 7635-9 및 Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28], 근긴장증[참조: Meola, G. and V. Sansone "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 및 Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52], 운동실조[참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of Voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81], 다발성 경화증[참조: Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci USA 97(21): 11598-602, 및 Renganathan, M., Gelderblom, et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42], 과민성 장[참조: Su, X., R. E. Wachtel, et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, 및 Laird, J. M., V. Souslova, et al. (2002) "Deficits in 내장 통증 and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3) - null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6], 요실금 및 내장 통증[참조: Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6], 및 불안 및 우울증과 같은 다수의 정신의학 기능부전[참조: Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73]에서 중요한 역할을 한다.

전압 개폐 Na 채널은 9개의 상이한 아형(NaV1.1 내지 NaV1.9)으로 이루어진 유전자 패밀리를 포함한다. 표 1에 제시된 바와 같이, 이들 아형은 조직 특이적 국제성 및 상이한 기능을 나타낸다[참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94]. 유전자 패밀리 중 3개의 구성원(NaV1.8, 1.9, 1.5)은 익히 공지된 Na 채널 차단제 TTX에 의한 차단에 저항성을 가지며, 이는, 유전자 패밀리내 아형 특이성을 증명하는 것이다. 돌연변이 분석에 의해 글루타메이트 387을 TTX 결합에 대한 결정적 잔기로서 확인하였다[참조: Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-6].

[표 1]

Na 이소형	조직	TTX IC50	증상
NaV1.1	CNS, PNS, 뉴런의 세포체	10nM	통증, 간질, 신경퇴행
NaV1.2	CNS, 축삭에 상당량	10nM	신경퇴행, 간질
NaV1.3	CNS, 배아, 손상된 신경	15nM	통증
NaV1.4	골격근	25nM	근긴장증
NaV1.5	심장	2 μM	부정맥, 긴 QT
NaV1.6	CNS, 광범위함, 가장 많음	6nM	통증, 운동 장애
NaV1.7	PNS, DRG, 말단 신경내분비	25nM	통증, 신경내분비 질환
NaV1.8	PNS, DRG & TG 내 소 뉴런	> 50 μM	통증
NaV1.9	PNS, DRG & TG 내 소 뉴런	1 μM	통증

약어: CNS = 중추신경계, PNS = 말초신경계, DRG = 후근 신경절, TG = 삼차 신경절

일반적으로, 전압 개폐 나트륨 채널(NaV)은 신경계 내의 흥분성 조직에서 활동 전위의 급속 상행각을 개시하는 역할을 하며, 이것은 정상적 및 비정상적 통각을 구성 및 암호화하는 전기 신호를 송달한다. NaV 채널의 길항제는 이들 통증 신호를 약화시키며 제한없이 급성, 만성, 염증성 및 신경성 통증을 포함하는 각종 통증을 치료하는 데에 유용하다. TTX, 리도카인 [참조: Mao, J. 및 L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" *Pain* 87(1): 7-17], 부피바카인, 페니토인 [참조: Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6(Suppl A): 61-8], 라모트리긴 [참조: Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" *Headache* 41 Suppl 1: S25-32 및 Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur. J. Pain* 6(Suppl A): 61-8] 및 카바마제핀 [참조: Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" *Neurology* 59(5 Suppl 2): S14-7]과 같은 공지된 NaV 길항제는 사람 및 동물 모델에서 통증을 완화시키는 데에 유용한 것으로 나타났다.

조직 손상 또는 염증의 존재에서 진행되는 통각과민(자극에 대한 극심한 감응성)은 적어도 부분적으로는, 손상 부위를 자극하는 고역치 일차 구심 신경 뉴런의 흥분도의 증가를 반영한다. 전압 민감성 나트륨 채널의 활성화는 뉴런의 활동 전위의 생성 및 전파에 있어 중요하다. NaV 전류의 조절은 뉴런의 흥분도를 조절하는 데에 사용되는 내인성 기작임을 나타내는 증거가 늘고 있다 [참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94]. 동력학적 및 약리학적으로 뚜렷한 몇 가지의 전압 개폐 나트륨 채널이 후근 신경절(DRG) 뉴런에서 발견되었다. TTX-저항성 전류는 마이크로몰 농도의 테트로도톡신에 대해 반응이 없으며, 다른 전압 개폐 나트륨 채널에 비해 활성화 및 불활성화 동력학이 느리고 활성화 역치가 더욱 탈분극화되어 있다. TTX-저항성 나트륨 전류는 통증과 관련되는 것으로 보이는 감각 뉴런들의 아집단에 주로 제한된다. 구체적으로, TTX-저항성 나트륨 전류는 작은 세포체 직경을 갖고 소직경의 저속 축삭 돌기를 발생시키며 캡사이신에 민감한 뉴런에서 거의 독점적으로 발현된다. 다수의 실험적 증거에 의해 TTX-저항성 나트륨 채널이 C-섬유에서 발현되며 통증 정보를 척수에 전달함에 있어 중요하다는 사실이 증명된다.

TTX-저항성 나트륨 채널(NaV1.8)의 유일한 영역을 표적화하는 안티센스 올리고-데옥시뉴클레오티드의 척수강내 투여는 PGE₂-유도된 통각과민을 현저하게 감소시켰다 [참조: Khasar, S. G., M. S. Gold et al., (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256(1): 17-20]. 더욱 최근에, 우드(Wood)와 그의 동료들은 기능적 NaV1.8을 결여시킨 녹아웃(knockout) 마우스 주를 만들어 냈다. 돌연변이는 소염제 카라기난에 대한 동물의 반응을 분석하는 시험에서 진통 효과를 갖는다 [참조: Akopian, A. N., V. Souslova et al., (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2(6): 541-8]. 또한, 이들 동물에서는 기계 및 온도 수용 작용이 둘 다 결여된 것으로 관찰되었다. NaV1.8 녹아웃 돌연변이체에 의해 나타나는 무통각은 통증에서의 TTX-저항성 전류의 역할에 대한 관찰과 일치한다.

면역조직화학적 반응계내 하이브리드화 및 시험관내 전기생리적 실험은 모두 나트륨 채널 NaV1.8이 후근 신경절과 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런들에 선택적으로 국재된다는 사실을 보여주었다 [참조: Akopian, A. N., L. Sivilotti et al., (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379 (6562): 257-62]. 이들 뉴런의 주요 역할은 통증 자극의 탐지 및 전달이다. 안티센스 및 면역조직화학적 증거는 또한 신경 병증성 통증에서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다 [참조: Lai, J., M. S. Gold et al., (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-52, 및 Lai, J., J. C. Hunter et al., (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant

sodium channels in sensory neurons" Methods Enzymol 314: 201-13]. NaV1.8 단백질은 신경 손상에 인접한 손상되지 않은 C-섬유들을 따라 상향조절된다. 안티센스 처리는 신경을 따른 NaV1.8의 재분포를 막아주고 신경병증성 통증을 회복시킨다. 유전자 녹아웃 및 안티센스 데이터는 염증성 및 신경병증성 통증의 탐지 및 전달에서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다.

신경병증성 통증 상태에서는 Na 채널 분포의 개조 및 아형이 존재한다. 손상된 신경에서 NaV1.8 및 NaV1.9의 발현은 크게 감소되는 반면 TTX 민감성 아단위 NaV1.3의 발현은 5 내지 10배 상향조절된다[참조: Dib-Hajj, S. D., J. Fjell et al., (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." Pain 83(3): 591-600]. NaV1.3의 증가의 시간적 추이는 신경 손상에 이은 동물 모델에서의 이질 통증의 출현과 유사하다. NaV1.3 채널의 생물 물리학은 활동 전위에 이은 불활성화 후에 매우 신속한 재촉발을 보인다는 점에서 두드러진다. 이것은 손상된 신경에서 종종 나타나는 지연된 고 발화율을 설명한다[참조: Cummins, T. R., F. Aglieco et al., (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" J Neurosci 21(16): 5952-61]. NaV1.3 채널 단백질은 사람의 중추 및 말초 신경계에서 발현된다. NaV1.9는 후근 신경절과 삼차 신경절의 작은 감각 뉴런에 선택적으로 국재화된다는 점에서 NaV1.8과 유사하다[참조: Fang, X., L. Djouhri et al., (2002) "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9(NaN) in nociceptive primary afferent neurons." J Neurosci 22(17): 7425-33]. 이것은 느린 불활성화 속도 및 활성화에 대한 좌측 이동된 전압 의존도를 갖는다[참조: Dib-Hajj, S., J. A. Black et al., (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" Trends Neurosci 25(5): 253-9]. 이들 두 생물 물리적 특성은, NaV1.9가 통증 뉴런의 안정 막 전위를 확립하는 역할을 수행하도록 한다. NaV1.9 발현 세포의 안정 막 전위는 대부분의 다른 말초 및 중추 뉴런이 -65mV인데 반해 -55 내지 -50mV 범위이다. 이 지속적인 탈분극화는 대체로 NaV1.9 채널의 지연된 저수준 활성화에 기인한다. 이 탈분극화는, 뉴런이 통증 자극에 반응하여 활동 전위를 접화시키기 위한 역치에 보다 쉽게 도달하도록 한다. NaV1.9 채널을 차단하는 화합물은 통증 자극의 탐지를 위한 설정점을 확립하는 데에 중요한 역할을 수행할 수 있다. 만성 통증에서는 신경 및 신경 말단이 팽창하고 과민해져서 약간의 자극 또는 심지어 무자극에서도 높은 주파수의 활동 전위를 나타낼 수 있다. 이들 병리학 적 신경 팽창을 신경초종이라 일컬으며 이들 안에서 발현된 주요 나트륨 채널은 NaV1.8 및 NaV1.7이다[참조: Kretschmer, T., L. T. Happel et al., (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" Acta Neurochir(Wien) 144(8): 803-10; discussion 810]. NaV1.6 및 NaV1.7도 후근 신경절 뉴런에서 발현되며 이들 세포에서 보이는 작은 TTX 민감성 요소에 기여한다. 따라서 특히 NaV1.7은 신경 내분비 흥분도에서의 그의 역할 이외에 잠재적인 통증 표적일 수 있다[참조: Klugbauer, N., L. Lacinova et al., (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" Embo J 14(6): 1084-90].

NaV1.1[참조: Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki et al., (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." Neurology 57(4): 703-5] 및 NaV1.2[참조: Sugawara, T., Y. Tsurubuchi 등(2001) "A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" Proc Natl Acad Sci U S A 98(11): 6384-9]는 열성 발작을 포함한 간질과 연관이 있다. 열성 발작과 관련한 NaV1.1에는 9종 이상의 유전적 돌연변이가 존재한다[참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney et al., (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81].

NaV1.5에 대한 길항제가 개발되어 심부정맥의 치료에 사용되고 있다. 전류에 더욱 큰 비불활성화 요소를 생기게 하는 NaV1.5에서의 유전자 결함은 사람에서의 QT 간격 연장과 관련이 있으며, 경구용 국소 마취제 메시리틴이 이 질병의 치료에 사용되고 있다[참조: Wang, D. W., K. Yazawa et al., (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." J Clin Invest 99(7): 1714-20].

현재, 몇 가지 나트륨 채널 차단제가 간질[참조: Moulard, B. 및 D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91], 급성 통증[참조: Wiffen, P., S. Collins et al., (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3], 만성 통증[참조: Wiffen, P., S. Collins et al., (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3, 및 Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy 21(9): 1070-81], 염증성 통증[참조: Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7645-9], 및 신경병증성 통증[참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou et al., (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" Novartis

Found Symp 241: 189-201, 및 Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger et al., (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10): 1261-4], 심부정맥[참조: An, R. H., R. Bangalore et al., (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1): 103-8, 및 Wang, D. W., K. Yazawa et al., (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7): 1714-20]의 치료, 및 신경 보호제[참조: Taylor, C. P. 및 L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39: 47-98] 및 마취제[참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou et al., (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis FoundSymp 241: 189-201]로서 사용 또는 임상 시험 중에 있다.

임상적으로 중요한 각종 동물 모델을 개발하여 수많은 상이한 통증 징후에 대한 나트륨 채널 조절인자를 연구하였다. 예를 들어, 악성 만성 통증[참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382-3]; 대퇴골 압 통증[참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382-3]; 비-악성 만성 뼈 통증[참조: Ciocon, J. O. et al., J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6): 593-6]; 류마티스 관절통[참조: Calvino, B. et al., Behav Brain Res. 1987; 24(1): 11-29]; 골관절통[참조: Guzman, R. E., et al., Toxicol Pathol. 2003; 31(6): 619-24]; 척추관 협착증 통증[참조: Takenobu, Y. et al., J Neurosci Methods. 2001; 104(2): 191-8]; 신경병증성 요통[참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361-5, Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283-9]; 신경병증성 요통[참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361-5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283-9]; 근육통 증후군[참조: Dalpiaz & Dodds, J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(1): 99-104, Sluka KA et al., Muscle Nerve. 2001; 24(1): 37-46]; 섬유근통[참조: Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995; 15(3): 115-9]; 측두하악 관절통[참조: Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67(1): 87-97]; 복통을 포함한 만성 내장통[참조: Al-Chaer, E. D., et al., Gastroenterology. 2000; 119(5): 1276-85]; 골반/회음부 통증[참조: Wesselmann et al., Neurosci Lett. 1998; 246(2): 73-6]; 책상 통증[참조: Vera-Portocarrero, L. B., et al., Anesthesiology. 2003; 98(2): 474-84]; IBS 통증[참조: Verne, G. N., et al., Pain. 2003; 105(1-2): 223-30; La JH et al., World Gastroenterol. 2003; 9(12): 2791-5]; 만성 두통[참조: Willimas & Stark, Cephalalgia. 2003; 23(10): 963-71]; 편두통[참조: Yamamura, H., et al., J Neurophysiol. 1999; 81(2): 479-93]; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통[참조: Costa, A., et al., Cephalalgia. 2000; 20(2): 85-91]; 대상포진후를 포함한 만성 신경병증성 통증[참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2): 218-25, Kim & Chung 1992, Pain 50: 355]; 당뇨병성 신경병증 통증[참조: Beidoun A et al., Clin J Pain. 2004; 20(3): 174-8; Courteix, C., et al., Pain. 1993; 53(1): 81-8]; HIV-관련 신경병증 통증[참조: Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(15): 731-5; Joseph EK et al., Pain. 2004; 107(1-2): 147-58; Oh, S. B., et al., J Neurosci. 2001; 21(14): 5027-35]; 삼차 신경절 통증[참조: Sato, J., et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1): 18-22; Imamura Y et al., Exp Brain Res. 1997; 116(1): 97-103]; 샤르코-마리 투쓰(Charcot-Marie Tooth) 신경병증 통증[참조: Sereda, M., et al., Neuron. 1996; 16(5): 1049-60]; 유전성 감각 신경병증 통증[참조: Lee, M. J., et al., Hum Mol Genet. 2003; 12(15): 1917-25]; 말초신경 손상 통증[참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2): 218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50: 355; Bennett & Xie, 1988, Pain 33: 87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87: 149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; Neurosci Lett 115: 62]; 동통성 신경 초종[참조: Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001; 46(1): 15-22; Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983; 37(2): 276-83]; 이소성 근위 및 원위 흥분 발사[참조: Liu, X. et al., Brain Res. 2001; 900(1): 119-27]; 신경근병증 통증[참조: Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16 (3): 205-8; Hayashi N et al., Spine. 1998; 23(8): 877-85]; 화학요법으로 유도된 신경병증성 통증[참조: Aley, K. O., et al., Neuroscience. 1996; 73(1): 259-65]; 방사선 치료 유도된 신경병증성 통증; 유방절제술후 통증[참조: Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3): 205-8]; 중추 통증[참조: Cahana, A., et al., Anesth Analg. 2004; 98(6): 1581-4], 척수 손상 통증[참조: Hains, B. C., et al., Exp Neurol. 2000; 164(2): 426-37]; 뇌졸중후 통증; 시상통[참조: LaBuda, C. J., et al., Neurosci Lett. 2000; 290(1): 79-83]; 복합 부위 통증 증후군[참조: Wallace, M. S., et al., Anesthesiology. 2000; 92(1): 75-83; Xantos D et al., J Pain. 2004; 5(3 Suppl 2): S1]; 환상 통증[참조: Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(17): 813-7; Levitt & Heyback, Pain. 1981; 10(1): 67-73]; 난치통[참조: Yokoyama, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(8): 810-3]; 급성 통증, 수술후 급성 통증[참조: Koppert, W., et al., Anesth Analg. 2004; 98(4): 1050-5; Brennan, T. J., et al., Pain. 1996; 64(3): 493-501]; 급성 근육골격 통증; 관절통[참조: Gotoh, S., et al., Ann Rheum Dis. 1993; 52(11): 817-22]; 기계적 요통[참조: Kehl, L. J., et al., Pain. 2000; 85(3): 333-43]; 목 통증; 건염 통증; 손상/운동 통증[참조: Sesay, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(2): 137-43]; 복통을 포함한 급성 내장통; 신우신염; 맹장염; 담낭염; 장관 폐색; 탈장 통증 등[참조: Giambardino M. A., et al., Pain. 1995; 61(3): 459-69]; 심장 통증을 포함한 흉통[참조: Vergona, R. A., et al., Life Sci. 1984; 35(18): 1877-84]; 골반 통증, 신장통, 산통을 포함한 급성 분만통[참조: Segal, S., et al., Anesth Analg. 1998; 87(4): 864-9]; 제왕절개 수술 통증; 급성 염증성 통증, 화상통 및 외상 통증; 자궁 내막증을 포함한 급성 간혈 통증[참조: Cason, A. M., et al., Horn Behav. 2003; 44(2): 123-31]; 급성 대상포진 통증; 결핵 적혈구 빈혈증; 급성

췌장염 통증[참조: Toma, H; Gastroenterology. 2000; 119(5): 1373-81]; 갑작스런 통증; 부비강염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증[참조: Nusstein, J., et al., J Endod. 1998; 24(7): 487-91; Chidiac, J. J., et al., Eur J Pain. 2002; 6(1): 55-67]; 다발성 경화증(MS) 통증[참조: Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999; 162(2): 162-8]; 우울증 통증[참조: Greene B, Curr Med Res Opin. 2003; 19(4): 272-7]; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 비만증[참조: Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24(3): 240-1]; 정맥염 통증; 길랑-바레(Guillain-Barre) 통증; 동통성 다리 및 이동 발가락; 하굴룬트(Haglund) 증후군; 지단홍통증[참조: Legroux-Crespel, E., et al., Ann Dermatol Venereol. 2003; 130(4): 429-33]; 파브리병(Fabry's disease) 통증[참조: Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196(2): 183-90]; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환 통증[참조: Berggren, T., et al., J Urol. 1993; 150 (5 Pt 1): 1540-3]; 과활동성 방광 통증[참조: Chuang, Y. C., et al., Urology. 2003; 61(3): 664-70]; 동통성 방광 증후군[참조: Yoshimura N., et al., J Neurosci. 2001; 21(21): 8690-6; 간질성 방광염 통증[참조: Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4): 337-9; Boucher, M., et al., J Urol. 2000; 164(1): 203-8]; 및 전립선염 통증[참조: Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4): 347-9; Keith, I. M., et al., J Urol. 2001; 166(1): 323-8]이 있다.

전압 개폐 칼슘 채널은 막의 탈분극화에 반응하여 열림으로써 Ca이 세포의 환경으로부터 진입하도록 하는 막-스패닝(spanning) 복수-아단위 단백질이다. 초기에 칼슘 채널은 채널 개방의 시간 및 전압 의존도와 약리학적 차단에 대한 감도를 근거로 하여 분류되었다. 그 종류는 저전압 활성화(주로 T-유형) 및 고전압 활성화(L, N, P, Q 또는 R-유형)이었다. 이 분류 체계는 표 I에 요약된 바와 같은 분자 아단위 조성을 근거로 한 명칭으로 대체되었다[참조: Hockerman, G. H. et al., (1997) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37: 361-96; Striessnig, J. (1999) Cell. Physiol. Biochem. 9: 242-69]. 칼슘 채널을 구성하는 4개의 주요 아단위 유형인 α_1 , $\alpha_2\delta$, β 및 γ 가 존재한다[참조: De Waard 등, Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In Ion Channels, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum, Press, New York, 1996)]. α_1 아단위는 약리학적 특성의 주요 결정자이며 채널 공극과 전압 센서를 함유한다[참조: Hockerman, G. H. et al., (1997) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37: 361-96; Striessnig, J. (1999) Cell. Physiol. Biochem. 9: 242-69]. 표 I에 나타난 바와 같이 α_1 아단위의 동위체가 알려져 있다. $\alpha_2\delta$ 아단위는 주로 세포의 및 막이동 δ 아단위인 디설파이드 결합된 2개의 아단위 α_2 로 구성된다. $\alpha_2\delta$ 의 4개의 동위체인 $\alpha_2\delta-1$, $\alpha_2\delta-2$, $\alpha_2\delta-3$ 및 $\alpha_2\delta-4$ 가 알려져 있다. β 아단위는 α_1 아단위에 결합된 비-글리코실화 세포질 단백질이다. 4개의 동위체인 β_1 내지 β_4 가 알려져 있다. γ 아단위는 Ca_v1 및 Ca_v2 채널의 구성 요소로서 생화학적으로 분리된 막이동 단백질이다. 8개 이상의 동위체(γ_1 내지 γ_8)가 알려져 있다[참조: Kang, M. G. 및 K. P. Campbell (2003) J. Biol. Chem. 278: 21315-8]. 전압 개폐 칼슘 채널의 명칭은 표 I에 나타난 바와 같이 α_1 아단위의 내용을 근거로 한다. 각각의 Ca_v 유형이 다수의 상이한 아단위들의 조합에 상응하도록 각각의 α_1 아단위 유형은 다양한 β , $\alpha_2\delta$ 또는 γ 아단위들과 결합될 수 있다.

Ca _v 명칭	α_1 아단위	약리학적 명칭
Ca _v 1.1	α_{1S}	L형
Ca _v 1.2	α_{1C}	L형
Ca _v 1.3	α_{1D}	L형
Ca _v 1.4	α_{1F}	
Ca _v 2.1	α_{2A}	P 또는 Q형
Ca _v 2.2	α_{2B}	N형
Ca _v 2.3	α_{2E}	R형
Ca _v 3.1	α_{3G}	T형
Ca _v 3.2	α_{3H}	T형
Ca _v 3.3	α_{3I}	T형

Ca_v2 전류는 중추 및 말초 신경계 및 신경내분비 세포에서 거의 독점적으로 발견되며 시냅스이전 전압 개폐 칼슘 전류의 주된 형태를 구성한다. 시냅스이전 활동 전위는 채널 개방을 야기시키며 신경전달 물질 방출은 이어지는 칼슘 진입에 뚜렷하게 의존한다. 따라서 Ca_v2 채널은 신경전달 물질 방출의 조절에 있어 중요한 역할을 한다.

Ca_v2.1 및 Ca_v2.2는 각각 펩티드 독소 ω-코노톡신-MV II C 및 ω-코노톡신-GV I A에 대한 고친화성 결합 부위를 함유하며, 이들 펩티드는 각각의 채널 유형의 분포와 기능을 측정하는 데에 사용된다. Ca_v2.2는 후근 신경절 뉴런과 후근 후각의 I 및 II 층판의 뉴런의 시냅스이전 신경 말단에서 높게 발현된다[참조: Westenbroek, R. E. et al., (1998) J. Neurosci. 18: 6319-30; Cizkova, D et al., (2002) Exp. Brain Res. 147: 456-63]. Ca_v2.2 채널은 척수 내의 제2차 및 제3차 인터 뉴런 사이의 시냅스이전 말단에서도 발견된다. 두 신경전달 부위는 뇌에 통증 정보를 전달함에 있어 매우 중요하다.

통증은 크게 급성, 염증성 및 신경병증성의 세 가지 형태로 나눌 수 있다. 급성 통증은 조직 손상을 일으킬 수 있는 자극으로부터 유기체의 안전을 유지하는 중요한 보호적 기능을 수행한다. 심한 열적, 기계적 또는 화학적 자극은 주의하지 않을 경우, 유기체에 심한 손상을 일으킬 가능성이 있다. 급성 통증은 가해 환경으로부터 개체를 신속하게 이동시키는 역할을 한다. 급성 통증은 본래 일반적으로 일시적이며 격렬하다. 반면, 염증성 통증은 더욱 오래 지속될 수 있고 그 세기는 급이 더욱 높아진다. 염증은 조직 손상, 자가면역 반응 및 병원균 침투를 포함한 다수의 원인으로 일어날 수 있다. 염증성 통증은 섭스탄스 P, 히스타민, 산, 프로스타글란딘, 브라디키닌, CGRP, 사이토킨, ATP 및 기타의 물질을 포함한 염증 도중 방출되는 각종 물질에 의해 매개된다[참조: Julius, D. 및 A. I. Basbaum (2001) Nature 413 (6852): 203-10]. 세 번째의 통증은 신경병증성으로, 신경 손상 또는 바이러스 감염으로 인한 신경 손상을 포함하며 뉴런 단백질과 회로의 재구성을 일으켜 병리학적 "감작화" 상태를 야기하는데 이는 수 년간 지속되는 만성 통증을 유발할 수 있다. 이 형태의 통증은 적응성의 이점을 제공하지 않으며 현재의 요법으로는 치료가 특히 어렵다.

통증, 특히 신경병증성 통증 및 난치통은 해결되지 않은 커다란 의학적 난국이다. 수 백만 명의 환자가 현재의 치료법으로는 잘 억제되지 않는 심한 통증을 앓고 있다. 현재 통증 치료에 사용되는 약물로는 NSAIDS, COX-2 억제제, 오피오이드, 트리아이클릭 항우울증제 및 항경련제가 포함된다. 신경병증성 통증은 높은 투여량이 도달될 때까지는 오피오이드에 잘 반응하지 않기 때문에 치료가 특히 어렵다. 가바펜틴은 현재 신경병증성 통증의 치료제로서 가장 널리 사용되고 있으나 단 60%의 환자에서 듣고 효능이 크지 않다. 이 약물은 일반적으로 안전하지만 높은 투여량에서는 진정 작용이 문제가 된다.

신경병증성 통증의 치료를 위한 표적로서의 Ca_v2.2의 유효성은 이 채널의 선택적 펩티드 차단제인 지코노타이드(ω-코노톡신-MV II A로도 알려짐)를 사용한 연구에 의해 확인된다[참조: Bowersox, S. S. et al., (1996) J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1243-9; Jain, K. K. (2000) Exp. Opin. Invest. Drugs 9: 2403-10; Vanegas, H. and H. Schaible (2000) Pain 85: 9-18]. 사람에서 지코노타이드의 척수강내 주입은 난치통, 암 통증, 오피오이드 내성통 및 신경병증성 통증의 치료에 효과적이다. 독소는 모르핀보다 효능이 커서 사람의 통증 치료에서 85%의 성공률을 갖는다. 경구 투여되는 Ca_v2.2의 길항제는 척수강내 주입할 필요 없이 동일한 효능을 가질 것이다. Ca_v2.1 및 Ca_v2.3도 통증 경로의 뉴런 내에 있으며 이들 채널의 길항제는 통증 치료에 사용될 수 있다.

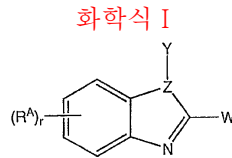
Ca_v2.1, Ca_v2.2 또는 Ca_v2.3의 길항제는 과도한 칼슘 진입을 명백히 포함한 중추 신경계의 다른 병상을 치료하는 데에도 유용할 것이다. 대뇌 허혈 및 뇌졸중은 뉴런의 탈분극화로 인한 과도한 칼슘 진입과 관련이 있다. Ca_v2.2 길항제 지코노타이드는 실험실용 동물을 사용한 국소 허혈 모델에서 경색 크기를 줄이는 데에 효과적이며, 이는 Ca_v2.2 길항제가 뇌졸중의 치료에 사용될 수 있음을 제안한다. 마찬가지로, 뉴런 내의 과도한 칼슘 유입의 감소는 간질, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 다발성 뇌경색 치매 및 다른 종류의 치매, 근위축성 측삭 경화증, 건망증, 또는 독물 또는 기타 독성 물질로 인한 신경 손상의 치료에도 유용할 수 있다.

Ca_v2.2는 교감신경계의 뉴런으로부터의 신경전달 물질 방출도 매개하며 길항제는 고혈압, 심부정맥, 협심증, 심근 경색증 및 울혈성 심부전과 같은 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다.

그러나, 상술한 바와 같이, 상기 설명된 질병에 대하여 현재 사용되는 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 불행하게도 다수의 부작용에 의해 크게 제한되고 있다. 이들 부작용은 시력 불선명, 현기증, 구토 및 진정 작용과 같은 각종 CNS 교란은 물론 생명을 위협하는 보다 잠재적인 심부정맥 및 심부전증을 포함한다. 따라서, 바람직하게는 효능은 더욱 크면서 부작용은 적은 추가의 Na 채널 길항제 및 Ca 채널 길항제의 개발이 요구되고 있다.

발명의 요약

본 발명에 이르러, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물이 전압 개폐 나트륨 채널 억제제로서 유용하다는 사실이 밝혀졌다. 이들 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 유도체이다.



상기식에서,

R^A , Z, Y, r 및 W는 하기 정의된다.

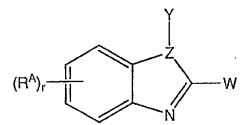
이들 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물은 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 예를 들어 대퇴골 암 통증; 비-악성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병증성 요통; 신경병증성 요통; 근막통 증후군; 섬유근통; 측두하악 관절통; 복통을 포함한 만성 내장통; 취장 통증; IBS 통증; 만성 두통; 편두통; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통; 대상포진후를 포함한 만성 신경병증성 통증; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리 투쓰 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경초증; 이소성 근위 및 원위 흥분 발사; 신경근병증; 화학요법으로 유도된 신경병증성 통증; 방사선 치료 유도된 신경병증성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상통; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치통; 급성 통증, 수술후 급성 통증; 급성 근육골격 통증; 관절통; 기계적 요통; 목 통증; 건염; 손상/운동 통증; 복통을 포함한 급성 내장통; 신우염증; 맹장염; 담낭염; 장관 폐색; 탈장 등; 심장 통증을 포함한 흉통; 골반 통증, 신상통, 산통을 포함한 급성 분만통; 제왕절개 수술 통증; 급성 염증성, 화상 및 외상 통증; 자궁 내막증을 포함한 급성 간헐 통증; 급성 대상포진 통증; 겸형 적혈구 빈혈증; 급성 취장염; 갑작스런 통증; 부비강염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증; 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 비만증; 정맥염 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 이동 발가락; 하골룬트 증후군; 지단홍통증; 파브리병 통증; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환; 과활동성 방광; 동통성 방광 증후군; 간질성 방광염(IC); 또는 전립선염, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금을 포함(이로 제한되는 것은 아님)하는 각종 질병, 질환 또는 상태를 치료 또는 완화시키는 데에 유용하다.

발명의 상세한 설명

1. 본 발명의 화합물의 일반적 기재

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

화학식 I

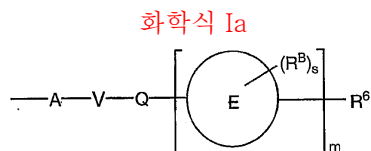


상기식에서,

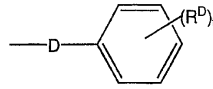
r은 0 내지 4이고,

Z는 O, N 또는 CH이고,

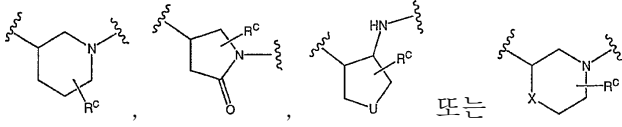
Y 및 W는 수소, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물로부터 독립적으로 선택되며,

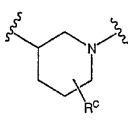
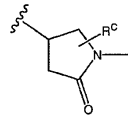
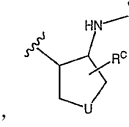
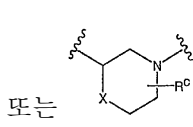


화학식 Ib



상기 화학식 Ia에 있어서,



A는 -T-NH-, , ,  또는  이고, 여기서, T는 결합 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족쇄이며, 이때 T의 메틸렌 단위는 C₃₋₈ 사이클로지방족 그룹으로 임의로 대체되며; U는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고; X는 N-C₁₋₄알킬, NH, O, S, S(O) 또는 SO₂이며; 각각의 R^C는 독립적으로 M-R^X[여기서, M은 결합이거나 C₁₋₆알킬리덴쇄이고, 이때 M의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 C(O), CO₂, C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR, NRNRC(O), NRC(O), NRCO₂, NRC(O)NR, S(O), SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR로 임의로 대체되며, R^X는 R', 할로젠, NO₂ 또는 CN이고, 이때 각각의 R'는 수소, 또는 C₁₋₈ 지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10 환 원자의 헤테로아릴 환 또는 3 내지 10 환 원자의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R 및 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 또는 2개의 각각의 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 5 내지 8 원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환을 형성한다]이고,

V는 결합, -C(O)- 또는 -S(O)₂-이고;

Q는 결합 또는 C₁₋₄ 알킬리덴쇄이고, 이때, Q의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-로 임의로 대체되고,

m은 0 또는 1이고,

환 E는 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고,

s는 0 내지 8이며,

상기 화학식 Ib에 있어서,

D는 C₁₋₆알킬- 또는 결합이고,

t는 0 내지 5이고,

상기 화학식 I, Ia 및 Ib에 있어서,

각각의 R은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R^A, R^B 및 R^D는 R¹, R², R³, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택되고,

이때, R¹은 옥소, R⁶ 또는 (C₁₋₄지방족)_n-J[여기서, n은 0 또는 1이고, J는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ 또는 OR⁶이거나, 인접한 환 원자 상의 2개의 R¹은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다]이고,

R²는 비치환되거나 R¹, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때 R³은 비치환되거나 R¹, R², R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁴는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ 또는 N(OR⁵)R⁶이고,

R⁵는 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁵는 비치환되거나 3개 이하의 R¹ 치환체로 치환되고,

R⁶은 비치환되거나 R⁷로 치환된 R이고,

R⁷은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁷은 비치환되거나 R, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시 또는 (CH₂)_n-G[여기서, G는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-지방족, S(O)-지방족, SO₂-지방족, NH₂, N-지방족, N(지방족)₂, N(지방족)R⁸, COOH, C(O)O(-지방족) 또는 O-지방족으로부터 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁸은 아미노 보호 그룹이고,

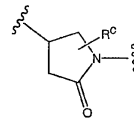
단, Y 및 W 중 하나는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이고, 다른 하나는 수소이다.

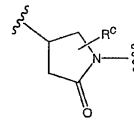
특정 기타 양태에서, 상기 및 본원에 일반적으로 기재된 화학식 I의 화합물에 있어서,

a) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 C₁알킬-O-이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 단독으로 또는 조합해서 수소, -Cl, -Br, C₁₋₄알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;

- b) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 단독으로 또는 조합해서 수소, -Cl, -Br, C₁₋₄알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;
- c) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₃알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 4-아미노 또는 4-메톡시카보닐이 아니고;
- d) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₃알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 -2(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신)이 아니고;
- e) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₃알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -C₁알킬-O인 경우, 환 E는 -6(4-디메틸-2H-크로텐-2-온)이 아니고;
- f) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -C₂알킬-O인 경우, 환 E는 비치환된 페닐이 아니고;
- g) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, B가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 티에닐이 아니고;
- h) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -C₁알킬-O이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 4 위치에서 페닐이 아니고;
- i) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -C₂알킬-O인 경우, 환 E는 2-이소인돌린-1,3-디온이 아니고;
- j) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -C₂알킬-O이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 4 위치에서 페닐이 아니고;
- k) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -C₂알킬-NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 아다만틸이 아니다.

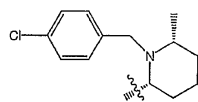
또다른 양태에 따라서, 본 발명은,

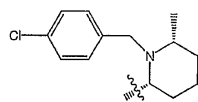


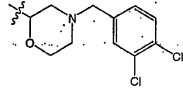
(a) Z가 N이고, Y가 수소이며, W가 화학식 Ia의 화합물이고, A가  이며, V 및 Q가 각각 결합인 경우,

- (i) r이 1이고 R^A가 벤즈이미다졸 환의 C-5 또는 C-6 위치에서 메틸인 경우, E는 비치환된 페닐; 오르토 위치에서 메틸, OMe 또는 OEt로 치환된 페닐; 또는 파라 위치에서 OMe 또는 메틸로 치환된 페닐이 아니고;
- (ii) r이 0인 경우, E는 비치환된 페닐; 비치환된 나프틸; 파라 위치에서 OEt, Br, OH 또는 OMe로 치환된 페닐; 메타 위치에서 클로로로 치환된 페닐; 또는 오르토 위치에서 메틸로 치환된 페닐이 아니고;

(b) Z가 N이고, Y가 수소이며, W가 화학식 Ia의 화합물이고, Q가 -NHCH₂-이며, r이 0이고, V가 C(O)인 경우,



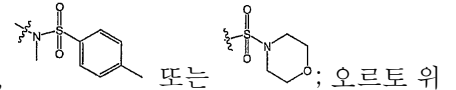
(i) A가 -CH₂CH₂NH-인 경우, E는  가 아니고,



(ii) A가 $-CH_2NH-$ 인 경우, E는 이 아니며;

(c) Z가 C이고, W가 수소이며, Y가 화학식 Ia의 화합물이고, r이 0이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 C(O)이며, Q가 $-CH_2O-$ 이고, E가 페닐인 경우,

(i) s는 0이 아니고;



(ii) s가 1인 경우, R^B 는 파라 위치에서 비치환된 페닐, 클로로, OMe, 메틸, 브로모, 치에서 시아노 또는 OMe; 또는 메타 위치에서 메틸이 아니고,

(iii) s가 2인 경우, R^B 가 오르토/파라 위치에서 디클로로가 아니고,

(iv) s가 3인 경우, R^B 가 2,3,4-트리메틸옥시 또는 2,4,5-트리클로로가 아닌, 상기 일반적으로 정의된 화학식 Ia의 화합물을 제공한다.

특정 기타 양태에서, 상기 및 본원에 일반적으로 기재된 화학식 I의 화합물에 있어서,

a) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 $-CH_2O-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 단독으로 또는 조합해서 $-Cl$, $-Br$, C_{1-4} 알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;

b) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 단독으로 또는 조합해서 $-Cl$, $-Br$, C_{1-4} 알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;

c) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 4-아미노 또는 4-메톡시카보닐이 아니고;

d) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신)이 아니고;

e) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 $-CH_2O-$ 인 경우, 환 E는 6-(4-디메틸-2H-크로멘-2-온)이 아니고;

f) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 $-CH_2CH_2O-$ 인 경우, 환 E는 비치환된 페닐이 아니고;

g) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 티에닐이 아니고;

h) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 $-CH_2O-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 4 위치에서 페닐이 아니고;

i) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-CH_2CH_2NH-$ 이고, V가 $-C(O)-$ 이며, Q가 $-CH_2CH_2-$ 인 경우, 환 E는 2-이소인돌린-1,3-디온이 아니고;

j) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 4 위치에서 페닐이 아니고;

k) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 아다만틸이 아니고,

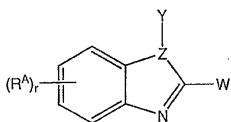
l) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 단독 또는 조합으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, C_{1-4} 알킬, 메톡시, 비치환된 페닐, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 페닐 또는 니트로가 아니고,

m) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 오르토 위치에서 $-\text{Cl}$ 이 아니고,

n) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{SO}_2-$ 이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 클로로가 아니다.

본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 예를 들어 대퇴골 암 통증; 비-악성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병증성 요통; 신경병증성 요통; 근막통 증후군; 섬유근통; 측두하악 관절통; 복통을 포함한 만성 내장통; 췌장 통증; IBS 통증; 만성 두통; 편두통; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통; 대상포진후를 포함한 만성 신경병증성 통증; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리 투쓰 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경초증; 이소성 근위 및 원위 흥분 발사; 신경근병증; 화학요법으로 유도된 신경병증성 통증; 방사선 치료 유도된 신경병증성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상통; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치통; 급성 통증, 수술후 급성 통증; 급성 근육골격 통증; 관절통; 기계적 요통; 목 통증; 긴염; 손상/운동 통증; 복통을 포함한 급성 내장통; 신우염증; 맹장염; 담낭염; 장관 폐색; 탈장 등; 심장 통증을 포함한 흉통; 골반 통증, 신상통, 산통을 포함한 급성 분만통; 제왕절개 수술 통증; 급성 염증성, 화상 및 외상 통증; 자궁 내막증을 포함한 급성 간헐 통증; 급성 대상포진 통증; 겸형 적혈구 빈혈증; 급성 췌장염; 갑작스런 통증; 부비강염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증; 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 비만증; 정맥염 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 이동 발가락; 하굴룬트 증후군; 지단홍통증; 파브리병 통증; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환; 과활동성 방광; 동통성 방광 증후군; 간질성 방광염(IC); 또는 전립선염; 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경 퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금으로부터 선택된 질병, 질환 또는 상태를 치료하거나 중증도를 완화시킬 필요가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 상기 질병, 질환 또는 상태를 치료하거나, 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다.

화학식 I



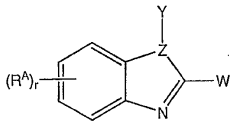
상기식에서,

R^A , Z, Y, r 및 W는 상기 정의된 바와 같고, 본원에 기재된 부류 및 아부류내에 있다.

본 양태의 바람직한 측면에서, 질병, 질환 또는 상태는 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증이다.

본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 투여함을 포함하여, 전압 개폐 나트륨 채널의 활성화와 관련된 질병, 질환 또는 상태를 치료하거나, 중증도를 완화시키는 방법을 제공한다.

화학식 I



상기식에서,

R^A , Z, Y, r 및 W는 상기 정의된 바와 같고, 본원에 기재된 부류 및 아부류내에 있다.

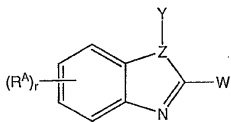
본 발명의 바람직한 측면에서, 질병, 질환 또는 상태는 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 또는 실금이다.

본 양태의 특히 바람직한 측면에서, 질병, 질환 또는 상태는 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증이다.

본 양태의 또다른 바람직한 측면에서, 방법은 추가의 치료제를 포함한다.

본 발명의 또다른 양태는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 (a) 환자에게 투여하거나, (b) 생물학적 샘플에 접촉시킴을 포함하는, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

화학식 I



상기식에서,

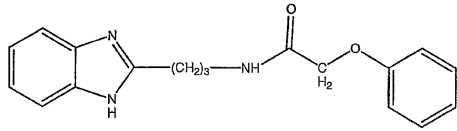
R^A , Z, Y, r 및 W는 상기 정의된 바와 같고, 본원에 기재된 부류 및 아부류내에 있다.

2. 화합물 및 정의:

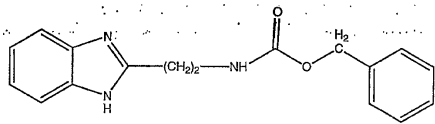
본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 기재된 화합물을 포함하고, 추가로 본원에 기재된 부류, 아부류 및 종류로 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 다음의 정의가 적용된다. 본 발명을 위해서, 화학 원소들은 원소 주기율 표에 따라 확인한다(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 제75판). 또한, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 제5판, 출판: Smith, M. B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며 이를 본 명세서에 참조로서 기재한다.

본 발명은, R^A , R^B , R^C 및 R^D 와 같은 1가인 치환체 또는 A, B 및 D와 같은 2가인 치환체를 갖는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 당해 기술분야 숙련가는, 비대칭 2가 치환체 그룹, 예를 들어 $-C_{1-6}$ 알킬-NH- 및 $-C_{1-4}$ 알킬-O-에 있어서, 모 구조에 상대적인 2개의 배위가 가능함을 이해할 것이다. 본 명세서내 사용된 바와 같이, 2가 치환체의 배위는 본 명세서에 교시된 바와 같이 화학식 I에 상대적인 좌/우 배위로 제시된다. 또한, 당해 기술분야 숙련가는, 본 배위 규정이 대칭 2가 치환체, 예를 들어 $-C(O)-$ 또는 $-C_{1-6}$ 알킬-와는 관련없음을 이해할 것이다.

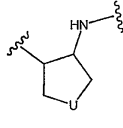
예를 들어, 화학식 I의 화합물에 있어서, Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물로서 존재하며, R^A 가 수소이고, V가 $-C(O)-$ 이며, 환 E가 페닐이고, R^B 가 수소이며, A 및 Q가 2가 치환체(A가 $-C_3$ 알킬-NH-이고 Q가 $-C_1$ 알킬-O-이다)인 경우, 다음 기재된 화합물이다.

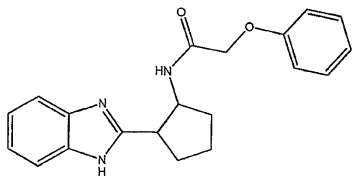


예를 들어, 화학식 I의 화합물에 있어서, Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물로서 존재하며, R^A 가 수소이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, 환 E가 페닐이고, R^B 가 수소이며, A 및 Q가 2가 치환체(A가 $-\text{C}_2$ 알킬-NH-이고 Q가 $-\text{O}-\text{C}_1$ 알킬-이다)인 경우, 다음 기재된 화합물이다.



예를 들어, 화학식 I의 화합물에 있어서, Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물로서 존재하며, U가 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^A 가 수소이

며, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, 환 E가 페닐이며, R^B 가 수소이고, A 및 Q가 2가 치환체(A가  이고 Q가 $-\text{C}_1$ 알킬-O-이다)인 경우, 다음 기재된 화합물이다.



본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 예시되거나 본 발명의 특정한 부류, 아류 및 종류로 예시된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"이란 "치환된 또는 비치환된"으로 환언될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, "치환된" 또는 "임의로 치환된"이란 주어진 구조 내에서 수소 라디칼이 특정한 치환체의 라디칼로 대체됨을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한 임의로 치환된 그룹은 그의 각각의 치환 위치에서 1개의 치환체를 가질 수 있고, 주어진 구조 내에서 1개 이상의 위치가 특정 그룹으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환 가능한 경우에는 모든 위치에서 치환체가 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서 치환체의 조합은 안정하거나 화학적으로 적합한 화합물을 생성하도록 함이 바람직하다. 본 명세서에서 "안정하다"함은 화합물이 본 명세서에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 이들의 생성, 검출 및 바람직하게는 회수, 정제 및 사용을 위한 조건 하에서 실질적으로 변하지 않음을 뜻한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은 수분 또는 기타의 화학적 반응 조건의 부재하에 40°C 이하의 온도에서 1주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.

본원에 사용된 용어 "지방족", "지방족 그룹" 또는 "알킬"이란 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비측쇄) 또는 측쇄의 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇠, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족은 아니며(또한 본원에서 "카보사이클", "사이클로지방족" 또는 "사이클로알킬"로서 언급됨), 분자의 나머지와 단일 결합점을 갖는 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소를 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소원자, 즉, C_{1-20} 알킬을 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소원자, 즉, C_{1-10} 알킬을 함유한다. 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소원자, 즉, C_{1-8} 알킬을 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소원자, 즉, C_{1-6} 알킬을 함유하고, 다른 양태에서 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소원자, 즉, C_{1-4} 알킬을 함유한다. 몇몇 양태에서, "사이클로지방족" (또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족은 아니며, 분자의 나머지와 단일 결합점을 갖는 모노사이클릭 C_3-C_8 탄화수소 또는 바이사이클릭 C_8-C_{12} 탄화수소를 나타내고, 이때, 상기 바이사이클릭 환 시

스텝내 임의의 개별적 환은 3 내지 7원이다. 적합한 지방족 그룹은 직쇄 또는 측쇄의 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 그룹 및 이의 하이브리드, 예를 들어 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니다.

본원에 사용된 용어 "헤테로지방족", "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 환 원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비-방향족, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클로지방족" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14 환 원을 갖고, 이중 하나 이상의 환 원이 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 시스템 내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 함유한다.

용어 "헤테로원자"란 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소를 의미한다[질소, 황, 인 또는 규소의 산화 형태, 염기성 질소의 4급화 형태, 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서), NH(피롤리디닐에서) 또는 NR⁺(N-치환된 피롤리디닐에서)를 포함한다].

본원에서 사용된 용어 "불포화"란 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

본원에서 사용된 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 탄소 주쇄에 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미하고, 예를 들어 C₁₋₄알콕시는 알콕시 그룹, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 나타내고, 프로폭시 및 부톡시에 있어서, 직쇄 및 측쇄 구조인 i-프로폭시 및 n-프로폭시 및 n-부톡시, i-부톡시 및 2급-부톡시가 포함된다.

용어 "할로알킬", "할로알케닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

용어 "아릴"은 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"과 같은 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 시스템내의 적어도 1개의 환은 방향족이고 시스템내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 용어 "아릴"은 "아릴 환"로 환언될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 하기 정의된 헤테로아릴 환 시스템을 나타낸다.

용어 "헤테로아릴"은 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"와 같이 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 시스템내의 적어도 1개의 환은 방향족이며 시스템내의 적어도 1개의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 시스템내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 "헤테로아릴 환" 또는 "헤테로방향족"으로 환언될 수 있다.

아릴(아르알킬, 아르알콕시 및 아릴옥시알킬 등 포함) 또는 헤테로아릴(헤테로아르알킬 및 헤테로아릴알콕시 등 포함)은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의 불포화 탄소 원자 상의 적합한 치환체는 할로젠; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-메틸렌-디옥시; 1,2-에틸렌디옥시; 비치환되거나 R°로 치환된 페닐(Ph); 비치환되거나 R°로 치환된 O(Ph); 비치환되거나 R°로 치환된 -(CH₂)₁₋₂(Ph); 비치환되거나 R°로 치환된 -CH=CH(Ph); -NO₂; -CN; -N(R°)₂; -NR°C(O)R°; -NR°C(O)N(R°)₂; -NR°CO₂NR°; -NR°NR°C(O)R°; -NR°NR°C(O)(R°)₂; -NR°NR°CO₂NR°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -CO₂R°; -C(O)R°; -C(O)N(R°)₂; -OC(O)N(R°)₂; -S(O)₂R°; -SO₂N(R°)₂; -S(O)R°; -NR°SO₂N(R°)₂; -NR°SO₂R°; -C(=S)N(R°)₂; -C(=NH)-N(R°)₂ 또는 -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R°로부터 선택되며, 이때, 각각의 R°는 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족, 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환, 페닐 -O(Ph) 또는 -CH₂(Ph)로부터 선택되거나, 상기 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 2개의 독립적인 R°는 각각의 R° 그룹이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 3 내지 8원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환이다. R°의 지방족 그룹 상의 임의 치환체는 NH₂, NH(C₁₋₄지방족), N(C₁₋₄지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄지방족, OH, O(C₁₋₄지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄지방족), O(할로C₁₋₄지방족) 또는 할로C₁₋₄지방족으로부터 선택되고, 이때, 각각의 상기 R°의 C₁₋₄지방족 그룹은 비치환된다.

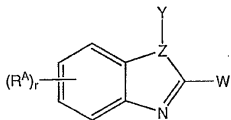
지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 또는 헤테로지방족 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환의 포화 탄소 상의 적합한 치환체는 아릴 또는 헤테로아릴 그룹의

불포화 탄소에 있어서 상기 나열된 것으로부터 선택되며, 추가로 =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂ (알킬), =NNHSO₂(알킬) 또는 =NR*을 포함하고, 각각의 R*은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆지방족으로부터 독립적으로 선택된다. R*의 지방족 그룹 상의 임의 치환체는 NH₂, NH(C₁₋₄지방족), N(C₁₋₄지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄지방족, OH, O(C₁₋₄지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄지방족), O(할로 C₁₋₄지방족) 또는 할로(C₁₋₄지방족)으로부터 선택되고, 이때 각각의 상기 R*의 C₁₋₄지방족 그룹은 비치환된다.

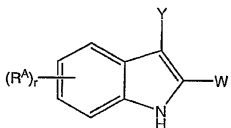
비-방향족 헤테로사이클릭 환의 질소 상의 임의 치환체는 -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂ 또는 -NR⁺SO₂R⁺로부터 선택되고, 이때, R⁺는 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆지방족, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 -O(Ph), 임의로 치환된 -CH₂(Ph), 임의로 치환된 -(CH₂)₁₋₂(Ph); 임의로 치환된 -CH=CH(Ph); 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6원의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이거나, 상기 정의에도 불구하고, 동일한 치환체 또는 상이한 치환체 상의 각각의 2개의 독립적인 R⁺는 각각의 R⁺ 그룹이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 3 내지 8원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환을 형성한다. R⁺의 페닐 환 또는 지방족 그룹 상의 임의 치환체는 NH₂, NH(C₁₋₄지방족), N(C₁₋₄지방족)₂, 할로젠, C₁₋₄지방족, OH, O(C₁₋₄지방족), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(C₁₋₄지방족), O(할로C₁₋₄지방족) 또는 할로(C₁₋₄지방족)으로부터 선택되고, 이때 상기 R⁺의 각각의 C₁₋₄지방족은 비치환된다.

용어 "C₁₋₂₀알킬리덴쇄"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 갖고, 나머지 분자에 2개의 결합점을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 20개 이하의 탄소쇄를 의미한다.

달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 기재된 구조는 그 구조의 모든 이성체 형태(예: 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하학적(또는 입체적) 형태), 예를 들면 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 입체 이성체도 포함하는 의미이다. 따라서, 단일 입체화학적 이성체는 물론 본 발명의 화합물의 에난티오머, 부분입체이성체 및 기하학적(또는 입체적) 혼합물도 본 발명의 범위에 속한다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 토후도머 형태의 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위내이다. 예를 들어, Z가 N 또는 O인 화학식 I의 화합물에 있어서, 당해 기술분야 숙련가는, 적합한 토후도머가 하기와 같이 제시됨을 이해할 것이다.



화학식 I의 Z 그룹이 CH인 경우, 당해 기술분야 숙련가는 적합한 토후도머가 하기와 같이 제시됨을 이해할 것이다.



추가로, 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 나타낸 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함하는 의미이다. 예를 들면, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소가 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부 탄소로 대체된 것만 제외하고 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위내이다. 이러한 화합물은 예를 들면, 생물학적 분석에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.

3. 예시적 화합물의 기재

특정 양태에서, 본 발명은 V가 -S(O)₂-인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

다른 양태에서, 본 발명은 V가 -C(O)-인 화학식 I의 화합물을 제공한다.

다른 양태에서, T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이고, 이때, T의 메틸렌 단위는 C₃₋₆ 사이클로지방족 그룹으로 임의로 대체된다.

또한, 환 E가 페닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 나프틸인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 피리디닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 티에닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 푸라닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 퀴놀리닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 벤조푸라닐인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 3,4-디하이드로-2H-크로멘인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

또한, 환 E가 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

한 양태에 따라서, 본 발명은, 환 E가 상기 정의된 바람직한 그룹이고, 그 그룹이 본원에 기재된 부류 및 아부류로 제시된 화학식 I의 나머지 변수의 조합인, 화학식 I의 화합물을 제공한다.

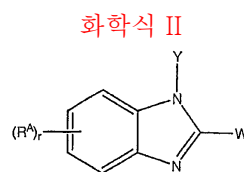
특정 양태에서, 화학식 I의 각각의 R^A는 존재하는 경우 독립적으로 R⁶, OR⁶, CN 또는 할로이다. 다른 양태에서, 화학식 I의 각각의 R^B는 존재하는 경우 독립적으로 OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, 할로, R⁶, C(O)R⁶ 또는 NO₂이다.

다른 양태에서, 화학식 I의 A 잔기는 존재하는 경우 -T-NR⁶-이고, 이때, T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄의 지방족 쇠이다. 이러한 A 잔기는 -CH₂CH₂N(CH₃)-, CH₂CH₂NH-, -CH₂NH- 및 -CH₂CH(CH₃)NH-를 포함한다.

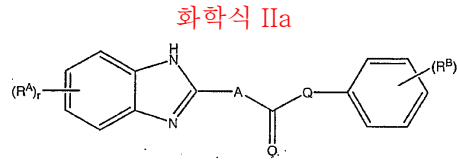
특정 양태에서, 본 발명은, A가 -T-NH-이고, 이때 T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이며, T의 메틸렌 단위는 C₃₋₆ 사이클로지방족 그룹으로 대체되는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 이러한 사이클로지방족 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸 그룹을 포함한다.

다른 양태에서, 화학식 I의 Q 잔기는 C₁₋₄ 알킬리텐 쇠이고, 이때, Q의 하나의 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-로 대체된다. 이러한 화학식 I의 Q 잔기는 -CH₂CH₂O-, CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- 및 -CH₂S-를 포함한다.

상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물에 있어서, Z는 O, N 또는 C이다. 따라서, 특정 양태에서, Z가 N인 경우, 상응하는 화합물은 다음의 화학식 II의 구조를 갖는다.



화학식 II의 특정 양태에서, 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에서 제시된 바와 같이, Y는 수소이고, 환 E는 페닐이며, W는 화학식 Ia의 화합물이며, 이때 V는 -C(O)-이다.



상기식에서,

R^A , r, A, Q, R^B 및 s는 상기 및 본원에 정의된 바와 같다.

Q가 결합 또는 C_{1-4} 알킬리덴쇄이고, 이때, Q의 하나의 메틸렌 단위가 -O-, -NH- 또는 -S-로 대체되는 화학식 IIa의 화합물이 바람직하다. 이러한 화학식 IIa의 Q 잔기는 - CH_2CH_2O -, - CH_2O -, - OCH_2 -, - OCH_2CH_2 -, - $CH(CH_3)O$ -, - $NHCH_2$ -, - $C(CH_3)_2O$ - 및 - CH_2S -를 포함한다.

Q가 - CH_2O -인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, Q가 - OCH_2 -인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, Q가 - $NHCH_2$ -인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, A가 - C_{1-6} 알킬-NH-인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

A가 - CH_2CH_2NH -인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, A가 - CH_2NH -인 화학식 IIa의 화합물이 특히 바람직하다.

특정 양태에서, 본 발명은, A가 - CH_2CH_2NH -이고, Q가 - CH_2O -이며, 각각의 R^B 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, -CHO- 또는 할로젠인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 A가 - CH_2CH_2NH -이고, Q가 CH_2O -이며, 각각의 R^B 가 독립적으로 메틸, -CHO-, 플루오로 또는 클로로인 화학식 IIb의 화합물을 제공한다.

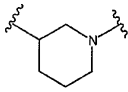
다른 양태에서, 본 발명은, A가 - CH_2CH_2NH -이고, Q가 -CH=CH-, - CH_2O 또는 - $NHCH_2$ 이며, 각각의 R^B 는 독립적으로 CN, C_{1-6} 지방족, - $N(R^6)_2$ 또는 할로젠인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 이러한 R^B 그룹은 메틸, 에틸, 부틸, 이소프로필, 클로로, 플루오로, 브로모, $N(Me)_2$, CF_3 및 - CH_2 페닐을 포함한다. 또다른 양태에 따라서, 본 발명은, 벤조 환이 C-4- 및 C-5 위치 하나 또는 둘다에서 3급-부틸, 플루오로 또는 메틸로 치환된 화학식 IIa이 화합물을 제공한다.

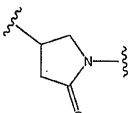
또다른 양태에 따라서, 본 발명은, A가 - CH_2CH_2NH - 또는 - $CH(CH_3)NH$ -이고, Q가 - CH_2O -이며, 각각의 R^B 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, - $N(R^6)_2$, - $C(O)R^6$ 또는 할로젠인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 이러한 R^B 그룹은 메틸, 클로로, 브로모, 에틸, $N(Me)_2$, - $C\equiv CH$ 및 $C(O)CH_3$ 을 포함한다.

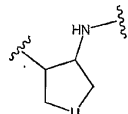
또한, 본 발명의 또다른 양태는, A가 - CH_2CH_2NH -이고, Q가 - CH_2O -, - $NHCH_2$ - 또는 - $CH(CH_3)O$ -이며, 각각의 R^B 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, - OR^6 또는 할로젠인 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다. 이러한 R^B 그룹은 메틸, 에틸, -OMe, 클로로, 브로모 및 플루오로를 포함한다.

또한, 또다른 양태에 따라서, 본 발명은, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 또는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, $-\text{OR}^6$ 또는 할로겐인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 이러한 R^{B} 그룹은 메틸, 에틸, $-\text{OMe}$, 클로로, 브로모 및 플루오로를 포함한다. 또다른 양태에 따라서, 본 발명은, r이 2이고, 각각의 R^{A} 가 플루오로이며, C-4- 및 C-5 위치에 존재하는 화학식 IIa의 화합물을 제공한다.

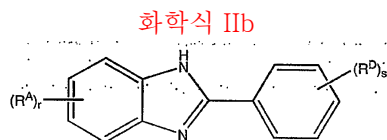
특정 양태에서, 본 발명은, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족 또는 할로겐인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 메틸, 이소프로필, 플루오로, 브로모 또는 클로로인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 또한, 다른 양태에서, 본 발명은, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 메틸, 플루오로 또는 클로로인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다. 또한, 다른 양태에서, 본 발명은, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 메틸, 브로모 또는 클로로인 화학식 IIa의 화합물을 제공한다.

또한, A가  인 화학식 IIa의 화합물이 바람직하다.

또한, A가  인 화학식 IIa의 화합물이 바람직하다.

또한, A가  이고, 이때, U가 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 화학식 IIa의 화합물이 바람직하다.

화학식 II의 특정 양태에서, 화학식 IIb의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 하기 제시된 바와 같이 Y는 수소이고, 환 E는 페닐이며, W는 화학식 Ib의 화합물이고, D는 결합이다.



상기식에서,

R^{A} , r, R^{D} 및 s는 상기 및 본원에 정의된 바와 같다.

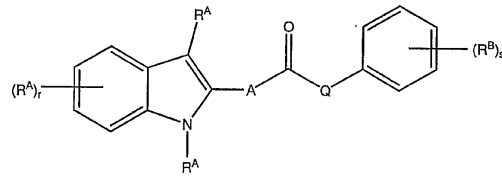
바람직하게는, R^{A} 가 R^6 또는 할로인 화학식 IIb의 화합물이다. 특정 양태에서, R^{A} 는 메틸, 클로로 또는 브로모이다.

특히 바람직하게는, R^{A} 가 메틸인 화학식 IIb의 화합물이다.

또한, R^{D} 가 할로, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 이거나, 2개의 R^{D} 가 함께 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 그룹을 형성하는 화학식 IIb의 화합물이 바람직하다. 특정 양태에서, R^{D} 는 $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{Et})_2$, $-\text{OMe}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, 플루오로 또는 클로로이다.

또다른 양태에 따라서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 III



상기식에서,

A, Q, R^A, r, R^B 및 s는 상기 및 본원에 정의된 바와 같다.

특정 양태에서, 화학식 III의 각각의 R^A는 존재하는 경우 독립적으로 R⁶, OR⁶, CN 또는 할로이다. 다른 양태에서, 화학식 III의 각각의 R^B는 존재하는 경우 독립적으로 OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, 할로, R⁶, C(O)R⁶ 또는 NO₂이다.

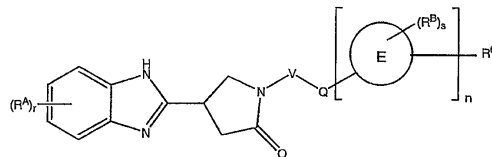
다른 양태에서, 화학식 III의 Q 잔기는 C₁₋₄알킬리덴 쇠이고, 이때, Q의 하나의 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-로 대체된다. 이러한 화학식 III의 Q 잔기는 -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- 및 -CH₂S-를 포함한다.

다른 양태에서, 화학식 III의 A 잔기는 존재하는 경우 -T-NR⁶-이고, 이때, T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이다. 이러한 A 잔기는 -CH₂CH₂N(CH₃)-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂NH- 및 -CH₂CH(CH₃)NH-를 포함한다.

특정 양태에서, 본 발명은, A가 -T-NH-이고, 이때, T가 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이며, T의 메틸렌 단위는 C₃₋₆ 사이클로지방족 그룹으로 대체되는 화학식 III의 화합물을 제공한다. 이러한 사이클로지방족 그룹은 사이클로부틸, 사이클루펜틸 및 사이클로헥실 그룹을 포함한다.

또다른 양태에 따라서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

화학식 IV



상기식에서,

V, Q, R^A, r, R^B, n 및 s는 상기 및 본원에 정의된 바와 같다.

특정 양태에서, 화학식 IV의 각각의 R^A는 존재하는 경우 독립적으로 R⁶, OR⁶, CN 또는 할로이다. 다른 양태에서, 화학식 IV의 각각의 R^B는 존재하는 경우 독립적으로 OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, 할로, R⁶, C(O)R⁶ 또는 NO₂이다.

다른 양태에서, 화학식 IV의 환 E 그룹은 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환이다. 이러한 화학식 IV의 환 E 그룹은 피리딜, 티에닐, 푸릴 및 피라졸릴을 포함한다.

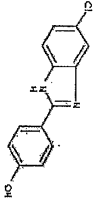
또한, 다른 양태에서, 화학식 IV의 환 E 그룹은 8 내지 10원의 바이사이클릭 아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로아릴 환이다. 이러한 화학식 IV의 환 E 그룹은 나프틸, 퀴놀리닐, 3,4-디하이드로-2H-크로멘 및 2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신을 포함한다.

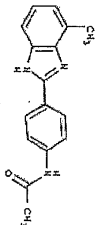
다른 양태에서, 화학식 IV의 Q 잔기는 C₁₋₄알킬리덴쇄이고, 이때 Q의 하나의 메틸렌 단위는 -O-, -NH- 또는 -S-이다. 이러한 화학식 IV의 Q 잔기는 -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- 및 -CH₂S-를 포함한다.

본 발명의 또다른 양태에 따라서, V 및 Q 중 하나는 결합이다. 또한 본 발명의 또다른 양태에 따라서, V 및 Q 둘다 결합이다.

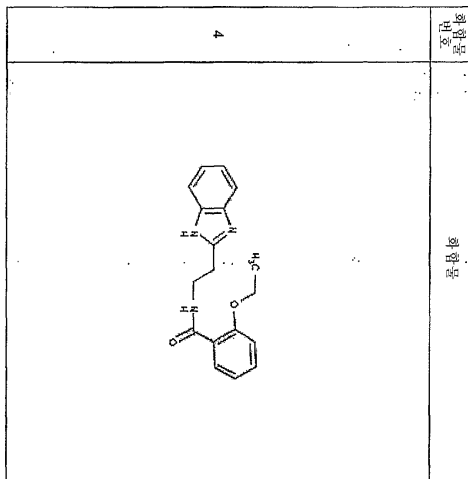
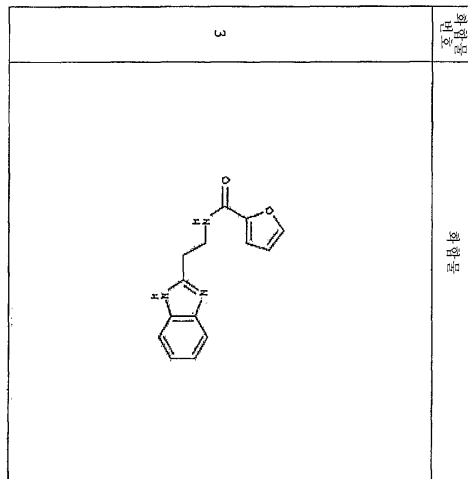
화학식 I의 대표적인 화합물은 하기 표 2에 제시되어 있다.

[표 2a]

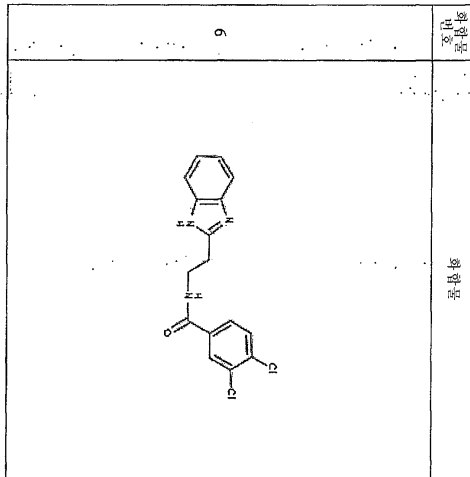
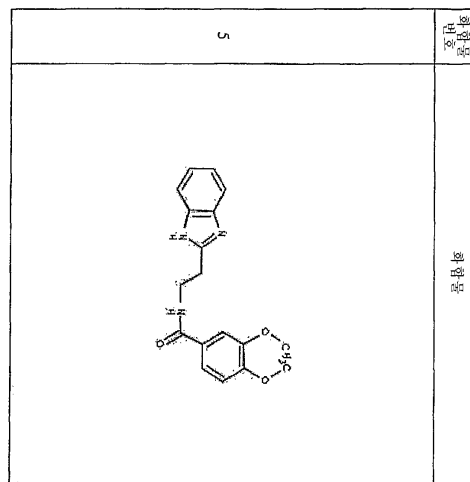
화학식 번호	화학식 I의 대표 화합물
1	

화학식 번호	화학식 I의 대표 화합물
2	

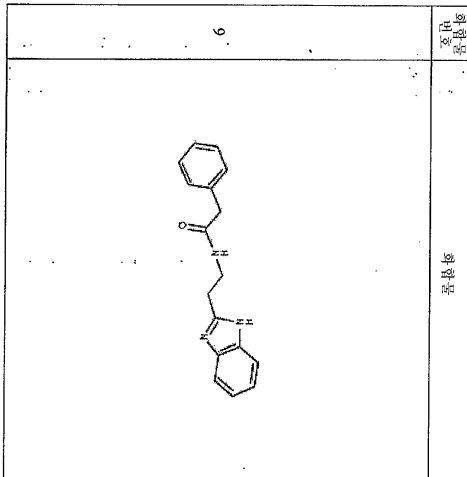
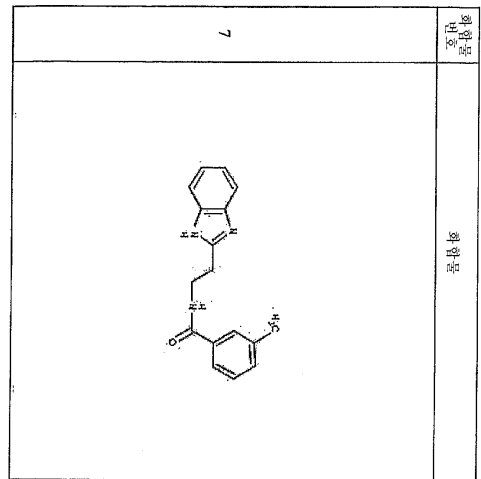
[표 2b]



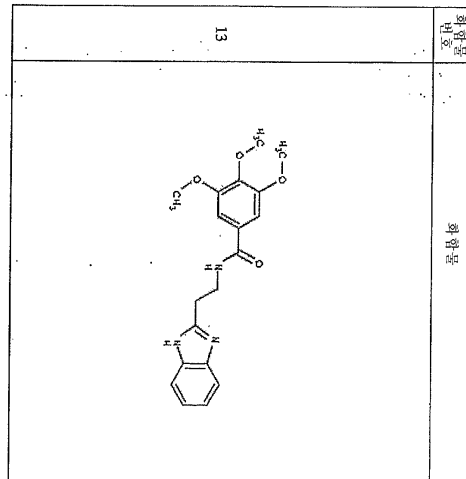
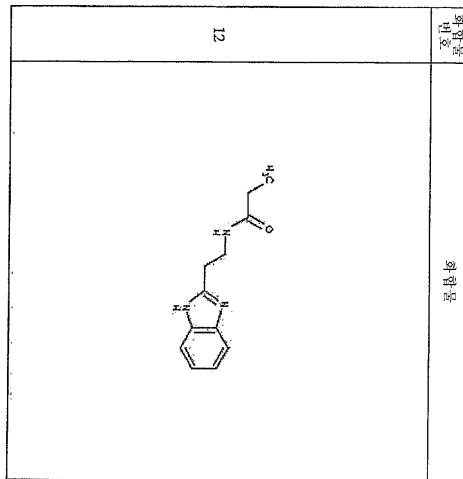
[표 2c]



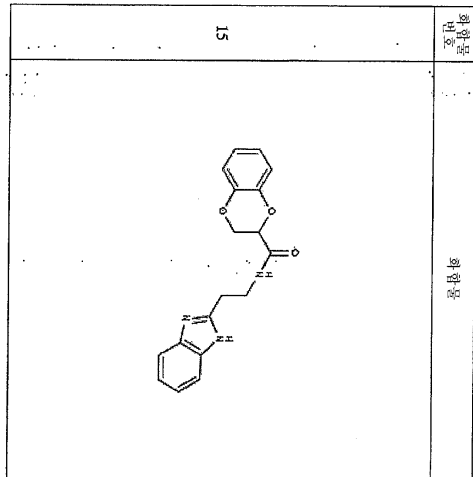
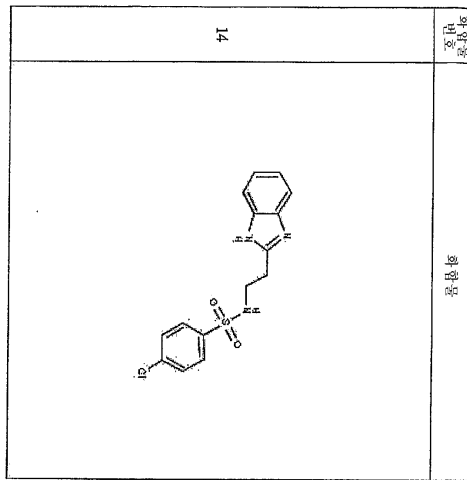
[표 2d]



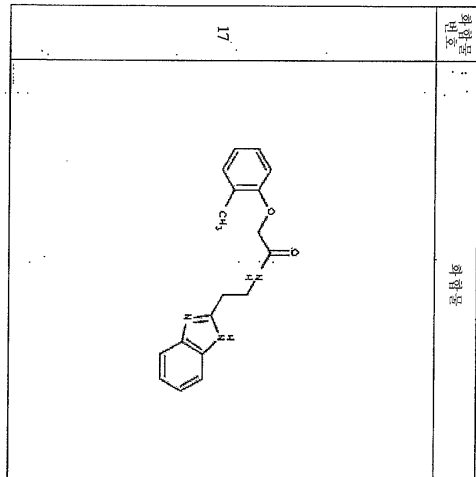
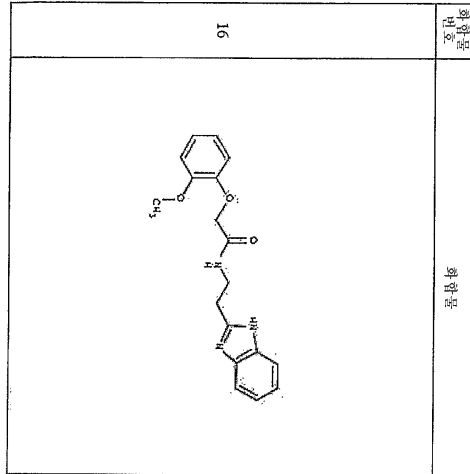
[표 2e]



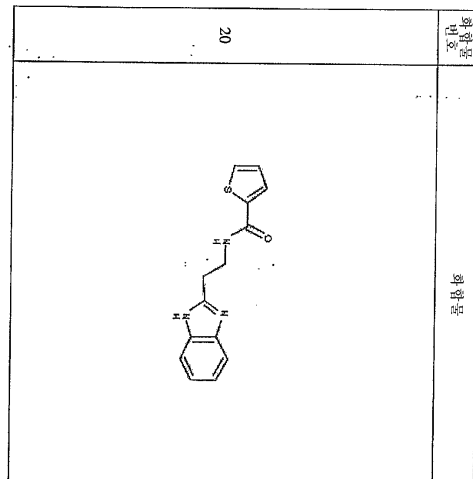
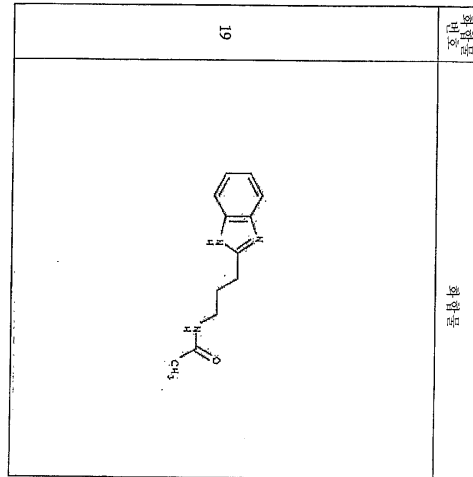
[표 2f]



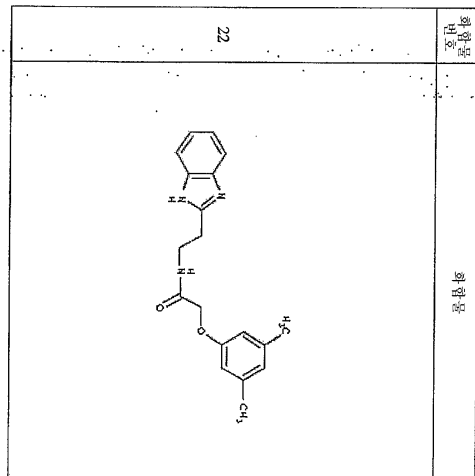
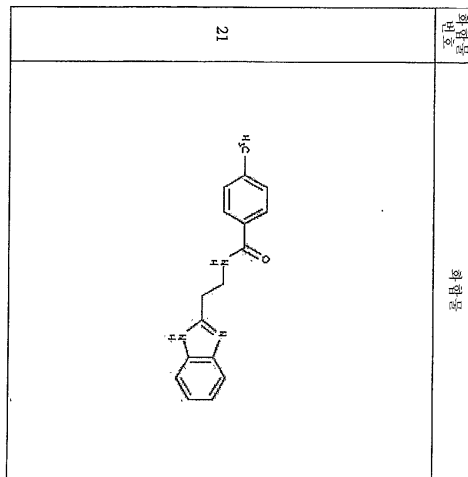
[표 2g]



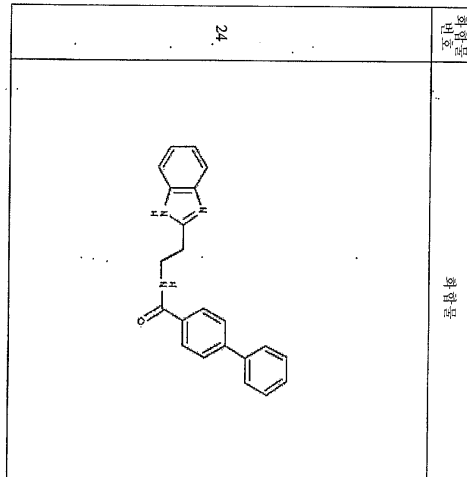
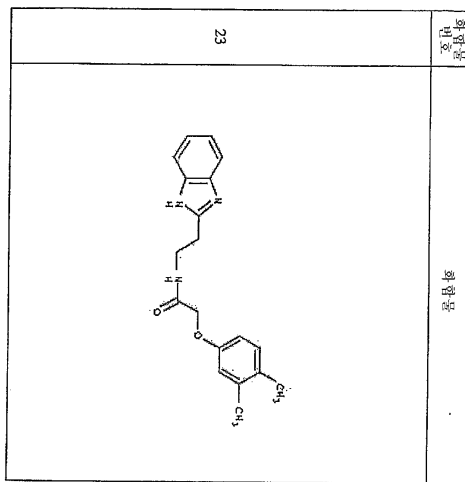
[표 2h]



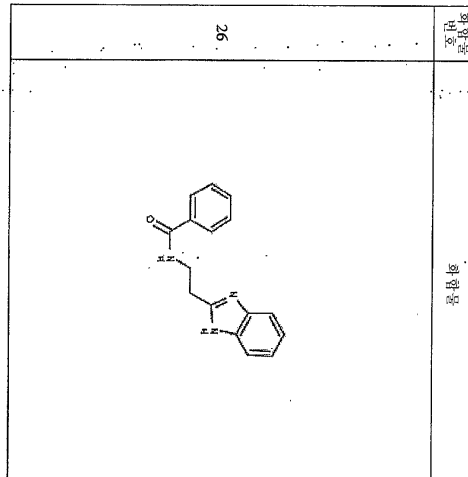
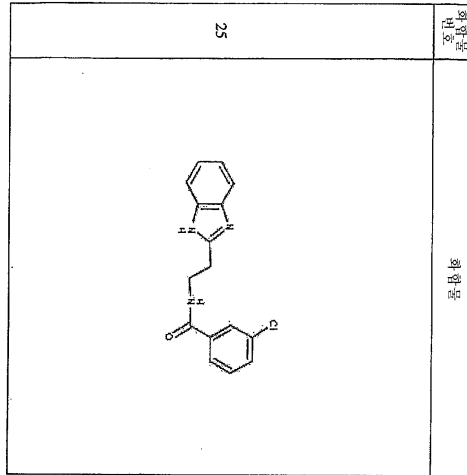
[표 2i]



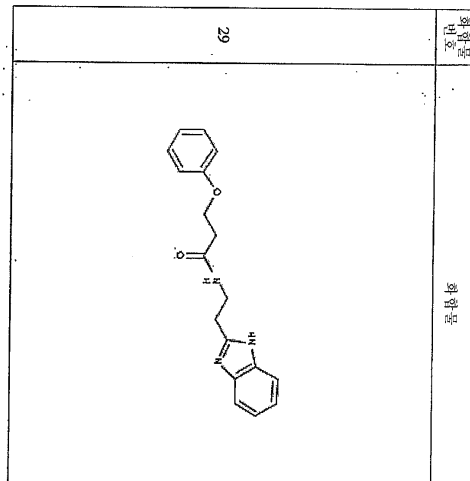
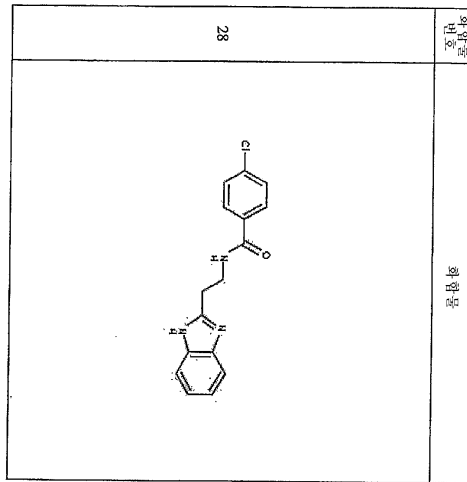
[표 2j]



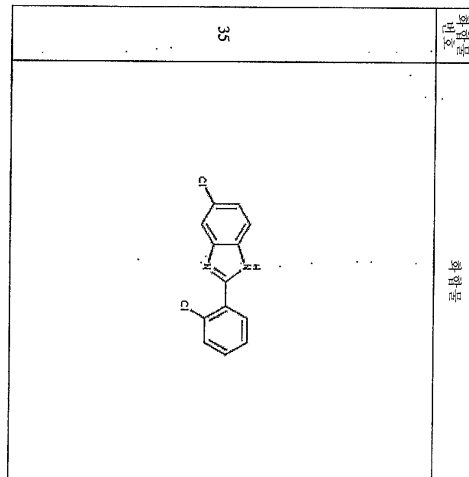
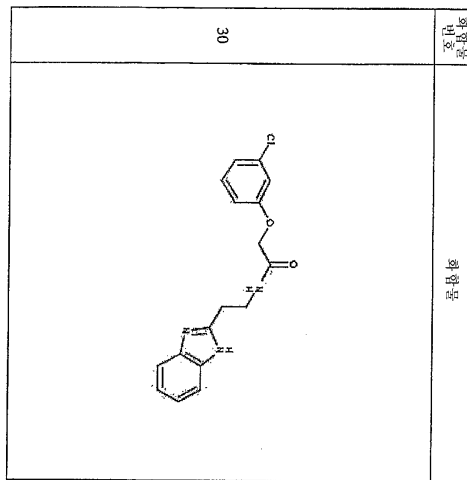
[표 2k]



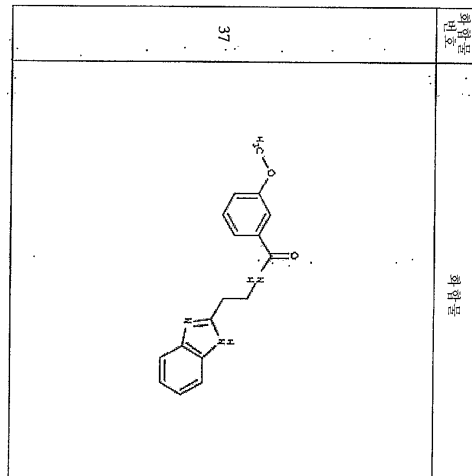
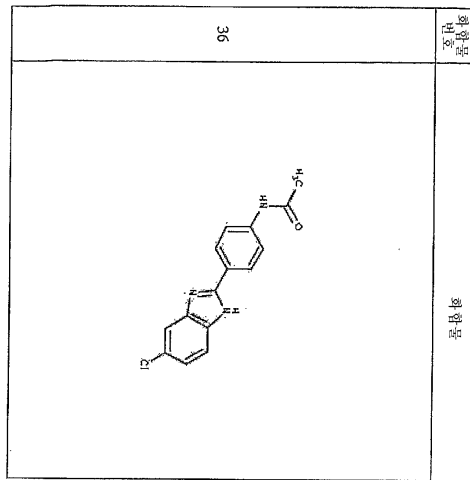
[표 21]



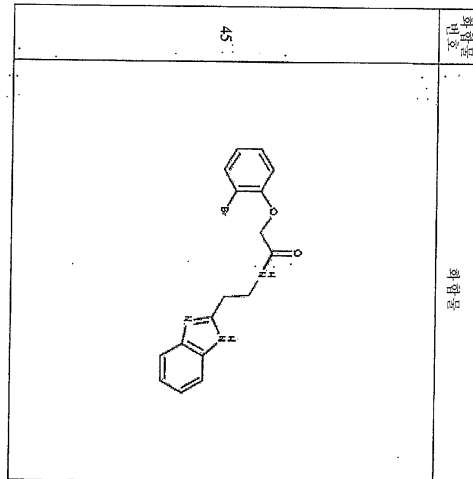
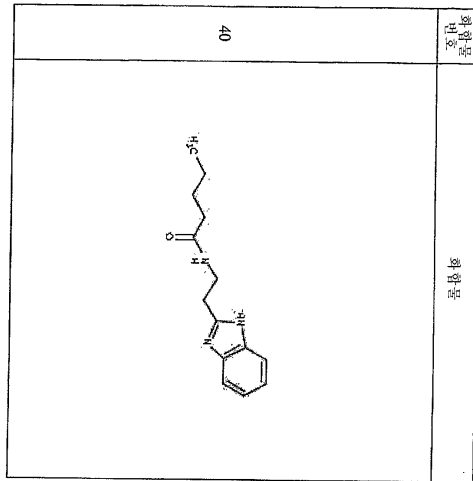
[표 2m]



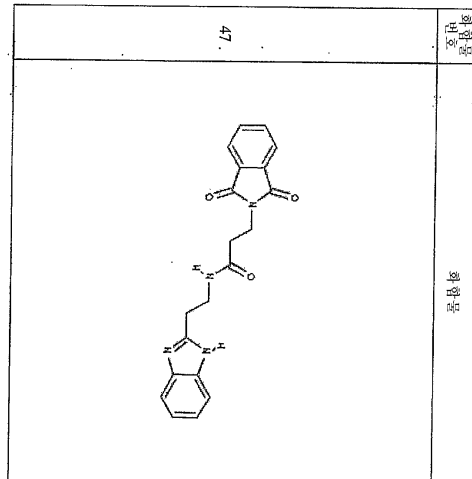
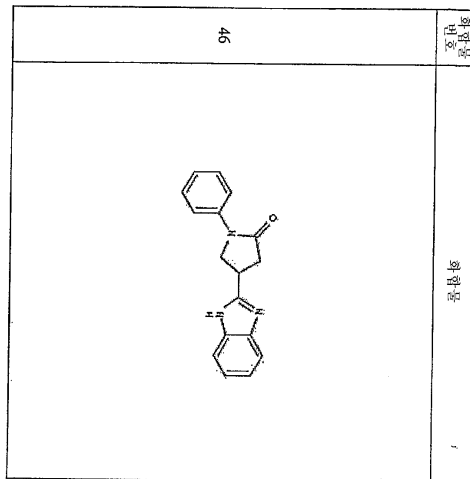
[표 2n]



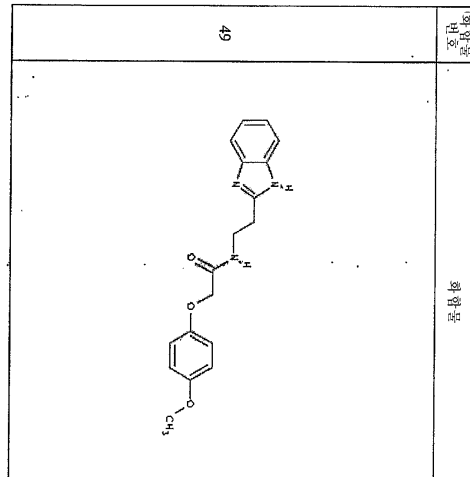
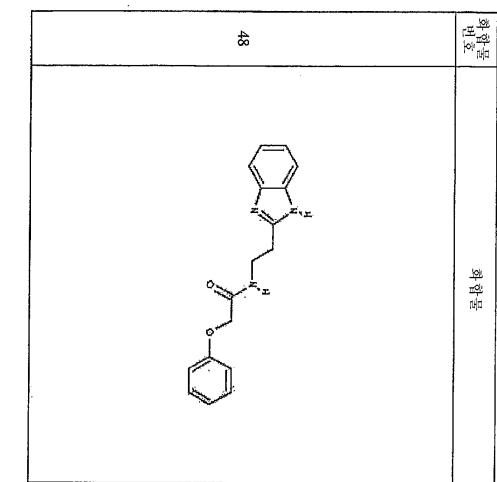
[표 2o]



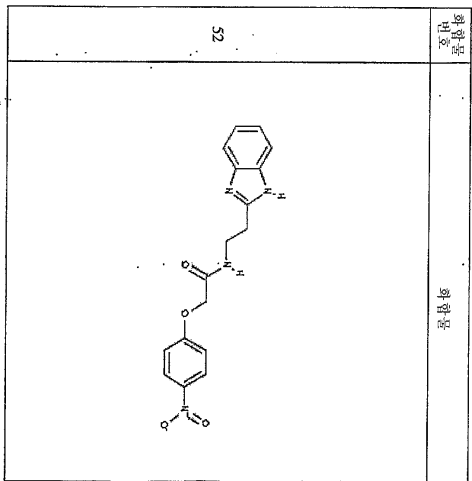
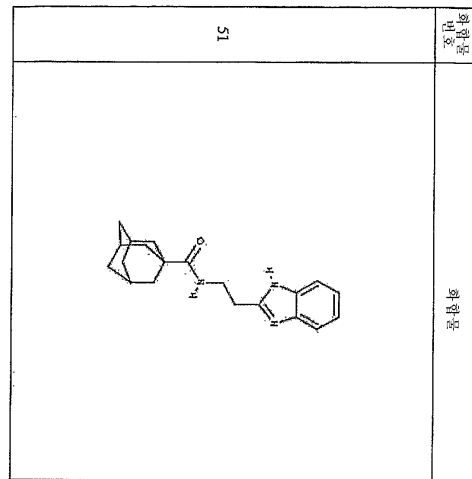
[표 2p]



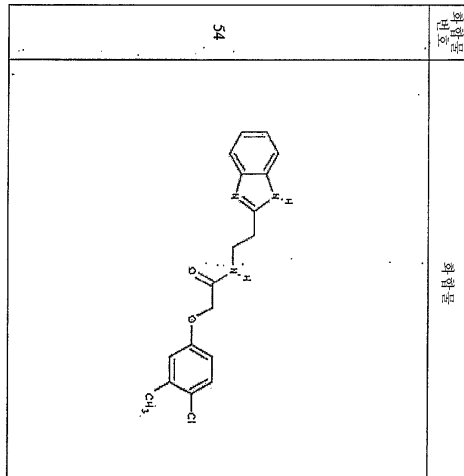
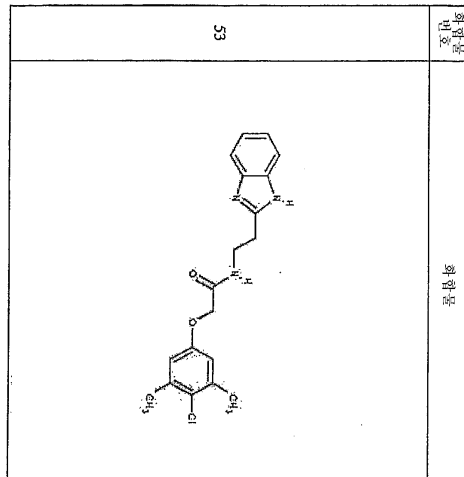
[표 2q]



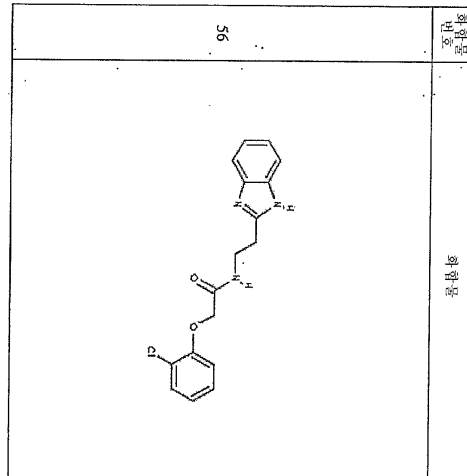
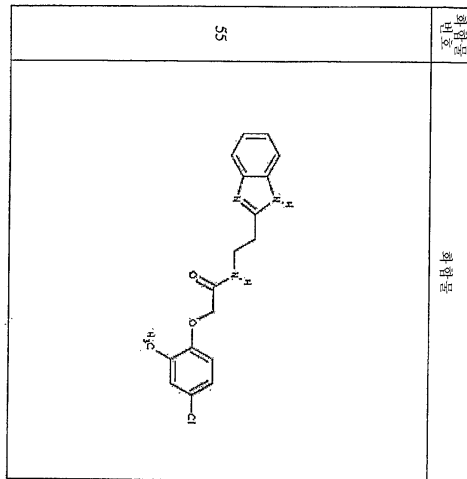
[표 2r]



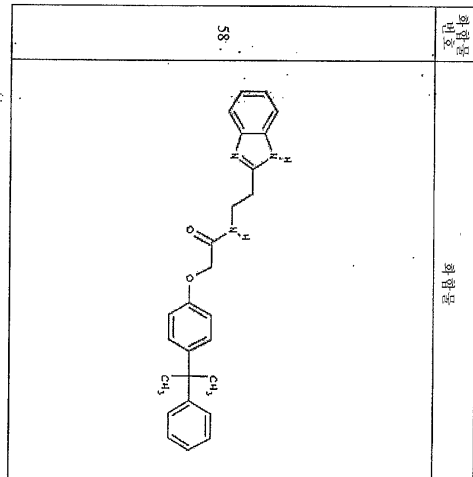
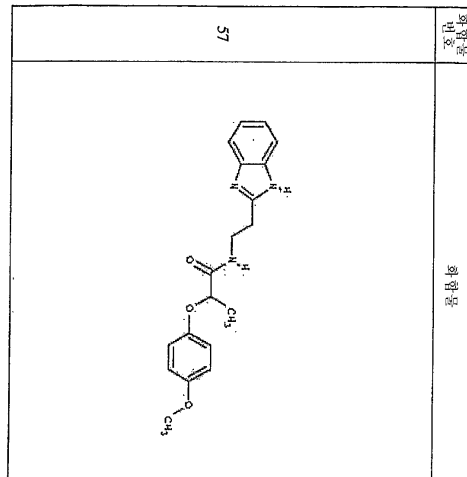
[표 2s]



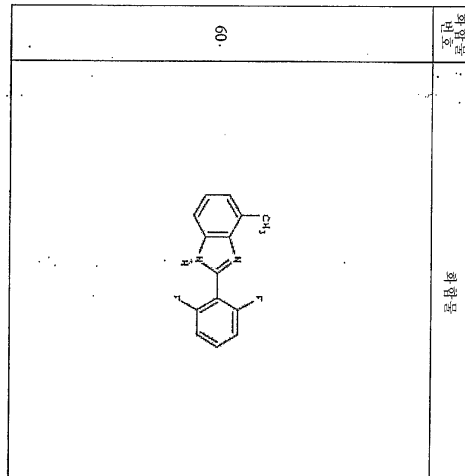
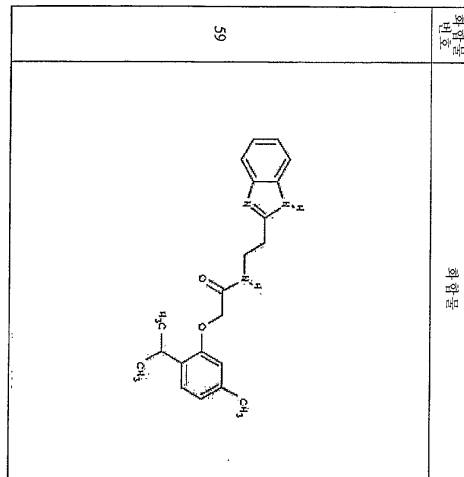
[표 2t]



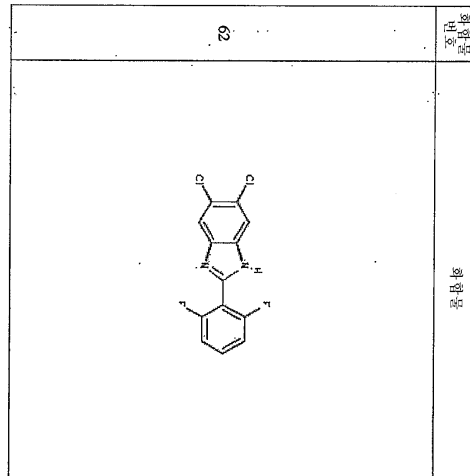
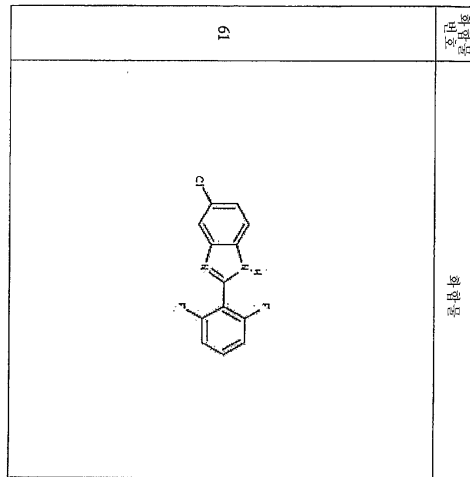
[표 2u]



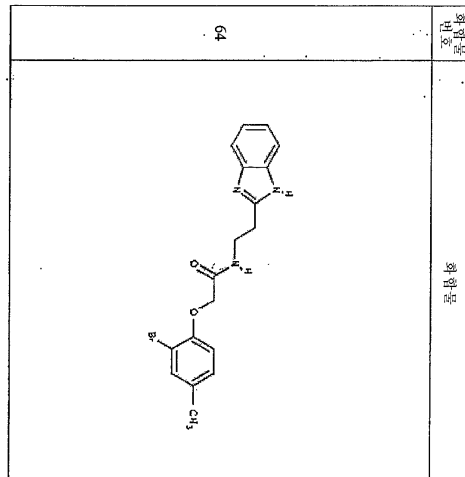
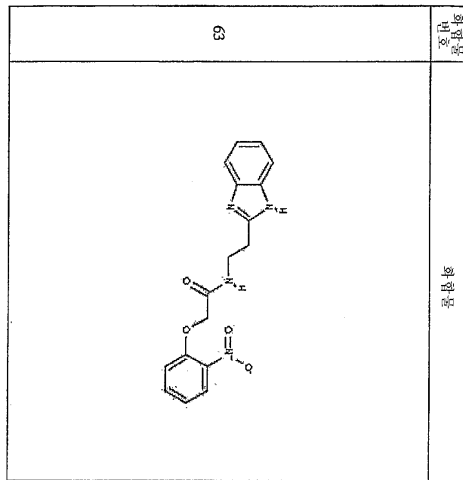
[표 2v]



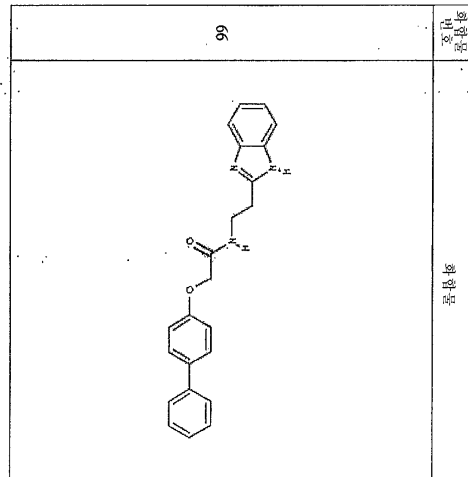
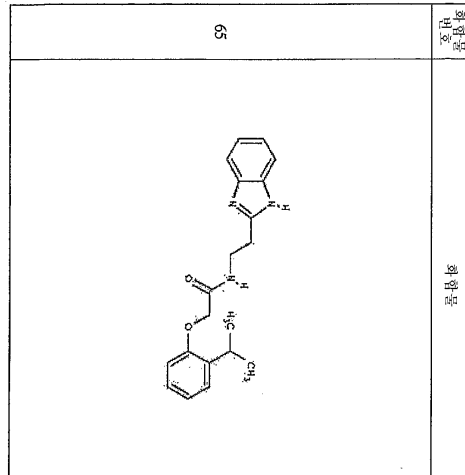
[표 2w]



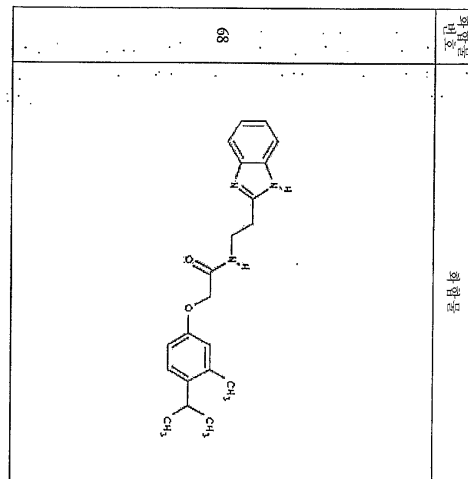
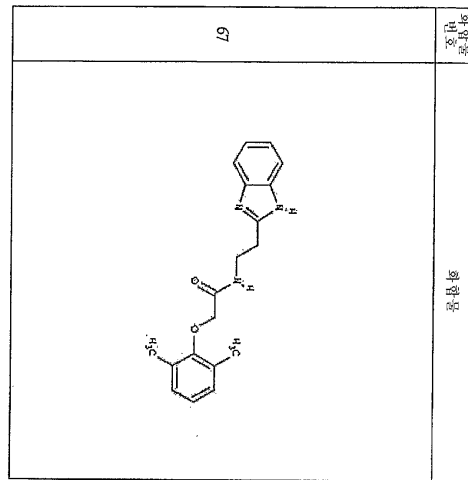
[표 2x]



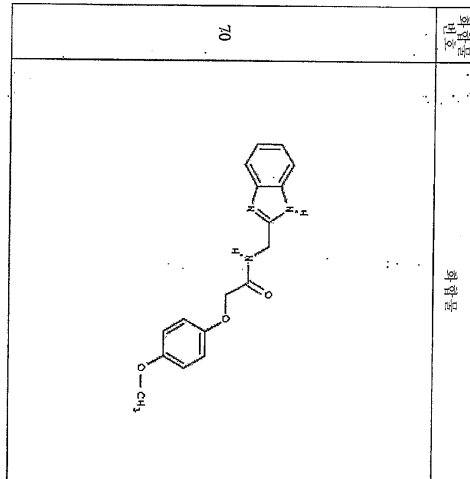
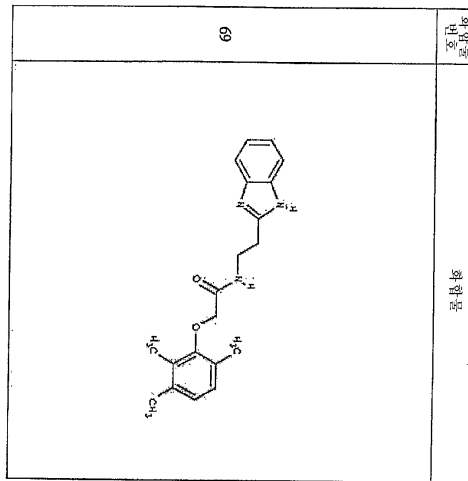
[표 2y]



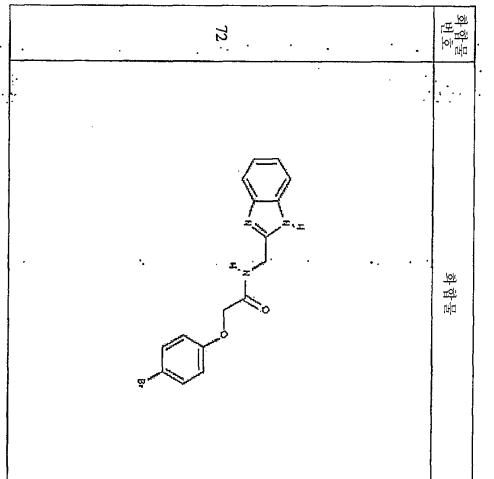
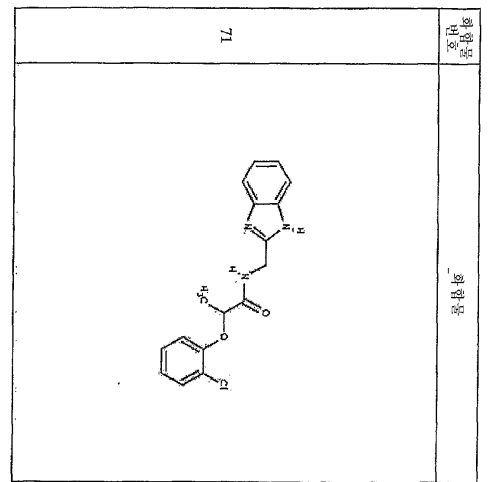
[표 2z]



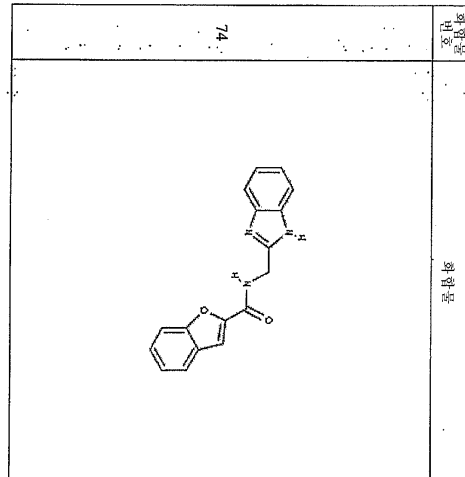
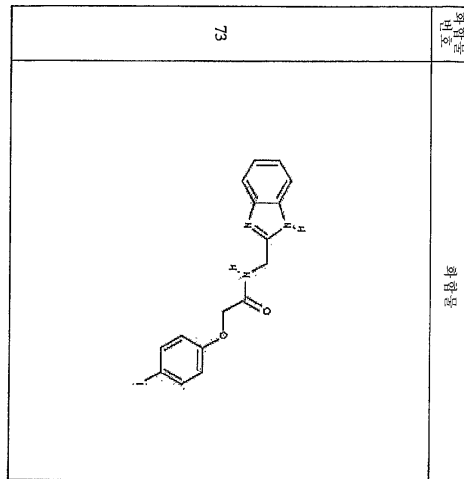
[표 2aa]



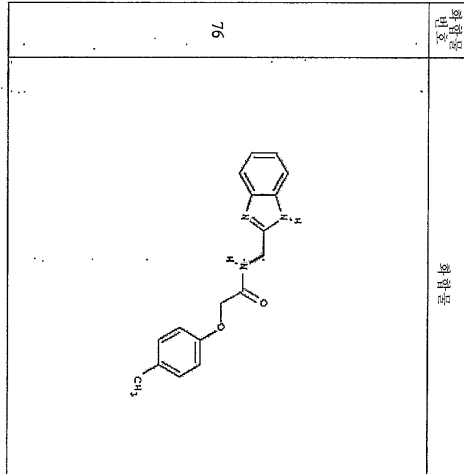
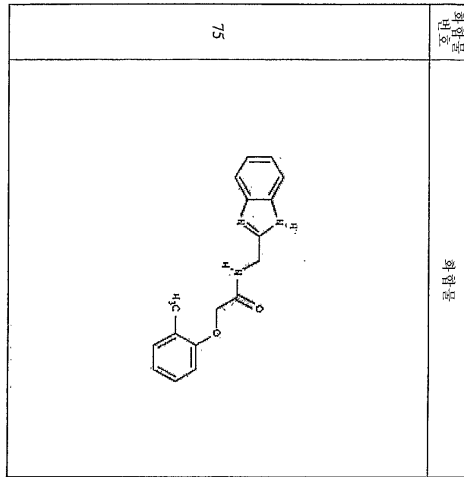
[표 2bb]



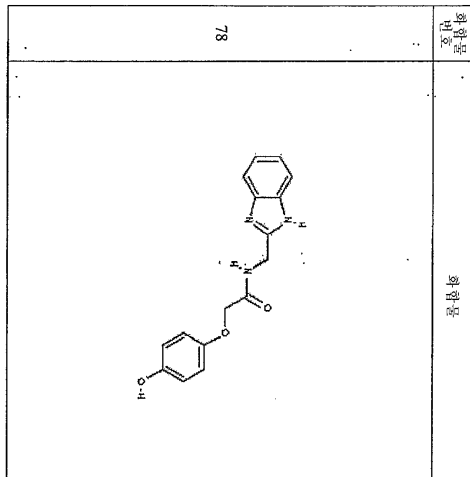
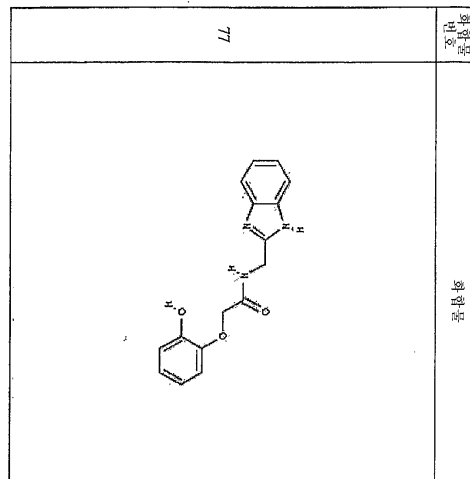
[표 2cc]



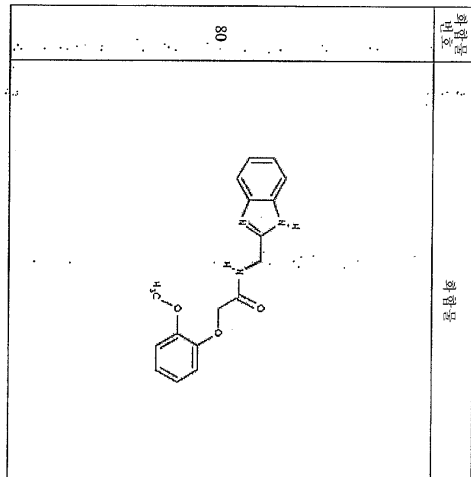
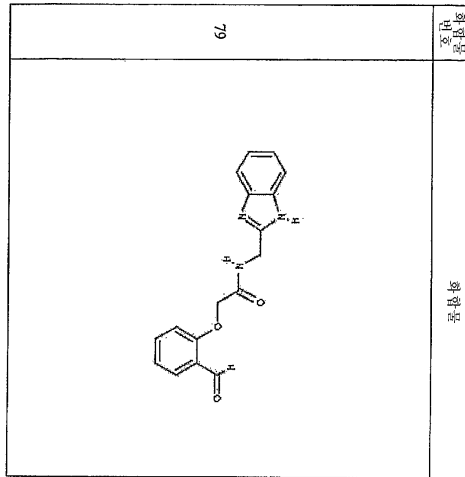
[표 2dd]



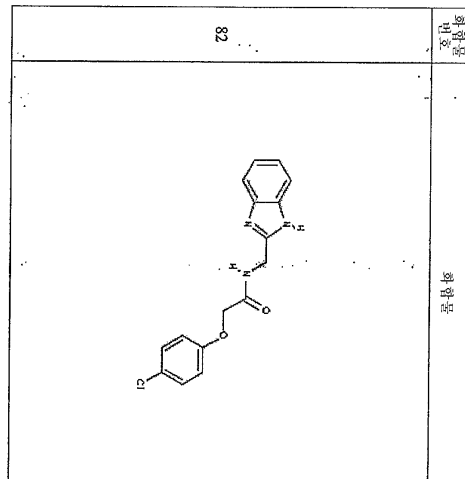
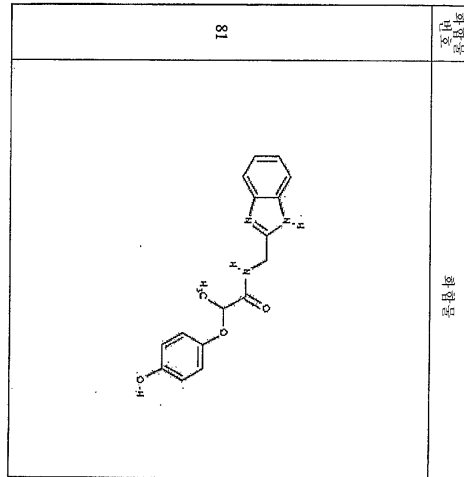
[표 2ee]



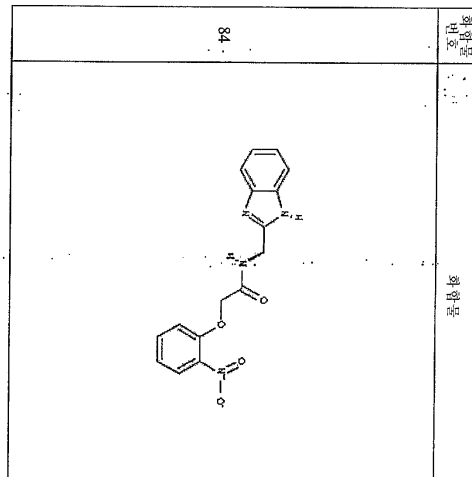
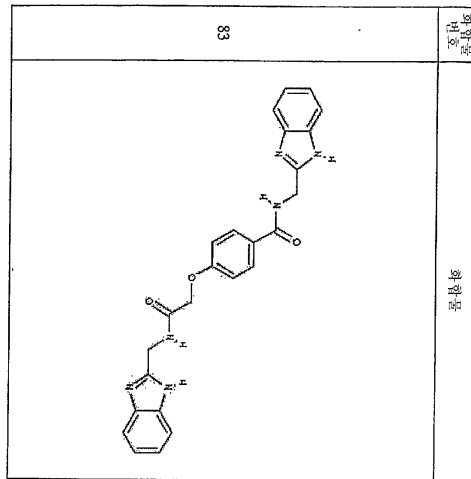
[표 2ff]



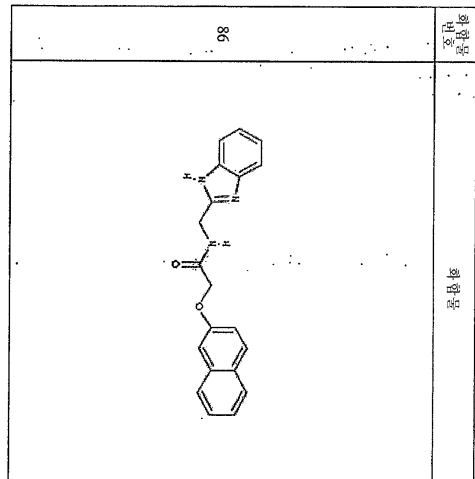
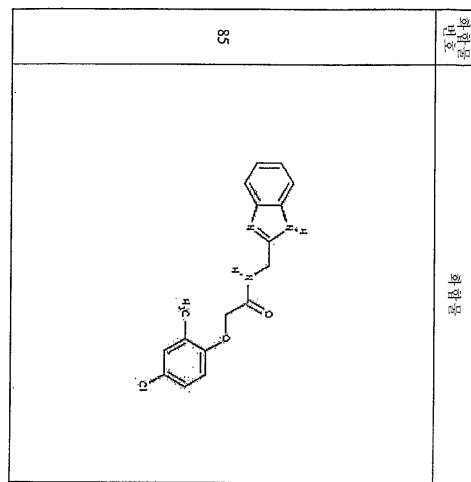
[표 2gg]



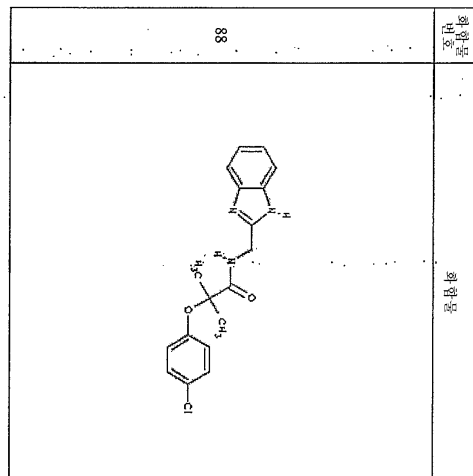
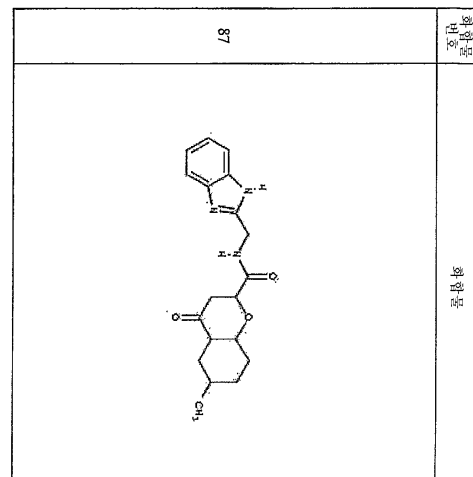
[표 2hh]



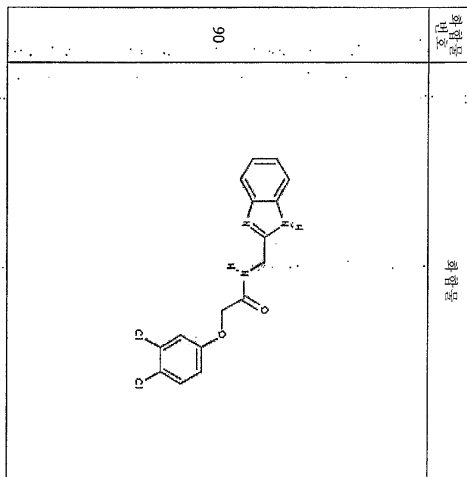
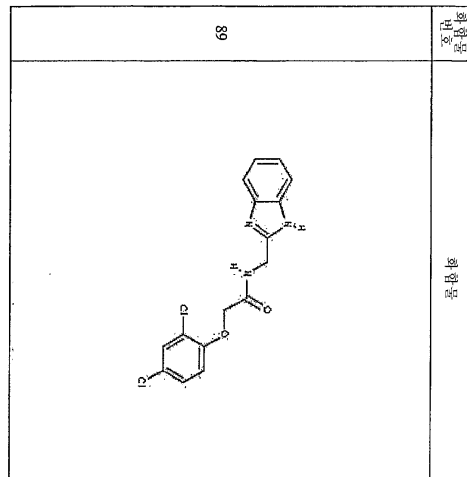
[표 2ii]



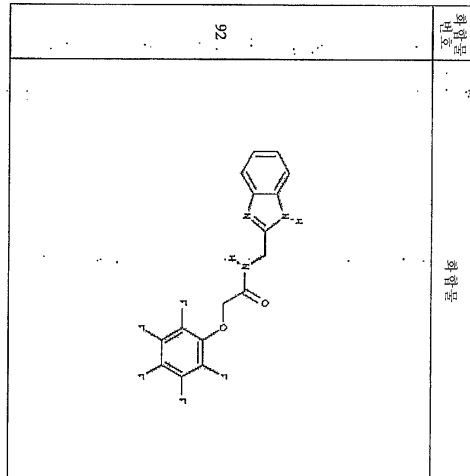
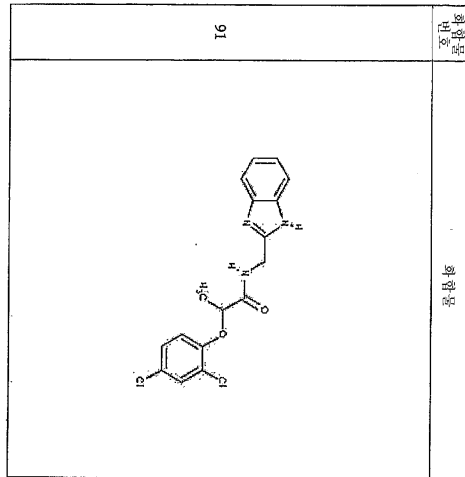
[표 2j]



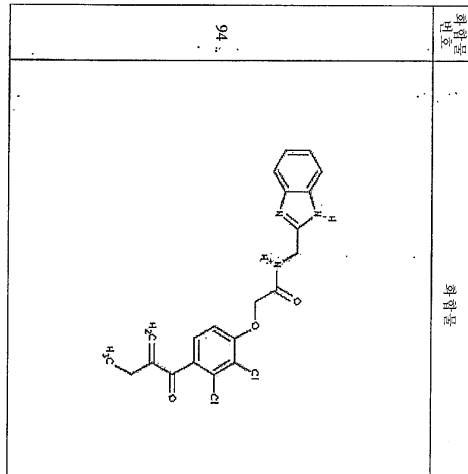
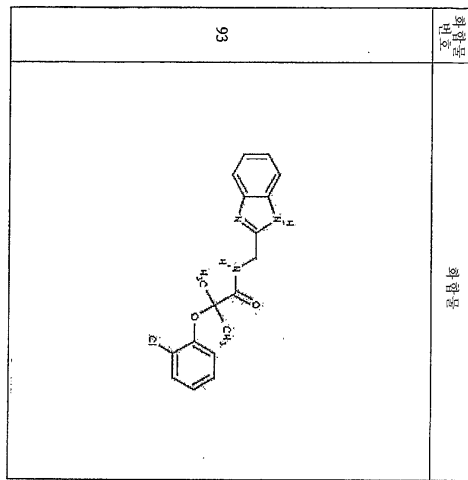
[표 2kk]



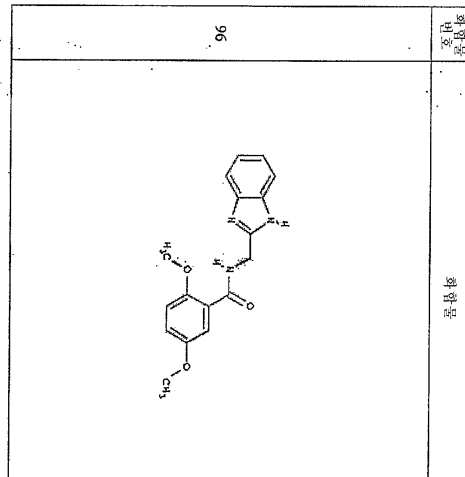
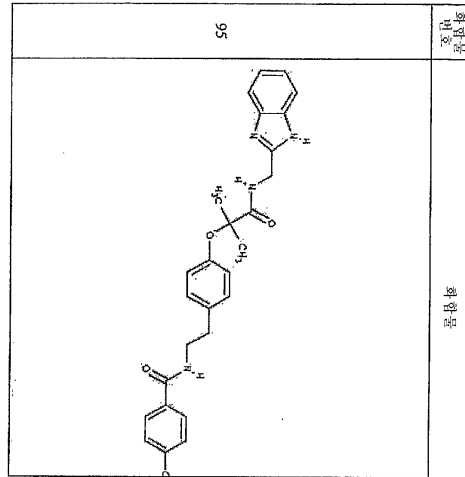
[표 211]



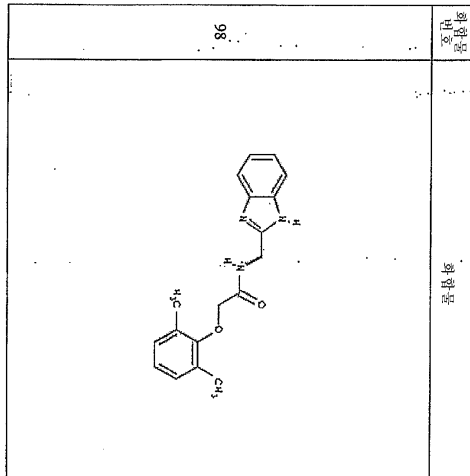
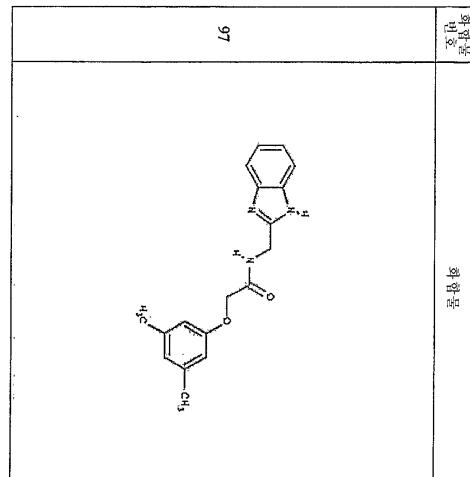
[표 2mm]



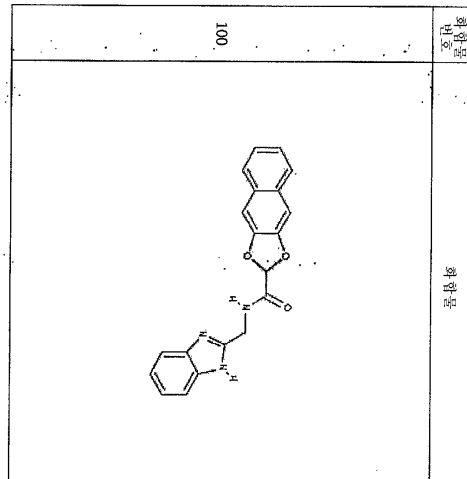
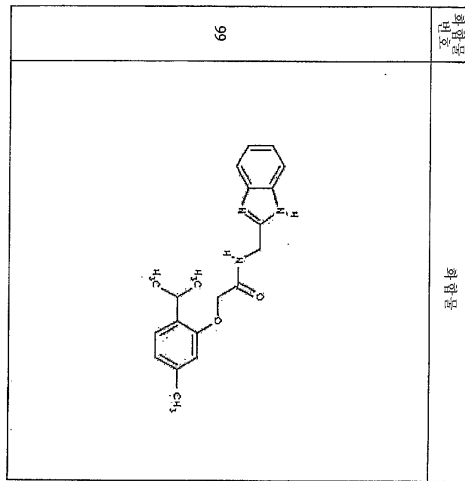
[표 2nn]



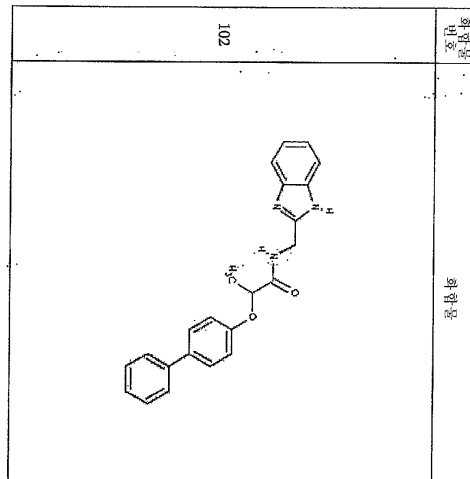
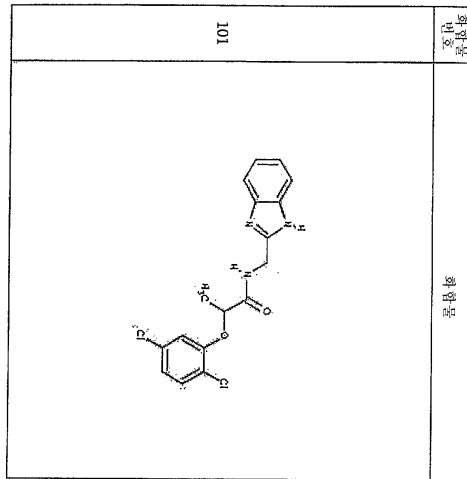
[표 200]



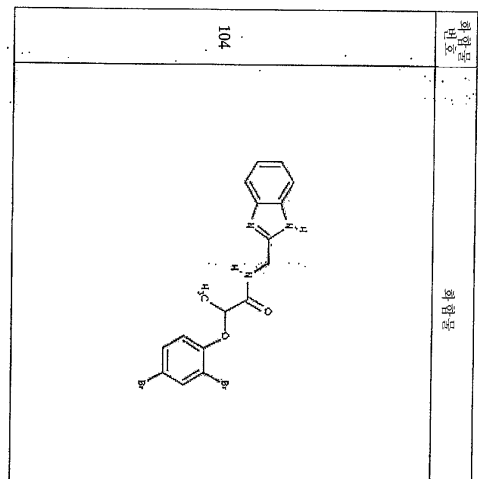
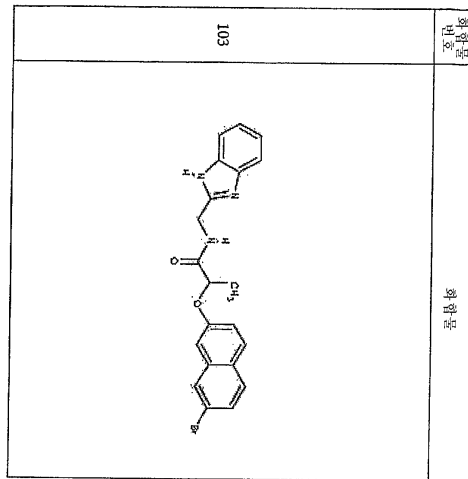
[표 2pp]



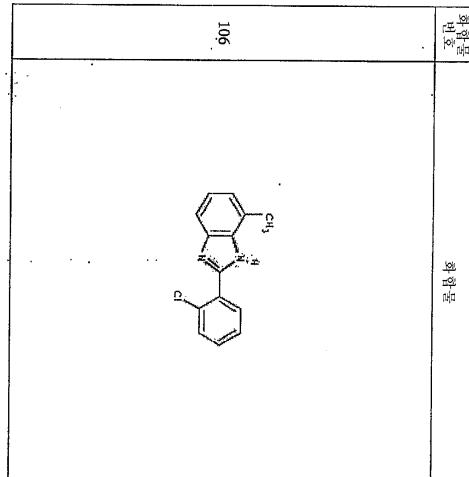
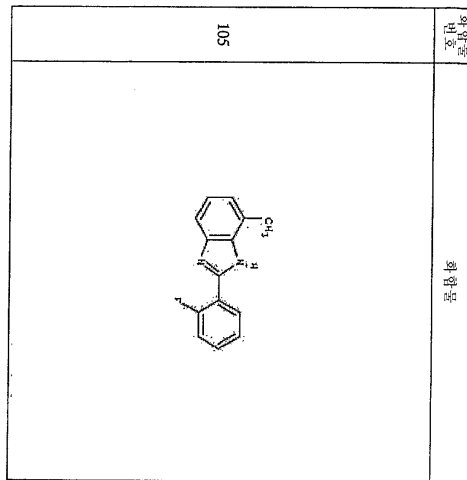
[표 2qq]



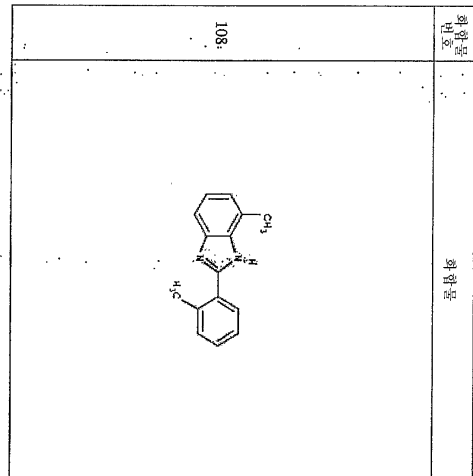
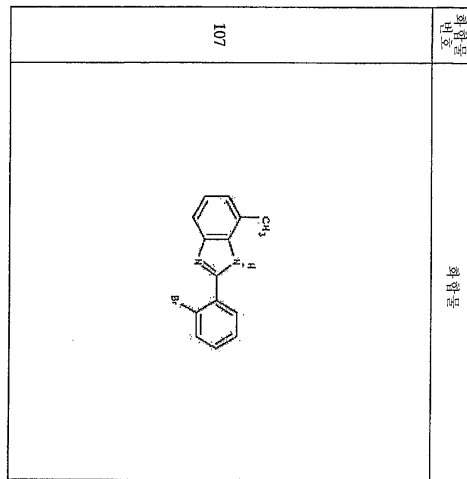
[표 2rr]



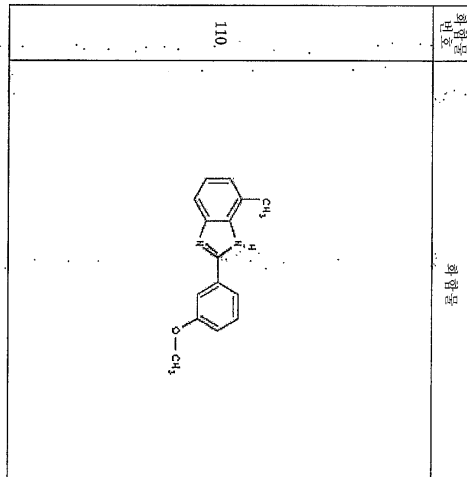
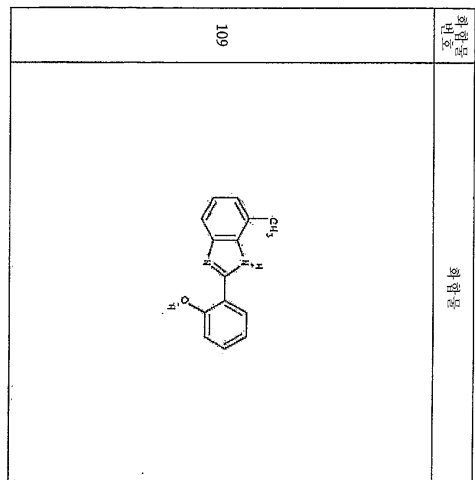
[표 2ss]



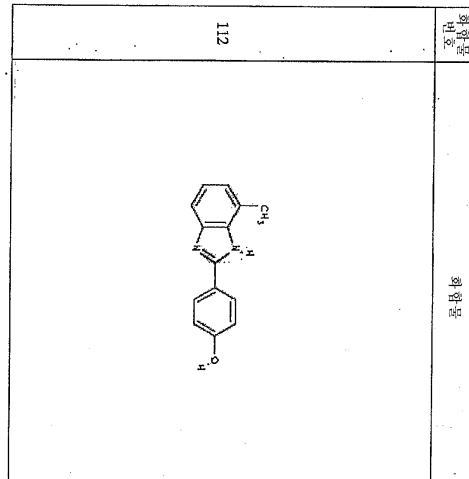
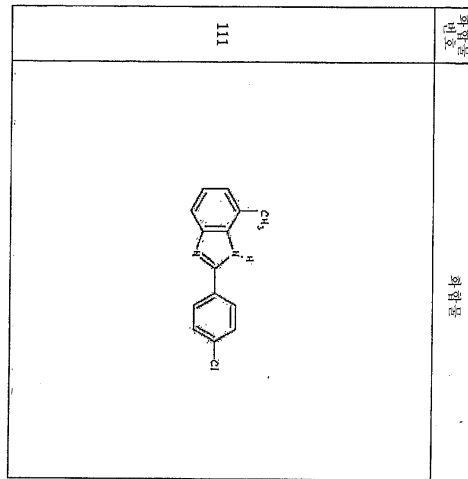
[표 2tt]



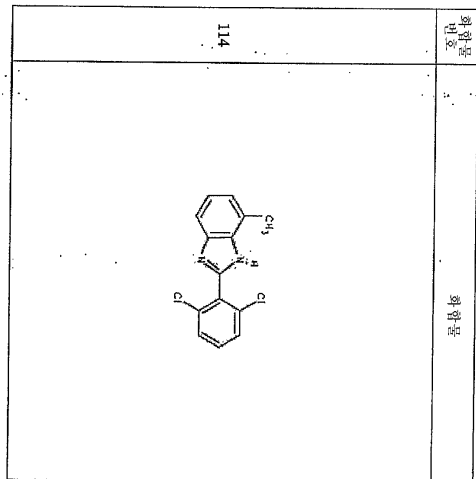
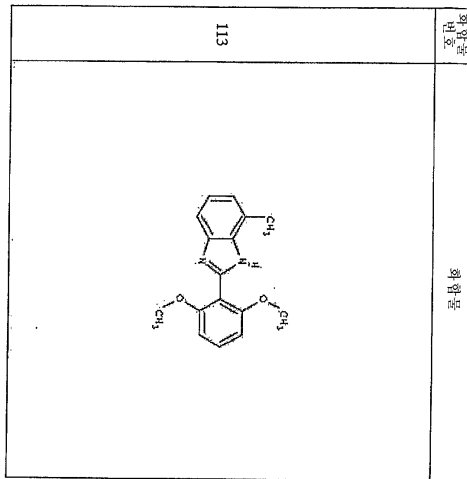
[표 2uu]



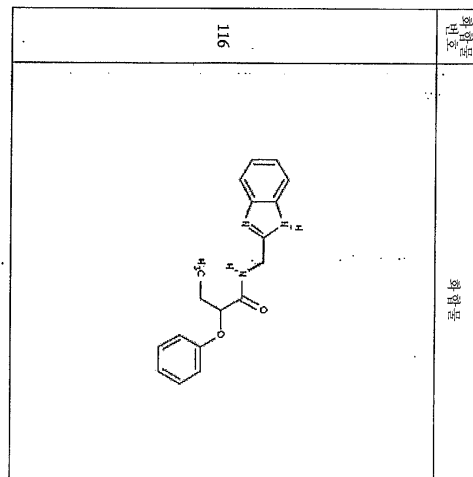
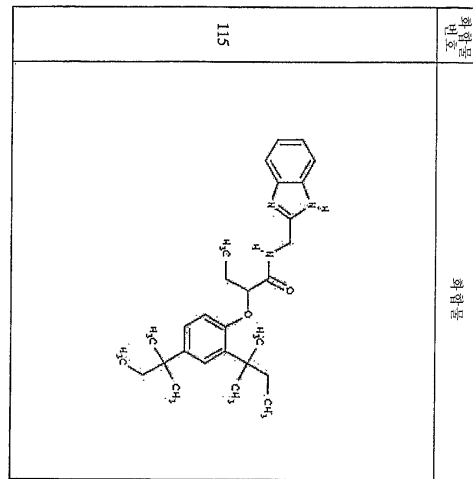
[표 2v]



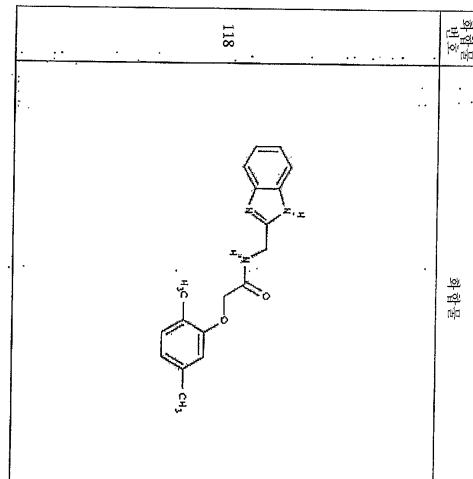
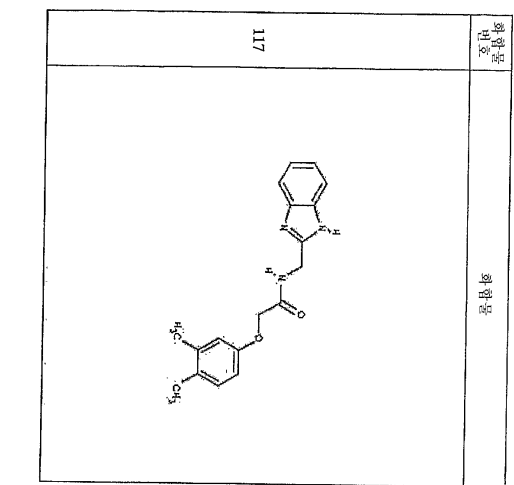
[표 2ww]



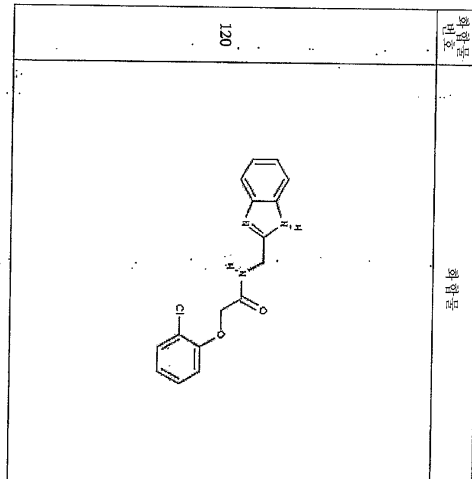
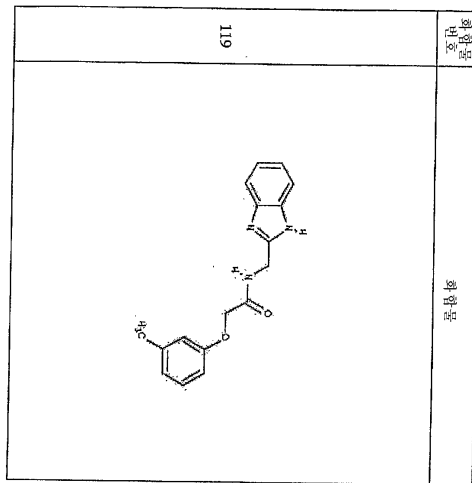
[표 2xx]



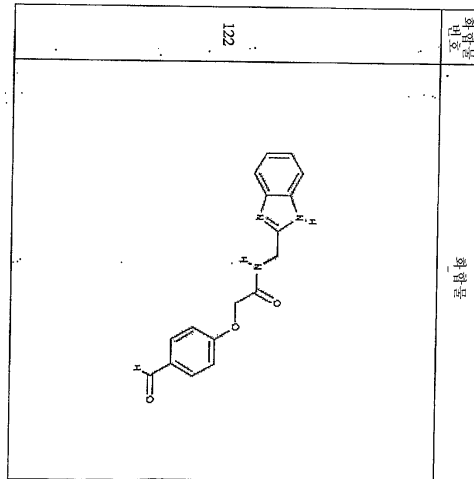
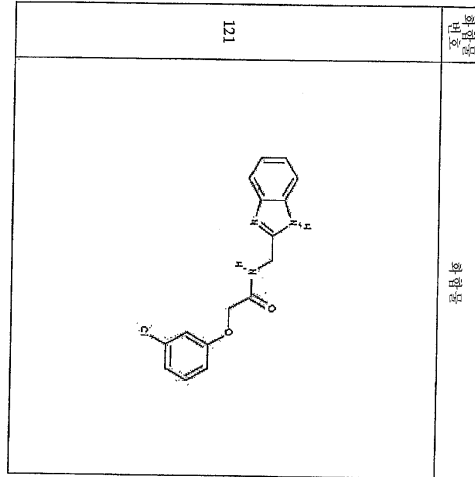
[표 2yy]



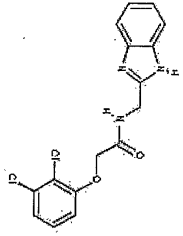
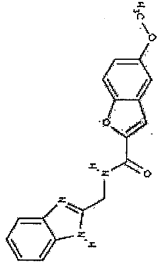
[표 2zz]



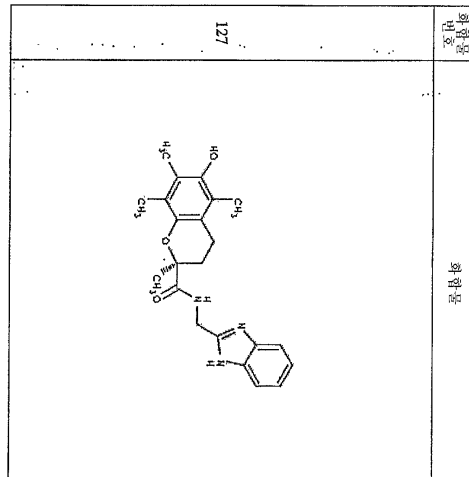
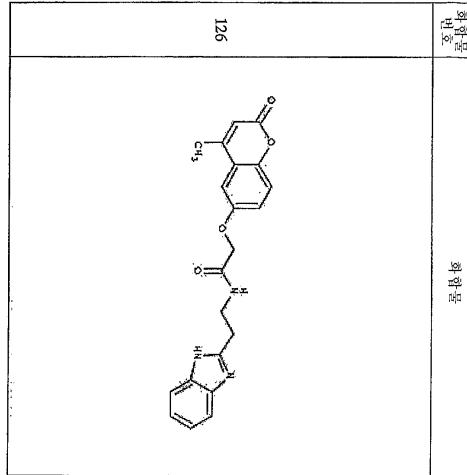
[표 2aaa]



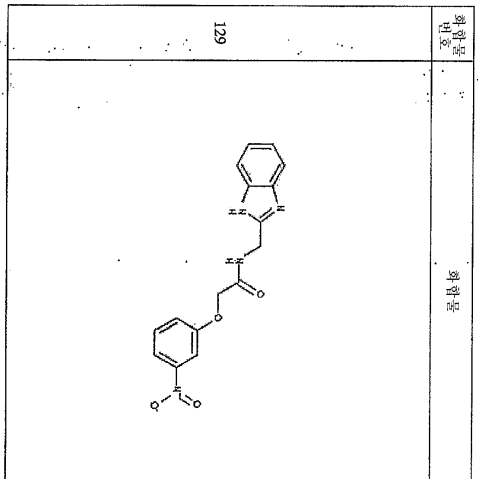
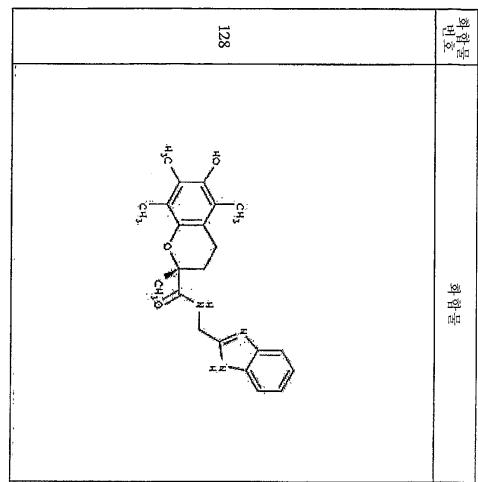
[표 2bb]

화학물 번호	화학물
123	
화학물 번호	화학물
124	

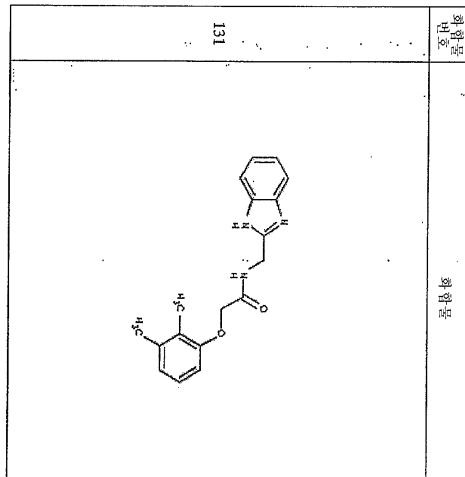
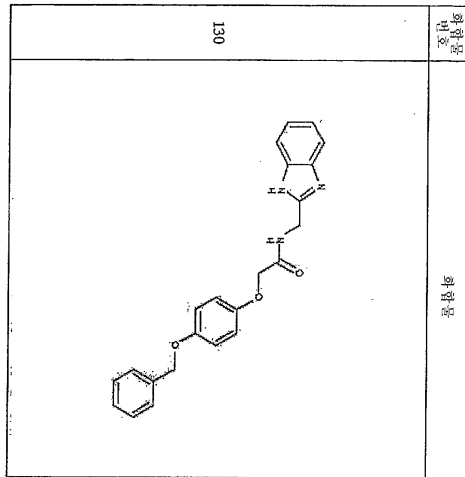
[표 2ccc]



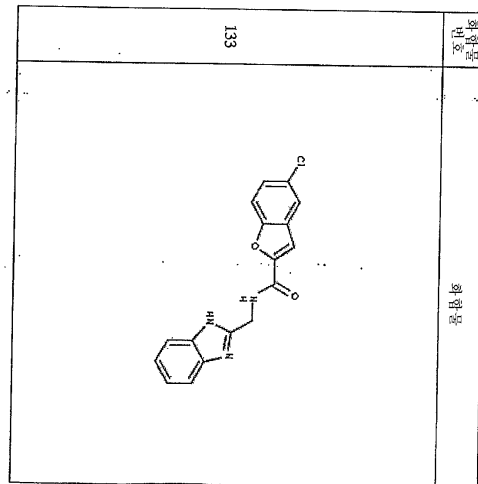
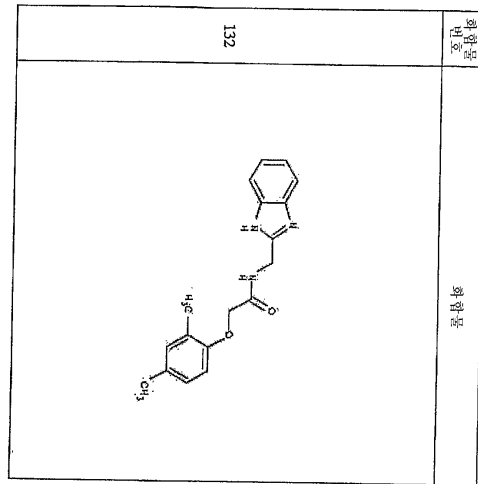
[표 2ddd]



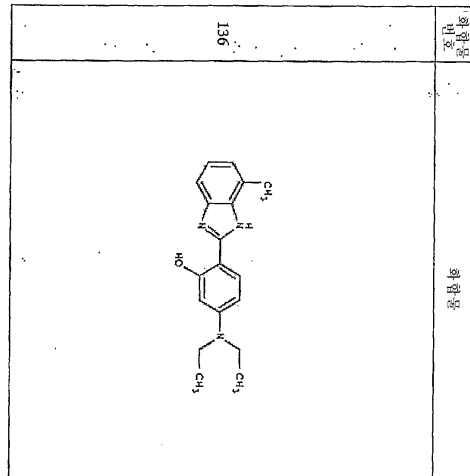
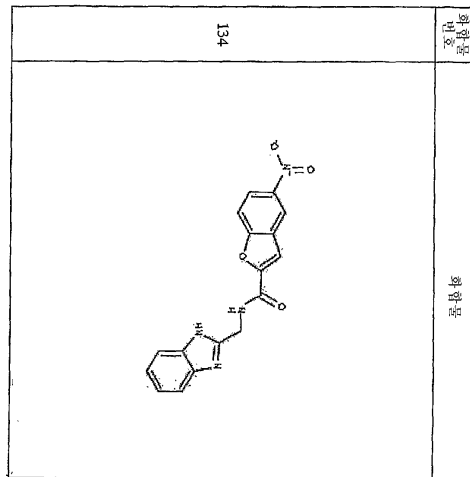
[표 2ee]



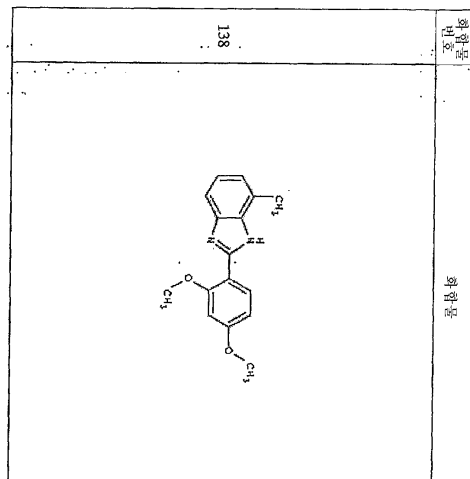
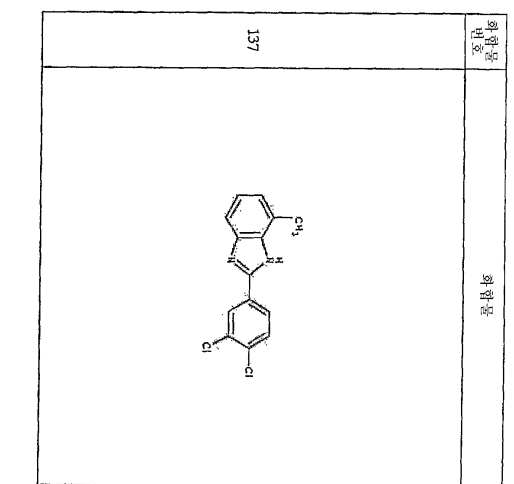
[표 2fff]



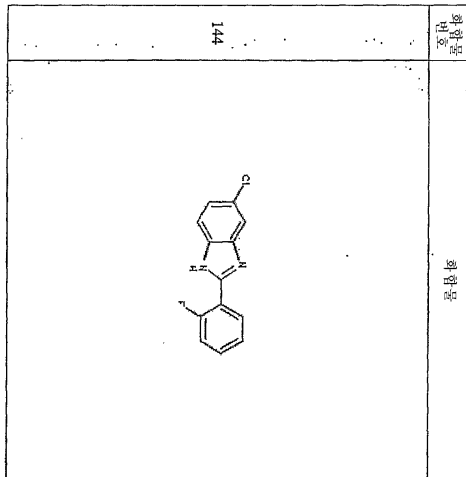
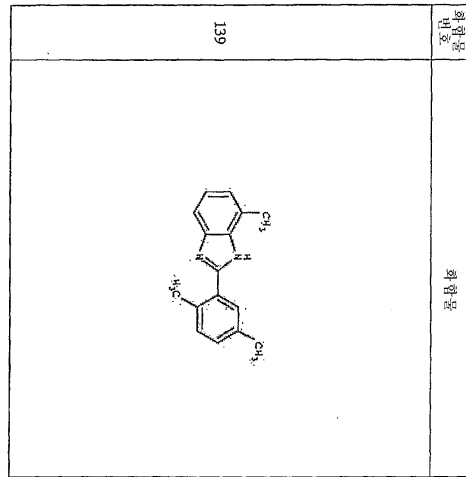
[표 2ggg]



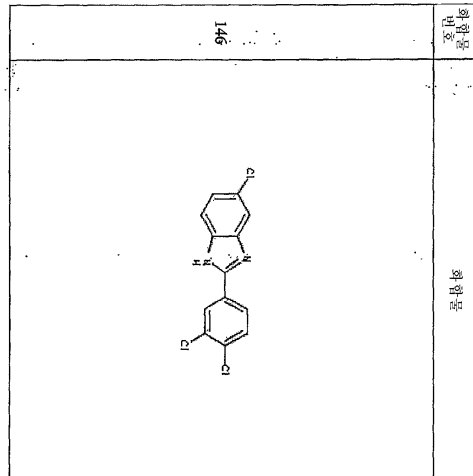
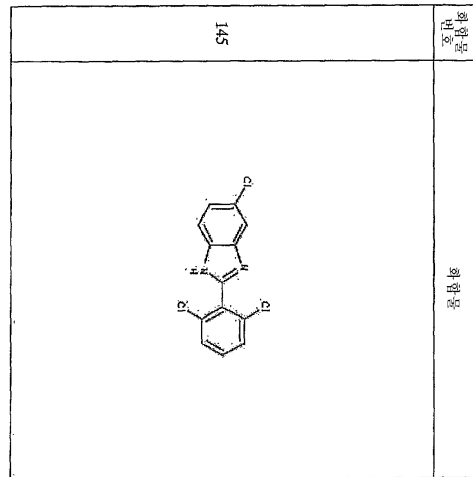
[표 2hhh]



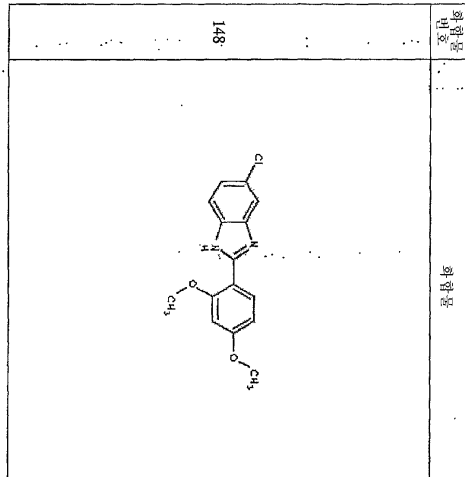
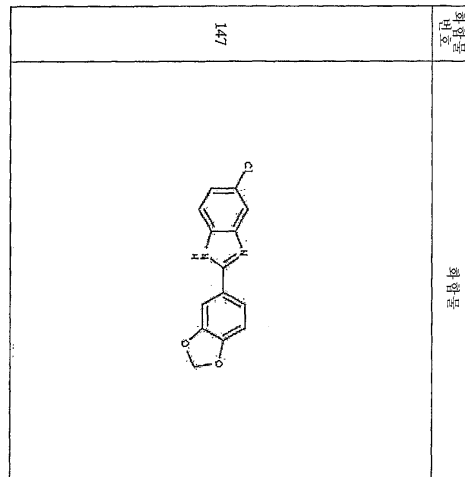
[표 2iii]



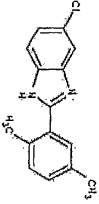
[표 2jjj]

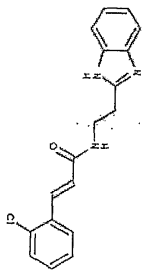


[표 2kkk]

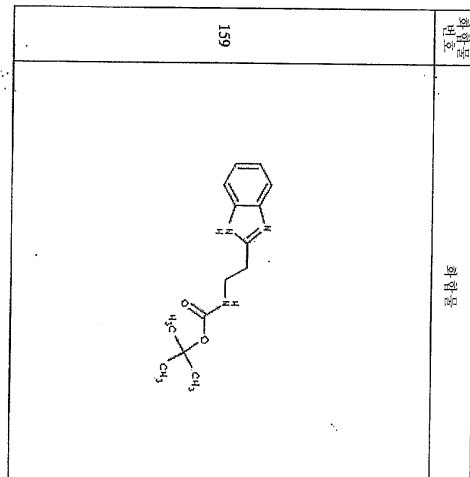
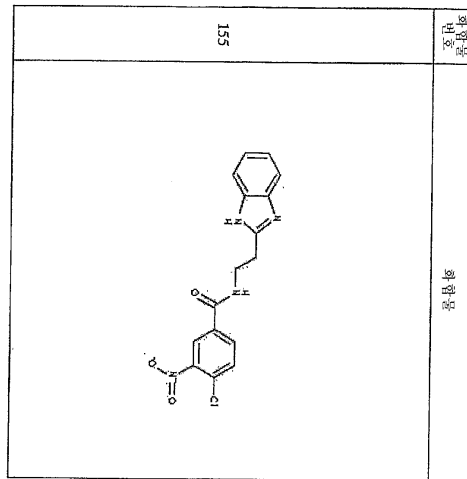


[표 2III]

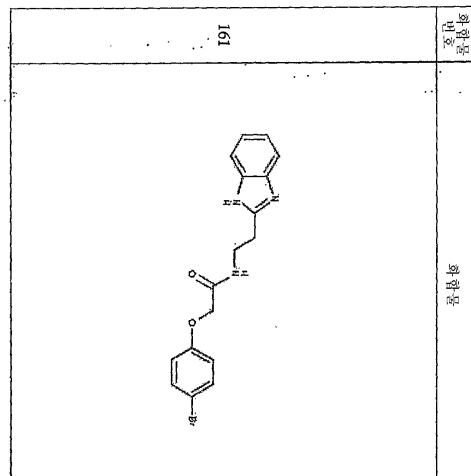
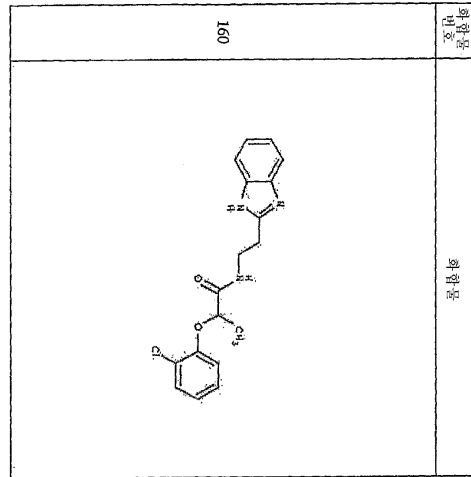
149	화학식 번호	화학식
		

154	화학식 번호	화학식
		

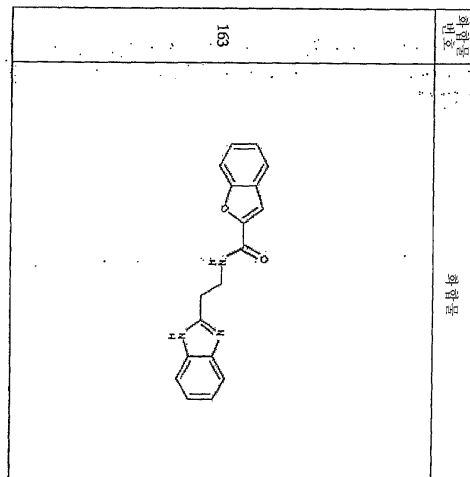
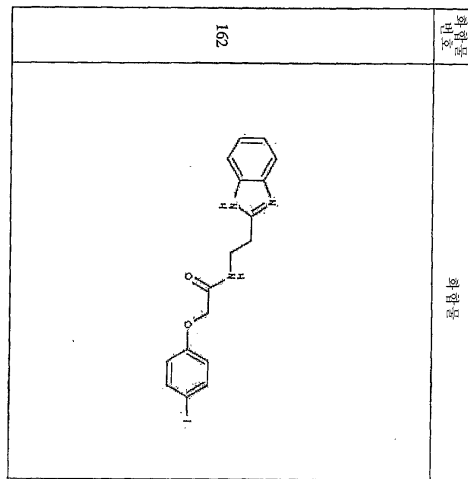
[표 2mm]



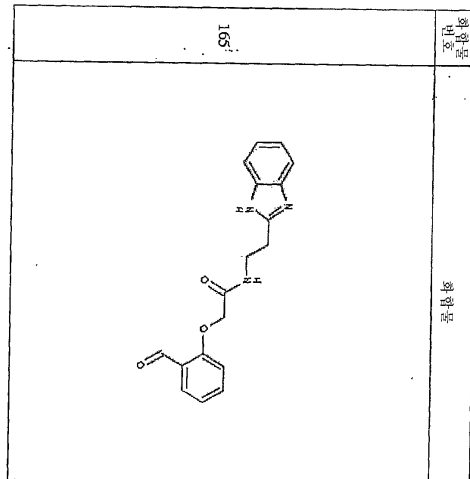
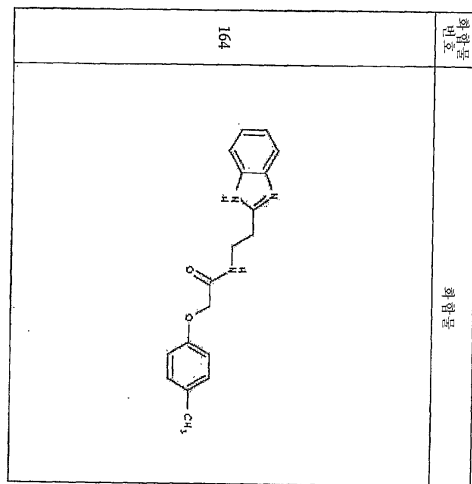
[표 2nnn]



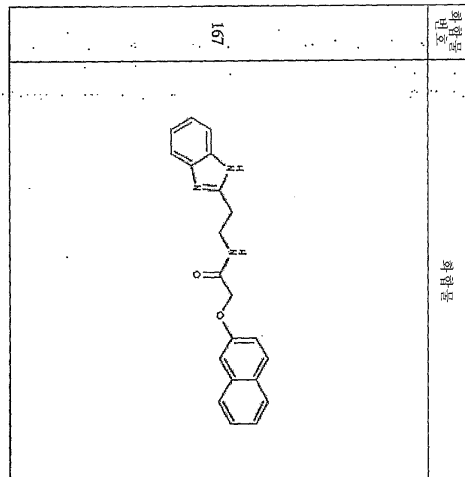
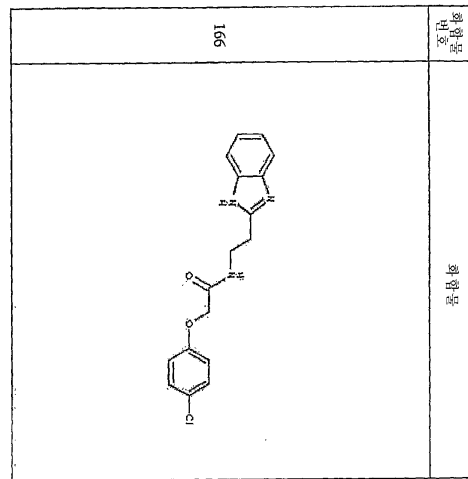
[표 2000]



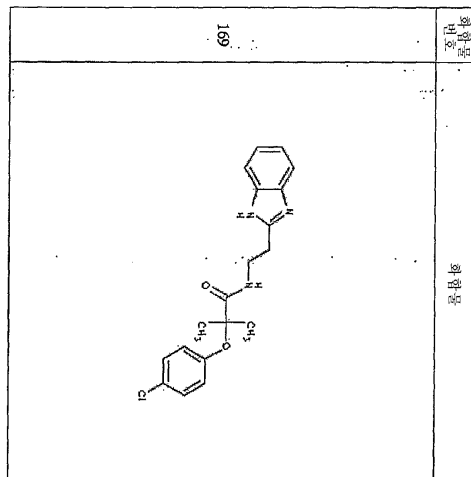
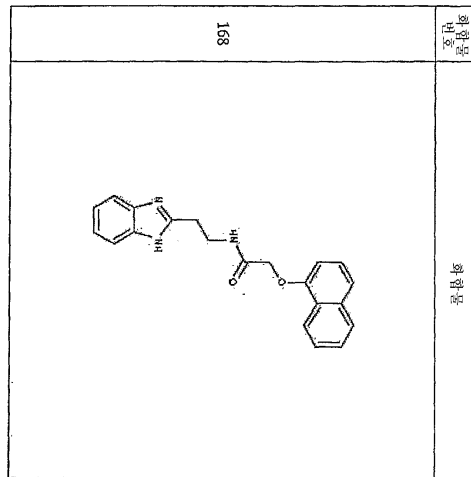
[표 2ppp]



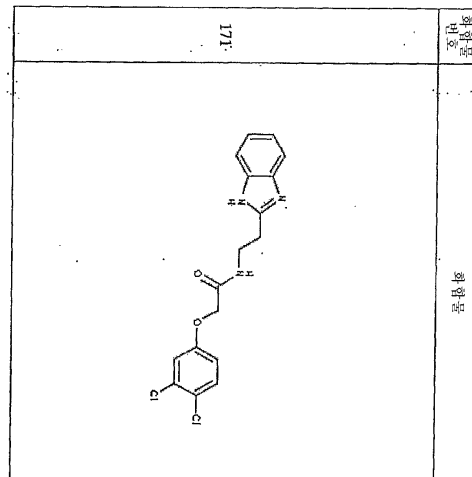
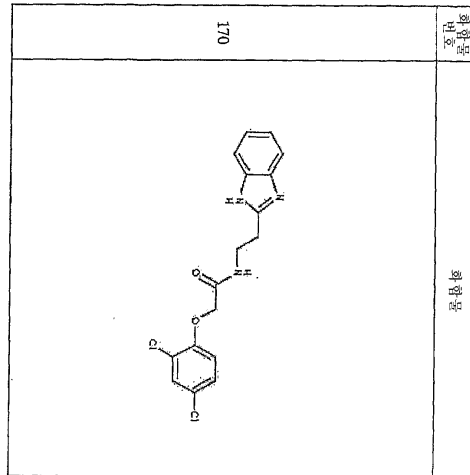
[표 2qqq]



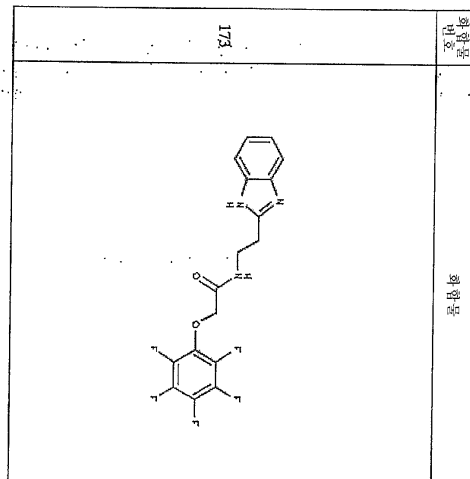
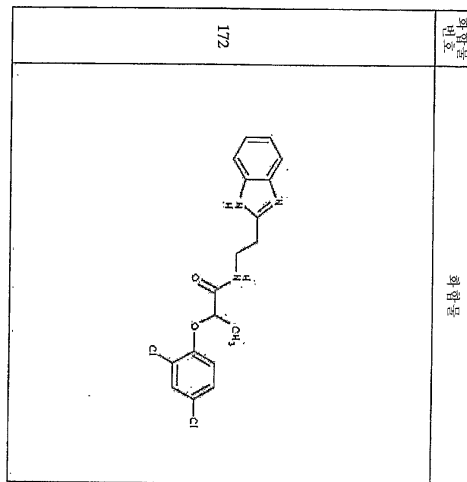
[표 2rrr]



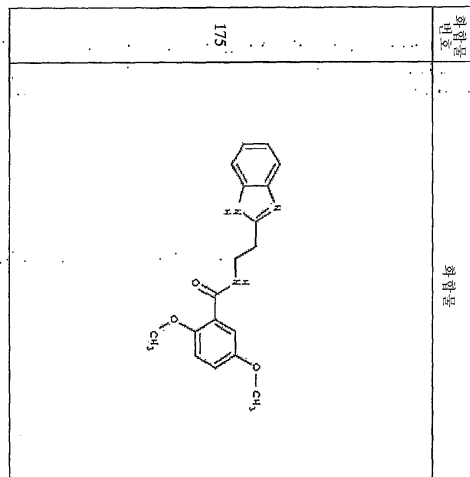
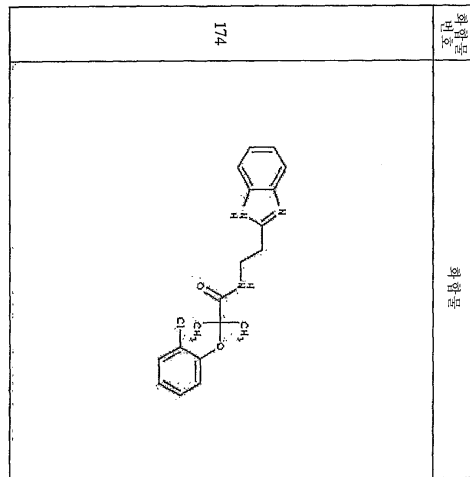
[표 2sss]



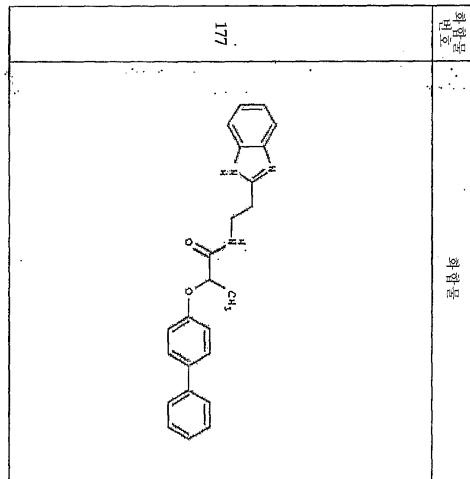
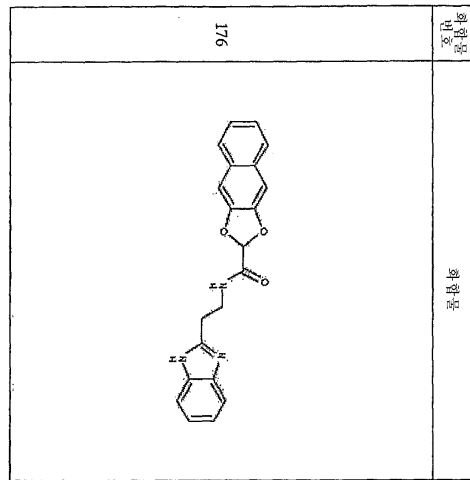
[표 2ttt]



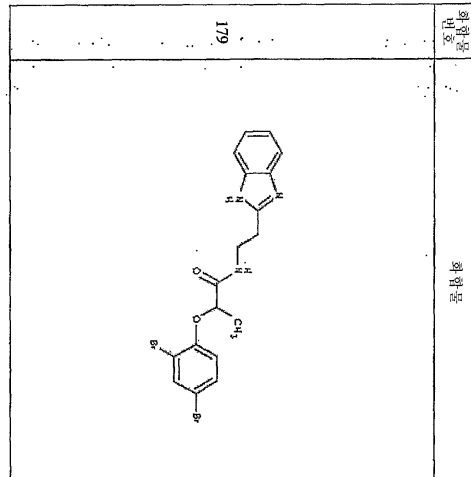
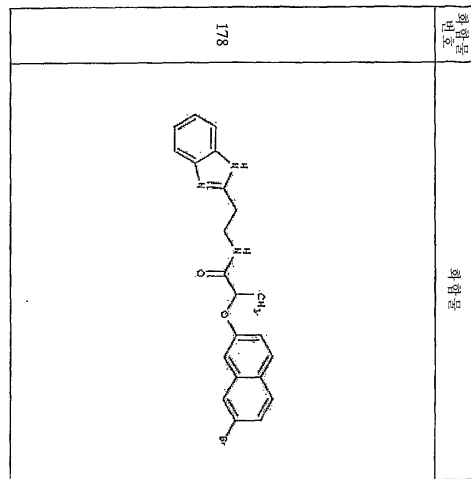
[표 2uuu]



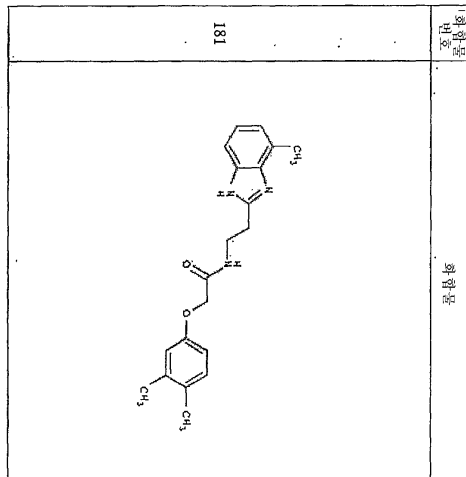
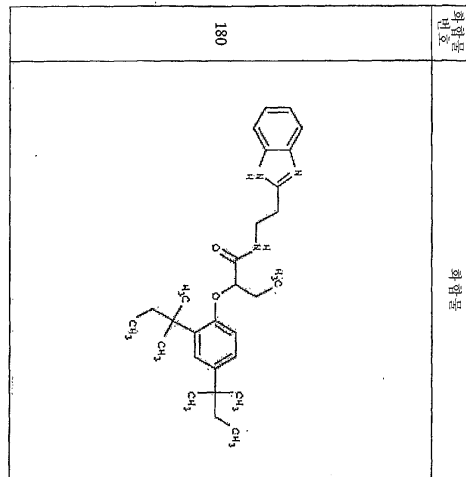
[표 2vvv]



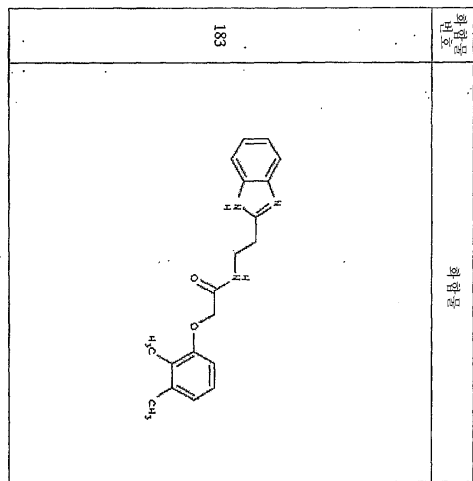
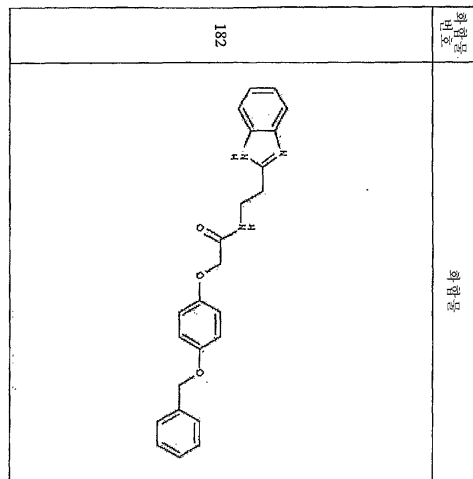
[표 2www]



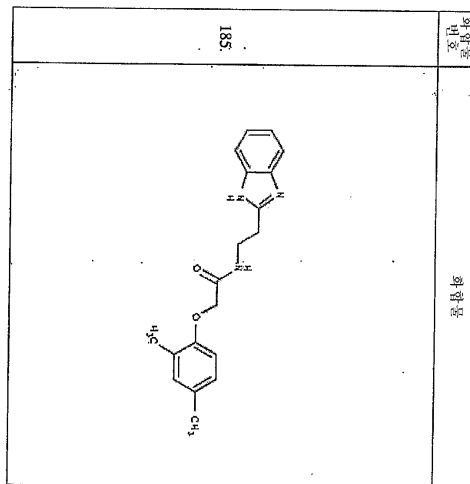
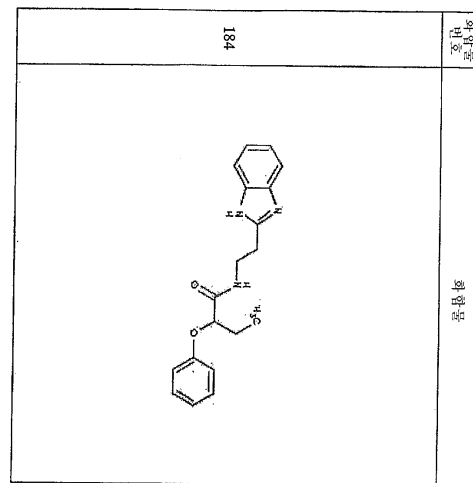
[표 2xxx]



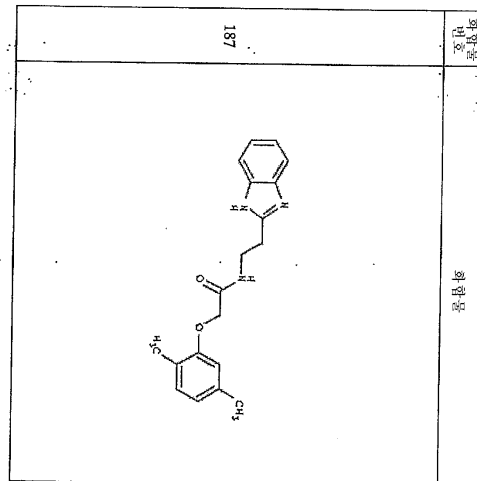
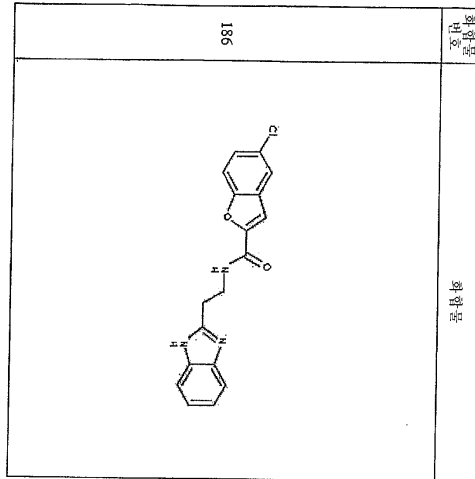
[표 2yyy]



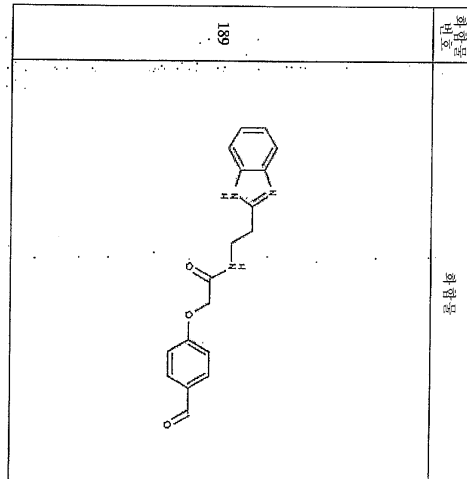
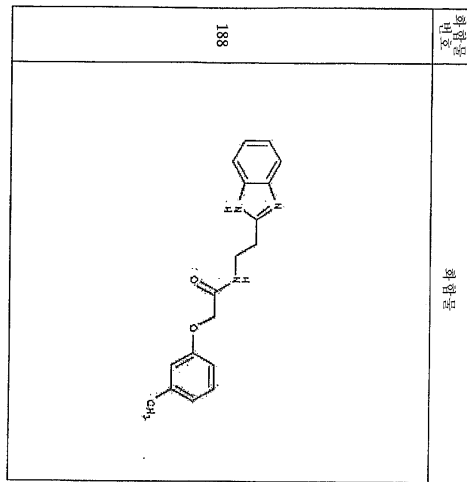
[표 2zzz]



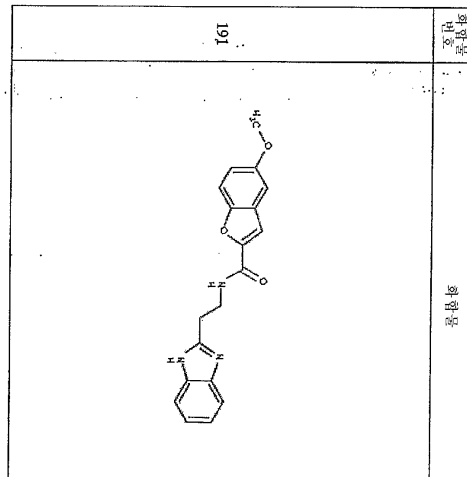
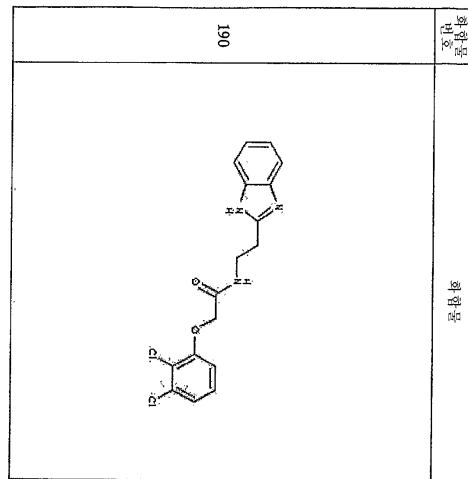
[표 2aaa]



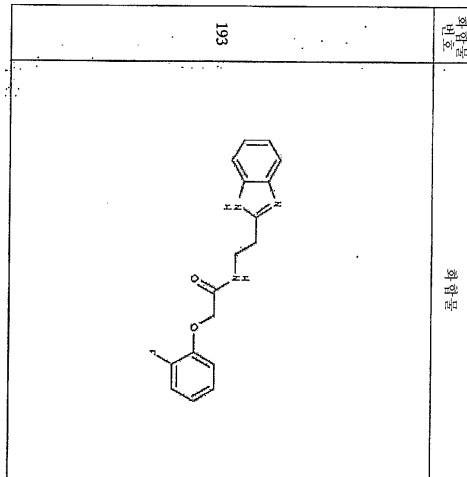
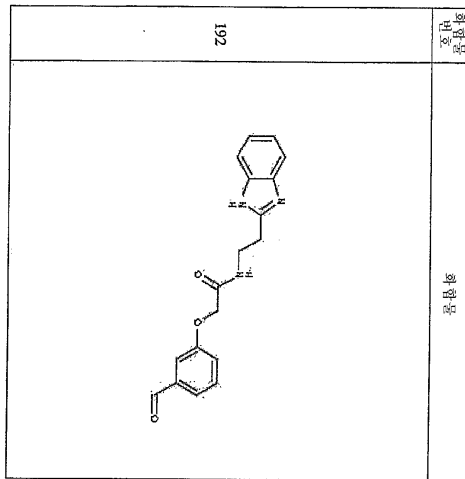
[표 2bbbb]



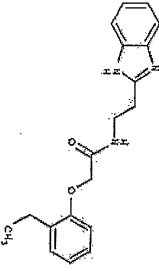
[표 2cccc]

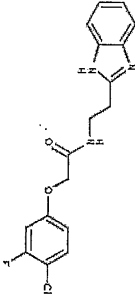


[표 2ddd]

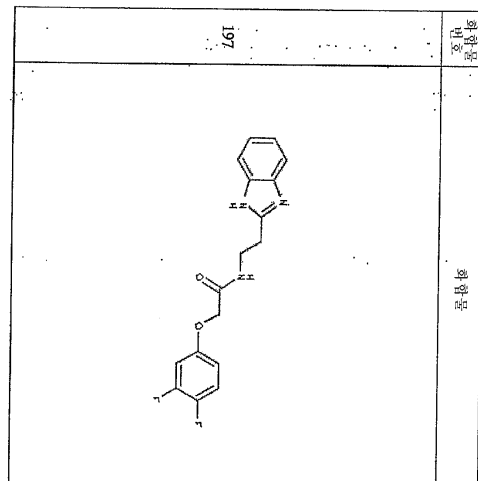
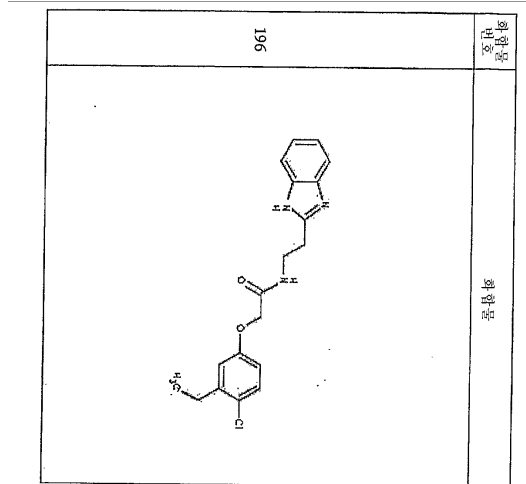


[표 2eeee]

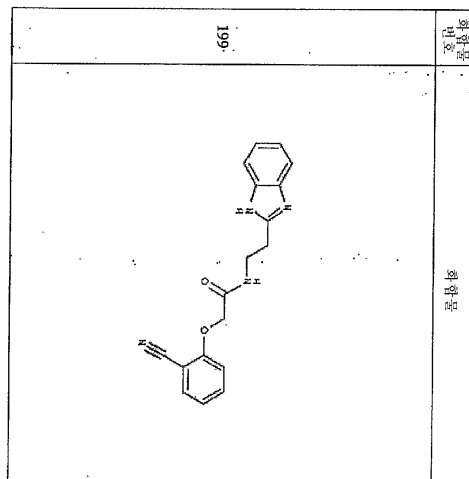
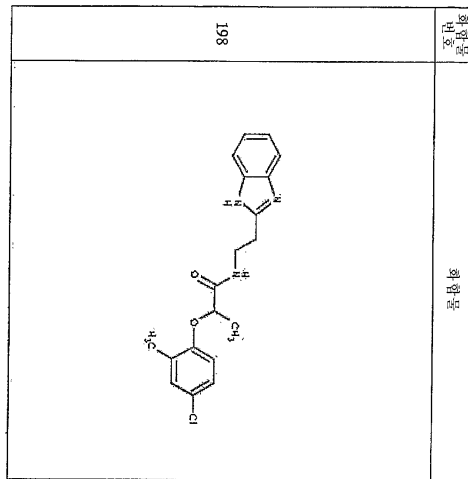
화학 분류	194
화학 분류	

화학 분류	195
화학 분류	

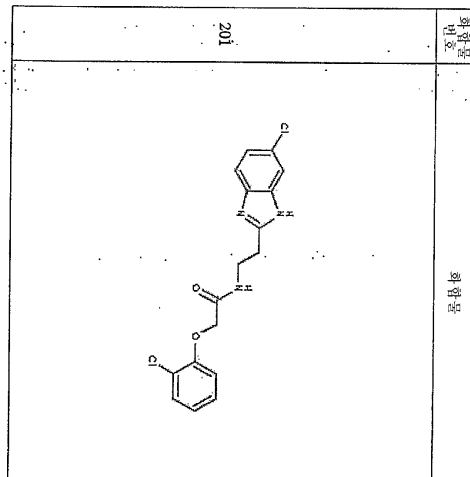
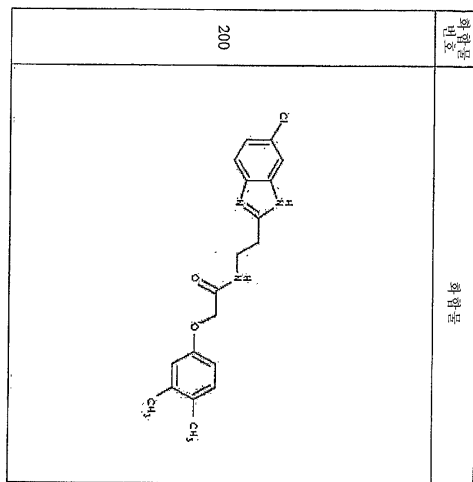
[표 2ffff]



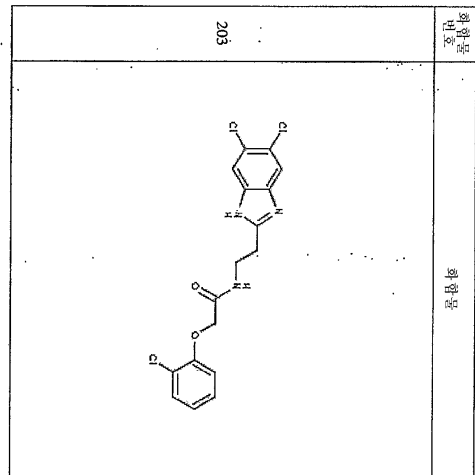
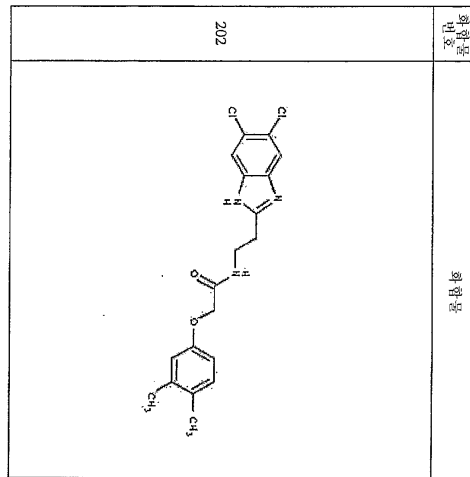
[표 2gggg]



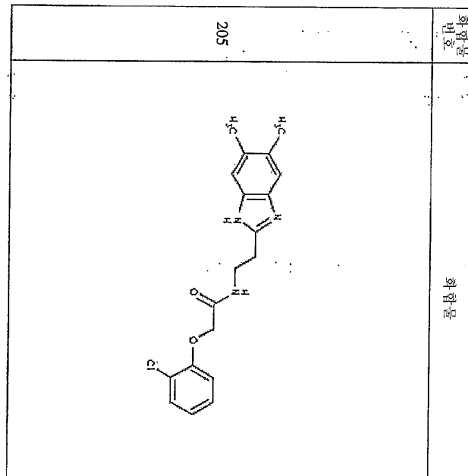
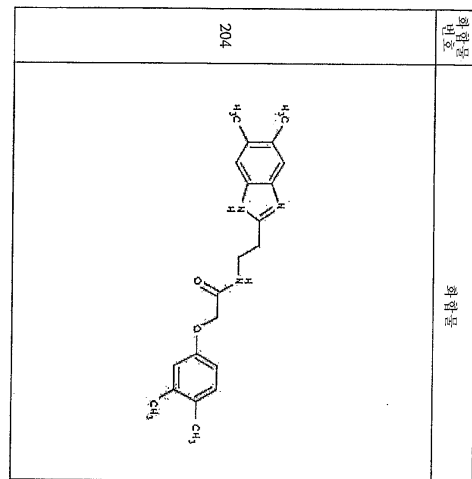
[표 2hhh]



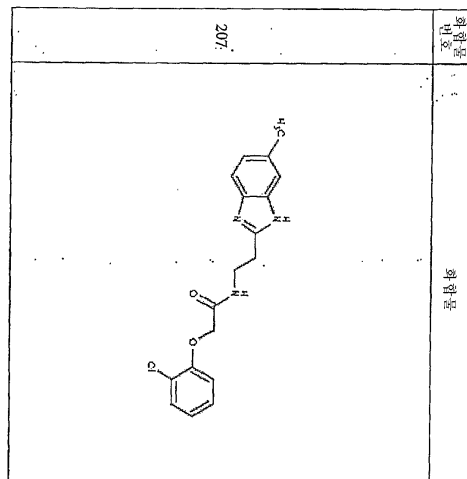
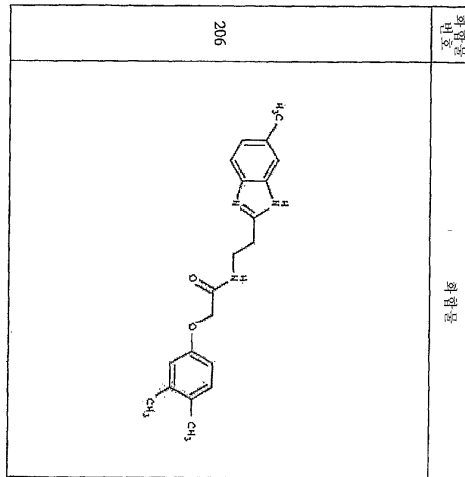
[표 2iii]



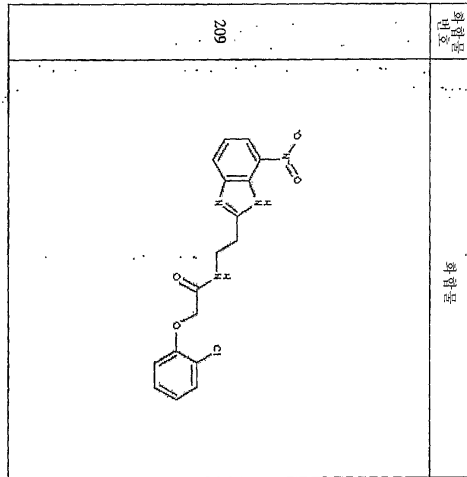
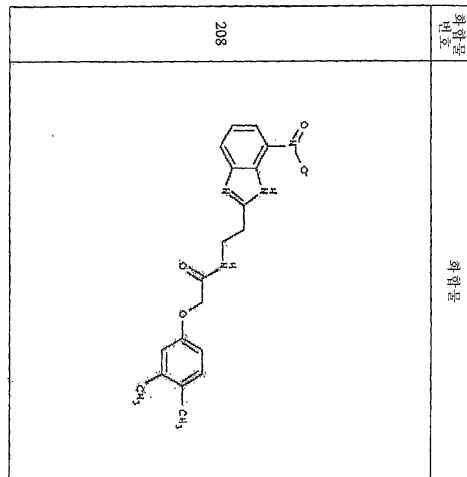
[표 2jjj]



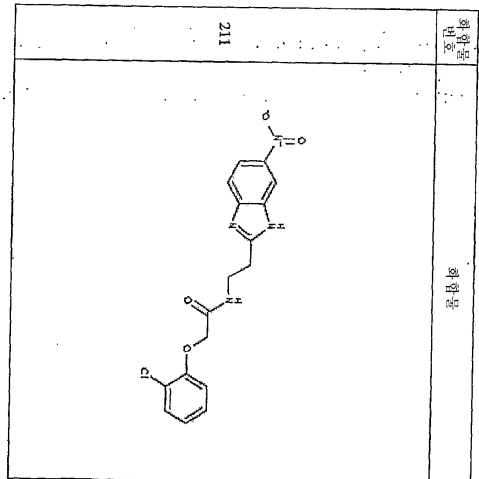
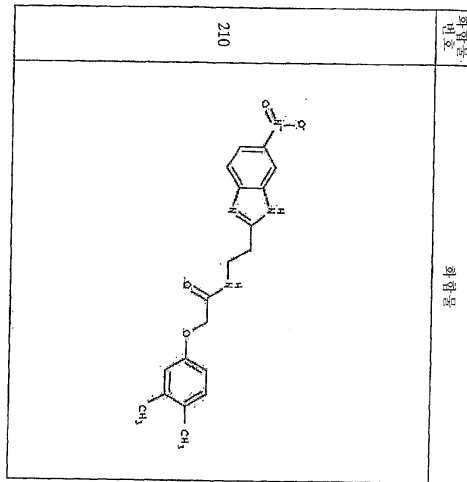
[표 2kkkk]



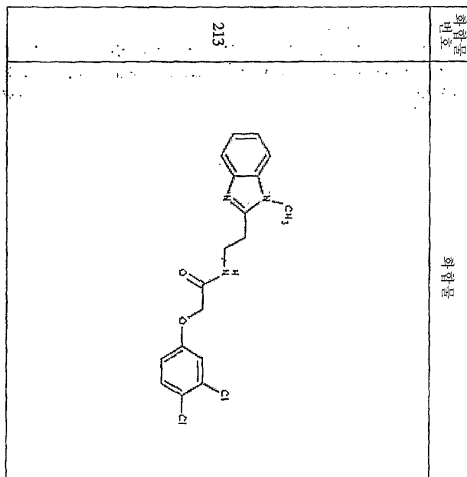
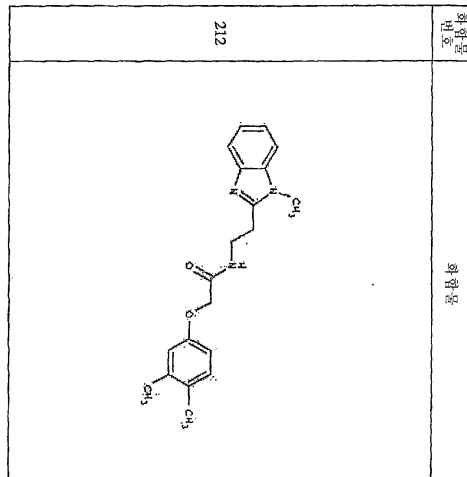
[표 2III]



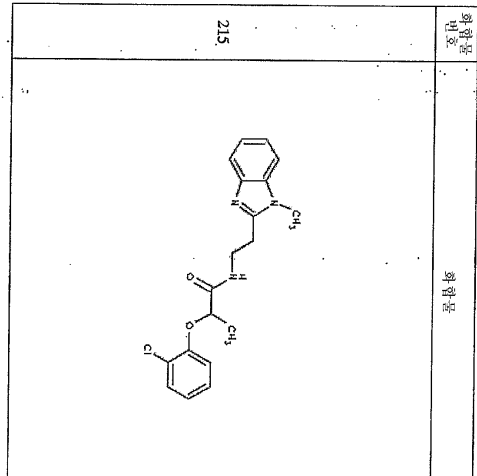
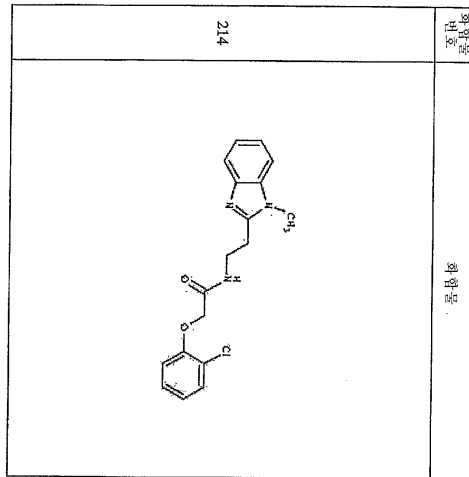
[표 2mmmm]



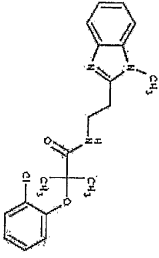
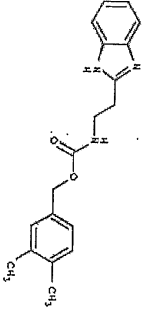
[표 2nnnn]



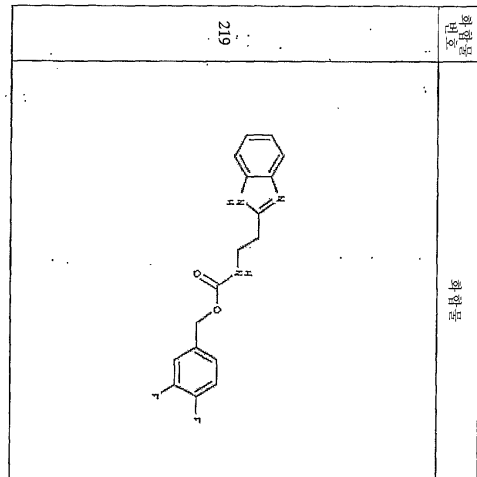
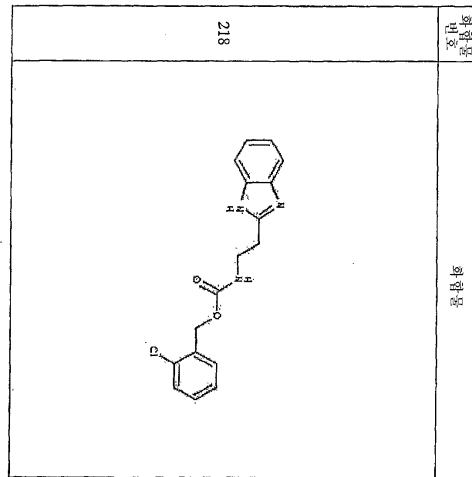
[표 2000]



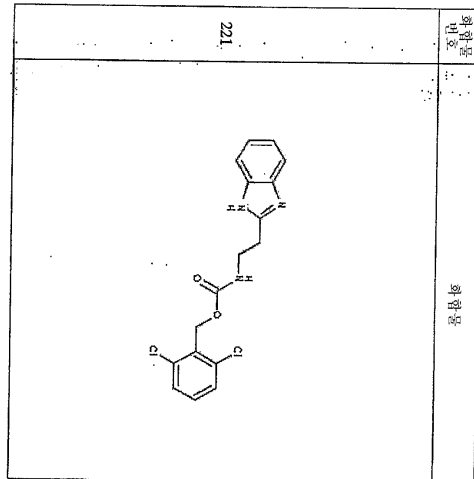
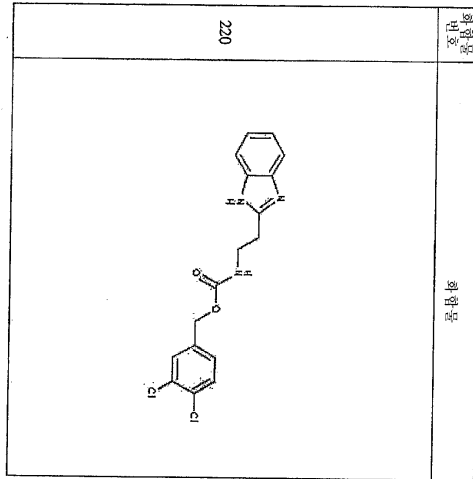
[표 2pppp]

화학물 번호	화학물
216	
217	

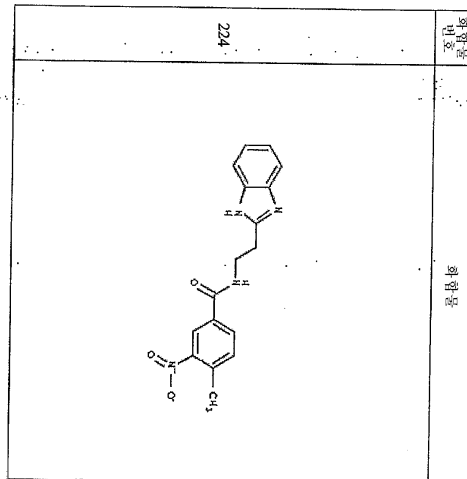
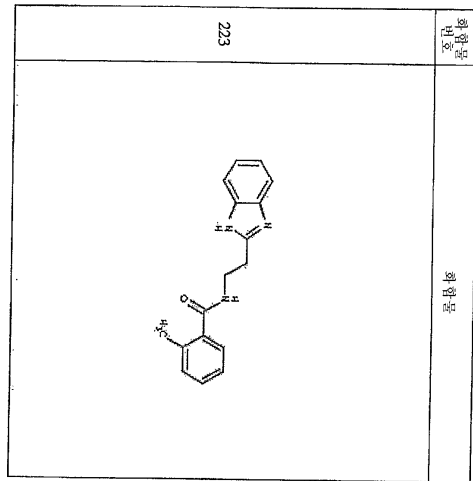
[표 2qqq]



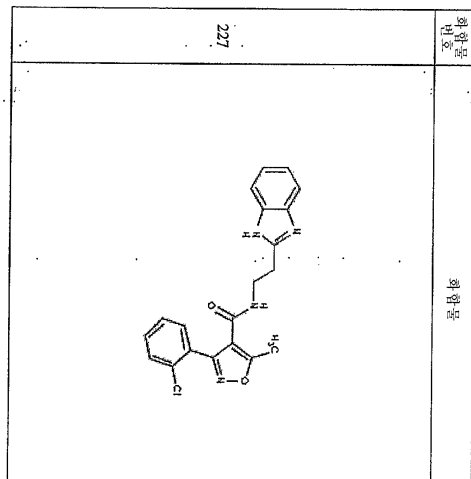
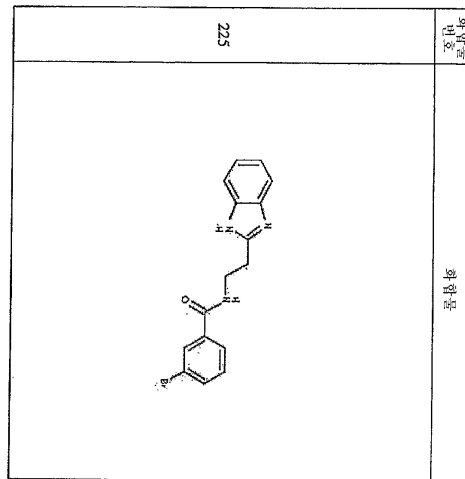
[표 2rrrr]



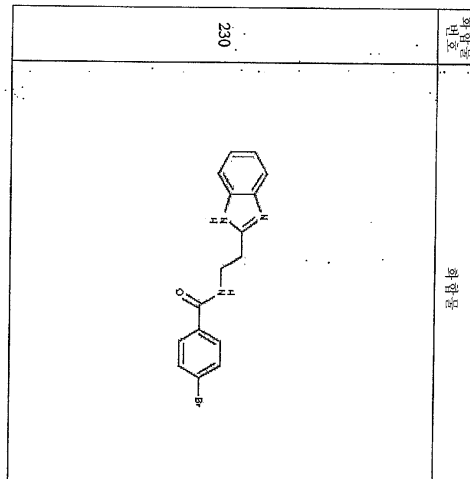
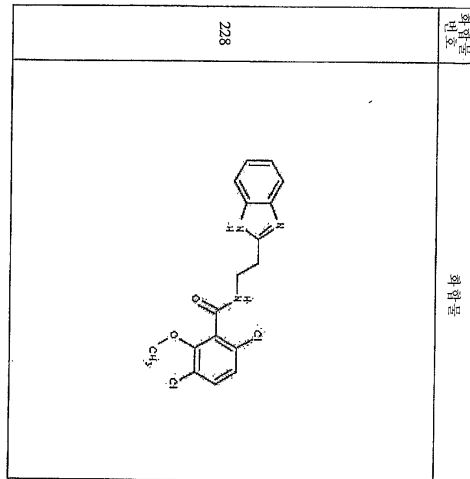
[표 2ssss]



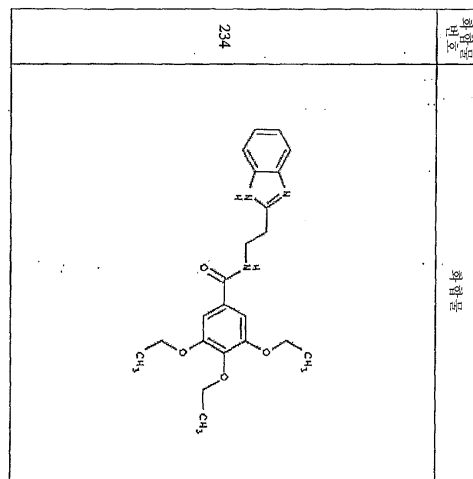
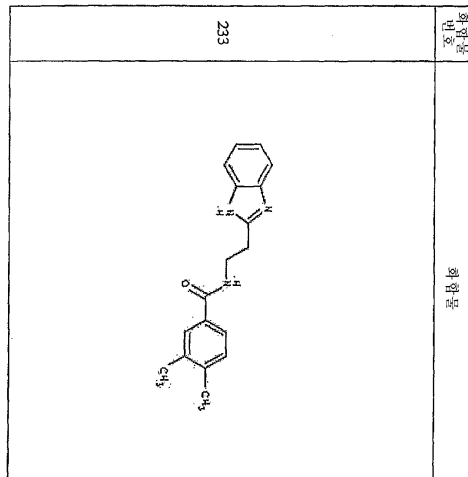
[표 2tttt]



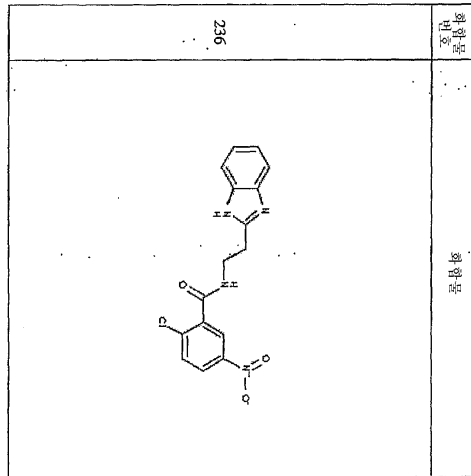
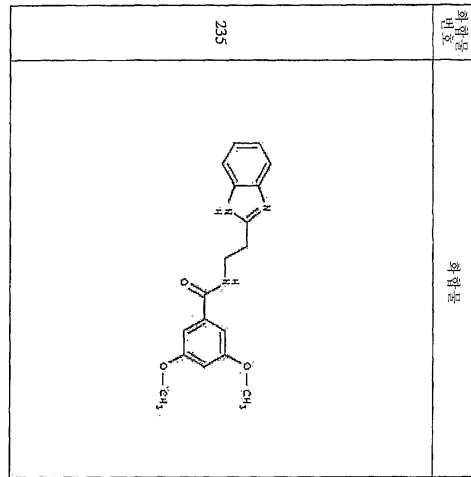
[표 2uuuu]



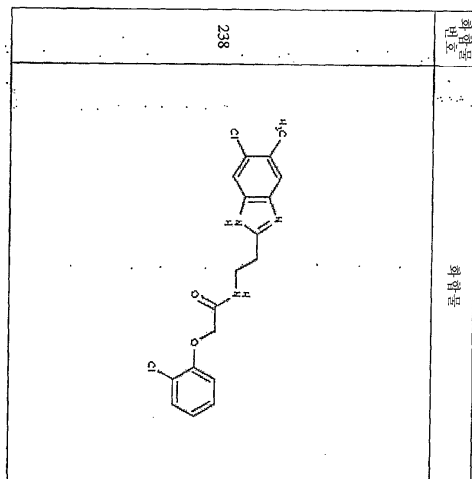
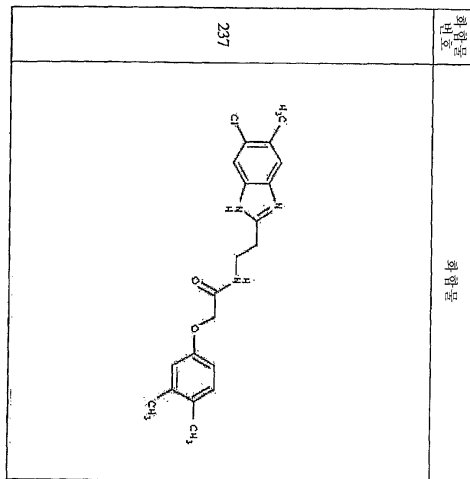
[표 2vvvv]



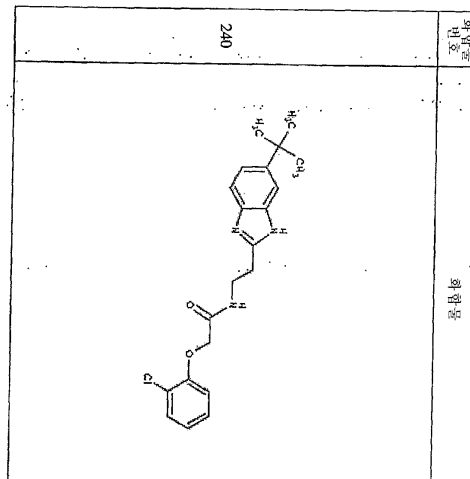
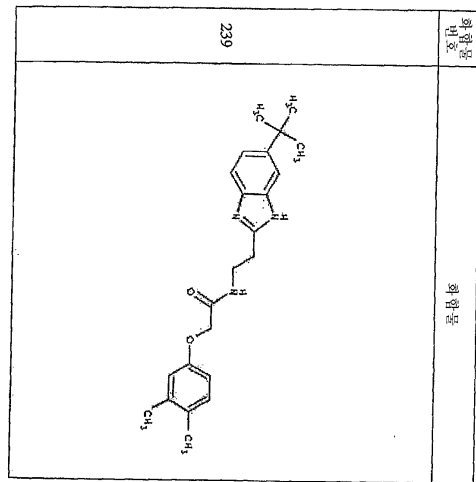
[표 2www]



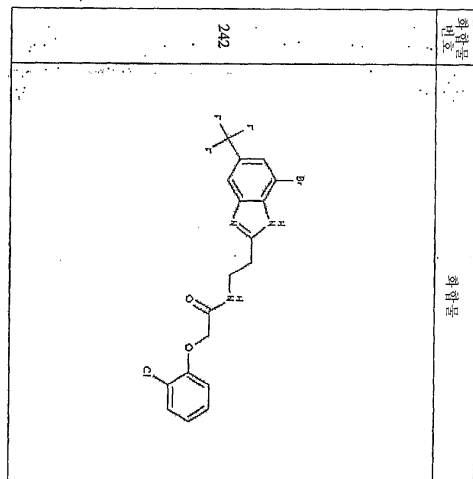
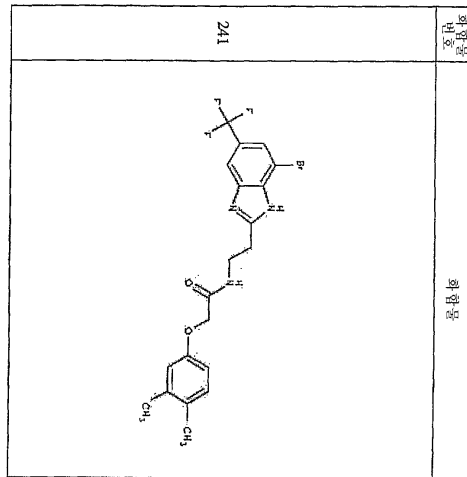
[표 2xxxx]



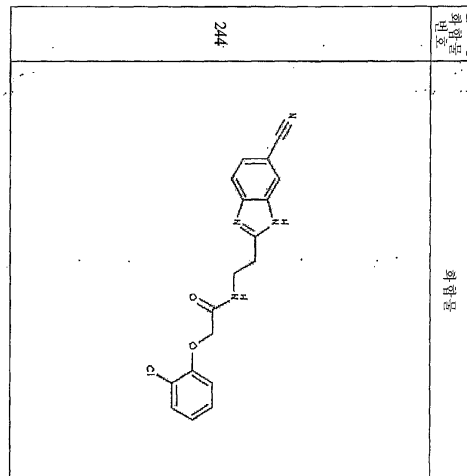
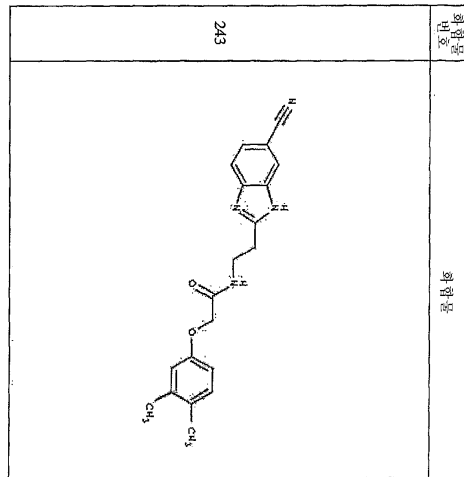
[표 2yyyy]



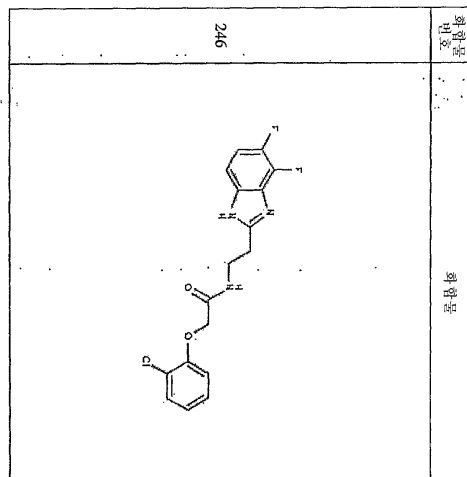
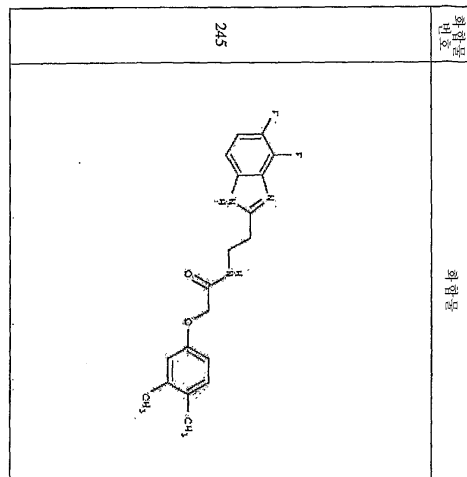
[표 2zzzz]



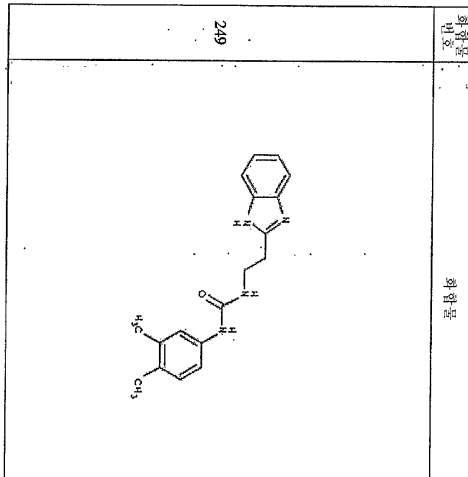
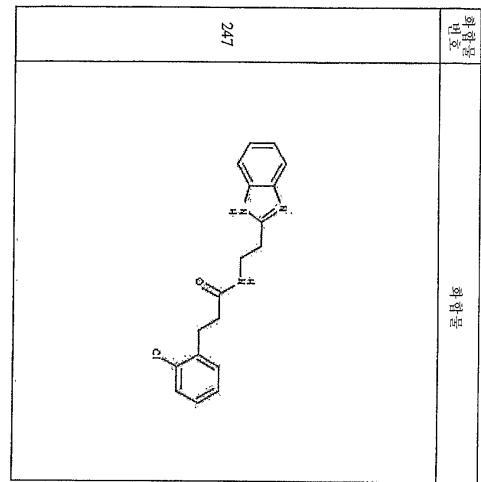
[표 2aaaa]



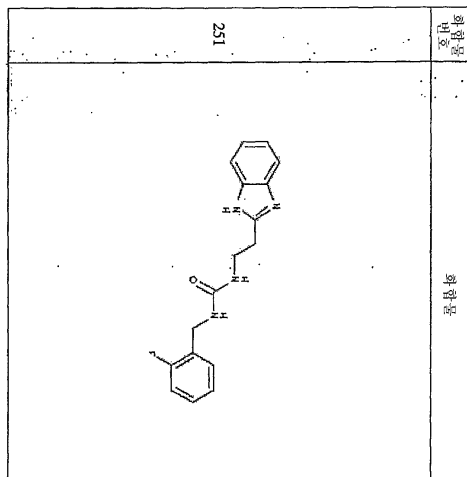
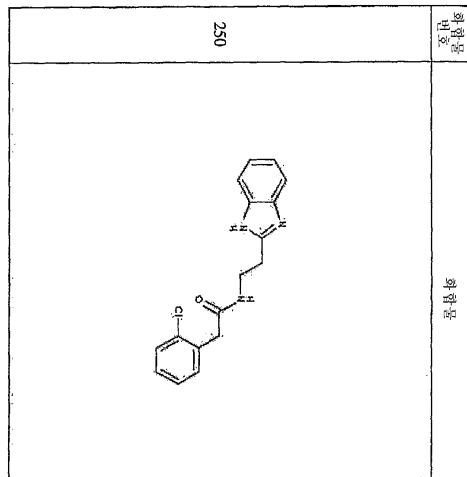
[표 2bbbb]



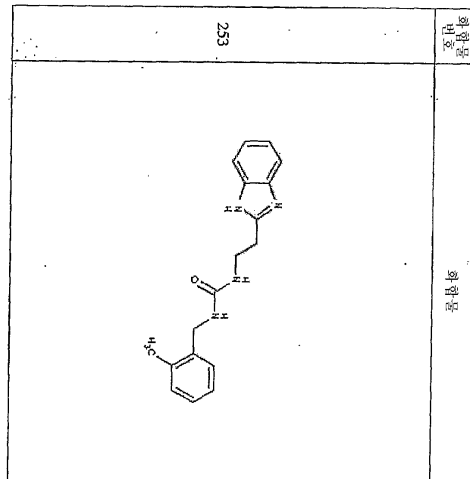
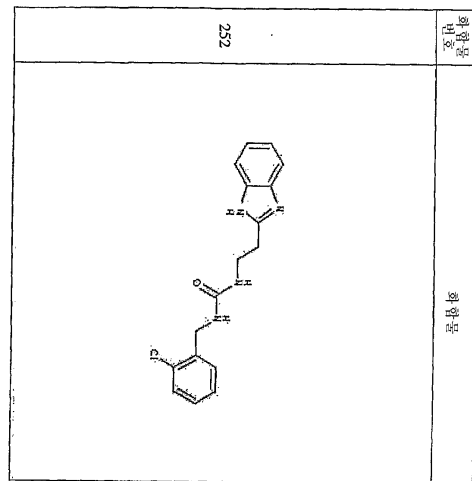
[표 2cccc]



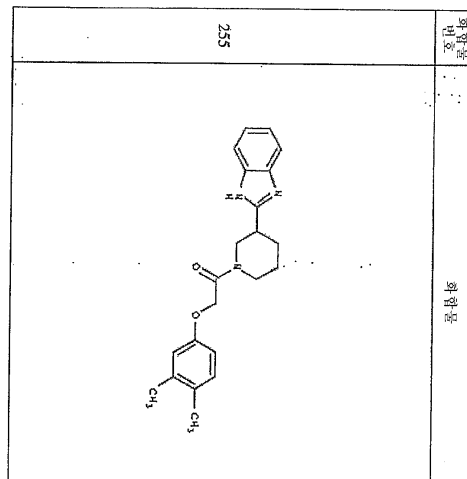
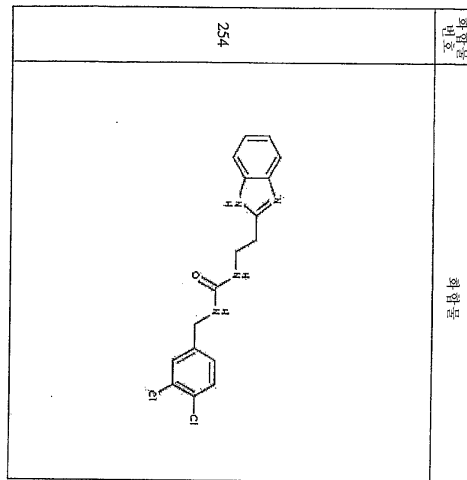
[표 2dddd]



[표 2eeee]



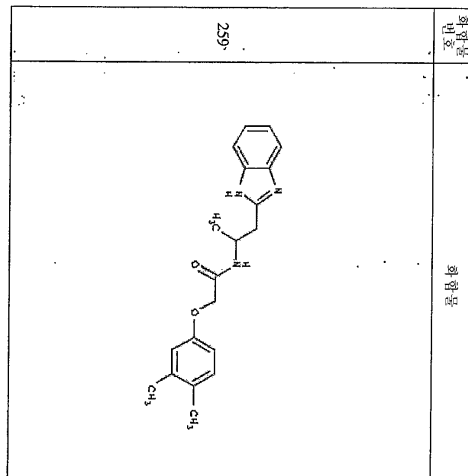
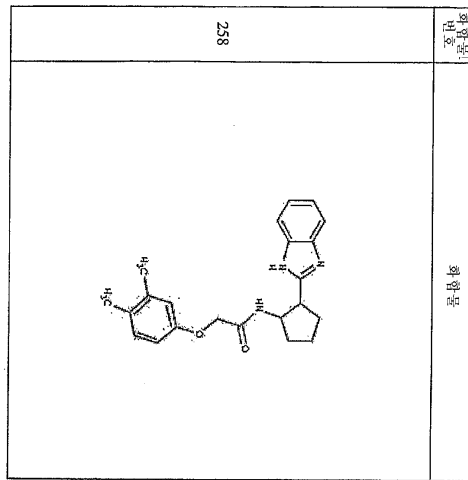
[표 2ffff]



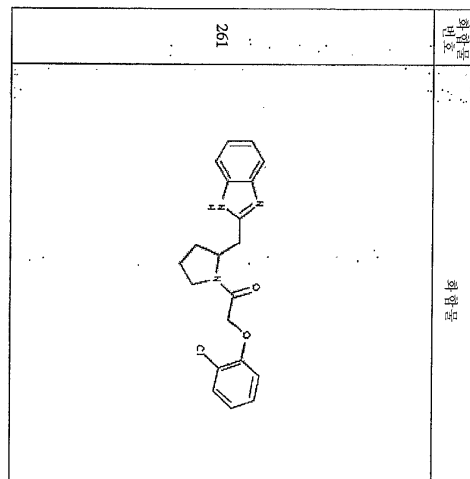
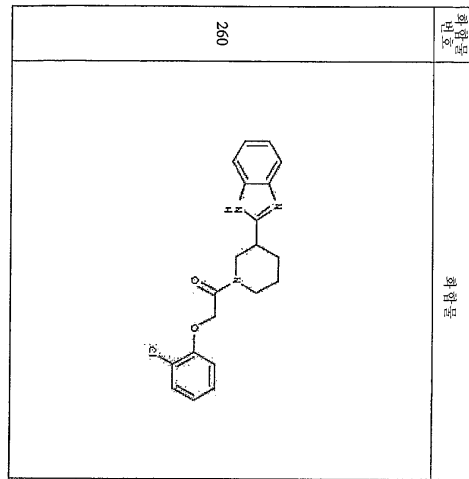
[표 2ggggg]

화학식 번호	화학식
256	
257	

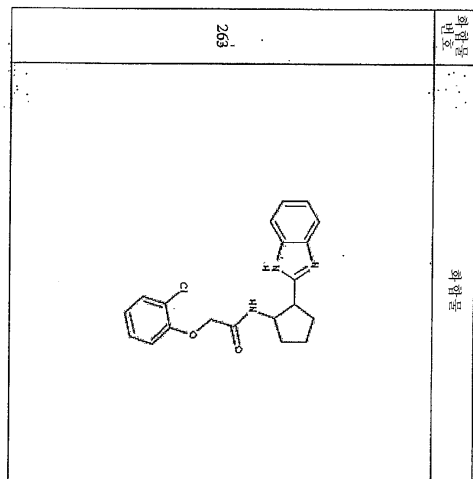
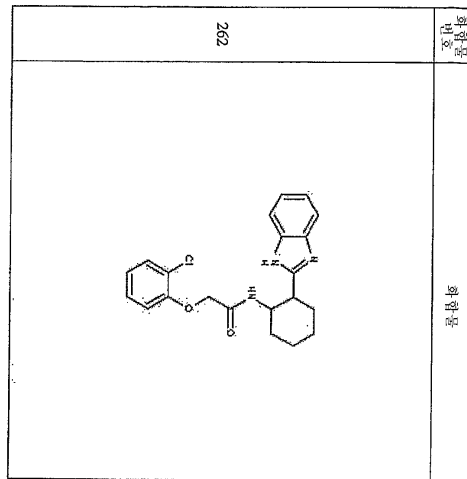
[표 2hhhh]



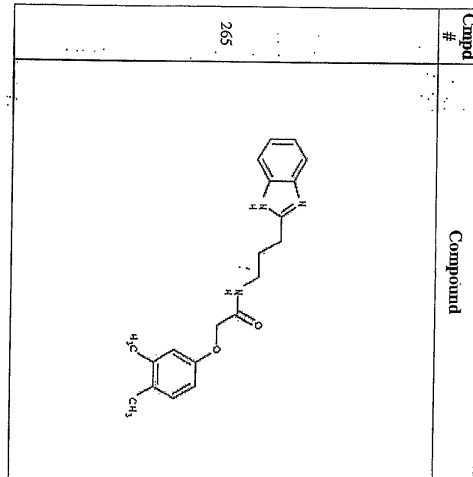
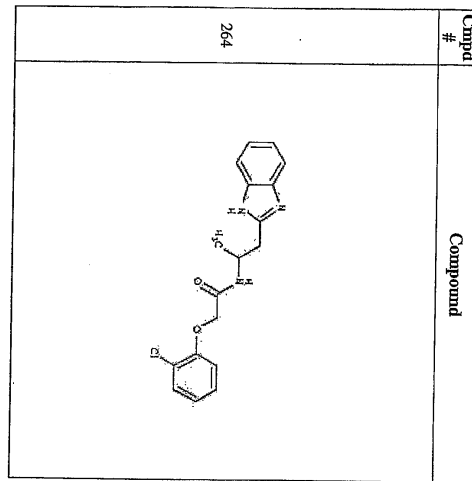
[표 2iiii]



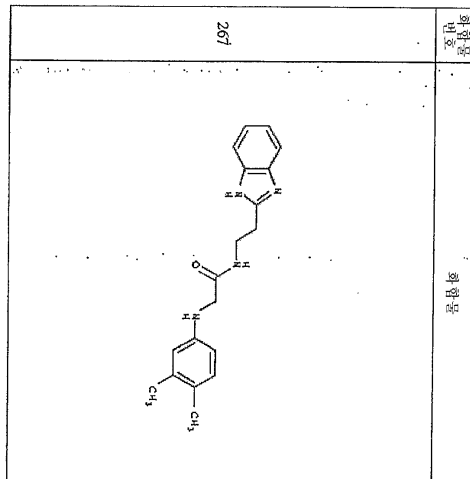
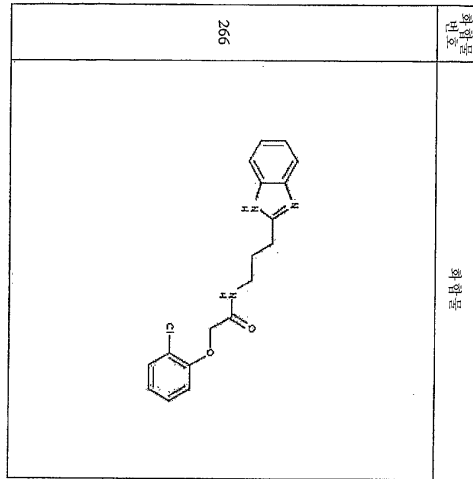
[표 2jjjj]



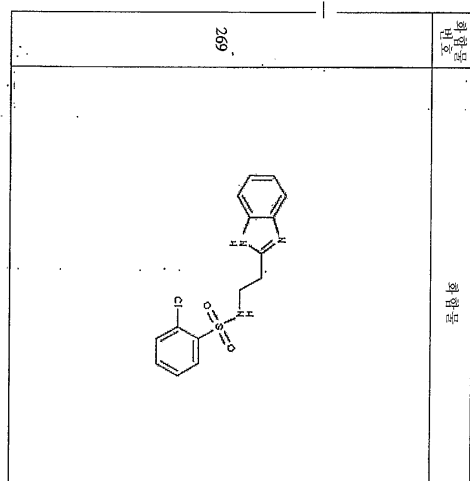
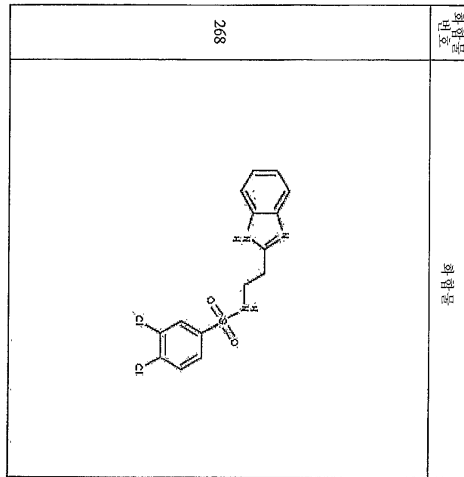
[표 2kkkkk]



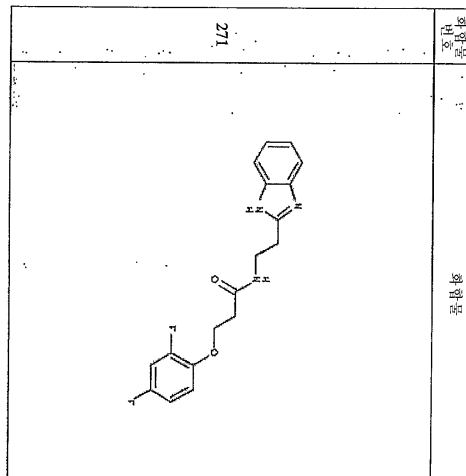
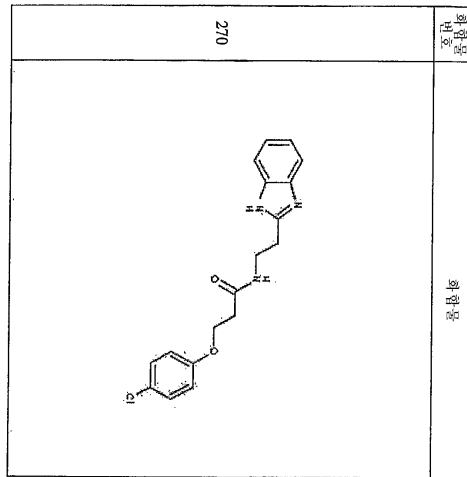
[표 21111]



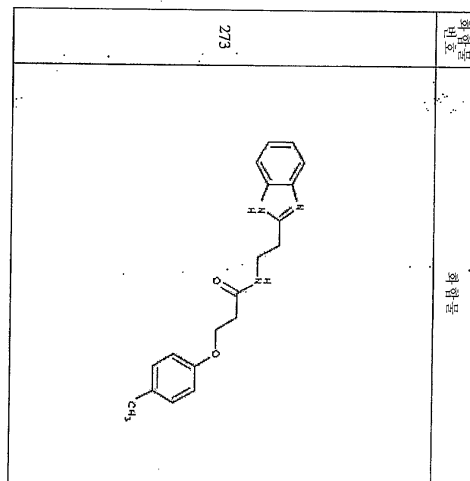
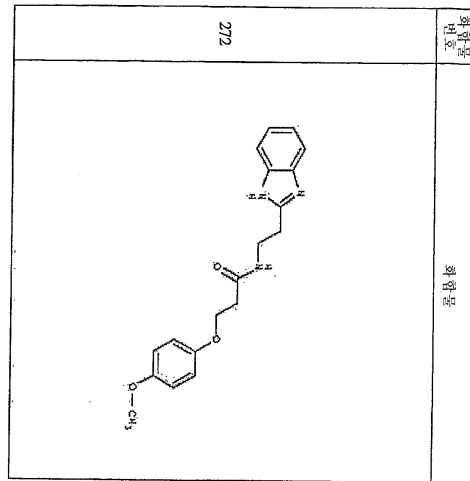
[표 2mmmm]



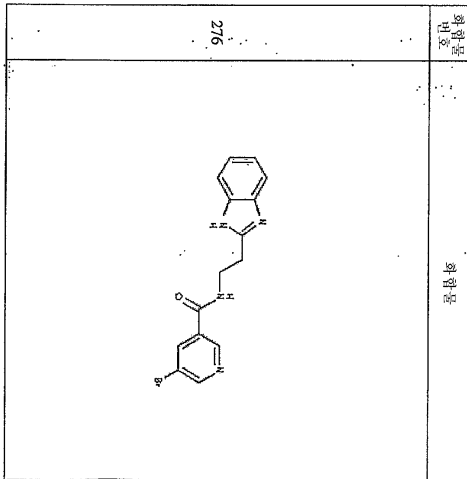
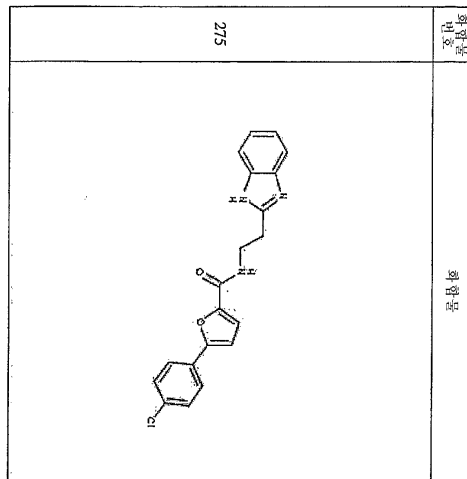
[표 2nnnnn]



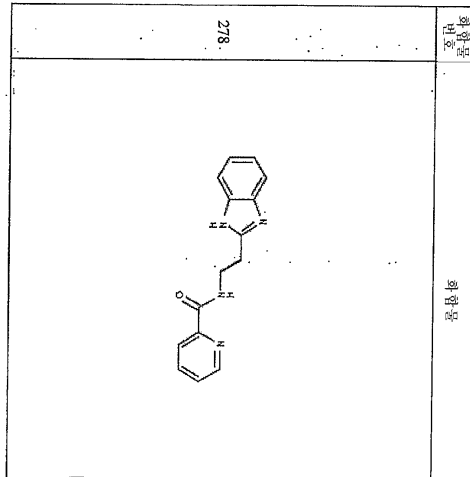
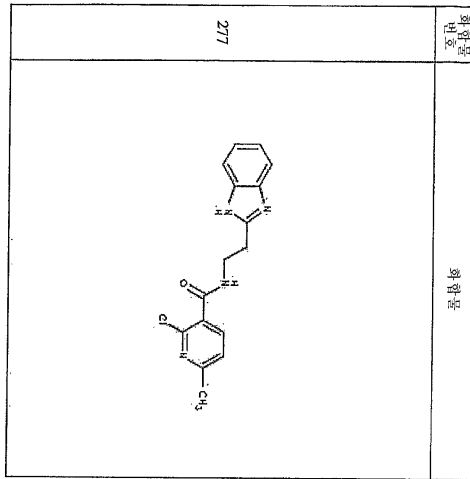
[표 20000]



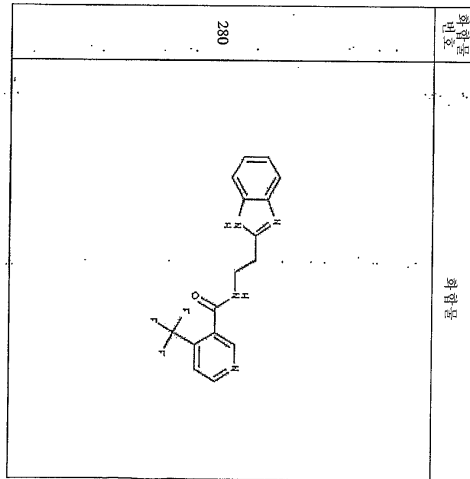
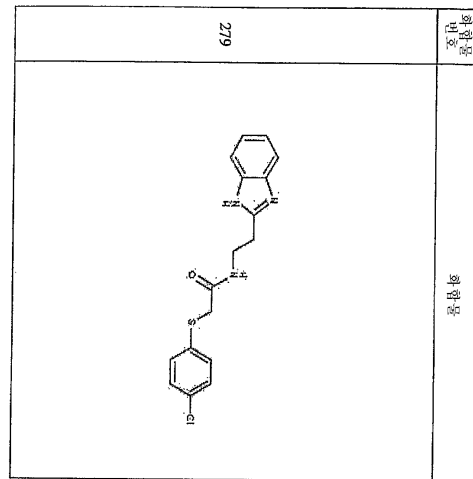
[표 2ppppp]



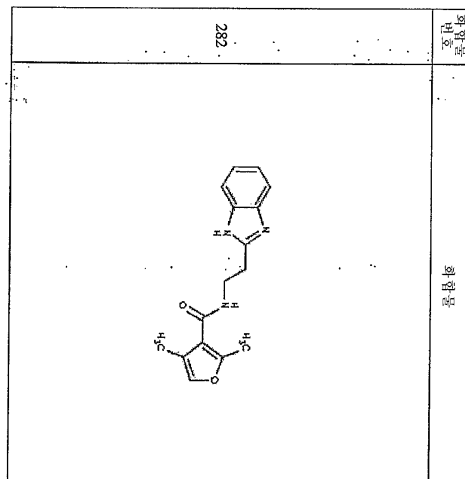
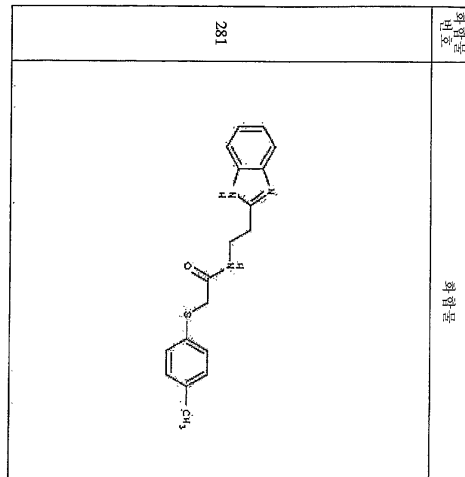
[표 2qqqqq]



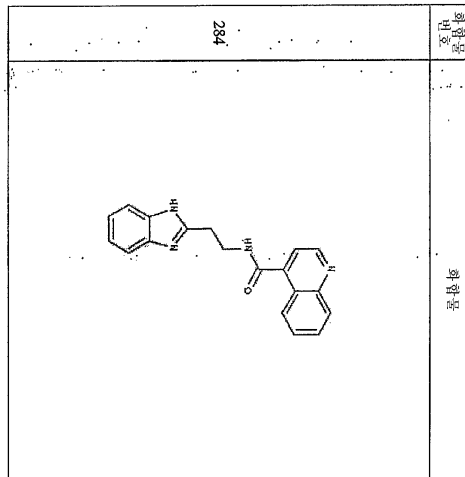
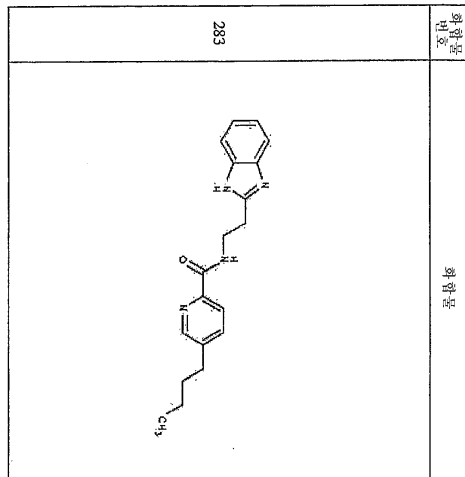
[표 2rrrrr]



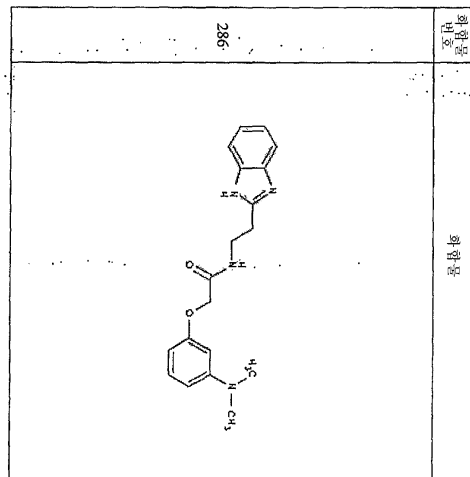
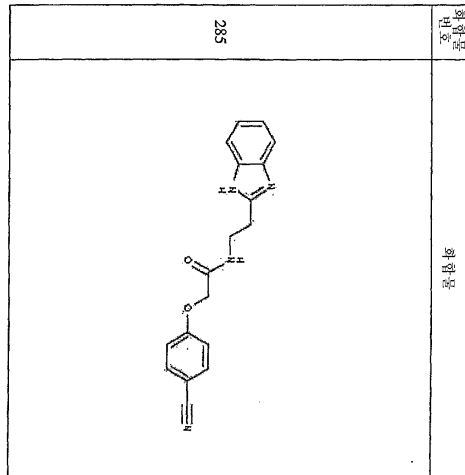
[표 2sssss]



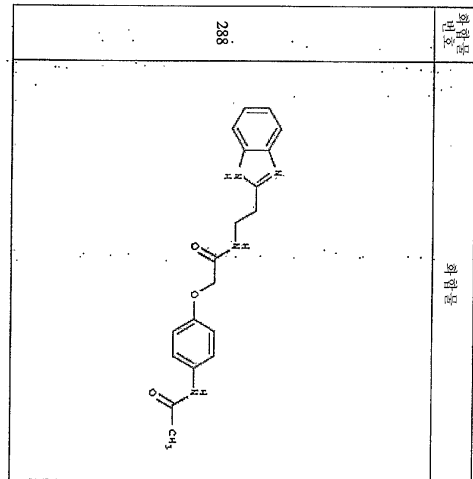
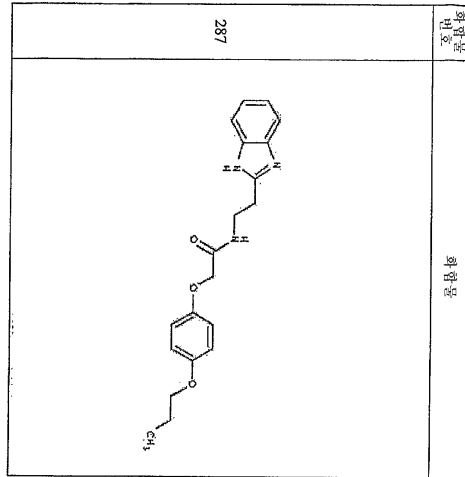
[표 2tttt]



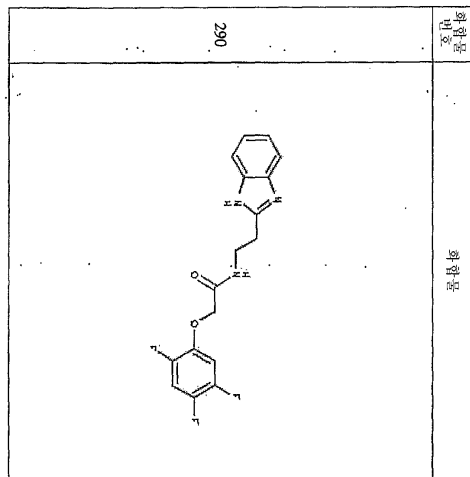
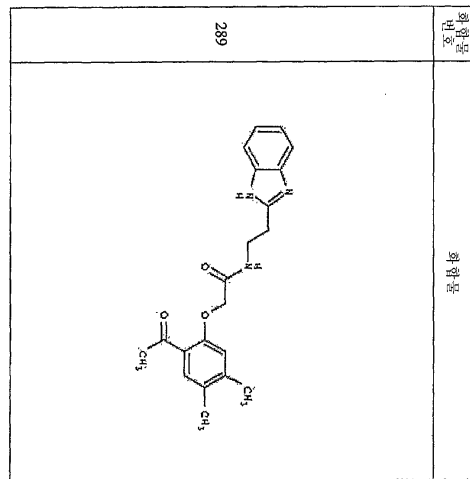
[표 2uuuuu]



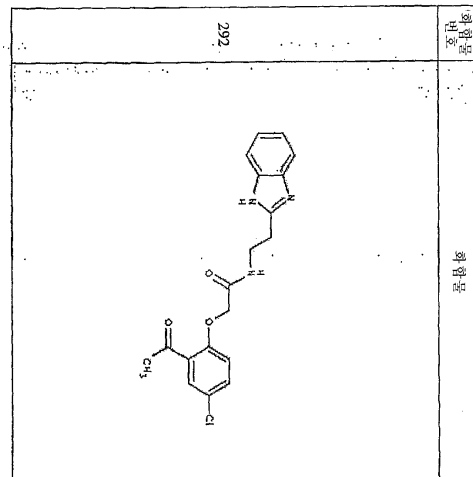
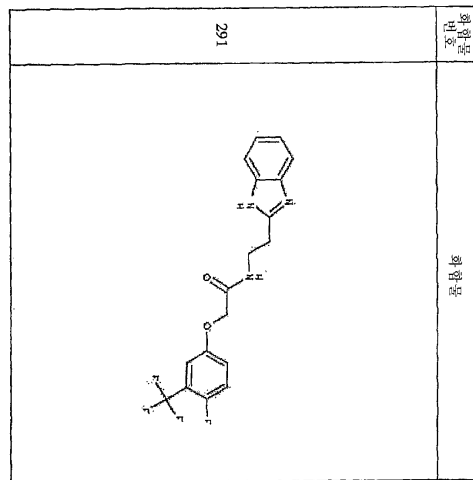
[표 2vvvvv]



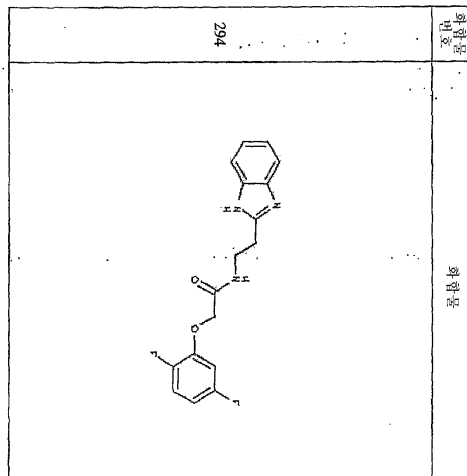
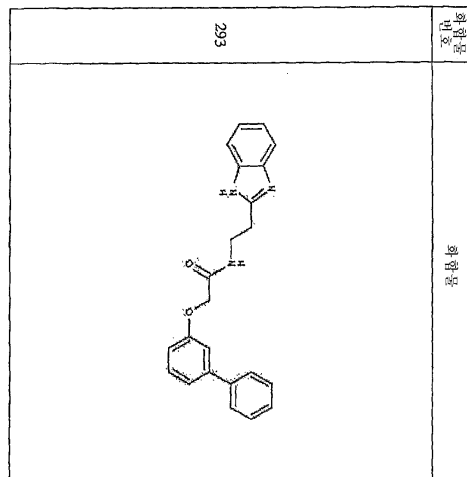
[표 2wwwww]



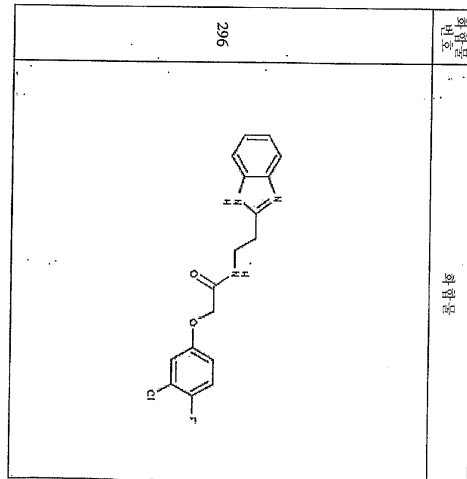
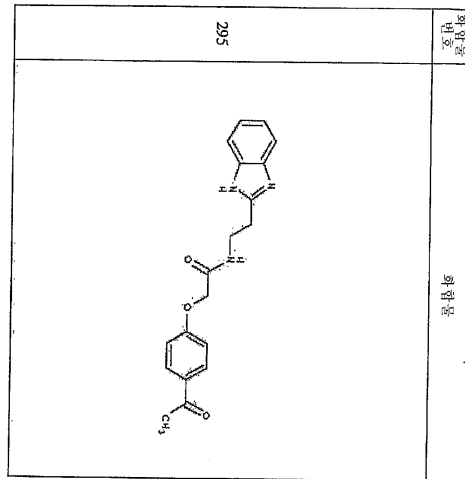
[표 2xxxxx]



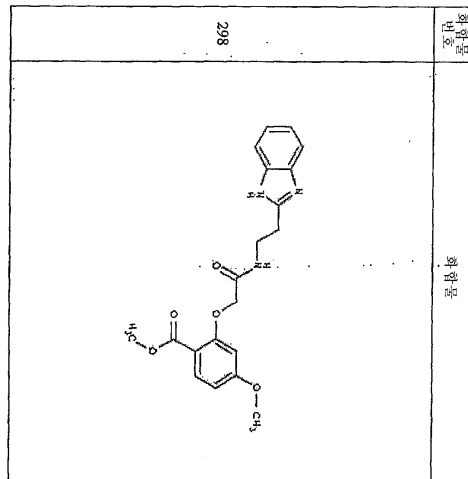
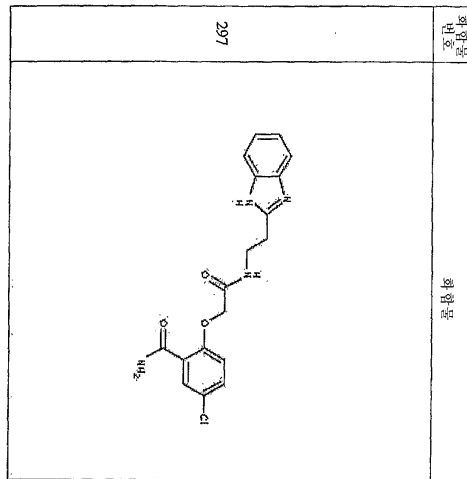
[표 2yyyyy]



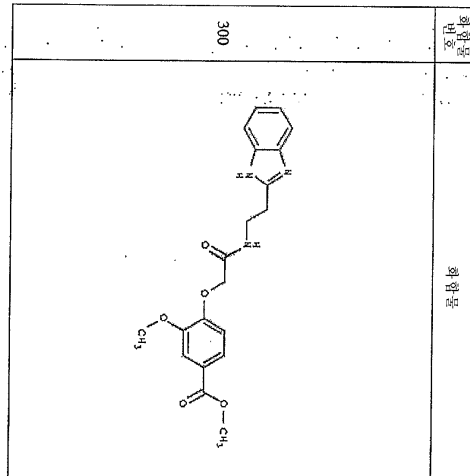
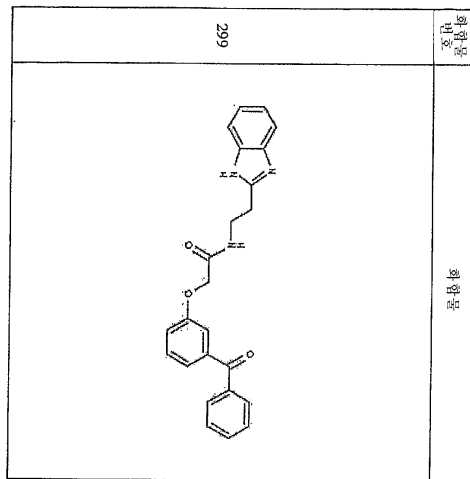
[표 2zzzzz]



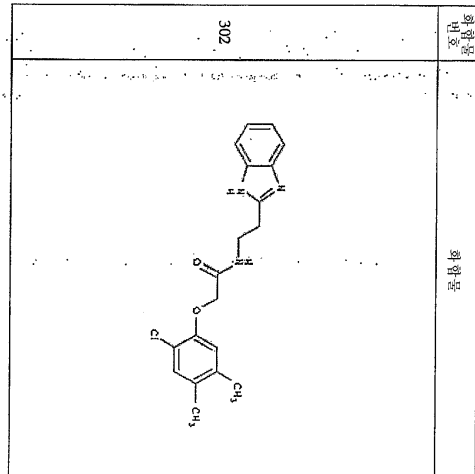
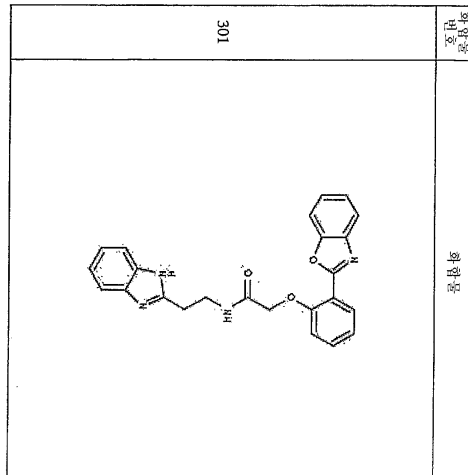
[표 2aaaaa]



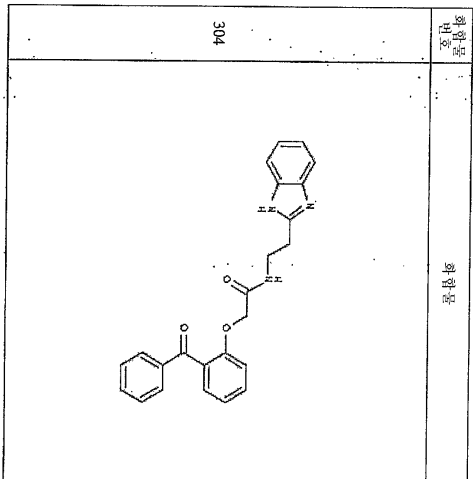
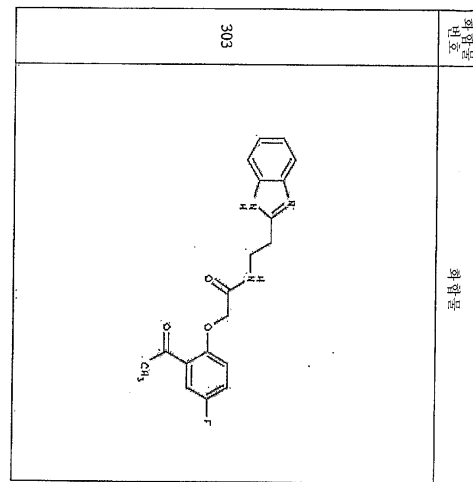
[표 2bbbbbb]



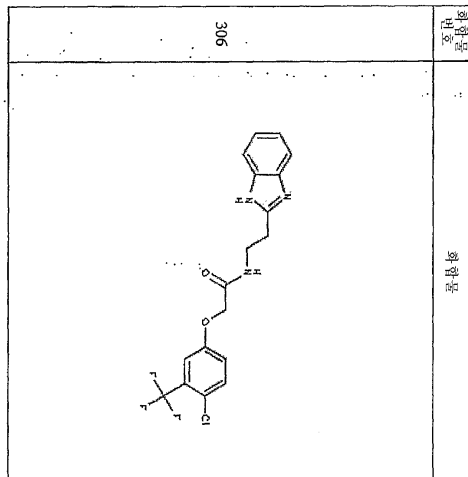
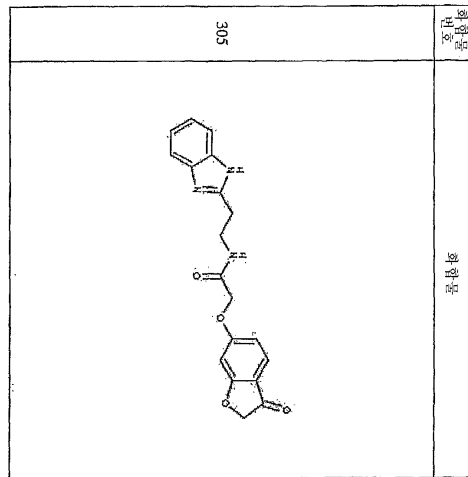
[표 2cccccc]



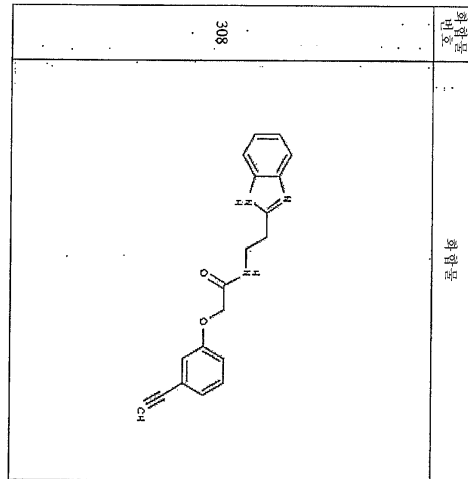
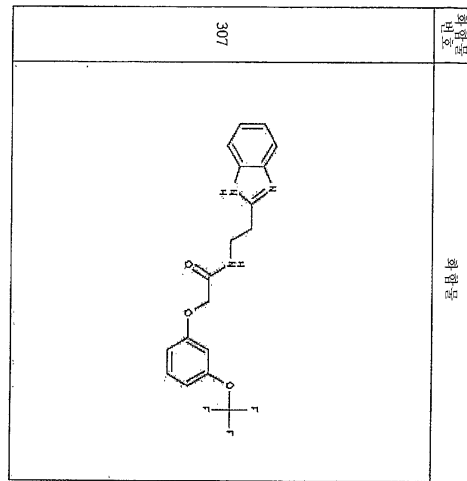
[표 2ddddd]



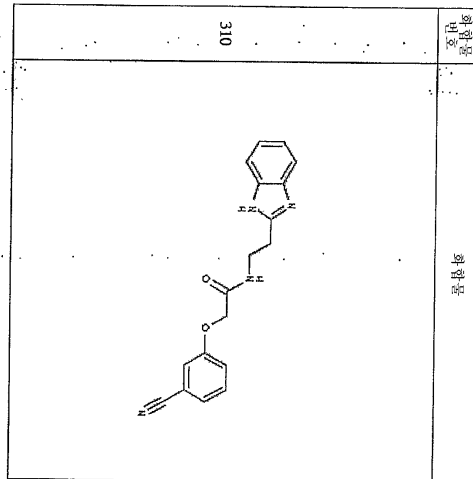
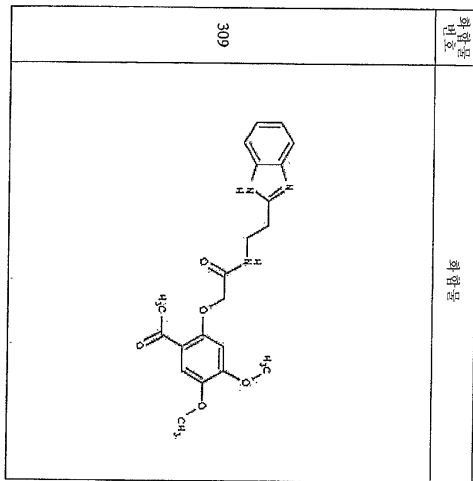
[표 2eeeeee]



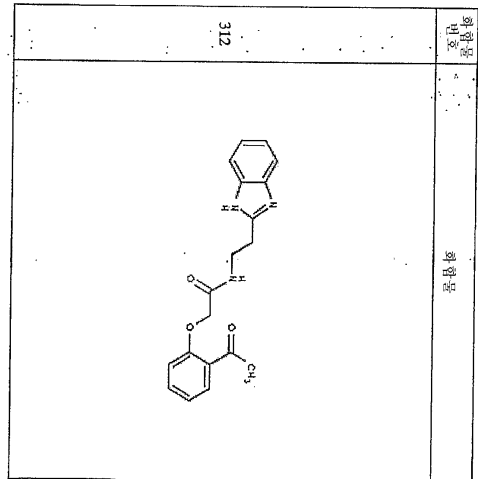
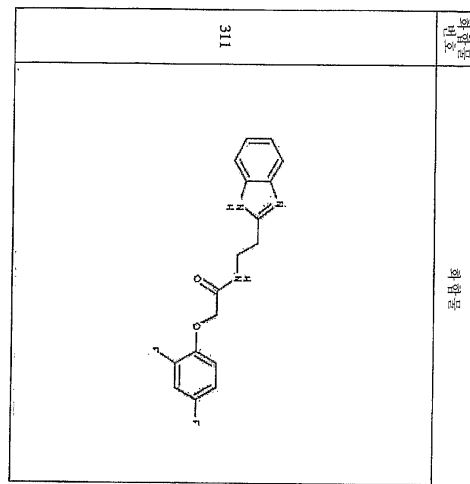
[표 2fffff]



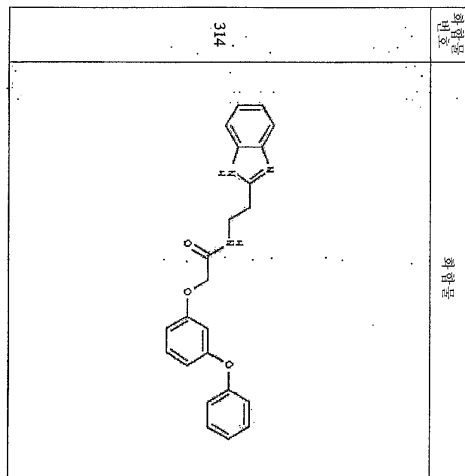
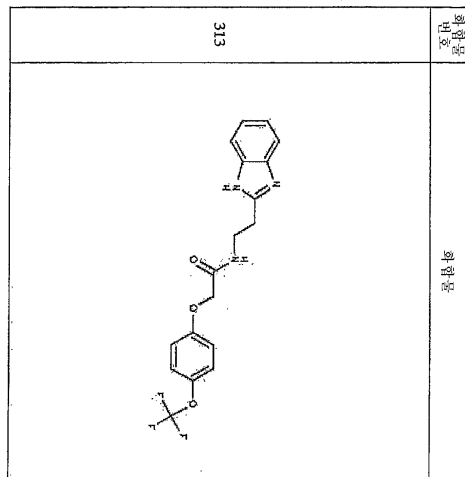
[표 2ggggg]



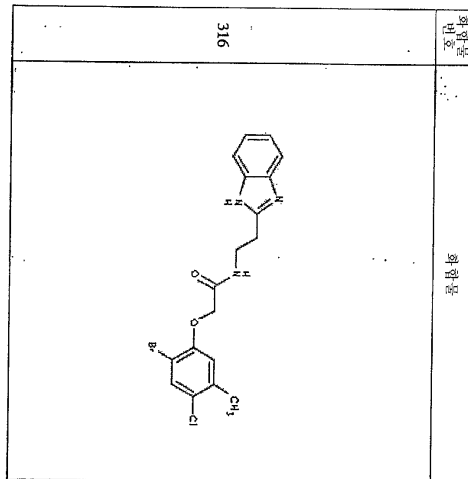
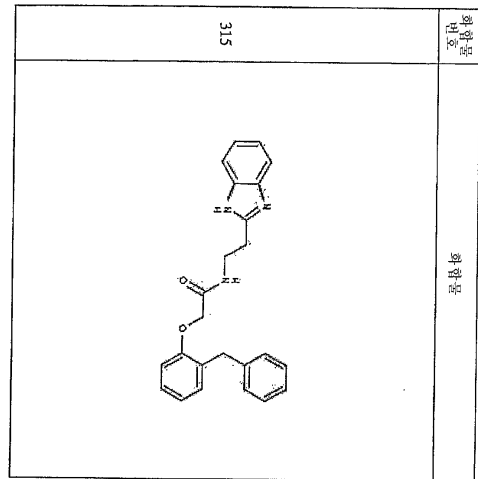
[표 2hhhhh]



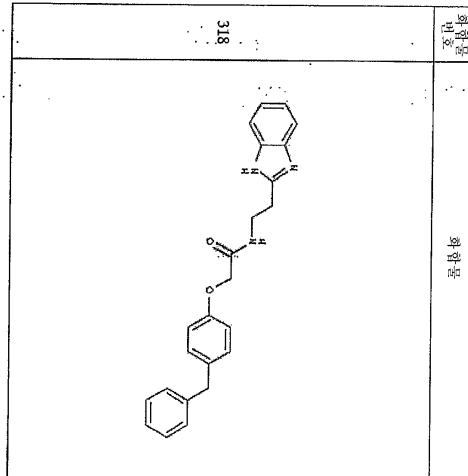
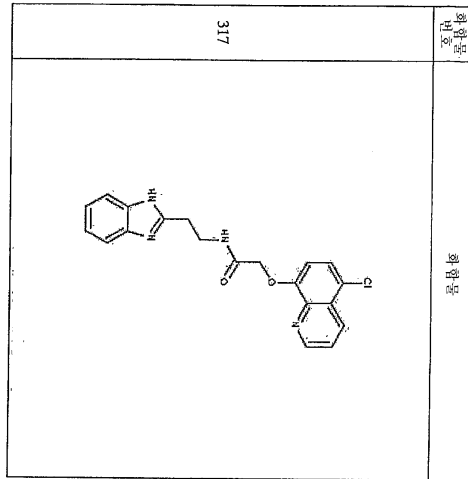
[표 2iiiiii]



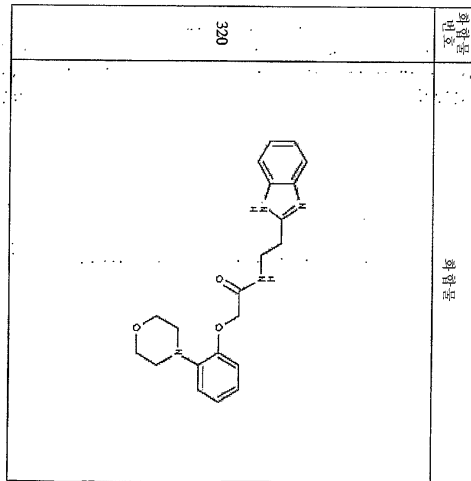
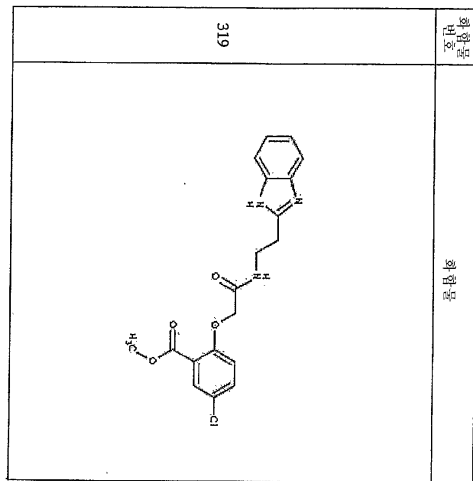
[표 2]jjjjj



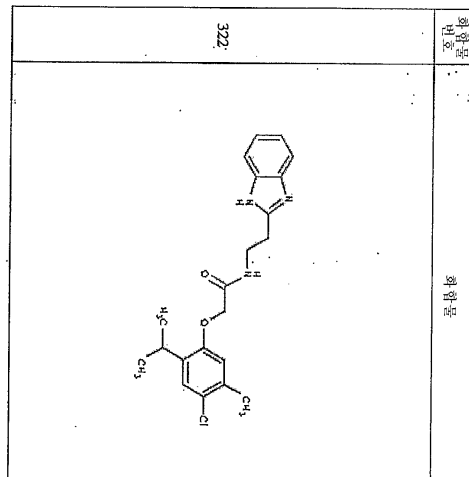
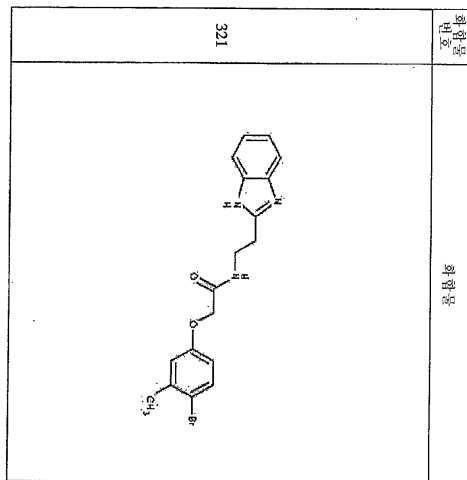
[표 2kkkkkk]



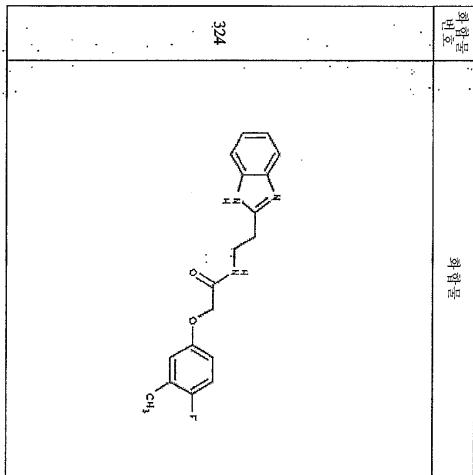
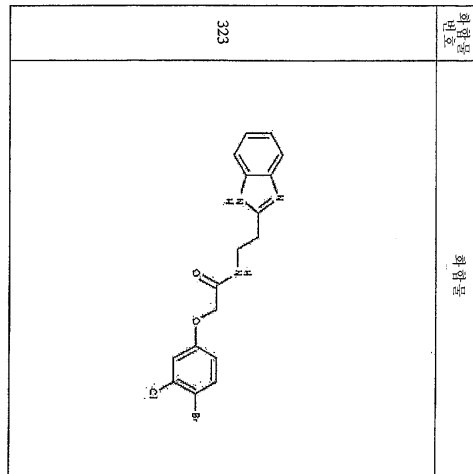
[표 2111111]



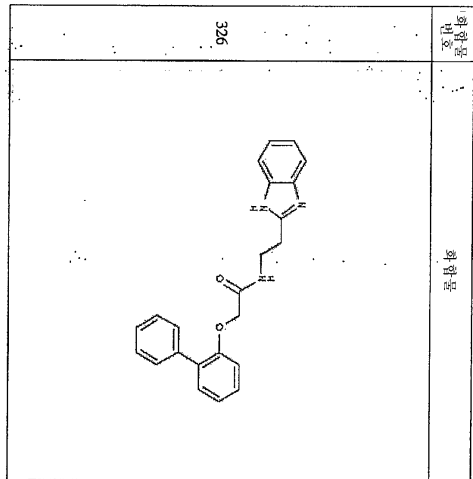
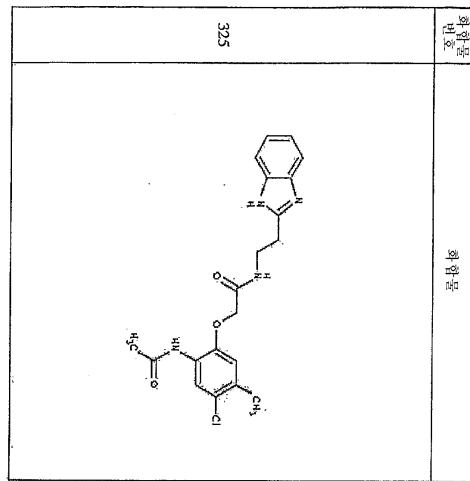
[표 2mmmmmm]



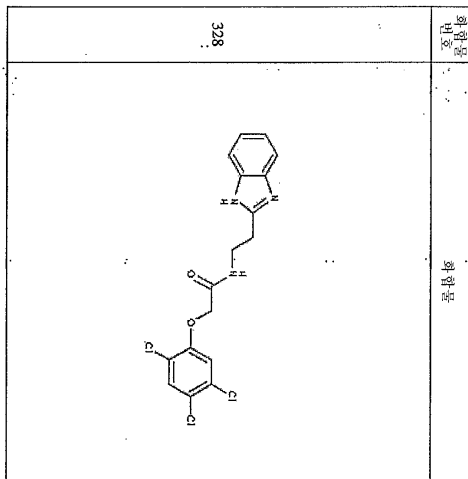
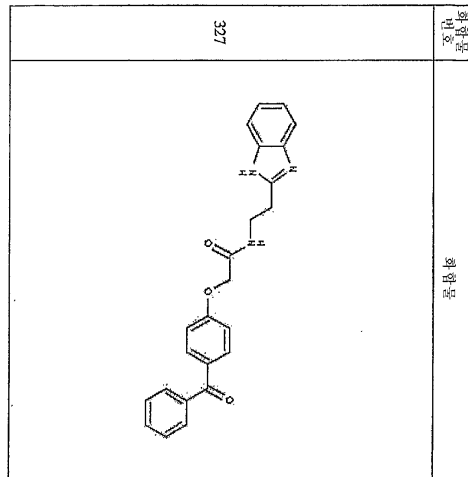
[표 2nnnnn]



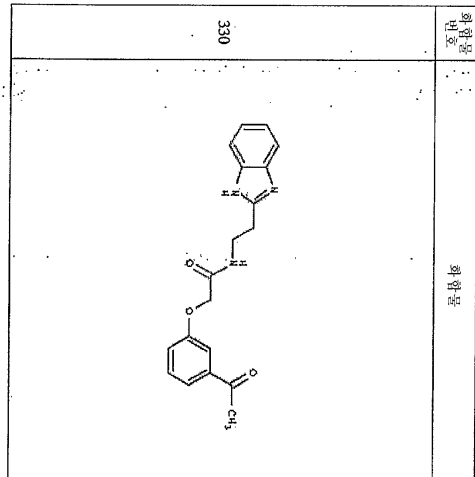
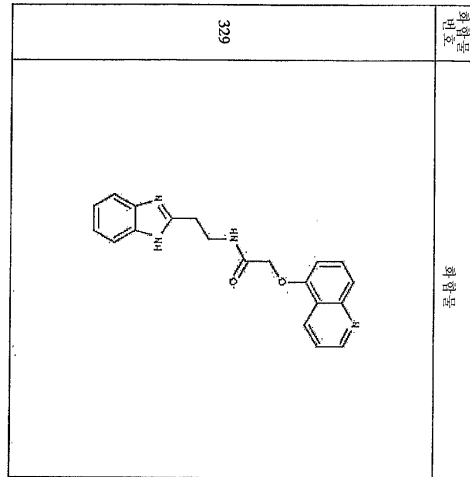
[표 200000]



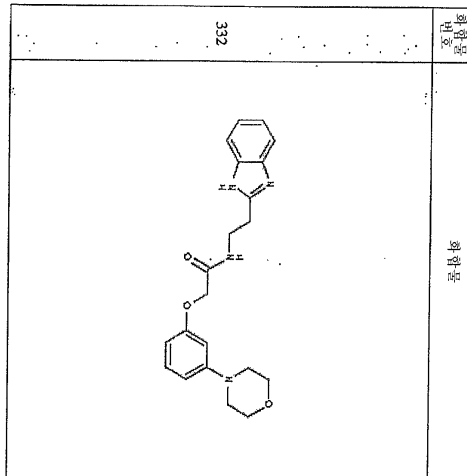
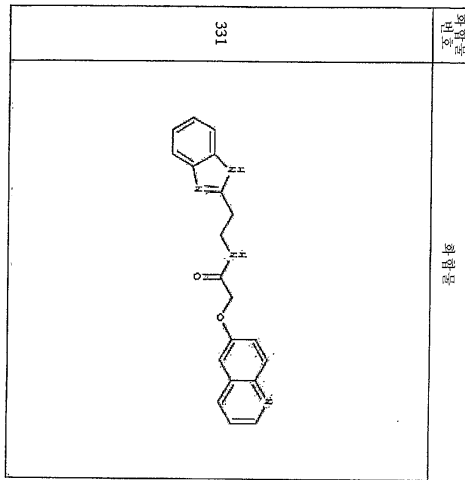
[표 2pppppp]



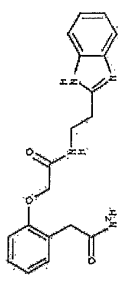
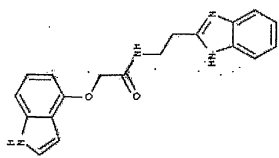
[표 2qqqqq]



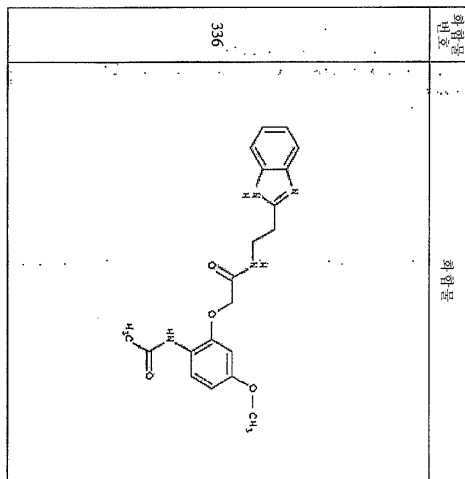
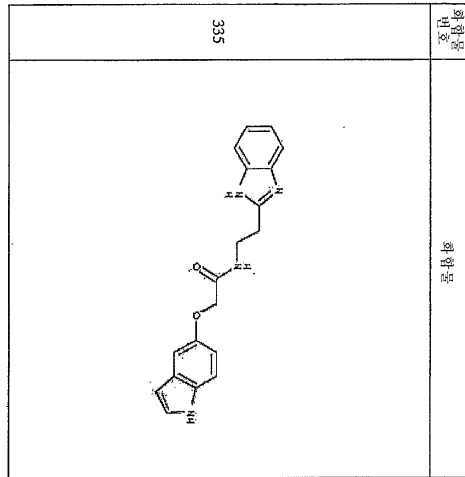
[표 2rrrrrr]



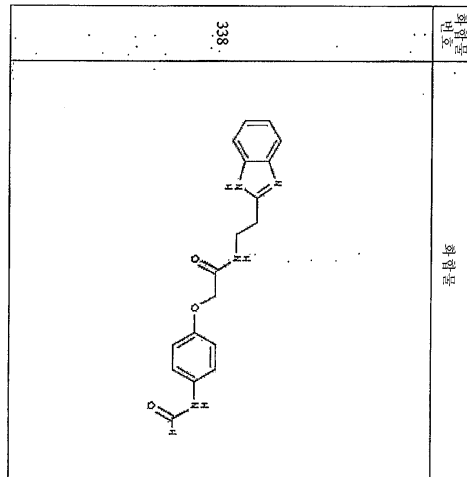
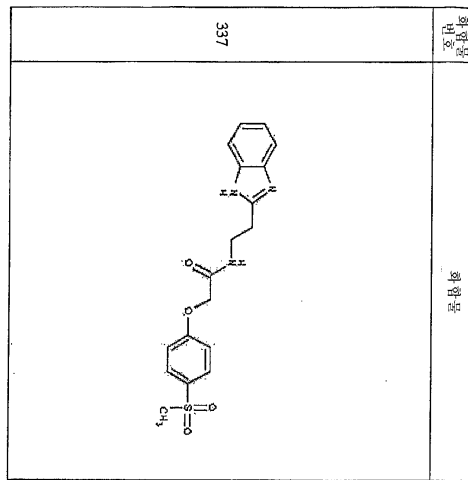
[표 2sssss]

화학물 번호	화학물
333	
화학물 번호	화학물
334	

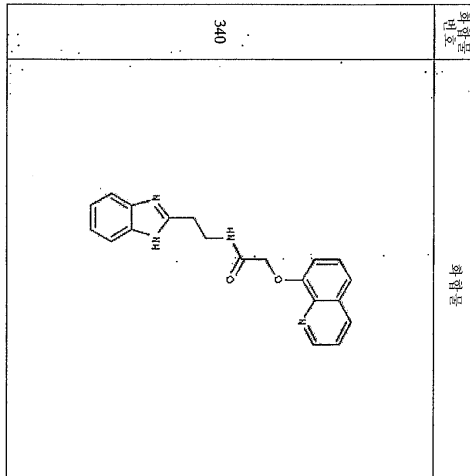
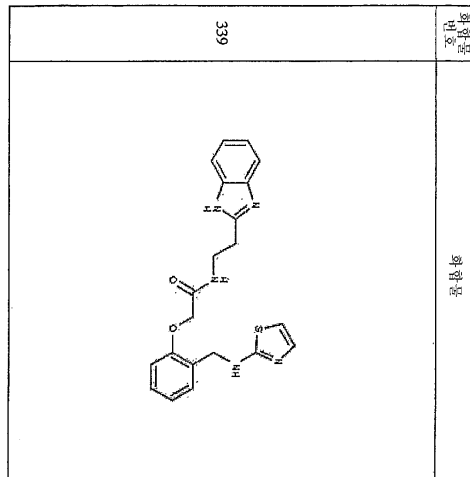
[표 2ttttt]



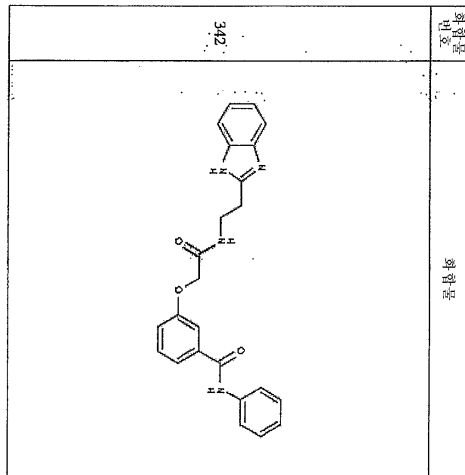
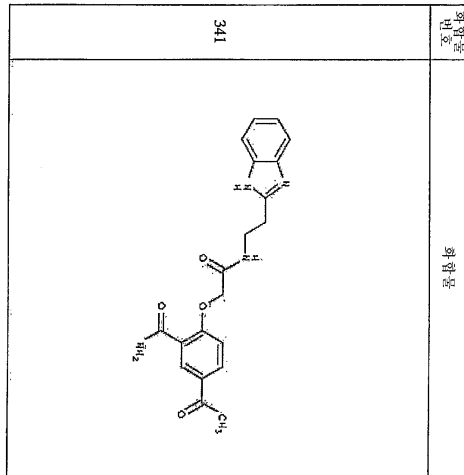
[표 2] 20000000



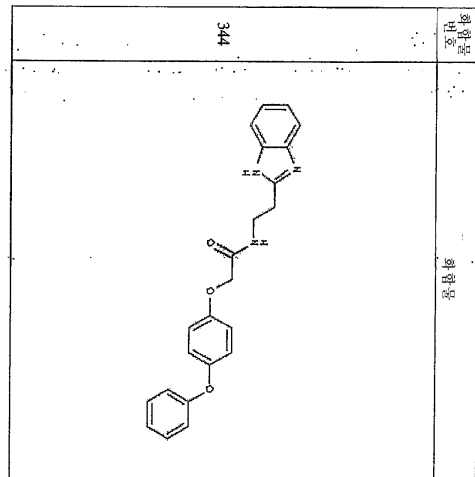
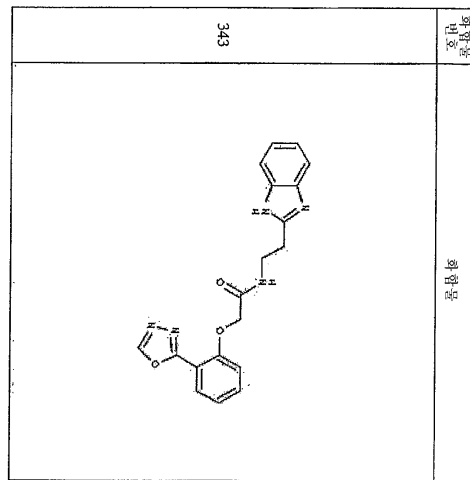
[표 2vvvvvv]



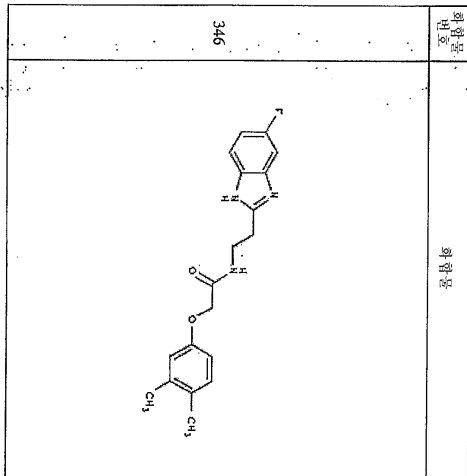
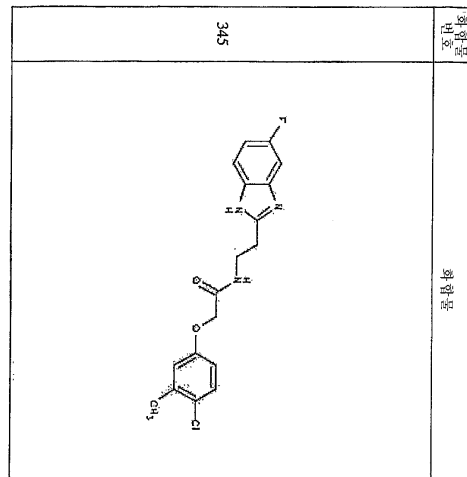
[표 2wwwww]



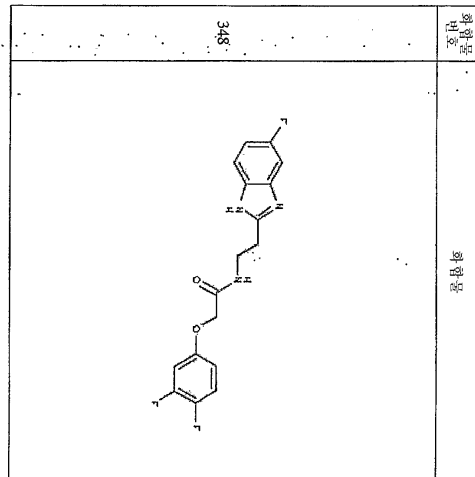
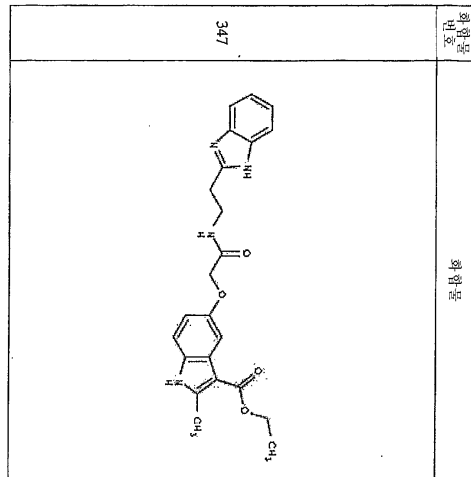
[표 2xxxxxx]



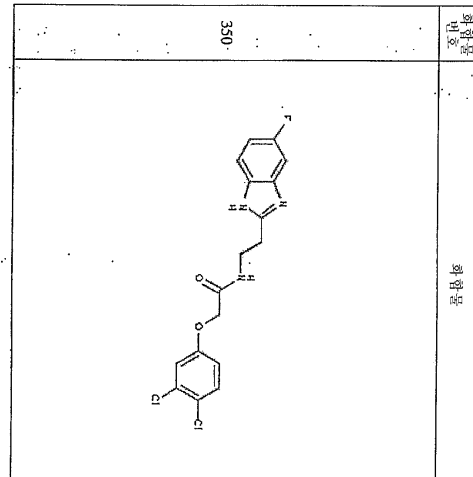
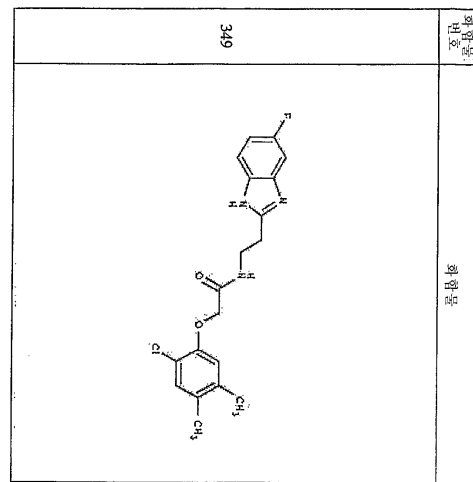
[표 2yyyyyy]



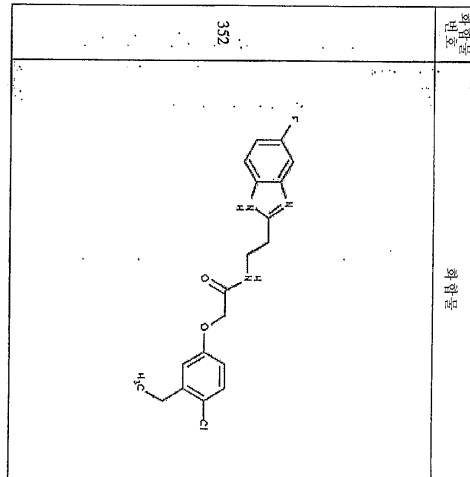
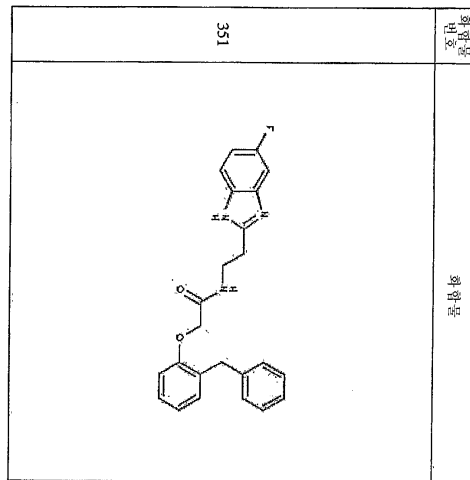
[표 2zzzzzz]



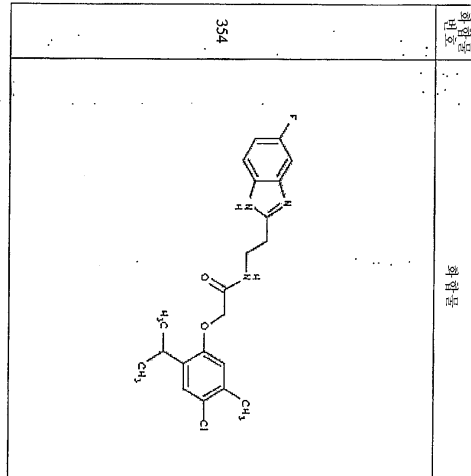
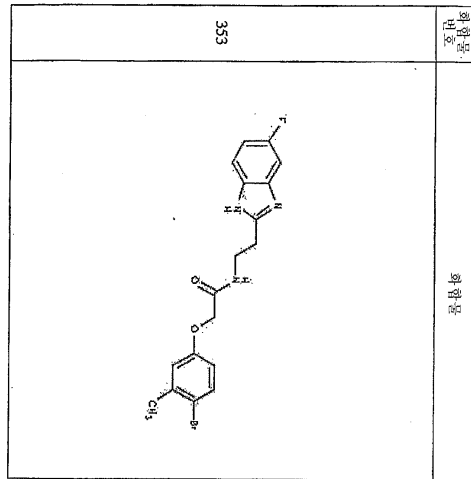
[표 2aaaaaa]



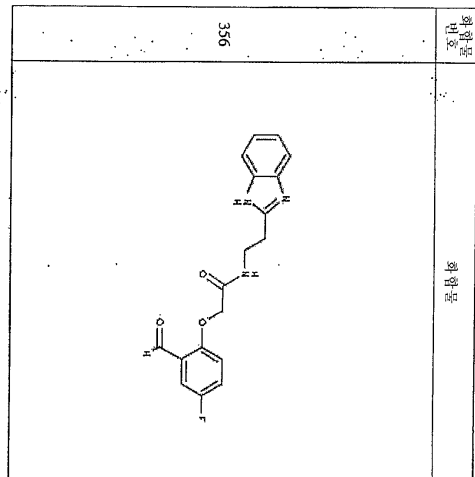
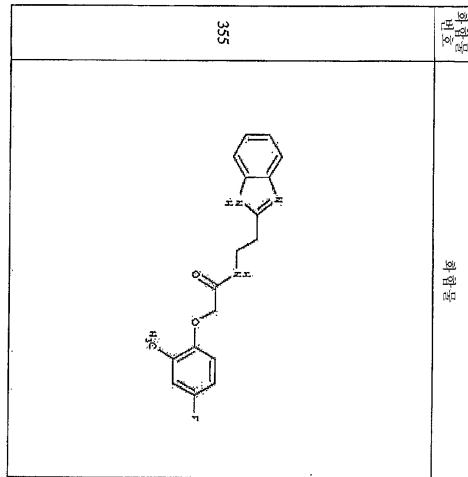
[표 2bbbbbb]



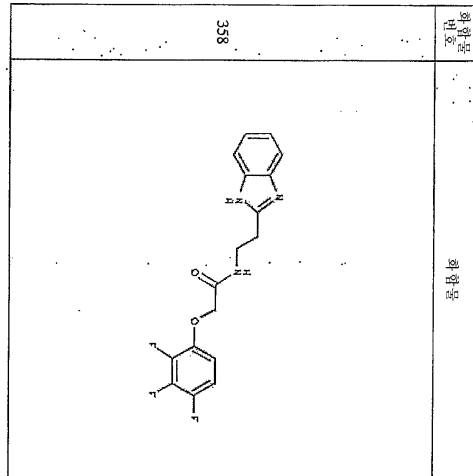
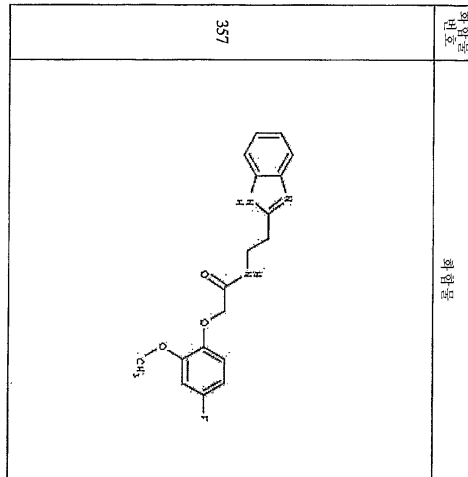
[표 2cccccc]



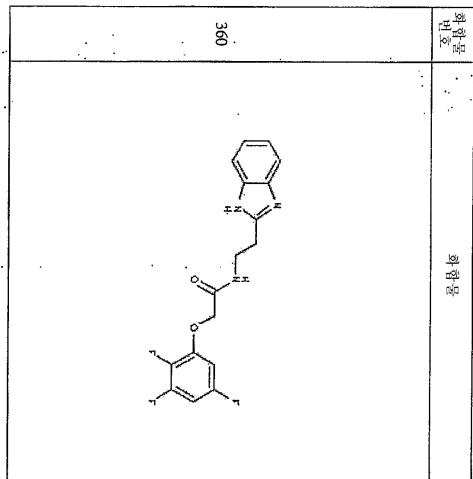
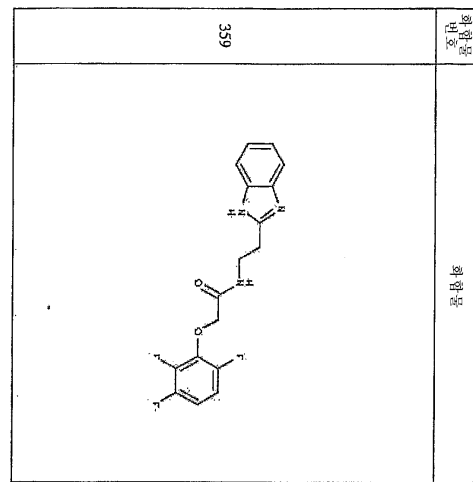
[표 2ddddddd]



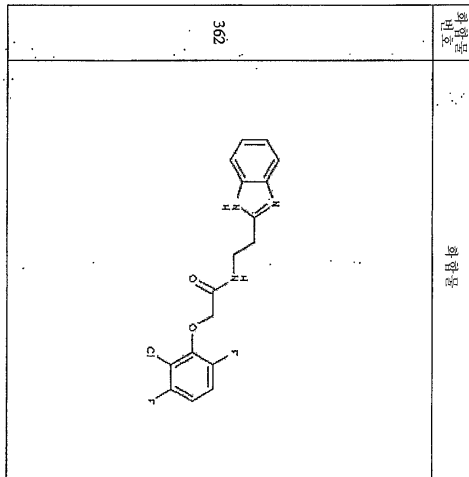
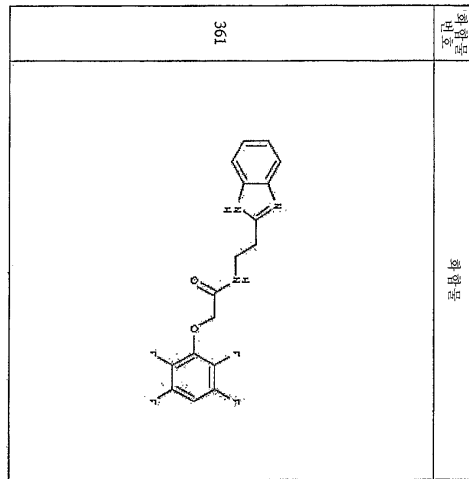
[표 2eeeeeee]



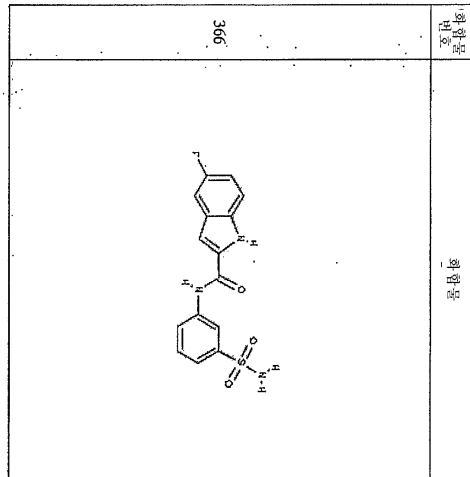
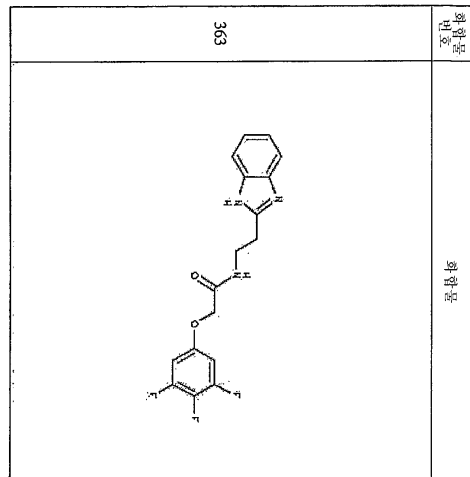
[표 2ffffff]



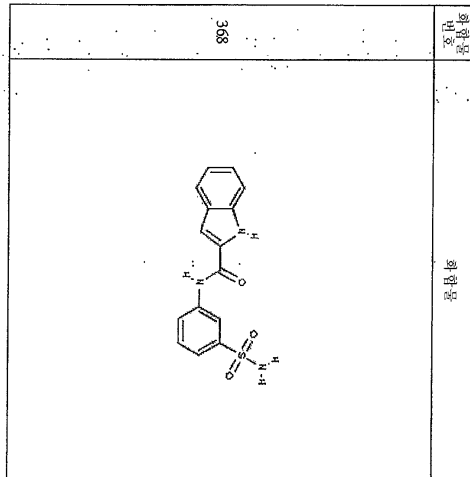
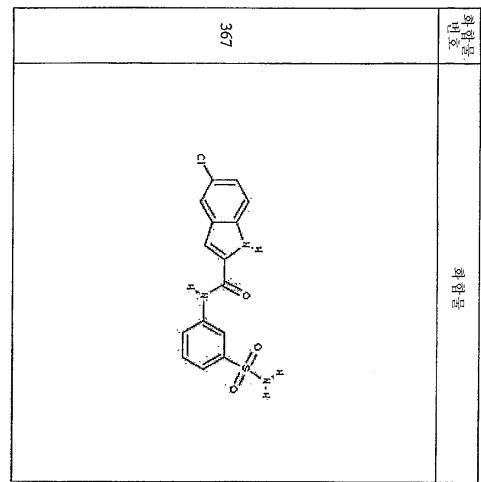
[표 2gggggg]



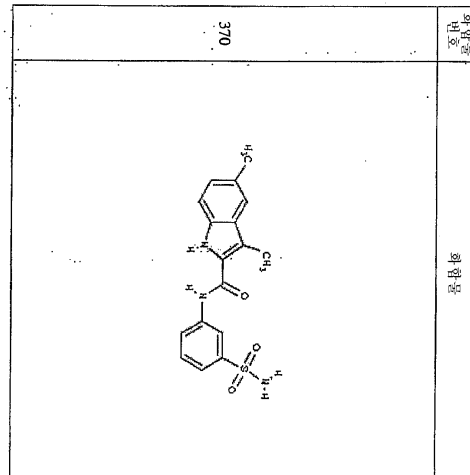
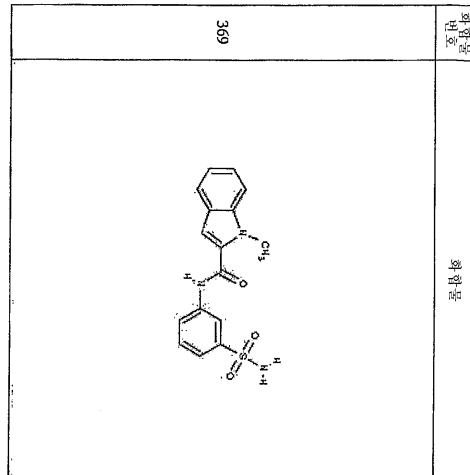
[표 2hhhhhh]



[표 2iiiiii]



[표 2]jjjjjj

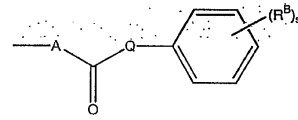


특정의 예시적 양태가 상기 및 본원에 제시되고 기재되어 있지만, 본 발명의 화합물은 당해 기술분야 숙련가가 사용할 수 있는 일반적인 방법에 의해 적합한 출발 물질을 사용하여 상기 일반적으로 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있음을 이해할 것이다.

4. 일반적 합성 방법:

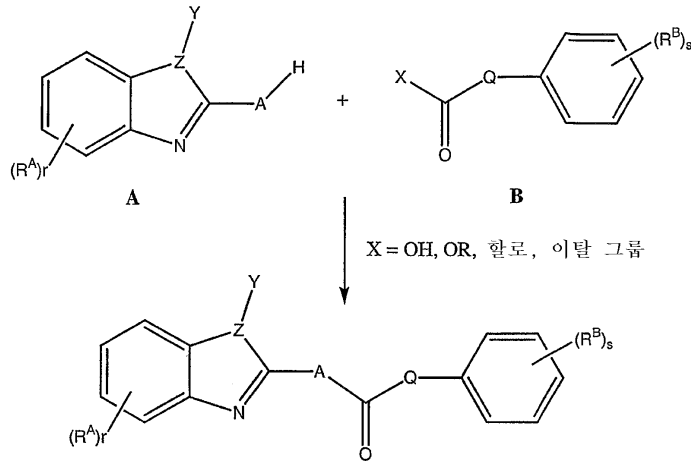
본 발명의 화합물은 하기 일반적 반응식 및 다음의 제조예에 의해 예시되는 바와 같이, 유사한 화합물에 대해서 당해 기술분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 일반적으로 제조할 수 있다. 출발 물질은 통상적인 화학 시약 공급사(예, Aldrich Chemicals Co., Sigma Chemical Company 등)로부터 시판중이다. 시판중이지 않은 화합물은 참조["Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-15, John Wiley and Sons, 1991; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Volumes 1-5 and Supplementals, Elsevier Science Publishers, 1989; 및 "Organic Reactions", Volumes 1-40, John Wiley and Sons, 1991]에 제시된 과정에 따라 당해 기술분야 숙련가에 의해 제조될 수 있다.

반응식 1:



반응식 1은 화학식 I의 화합물의 일반적 제조를 교시한다. Y 또는 W가 이고, 이때 A는 -NH- 또는 -N(C₁₋₆알킬)-인 전형적인 화학식 I의 화합물은, 상기 정의된 바와 같이, 친핵성 작용기를 갖는 임의로 치환된 화학식 A의 화합물을 말단 친전자성 작용기, 예를 들어 카복실산, 설폰일 할라이드 또는 이소시아네이트 등을 갖는 임의로 치환된 화학식 B의 화합물과 커플링시킴으로써 제조한다. 이러한 방법은 또한 상기 정의된 화학식 II 및 III의 화합물에도 적용할 수 있다.

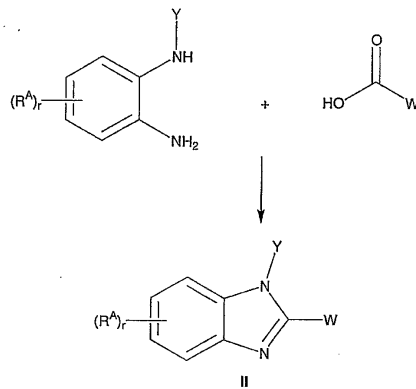
반응식 1



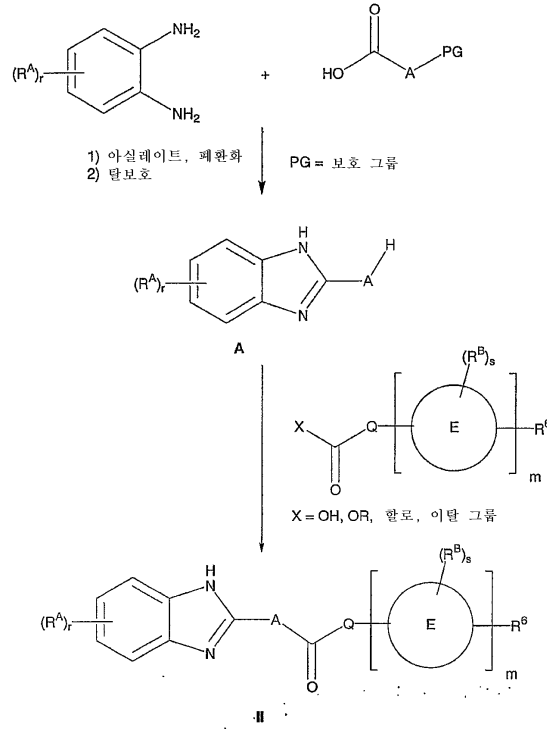
합성 반응식 2a, 2b:

반응식 2a는 임의로 치환된 화학식 II의 벤즈이미다졸 화합물의 제조를 교시한다. 반응식 2b는 추가로 임의로 치환된 화학식 II의 벤즈이미다졸 화합물의 제조를 교시한다.

반응식 2a



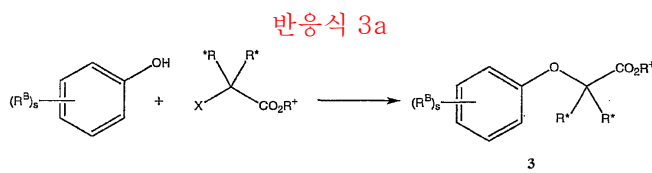
반응식 2b



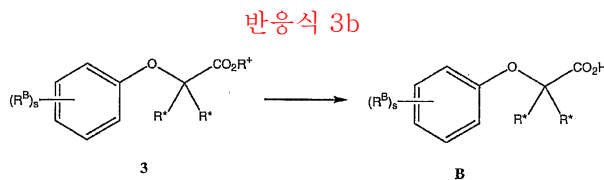
임의로 치환된 1,2-디아미노벤젠을 보호된 친핵 그룹을 갖는 임의로 치환된 카복실산과 반응시켜 벤즈이미다졸 중간체를 수득한 후, 폐환시켜 벤즈이미다졸 잔기를 형성시킨다. 친핵 그룹을 탈보호하고, 아실화, 설폰닐화, 카바모일화 또는 알킬화하여 화학식 II의 화합물을 수득한다.

합성 반응식 3a, 3b, 3c:

반응식 3a는 임의로 치환된 아릴옥시 산의 제조를 교시한다. 임의로 치환된 아릴옥시 산은, 임의로 치환된 페놀계 화합물을 임의로 치환된 할로-치환된 알킬 에스테르(X는 Cl, Br 또는 I이다)와 반응시켜 제조하고, 상응하는 에스테르를 수득한다.

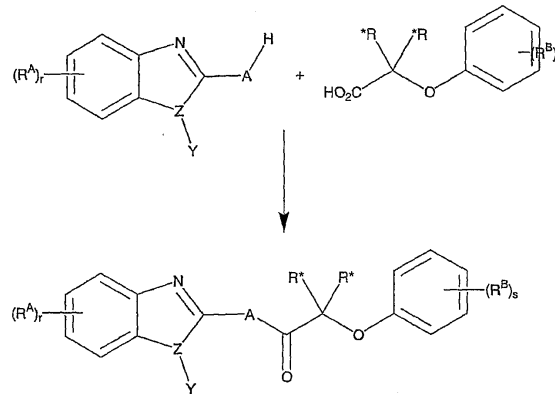


이어서, 에스테르 화합물을 가수분해하여 목적하는 임의로 치환된 화학식 B의 화합물을 수득한다.



반응식 1, 2a 및 2b에 교시된 바와 같이, 화학식 A 및 B의 화합물을 함께 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다. 예를 들어, 반응식 2b에 교시된 화학식 A의 화합물과 상기 반응식 3b에 교시된 화학식 B의 화합물을 반응시켜 상응하는 화학식 I의 화합물을 형성시킬 수 있다(반응식 3c).

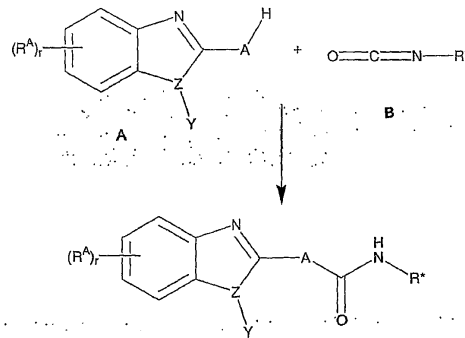
반응식 3c



합성 반응식 4:

반응식 1, 2a, 2b, 3a, 3b 및 3c에 교시된 과정에 따라서 및 임의로 치환된 화학식 B의 아릴 이소시아네이트 화합물을 사용하여 임의로 치환된 화학식 I의 화합물을 수득한다.

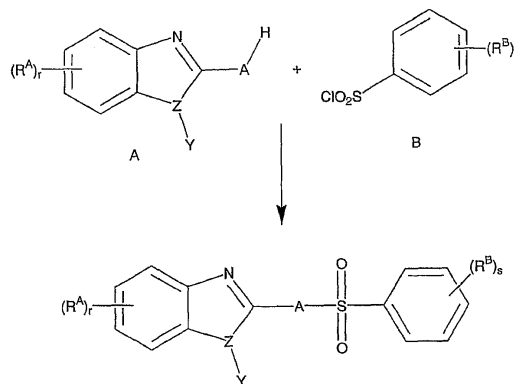
반응식 4



합성 반응식 5:

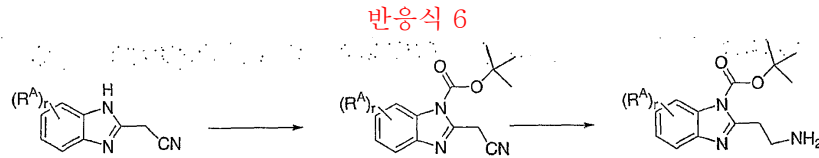
반응식 1, 2a, 2b, 3a, 3b 및 3c에 교시된 과정에 따라서 및 임의로 치환된 화학식 B의 아릴 설포닐 클로라이드 화합물을 사용하여 임의로 치환된 화학식 I의 화합물을 수득한다.

반응식 5



합성 반응식 6:

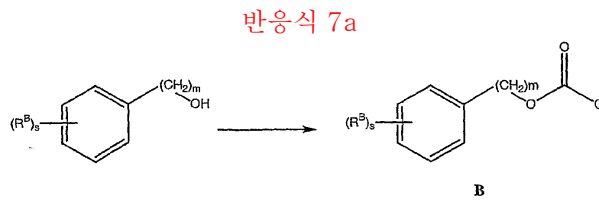
보호된, 임의로 치환된 화학식 A의 벤즈이미다졸은, 출발물질인 시아노 치환된 벤즈이미다졸을 (Boc)₂O와 반응시킨 후, 시아노 그룹의 환원(라니-니켈/H₂ 등)으로 목적하는 화학식 A의 화합물을 수득한다.



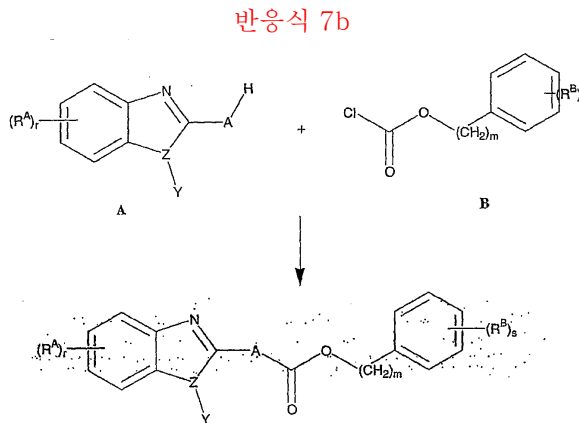
반응식 1, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 4 및 5에 교시된 바와 같이, 상기 반응식 6으로부터 화학식 A의 화합물을 유도하여 상응하는 화학식 I의 화합물을 수득한다.

합성 반응식 7a, 7b:

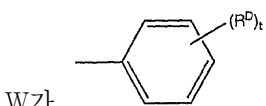
임의로 치환된 벤질 알코올을 포스겐과 반응시켜 임의로 치환된 화학식 B의 화합물을 수득한다.



이어서, 이러한 화합물을 화학식 A의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 상응하는 화합물을 수득한다. 예를 들어, 화학식 A의 화합물이 반응식 2에 교시된 벤즈이미다졸인 경우, s가 0 내지 4이고, m이 1 또는 4이며, Q가 -O-C₁₋₄알킬인 경우의 Q에 상응하는 화학식 I의 화합물을 수득한다.



합성 반응식 8:



인 화학식 I의 화합물은, 임의로 치환된 디-아미노 벤젠을 임의로 치환된 벤즈알데하이드 또는 벤조산과 반응시켜 제조하고, R^A, R^D, r 및 t가 화학식 I에 대하여 교시된 바와 같은 상응하는 임의로 치환된 화학식 I의 화합물을 반응식 2a 및 2b와 유사한 방식으로 수득한다.

특정의 예시적 양태가 상기 및 본원에 제시되고 기재되어 있지만, 본 발명의 화합물은 당해 기술분야 숙련가가 사용할 수 있는 일반적인 방법에 의해 적합한 출발 물질을 사용하여 상기 일반적으로 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있음을 이해할 것이다.

5. 용도, 제형 및 투여

또한, 또다른 양태에서, 당해 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상

태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금을 치료하거나, 중증도를 완화시킬 필요가 있는 피검체에게 투여함을 포함하는, 상기 질환을 치료하거나 중증도를 완화시키는 방법이 제공된다. 특정 바람직한 양태에서, 당해 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증을 치료하거나, 중증도를 완화시킬 필요가 있는 피검체에게 투여함을 포함하는, 상기 질환을 치료하거나, 중증도를 완화시키는 방법이 제공된다. 본 발명의 특정 양태에서, 당해 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금 중 하나 이상을 치료하거나, 중증도를 완화시키기에 효과적인 양이다.

일반적으로 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널 또는 칼슘 채널, 바람직하게는 N형 칼슘 채널의 억제제로서 유용하다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 중 하나 이상의 억제제이고, 따라서 어느 특정한 이론에 제한됨이 없이, 당해 화합물 및 조성물은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 중 하나 이상의 활성화 또는 과활성이 질환, 상태 또는 장애와 관련되는 질환, 상태 또는 장애의 치료 또는 중증도 완화를 위해 특히 유용하다. NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과활성이 특정한 질환, 상태 또는 장애와 관련될 때, 당해 질환, 상태 또는 장애는 "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9 또는 CaV2.2 매개된 질환, 상태 또는 장애" 또는 "CaV2.2 매개된 상태 또는 장애"로서 언급될 수도 있다. 따라서, 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 중 하나 이상의 활성화 또는 과활성이 질환 상태와 관련되는 질환, 상태 또는 장애의 치료 또는 증상 완화를 위한 방법을 제공한다.

NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제로서 본 발명에서 사용되는 화합물의 활성은 일반적으로 본원 실시예들에서 기재된 방법에 따라 또는 당해 분야의 숙련가가 사용할 수 있는 방법에 따라 측정할 수 있다.

몇몇의 예시적인 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8의 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.8 및 CaV2.2의 억제제로서 유용하다. 보다 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 CaV2.2의 억제제로서 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 치료를 위한 유리된 형태, 또는 적합한 경우, 약제학적으로 허용되는 그의 유도체로서 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 따르면, 약제학적으로 허용되는 유도체는 환자에 투여시 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염, 또는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 제한 없이 포함한다.

본 명세서에서 "약제학적으로 허용되는 염"이란 올바른 의학적 판단 범위 내에서 부적절한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하등 동물의 조직에 접촉시켜 사용하기에 적합하며 적절한 유익/유해 비율을 갖는 염을 의미한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 환자에 투여시 본 발명의 화합물 또는 억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 비독성 염 또는 그의 에스테르의 염을 의미한다. 본 명세서에서 "억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물도 전압 개폐 나트륨 이온 채널 억제제임을 말한다.

약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 잘 알려져 있다(참조: S. M. Berge 등, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, 본 명세서에 참조로서 기재된다). 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타의 방법에 의해 형성된 아미노 그룹의 염이다. 약제학적으로 허용되는 다른 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미셀페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 셀페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암

모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에 설명된 화합물의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화도 고려할 수 있다. 이러한 4급화에 의해 물 또는 오일에 용해 또는 분산될 수 있는 생성물을 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 카운터 이온을 사용하여 형성한 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

약제학적으로 허용되는 조성물

상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 목적하는 특정 제형에 적합한 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 계면 활성제, 등장성 성분, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 함유한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조에 사용되는 각종 담체 및 그의 제조를 위한 공지의 기술이 개시되어 있다. 통상의 담체 매질이 바람직하지 않은 생물학적 영향을 일으키거나 약제학적으로 허용되는 조성물의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 발명의 화합물과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는 그의 사용은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 재료의 몇 가지 예로는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 사람 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 완충 물질 예를 들면 포스페이트, 글라이신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트, 식물성 포화 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 프로타민 설페이트, 이나트륨 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양털 지방, 락토오스, 글루코스와 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 당콩유, 면실유, 잇꽃유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알긴산; 발열물질-부존재 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충액, 및 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 무독성의 다른 상용성 윤활제가 포함되나, 이제 제한되지 않으며, 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향신제, 방부제 및 산화방지제도 제조자의 판단에 따라 조성물 중에 함유될 수 있다.

화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

또한, 또다른 양태에서, 당해 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금을 치료하거나 증증도를 완화시킬 필요가 있는 피검체에게 투여함을 포함하는, 상기 질환을 치료하거나 증증도를 완화시키는 방법이 제공된다. 특정 바람직한 양태에서, 당해 화합물 또는 당해 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증을 치료하거나 증증도를 완화시킬 필요가 있는 피검체에게 투여함을 포함하는, 상기 질환을 치료하거나 증증도를 완화시키는 방법이 제공된다. 본 발명의 특정 양태에서, 당해 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 "유효량"은 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금 중 하나 이상을 치료하거나 증증도를 완화시키기에 효과적인 양이다.

본 발명의 방법에 따르면, 화합물 및 조성물은, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 간질 또는 간질 증상, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 또는 실금 중 하나 이상을 치료하거나 증증도를 완화시키는 데에 효과적인 임의의 양 및 투여 경로로 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 치료 대상의 중, 연령 및 일반적 상태, 감염의 증증도, 특정 약물, 이의 투여 경로 등에 따라서 달라질 것이다. 본 발명의 화합물은 투여가 용이하고 용량이 균일한 투여 단위 제형으로 제형화됨이 바람직하다. 본 명세서에서 "투여 단위 제형"이란 치료 받는 환자에게 적합한 물리적으로 분리된 단위의 약물을 의미한다. 그러나 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 적절한 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정할 것이다. 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특정한 유효 투여량은 치료하고자 하는 질환 및 질환의 증증도, 사용되는 특정 화합물의 활성, 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별 및 음식, 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 배합 또는 배합되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 인자들을 포함한 여러 가지 인자에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에서 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라서 사람 및 다른 동물에 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(산제, 연고제 또는 점적제), 구강(경구 또는 비강 분무제) 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위하여 1일당 약 0.01mg/kg(환자의 체중) 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 양을 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 투여 제형으로는 약제학적으로 허용되는 유탕액, 미세유탕액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 제형은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 당업계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 향신제와 같은 보조제도 함유할 수 있다.

예를 들면 무균성의 주사용 수성 또는 유성 현탁액과 같은 주사 제제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구 투여될 수 있는 무독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액, 현탁액 또는 유화액, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 불휘발성 오일의 배합물을 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

주사 제제는 예를 들면 세균 거름 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물 안에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

본 발명의 화합물의 효능을 지속시키기 위하여 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정성 또는 비결정성 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 이루어질 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 다른 방법으로, 비경구 투여된 화합물 형의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 이루어질 수 있다. 주사형 데포(depot) 형은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생체분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사 제형은 체조직에 허용되는 리포솜 또는 미세유탕액 중에 화합물을 포집함으로써 제조될 수도 있다.

직장 또는 질 투여를 위한 조성물은, 주위 온도에서는 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 안에서 용융됨으로써 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체를 본 발명의 화합물과 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이 바람직하다.

경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서는 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코스, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들면 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다.

유사한 형태의 고체 조성물은 락토즈 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐제 속에 충전제로서 사용할 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 피복제 및 셸, 예를 들면, 장용 피복제 및 약제 제형 분야에서 익히 공지된 기타 피복제로 제조할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 바람직하게는 임의로 지연된 방식으로 소장의 특정 부분에서 활성 물질(들)만을 방출시키는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 형태의 고체 조성물은 락토즈 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐제 속에 충전제로서 사용할 수도 있다.

활성 화합물은 상기에 기재된 하나 이상의 부형제와 마이크로캡슐 형태로 존재할 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 피복제 및 쉘, 예를 들면, 장용 피복제, 서방성 피복제 및 약제 제형 분야에서 익히 공지된 기타 피복제로 제조할 수 있다. 상기한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로즈, 락토즈 또는 전분과 혼합할 수 있다. 상기한 투여 형태는, 일반적인 실행상, 불활성 희석제 이외의 물질, 예를 들면, 다정 운활제 및 기타 타정 보조제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스를 추가로 포함할 수도 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 당해 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 바람직하게는 임의로 지연된 방식으로 소장의 몇몇 부분에서 활성 물질(들)만을 방출시키는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패취를 포함한다. 활성 성분을 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요한 보존제 또는 완충액과 혼합한다. 안과 제형, 점안액 및 점안액은 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 해석된다. 추가로, 본 발명은 신체에 화합물의 조절된 전달을 제공한다는 잇점을 제공하는 경피용 패취의 용도를 포함한다. 상기한 투여 형태는 당해 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분산시켜 제조한다. 흡수 증진제는 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 사용할 수도 있다. 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 속에 분산시켜 속도를 조절할 수 있다.

일반적으로 상기에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널의 억제제로서 유용하다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 중 하나 이상의 억제제이고, 따라서 어느 특정한 이론에 제한됨이 없이, 당해 화합물 및 조성물은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 중 하나 이상의 활성화 또는 과활성이 질환, 상태 또는 장애와 관련되는 질환, 상태 또는 장애의 치료 또는 중증도 완화를 위해 특히 유용하다. NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과활성이 특정한 질환, 상태 또는 장애와 관련될 때, 당해 질환, 상태 또는 장애는 "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9 또는 CaV2.2 매개된 질환, 상태 또는 장애"로서 언급될 수도 있다. 따라서, 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9 중 하나 이상의 활성화 또는 과활성이 질환 상태와 관련되는 질환, 상태 또는 장애의 치료 또는 증상 완화를 위한 방법을 제공한다.

NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제로서 본 발명에서 사용되는 화합물의 활성은 일반적으로 본원 실시예들에서 기재된 방법에 따라 측정할 수 있다.

또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 배합 치료에서 사용할 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 즉, 당해 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 기타 목적하는 치료학적 또는 의학적 절차와 동시에, 그 이전에 또는 후속적으로 투여할 수 있다. 배합 요법에서 사용하는 특정한 배합 치료(치료법 또는 절차)는 목적하는 치료법 및/또는 절차와의 상용성 및 성취하고자 하는 목적하는 치료학적 효과를 고려해야 한다. 또한 사용하는 치료는 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 성취할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물은 동일한 장애를 치료하기 위해 사용되는 기타 약제와 동시에 투여할 수 있다), 상이한 효과(예를 들면, 부작용의 조절)를 성취하기 위해 사용할 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 바대로, 특정한 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하기 위해 일반적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되어야 하는 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다.

본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 활성 성분으로서 포함하는 조성물에서 일반적으로 투여할 수 있는 용량보다 많을 수 없다. 바람직하게는 본원에서 개시된 조성물에서 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 치료학적 활성 물질로서 포함하는 조성물에서 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%이다.

본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 또한 이식용 의학 장치, 예를 들면, 의족, 인공 밸브, 혈관 그래픽트, 스텐트 및 카테터를 피복하기 위한 조성물로 혼합할 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같고, 본원의 부류 및 아부류내에 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물을 포함하는 이식용 장치를 피복하기 위한 조성물 및 당해 이식용 장치를 피복하기에 적합한 담체를 포함한다. 보다 다른 측면에 있어서, 본 발명은 일반적으로 상기에서 및 본원의 종류 및 하위 종류에서 기재된 바대로 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 도포된 이식용 장치 및 당해 이식용 장치를 피복하기에 적합한 담체를 포함한다. 적합한 피복제 및 이식용 장치의 일반적인 제조방법은 미국 특허 제6,099,562호; 미국 특허 제5,886,026호; 및 미국 특허공보 제5,304,121호에 기재되어 있다. 당해 피복제는 일반적으로 생체적합성 중합체성 물질, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글

리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 당해 피복체는 임의로 조성물에서 조절된 방출 특성을 부여하는 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 배합물의 적합한 탐코트로 추가로 도포할 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 당해 방법은 환자에게 화학식 I의 화합물 또는 상기한 화합물을 포함하는 조성물을 투여하거나 상기한 생물학적 샘플을 화학식 I의 화합물 또는 상기한 화합물과 접촉시킴을 포함한다. 본원에서 사용되는 "생물학적 샘플"이라는 용어는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하고, 이들로써 한정하지는 않는다.

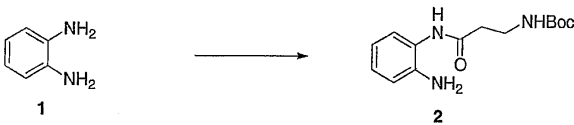
생물학적 샘플 중의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성의 억제는 당해 기술분야 숙련가에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 상기한 목적의 예로는 생물학적 및 병리학적 현상에서 나트륨 이온 채널의 연구; 및 신규한 나트륨 이온 채널 억제제의 비교 평가를 포함하지만, 이들로써 한정하지는 않는다.

본원에서 기술되는 본 발명이 보다 충분히 이해될 수 있기 위해서, 하기 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적이고 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

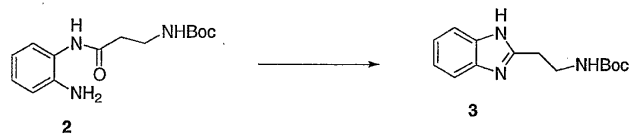
실시예

본 발명의 예시적 화합물의 합성

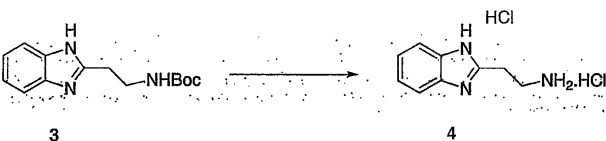
실시예 1



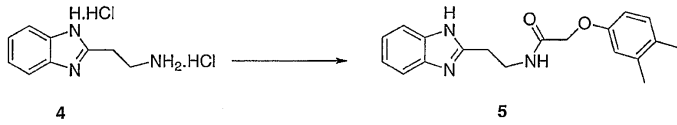
상기 예는 [2-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-카바산 3급-부틸 에스테르(6)의 제조를 교시한다. 디클로로메탄(20mL) 중의 베타-알라닌(3.5g, 18.5mmol) 및 피리딘(3mL, 37mmol)의 용액에 PFP 에스테르(3.2mL, 18.5mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(20mL) 중의 1,2-페닐렌아민(1)(2g, 18.5mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 물로 급냉시키고, 디클로로메탄(150mL×2)로 추출하며, 건조시키고, 용매를 제거하였다. 이어서, 조 혼합물을 디클로로메탄(20mL)으로 분쇄하고 여과하여 목적하는 생성물(4.8g)로서 백색 고체(2)를 90% 수율로 수득하였다. LC/MS (10-99%) M+ 1/Z 280.3 체류 시간 2.03분.



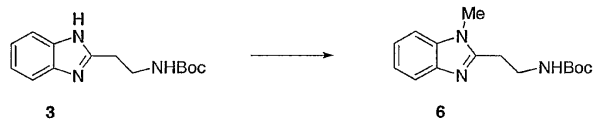
화합물(2)(4g)을 아세트산(50mL) 중에 용해시키고, 1시간 동안 65°C로 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 진공 중에 용매를 제거하였다. 잔사를 디클로로메탄으로 흡수시키고, 포화 NaHCO₃로 급냉시킨 후, 디클로로메탄(150mL)(pH=10)으로 추출하고 농축하여 화합물(3)을 밝은 황색 고체(3.7g)로서 100% 수율로 수득하였다. LC/MS(10-99%) M+ 1/Z 262.2 체류 시간 2.30분.



화합물(3)(3g)을 3N의 HCl/EtOAc(50mL/25mL) 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하고, 높은 진공 중에 건조시켜 화합물(4)를 핑크색 고체(2.4g)로서 95% 이상의 수율로 수득하였다. LC/MS(10-99%) M+ 1/Z 162.4 체류 시간 0.62분.



아세트니트릴(5mL) 중의 벤즈이미다졸 에틸렌 아민 디하이드로클로라이드(100mg, 0.43mmol), 3,4-디메틸페녹시아세트산(77mg, 0.43mmol) 및 BOP 시약(190mg, 0.43mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.23mL, 1.72mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 물 및 포화 중탄산나트륨(20mL)으로 흡수시키고, 디클로로메탄(30mL x 2)으로 추출한 후, 건조시키고 용매를 제거하였다. 조 혼합물을 Gilson HPLC로 정제하여 백색 고체(5)를 TFA 염(170mg)으로서 93% 수율로 수득하였다. MUX LC/MS(10-99%) M+ 1/Z 324.163 체류 시간 2.62분; ¹H NMR (DMSO) δ 2.12 (s, 3H), δ 2.15 (s, 3H), δ 2.99 (t, 2H, J = 5.88 Hz), δ 3.59 (m, 2H), δ 4.40 (s, 2H), δ 6.64 (dd, 1H, J = 2 Hz, 6.5 Hz), δ 6.75 (d, 1H, J = 1.8 Hz), δ 6.98 (δ, 1H, J = 6.6 Hz), δ 7.12 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 5.76 Hz), 7.53 (m, 1H), 8.30 (t, 1H, J = 4.56 Hz), 12.24 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO) δ 18.4, δ 19.57, δ 28.58, δ 36.74, δ 67.07, δ 110.8, δ 111.58, δ 116.13, δ 118.12, δ 120.86, δ 121.52, δ 128.70, δ 130.12, δ 134.21, δ 137.25, δ 143.24, δ 152.74, δ 155.73, δ 167.85.



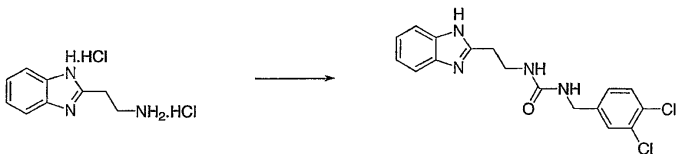
Boc-보호된 벤즈이미다졸 에틸 아민(3)(400mg, 1.53mmol)을 THF(50mL) 중에 용해시키고, 질소하에 0°C로 냉각시킨 후, 주사기를 통해 THF(10mL) 중의 LiHMDS(535mg, 3.37mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고, 20분 동안 교반하였다. 요오드화메틸(0.1mL, 1.68mmol)을 반응 혼합물에 적가하였다. 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(20mL)로 급냉시키고, EtOAc(30mL x 2)로 추출한 후, 건조, 농축시키고, ISCO 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

실시예 2:



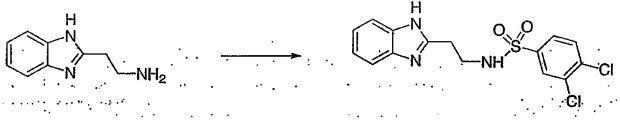
상기 예는 [2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-카바산 3,4-디메틸-벤질 에스테르 제조를 교시한다. 톨루엔(20mL) 중의 3,4-디메틸벤질 알코올(1.5g, 11.0mmol) 용액에 포스겐(13mL, 24.3mmol, 톨루엔 중의 20%)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 과량의 포스겐 및 톨루엔을 진공 중에 제거하고, 높은 진공 중에 2시간 동안 건조시켜 3,4-디메틸벤질 클로로포르메이트(1.8g)를 오일로서 80%의 수율로 수득하였다[참조: Nagele, E.; Schelhaas, M.; Kuder, N.; Waldmann, H. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6889].

실시예 3:



상기 예는 1-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-3-(3,4-디클로로벤질)-우레아의 제조를 교시한다. 피리딘(1.5mL) 중의 벤조이미다졸 에틸 아민 디하이드로클로라이드(50mg, 0.21mmol) 용액에 3,4-디클로로벤질이소시아네이트(43 μ l, 0.21mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 조 혼합물을 Gilson HPLC로 정제하여 백색 고체(50mg)를 TFA 염으로서 92% 수율로 수득하였다. LC/MS(10-99%) M+ 1/Z 324.2 체류 시간 2.97분.

실시예 4:



상기 예는 N-[2-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-3,4-디클로로-벤젠설포나미드의 제조를 교시한다. 피리딘(1.5mL) 중의 벤조이미다졸 에틸 아민 디하이드로클로라이드(50mg, 0.21mmol) 용액에 3,4-디클로로벤질이소시아네이트(58 μ l, 0.21mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 조 혼합물을 Gilson HPLC로 정제하여 백색 고체(55mg)를 TFA 염으로서 92% 수율로 수득하였다.

실시예 5:



상기 예는 다음 과정에 따르는 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-1H-벤조이미다졸의 제조를 교시한다. EtOH(2mL) 중의 3-메틸-벤젠-1,2-디아민(100mg, 0.82mmol) 및 2,6-디플루오로벤즈알데하이드의 용액을 마이크로파 합성기에서 180 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 가열하였다. EtOH를 제거하고, 잔사를 DMSO(1mL) 중에 용해시키고, Gilson HPLC로 정제하여 2-(2,6-디플루오로-페닐)-7-메틸-1H-벤조이미다졸을 TFA 염(200mg)으로서 100% 수율로 수득하였다. MUX LC/MS (10-99%) M+ 1/Z 245.061 체류 시간 2.1분.

화학식 I의 다른 화합물들을 상기 기재된 것과 실질적으로 유사한 방법으로 제조하였다. 이들 화합물에 대한 특성 데이터를 하기 표 3에 요약하고 있다. 화합물 번호는 표 2에 나열된 화합물 번호에 상응한다.

[표 3a]

표 2에서 선택된 화학식 1의 화합물에 대한 특성 데이터

화합물 번호	LC/MS M+	LC/RT (분)	화합물 번호	LC/MS M+	LC/RT (분)
3	256.28	3.20	266	344.20	3.00
14	336.40	2.63	267	323.20	2.89
16	326.20	1.90	268	370.00	2.89
23	324.40	3.74	269	336.40	2.08
49	326.20	2.75	270	344.00	3.90
54	344.00	2.94	271	346.00	3.70
66	372.20	2.46	272	340.00	3.63
165	324.20	1.84	273	324.00	3.81
171	364.00	2.32	274	325.20	3.18
189	324.20	1.69	275	366.82	3.20
192	324.20	2.79	276	346.20	3.30
196	358.20	2.45	277	315.78	3.10
197	332.00	2.87	278	267.30	3.30
199	321.20	1.85	279	346.85	3.30
249	309.20	2.06	280	335.30	3.10
250	314.00	2.76	281	326.43	3.50
251	313.20	1.91	282	284.33	3.50
252	329.20	1.97	283	323.41	3.10
253	309.20	1.96	284	317.36	3.10
254	363.20	2.17	285	321.20	1.88
255	364.00	2.25	286	339.20	1.76
256	365.20	2.19	287	354.20	2.28
257	379.20	2.35	288	353.20	1.55
258	364.00	2.25	289	366.20	2.16
259	339.20	2.14	290	350.20	2.06
260	372.20	2.15	291	382.00	2.96
261	372.20	2.09	292	372.00	2.84
262	386.00	2.22	293	372.00	3.07
263	372.20	2.07	294	332.00	2.75
264	346.20	2.04	295	338.20	2.62
265	338.20	3.13	296	348.00	2.90

[표 3b]

화합물 번호	LC/MS M+	LC/RT (분)	화합물 번호	LC/MS M+	LC/RT (분)
297	373.00	2.66	334	335.40	1.63
298	384.00	2.85	335	335.20	1.86
299	400.20	3.00	336	383.20	1.73
300	384.00	2.77	337	374.20	1.65
301	413.00	3.10	338	339.00	1.46
302	358.00	3.09	339	408.40	1.44
303	356.20	2.96	340	347.20	1.44
304	400.20	2.29	341	381.40	1.53
305	352.20	1.68	342	415.20	2.15
306	398.20	2.44	343	364.40	1.79
307	380.00	2.35	344	388.20	2.39
308	320.20	2.11	345	362.20	2.27
309	398.20	1.88	346	342.20	2.26
310	321.20	1.90	347	421.00	2.05
311	332.20	2.01	348	350.20	2.13
312	338.20	1.90	349	376.00	2.31
313	380.00	2.37	350	382.00	2.23
314	388.20	2.49	351	404.40	2.46
315	386.20	2.52	352	376.00	2.37
316	422.00	2.46	353	406.20	2.26
317	381.00	2.01	354	404.20	2.63
318	386.20	2.57	355	328.00	2.06
319	388.20	2.23	356	342.00	1.82
320	381.40	1.68	357	344.00	1.87
321	388.20	2.34	358	350.20	2.02
322	386.20	2.69	359	350.20	1.89
323	408.20	2.34	360	350.20	1.98
324	328.20	2.15	361	368.00	1.96
325	401.20	2.10	362	366.00	1.99
326	372.20	2.42	363	350.20	2.08
327	400.20	2.26	366	334.00	2.54
328	398.00	2.43	367	350.20	2.75
329	347.20	1.30	368	316.20	2.45
330	338.20	1.81	369	330.20	2.68
331	347.20	1.26	370	344.00	2.83
332	381.40	1.61			
333	353.20	1.74			

Micromass MUX LCT 4 채널 LC/MS, Waters 60F 펌프, Gilson 215 4 프로브 자동샘플러, Gilson 849 주사 모듈, 1.5mL/분/칼럼 유속, 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 구배, Phenomenex Luna 5u C18 칼럼(50 × 4.60mm), Waters UV-2488 UV 검출기, Cedex 75 ELSD 검출기

화합물의 NaV 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 분석법

A) 화합물의 NaV 억제 특성을 분석하기 위한 광학 방법

본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항 특성을 다음과 같이 분석하였다. 관심 NaV를 발현하는 세포를 미세역가 플레이트(microtiter plate)에 넣었다. 배양 기간 후, 막투과 전위에 감응하는 형광 염료를 사용하여 세포를 염색하였다. 시험 화합물을 미세역가 플레이트에 첨가하였다. 세포를 화학적 또는 전기적 수단으로 자극시켜서 차단되지 않은 채널로부터의 NaV 의존성 막전위 변화를 유발시키고 이것을 막투과 전위-감응성 염료를 사용하여 검출 및 측정하였다. 길항 특성은 자극에 대한 감소된 막전위 반응으로서 검출되었다. 광학 막전위 분석법은 전압-감응성 FRET 센서[참조: Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77] 및 VIPR^R(Voltage/Ion Probe Reader)와 같은 형광 변화 측정 장치[참조: Gonzalez, J. E., K. Oades et al., (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439]를 함께 사용하였다.

B) 화학적 자극을 사용한 VIPR^R 광학 막전위 분석법

세포 처리 및 염료 부가

VIPR 분석 24시간 전에, NaV1.2 유형의 전압 개폐 NaV를 내인성으로 발현하는 CHO 세포를 폴리-라이신 피복된 96웰 플레이트에 60,000세포/웰로 접종시킨다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

- 1) 분석일에 매질을 흡인시키고 세포를 제2번 옥조액(제2번 BS) 225 μ l로 2회 세척한다.
- 2) 5mM 쿠마린 저장 용액을 10% 플루로닉(Pluronic) 127과 1:1로 혼합한 후 혼합물을 적합한 부피의 제2번 BS에 용해시켜서 15 μ M CC2-DMPE 용액을 제조한다.
- 3) 96웰 플레이트로부터 옥조액을 제거한 후 세포에 CC2-DMPE 용액 80 μ l를 부가한다. 플레이트를 실온에서 30분간 암실에서 배양한다.
- 4) 세포가 쿠마린으로 염색되는 동안, 제2번 BS 중의 옥소놀 용액 15 μ l를 제조한다. DiSBAC₂(3) 이외에, 이 용액은 0.75mM ABSC1 및 30 μ l 베라트리딘(10mM EtOH 저장 용액으로부터 제조, Sigma V-5754)을 함유할 것이다.
- 5) 30분 후, CC2-DMPE를 제거하고 세포를 제2번 BS 225 μ l로 2회 세척한다. 전과 같이, 잔류 부피는 40 μ l일 것이다.
- 6) 옥조액을 제거하고 세포에 DiSBAC₂(3) 용액 80 μ l를 부가한 후, DMSO에 용해된 시험 화합물을 약물 첨가 플레이트로부터 목적하는 시험 농도가 달성되도록 각각의 웰에 첨가하고 잘 혼합한다. 웰 내의 부피는 대략 121 μ l일 것이다. 이어서 세포를 20 내지 30분간 배양한다.
- 7) 배양이 완료되면 세포는 나트륨 애드백(addback) 프로토콜을 사용한 VIPR^R 분석의 준비가 된다. 120 μ l의 제1번 옥조액을 첨가하여 NaV 의존성 탈분극화를 자극시킨다. 테트라카인 200 μ l를 NaV 채널의 차단에 대한 양의 대조 길항제로서 사용한다.

VIPR^R 데이터의 분석

데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정된 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

$$R(t) = \frac{\text{강도}_{460nm} - \text{배경값}_{460nm}}{\text{강도}_{580nm} - \text{배경값}_{580nm}}$$

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이터를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$ 를 산출한다. Na^+ 애드백 분석 시간대에 대하여, 기저선은 2 내지 7초이고 최종 반응은 15 내지 24초에서 표본화한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100$$

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

용액[mM]

제1번 옥조액: NaCl 160, KCl 4.5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7.4 NaOH 사용

제2번 옥조액: TMA-Cl 160, CaCl_2 0.1, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7.4 KOH 사용 (최종 K 농도 약 5mM)

CC2-DMPE: DMSO 중의 5mM 저장 용액으로 제조하고 -20°C 에서 보관

DiSBAC₂(3): DMSO 중의 12mM 저장 용액으로 제조하고 -20°C 에서 보관

ABSC1: 증류수 중의 200mM 저장 용액으로 제조하고 실온에서 보관

세포 배양

CHO 세포를 10% FBS (검정을 거친 소 태아 혈청; GibcoBRL #16140-071) 및 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신; GibcoBRL #15140-122)로 보충된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium; GibcoBRL #10569-010) 중에서 성장시킨다. 세포는 습도 90% 및 CO_2 10%에서 벤투 캡 플라스크 안에 100% 용합까지 성장시킨다. 이들은 일반적으로 스케줄 요건에 따라서 트립신화(trypsinization) 1:10 또는 1:20으로 분리되며 다음 분리 전에 2 내지 3일간 성장한다.

C) 전기적 자극을 사용한 VIPR[®] 광학 막전위 분석법

다음은 제2의 광학 막전위 방법을 사용한 NaV1.3 억제 활성의 측정 방법의 일례이다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

NaV1.3을 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 96웰 미세역가 플레이트에 넣는다. 적절한 배양 기간 후, 세포를 다음과 같이 전압 감응성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC₂(3)로 염색한다.

시약:

무수 DMSO 중의 100mg/ml 플루로닉 F-127(Sigma #P2443)

무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3)(Aurora #00-100-010)

무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H₂O 중의 200mM ABSC1

10mM HEPES(Gibco #15630-080)로 보충된 HBSS(Hank's Balanced Salt Solution)(Hyclone #SH30268.02)

로딩 프로토콜:

2X CC2-DMPE = 20 μ M CC2-DMPE: 10mM CC2-DMPE를 동등한 부피의 10% 플루로닉과 함께 교반한 후 10nM HEPES를 함유한 HBSS 필요량 중에서 교반한다. 각각의 세포 플레이트는 5ml의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50 μ l의 2X CC2-DMPE를 세척된 세포를 함유한 웰에 첨가하여 최종 염색 농도가 10 μ M이 되게 한다. 세포를 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

ABSC1 함유 2X DISBAC₂(3) = 6 μ M DISBAC₂(3) 및 1mM ABSC1: 필요량의 10mM DISBAC₂(3)을 50ml들이 원뿔관에 첨가하고 용액 각 ml에 대해 1 μ l의 10% 플루로닉과 혼합하고 함께 교반한다. 그런 다음 HBSS/HEPES를 첨가하여 2X 용액을 구성한다. 마지막으로 ABSC1를 첨가한다.

2X DiSBAC₂(3) 용액은 화합물 플레이트를 용매화하는 데에 사용될 수 있다. 화합물 플레이트는 2X 약물 농도로 제조됨에 유의한다. 염색된 플레이트를 다시 세척하여 50 μ l의 잔류 부피를 남긴다. ABSC1 함유 2X DiSBAC₂(3)를 50 μ l/웰로 첨가한다. 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

전기 자극 장치 및 그의 사용 방법은 본 명세서에 참조로서 기재하는 이온 채널 분석 방법 PCT/US01/21652에 개시되어 있다. 장치는 미세역가 플레이트 구동기, 쿠마린 염료를 여기시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 안에 전극을 삽입하기 위한 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에 이 장치는 사용자 프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 미세역가 플레이트의 웰 안의 세포로 보낸다.

시약

제1번 분석 완충액

140mM NaCl, 4.5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 글루코스, pH 7.40, 330mOsm

플루로닉 저장액(1000X): 무수 DMSO 중의 100mg/ml 플루로닉 127

옥소놀 저장액(3333X): 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3)

쿠마린 저장액(1000X): 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE

ABSC1 저장액(400X): 물 중의 200mM ABSC1

분석 프로토콜

1. 분석하고자 하는 각각의 웰 안에 전극을 삽입 또는 사용한다.
2. 전류-조절식 증폭기를 사용하여 3초간 자극 파동 펄스를 공급한다. 2초의 자극전 기록을 수행하여 무자극 강도를 얻는다. 5초의 자극후 기록을 수행하여 휴식 상태로의 이완을 조사한다.

데이터 분석

데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정된 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

$$R(t) = \frac{\text{강도}_{460nm} - \text{배경값}_{460nm}}{\text{강도}_{580nm} - \text{배경값}_{580nm}}$$

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이터를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$ 를 산출한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100$$

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

시험 화합물의 NaV 활성화 및 억제에 대한 전기생리 분석법

패치 클램프(patch clamp) 전기생리를 이용하여 후근 신경절 뉴런에서의 나트륨 채널 차단제의 효능과 선택성을 분석하였다. 쥐 뉴런을 후근 신경절로부터 분리하고 NGF(50ng/ml)의 존재하에 2 내지 10일 동안 배지에 보존하였다(배지는 B27, 글루타민 및 항생제로 보충된 Neurobasal A로 이루어진다). 소직경 뉴런(침해 수용체, 직경 8 내지 12 μ m)을 증폭기에 연결된 가는 유리 전극[제조원: 액손 인스트루먼트즈(Axon Instruments)]을 사용하여 육안으로 확인하고 조사하였다. "전압 클램프" 모드는 세포를 -60mV로 유지하면서 화합물의 IC50을 분석하는 데에 사용되었다. 또한, "전류 클램프" 모드는 전류 주입에 반응하여 활동 전위 발생을 차단하는 화합물의 효능을 시험하는 데에 사용되었다. 이들 실험의 결과는 화합물의 효능 프로필을 정의하는 데에 도움이 되었다.

DRG 뉴런에서의 전압-클램프 분석

패치 클램프 기술의 전세포 변이를 사용하여 DRG 세포체로부터 TTX-저항성 나트륨 전류를 기록하였다. 기록은 Axopatch 200B 증폭기(제조원: 액손 인스트루먼트즈)를 사용하여 두꺼운 벽으로 싸인 보로실리케이트 유리 전극(WPI; 저항 3 내지 4M Ω)으로 실온(약 22 $^{\circ}$ C)에서 수행하였다. 전세포 배치를 정한 후 기록을 시작하기 전에 대략 15분 동안 피펫 용액이 세포 내에서 평형화되도록 두었다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 여과하고 10kHz에서 디지털 방식으로 표본화하였다. 직렬 저항을 60 내지 70%로 보정하고 실험 전체에 걸쳐 연속적으로 관찰하였다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 접촉 전위(약 7mV)는 데이터 분석에서 고려하지 않았다. 시험 용액은 중력 구동 고속 관류 장치[제품명: SF-77; 제조원: 워너 인스트루먼트즈(Warner Instruments)]를 사용하여 세포에 사용하였다.

세포를 실험 특정 유지 전위로부터 +10mV의 시험 전위로 60초마다 한 번씩 반복적으로 탈분극화시킴으로써 전압 클램프 모드에서 용량-반응 상관 관계를 측정하였다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과를 안정 수준에 도달시켰다.

용액

세포내 용액(단위 mM): Cs-F(130), NaCl(10), MgCl₂(1), EGTA(1.5), CaCl₂(0.1), HEPES(10), 글루코스(2), pH = 7.42, 290mOsm.

세포외 용액(단위 mM): NaCl(138), CaCl₂(1.26), KCl(5.33), KH₂PO₄(0.44), MgCl₂(0.5), MgSO₄(0.41), NaHCO₃(4), Na₂HPO₄(0.3), 글루코스(5.6), HEPES(10), CdCl₂(0.4), NiCl₂(0.1), TTX(0.25 \times 10⁻³).

화합물의 NaV 채널 억제 활성화에 대한 전류-클램프 분석

세포를 Multiplamp 700A 증폭기(Axon Inst)를 사용하여 전세포 배치에서 전류-클램프하였다. 보로실리케이트 피펫(4 내지 5M Ω)에 150mM K-글루코네이트, 10mM NaCl, 0.1mM EGTA, 10mM HEPES, 2mM MgCl₂을 채웠다(KOH를 사용

하여 pH 7.34로 완충). 세포를 140mM NaCl, 3mM KCl, 1mM MgCl, 1mM CaCl 및 10mM HEPES에서 욕(bath) 처리하였다. 피펫 전위를 밀봉 형성 이전에 0에 맞추고, 액간 접촉 전위는 수득 동안 보정하지 않았다. 기록은 실온에서 수행하였다.

화합물의 CaV 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 분석법

A) 화합물의 CaV 억제 특성을 분석하기 위한 광학 방법

본 발명의 화합물은 전압 개폐 칼슘 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항 특성을 다음과 같이 분석한다. 관심 CaV를 발현하는 세포를 미세역가 플레이트에 넣는다. 배양 기간 후, 막투과 전위에 감응하는 형광 염료를 사용하여 세포를 염색한다. 시험 화합물을 미세역가 플레이트에 첨가한다. 세포를 전기적 수단으로 자극시켜서 차단되지 않은 채널로부터의 CaV 의존성 막전위 변화를 유발시키고 이것을 막투과 전위-감응성 염료를 사용하여 검출 및 측정한다. 길항 특성은 자극에 대한 감소된 막전위 반응으로서 검출된다. 광학 막전위 분석법은 전압-감응성 FRET 센서[참조: Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. 및 R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" *Chem Biol* 4(4): 269-77] 및 VIPR^R(Voltage/Ion Probe Reader)와 같은 형광 변화 측정 장치[참조: Gonzalez, J. E., K. Oades et al., (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9): 431-439] 함께 사용한다.

전기적 자극을 사용한 VIPR^R 광학 막전위 분석법

다음은 광학 막전위 방법을 사용한 CaV2.2 억제 활성의 측정 방법의 일례이다. 다른 아형들도 관심 CaV를 발현하는 세포 주에서 동일한 방식으로 분석한다.

CaV2.2를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 96웰 미세역가 플레이트에 넣는다. 적절한 배양 기간 후, 세포를 다음과 같이 전압 감응성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC2(3)로 염색한다.

시약:

무수 DMSO 중의 100mg/ml 플루로닉 F-127(Sigma #P2443)

무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3)(Aurora #00-100-010)

무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(Aurora #00-100-008)

H₂O 중의 200mM 애시드 옐로우(Acid Yellow) 17(Aurora #VABSC)

H₂O 중의 370mM 염화바륨(Sigma Cat#B6394)

욕 X

160mM NaCl(Sigma Cat#S-9888)

4.5mM KCl(Sigma Cat#P-5405)

1mM MgCl₂(Fluka Cat#63064)

10mM HEPES(Sigma Cat#H-4034)

pH 7.4, NaOH 사용

로딩 프로토콜:

2X CC2-DMPE = 20 μ M CC2-DMPE: 10mM CC2-DMPE를 동등한 부피의 10% 플루로닉과 함께 교반한 후 10mM HEPES를 함유한 HBSS 필요량 중에서 교반한다. 각각의 세포 플레이트는 5ml의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50 μ l의 2X CC2-DMPE를 세척된 세포를 함유한 웰에 첨가하여 최종 염색 농도가 10 μ M이 되게 한다. 세포를 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

2X CC2DMPE & DISBAC₆(3) = 8 μ M CC2DMPE & 2.5 μ M DISBAC₆(3): 두 염료를 동등한 부피의 10% 플루로닉 (DMSO 용액)과 함께 교반한다. 필요량의 옥조액 X에서 베타-사이클로텍스트린과 함께 교반한다. 각각의 96웰 세포 플레이트는 5ml의 2X CC2DMPE를 필요로 할 것이다. 플레이트를 ELx405 및 옥조액 X로 세척하여 50 μ l/웰의 잔류 부피를 남긴다. 각각의 웰에 50 μ l의 2XCC2DMPE & DISBAC₆(3)을 첨가한다. 실온의 암실에서 30분간 염색한다.

1.5X AY17 = 15mM BaCl₂ 함유 750 μ M AY17: 옥조액 X를 함유한 용기에 애시드 옐로우 17을 첨가한다. 용액을 10분간 놓아 둔다. 370mM BaCl₂ 중에서 서서히 혼합한다. 이 용액은 화합물 플레이트를 용매화하는 데에 사용될 수 있다. 화합물 플레이트는 보통 2X가 아닌 1.5X 약물 농도로 제조됨에 유의한다. CC2 염색된 플레이트를 다시 세척하여 50 μ l의 잔류 부피를 남긴다. AY17 용액을 100 μ l/웰로 첨가한다. 실온의 암실에서 15분간 염색한다. 플레이트를 광학 기록 장치에 사용한다.

전기 자극 장치 및 이의 사용 방법은 본 명세서에 참조로서 기재하는 이온 채널 분석 방법 PCT/US01/21652에 개시되어 있다. 장치는 미세역가 플레이트 구동기, 쿠마린 염료를 여자시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 파형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 안에 전극을 삽입하기 위한 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에 이 장치는 사용자 프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 미세역가 플레이트의 웰 안의 세포로 보낸다.

분석 프로토콜

분석하고자 하는 각각의 웰 안에 전극을 삽입 또는 사용한다.

전류-조절식 증폭기를 사용하여 3 내지 5초간 자극 파동 펄스를 공급한다. 2초의 자극전 기록을 수행하여 무자극 강도를 얻는다. 5초의 자극 후 기록을 수행하여 휴식 상태로의 이완을 조사한다.

데이터 분석

데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정된 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

$$R(t) = \frac{\text{강도}_{460nm} - \text{배경값}_{460nm}}{\text{강도}_{580nm} - \text{배경값}_{580nm}}$$

초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이터를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 R = R_f/R_i를 산출한다.

대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100$$

(여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

시험 화합물의 CaV 활성화 및 억제에 대한 전기생리 분석법

패치 클램프 전기생리를 이용하여 HEK293 세포에서 발현된 칼슘 채널 차단제의 효능을 분석하였다. CaV2.2를 발현하는 HEK293 세포를 증폭기에 연결된 가는 유리 전극(Axon Instruments)을 사용하여 욕안으로 확인하고 조사하였다. "전압 클램프" 모드는 세포를 -100mV로 유지하면서 화합물의 IC50을 분석하는 데에 사용되었다. 이들 실험의 결과는 화합물의 효능 프로필을 정의하는 데에 도움이 되었다.

CaV2.2를 발현하는 HEK293 세포에서의 전압-클램프 분석

패치 클램프 기술의 전세포 변이를 사용하여 HEK293 세포로부터 CaV2.2 칼슘 전류를 기록하였다. 기록은 Axopatch 200B 증폭기(제조원: 액손 인스트루먼트)를 사용하여 두꺼운 벽으로 싸인 봉규산염 유리 전극(WPI; 저항 3 내지 4MΩ)으로 실온(약 22°C)에서 수행하였다. 전세포 배치를 정한 후 기록을 시작하기 전에 대략 15분 동안 피펫 용액이 세포 내에서 평형화되도록 두었다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 여과하고 10kHz에서 디지털 방식으로 표본화하였다. 직렬 저항을 60 내지 70%로 보정하고 실험 전체에 걸쳐 연속적으로 관찰하였다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 접촉 전위(약 7mV)는 데이터 분석에서 고려하지 않았다. 시험 용액은 중력 구동 고속 관류 장치(제품명: SF-77; 워너 인스트루먼트)를 사용하여 세포에 사용하였다.

세포를 0.1Hz, 1Hz, 5Hz, 10Hz, 15Hz 및 20Hz의 주파수에서 50ms 동안 실험 특정 유지 전위로부터 +20mV의 시험 전위로 반복적으로 탈분극화시킴으로써 전압 클램프 모드에서 용량-반응 상관 관계를 측정하였다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과를 안정 수준에 도달시켰다.

용액

세포내 용액(단위 mM): Cs-F(130), NaCl(10), MgCl₂(1), EGTA(1.5), CaCl₂(0.1), HEPES(10), 글루코스(2), pH = 7.42, 290mOsm.

세포외 용액(단위 mM): NaCl(138), BaCl₂(10), KCl(5.33), KH₂PO₄(0.44), MgCl₂(0.5), MgSO₄(0.41), NaHCO₃(4), Na₂HPO₄(0.3), 글루코스(5.6), HEPES(10).

상기 분석 후 본 발명의 대표적 화합물들은 바람직한 N-유형 칼슘 채널 조절 활성과 선택성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

표 2에 제시된 본 발명의 화합물이 25.0μM 이하에서 전압 개폐 나트륨 채널을 조절하는 것으로 밝혀졌다.

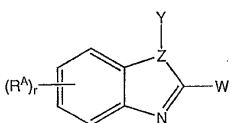
본원에 기재된 본 발명을 보다 완전하게 이해하기 위해서, 다음의 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 함은 아님을 이해해야만 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



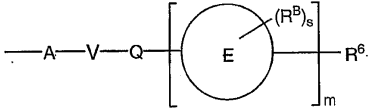
상기식에서,

r은 0 내지 4이고,

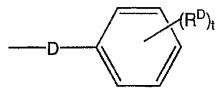
Z는 O, N 또는 CH이고,

Y 및 W는 수소, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물로부터 독립적으로 선택되며,

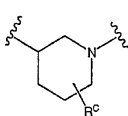
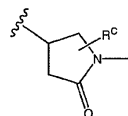
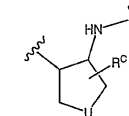
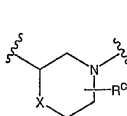
화학식 Ia



화학식 Ib



상기 화학식 Ia에 있어서,

A는 $-T-NH-$, , ,  또는  이고, 여기서, T는 결합 또는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족쇄이며, 이때 T의 메틸렌 단위는 비대체되거나 C₃₋₈ 사이클로지방족 그룹으로 대체되며; U는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$ 이고; X는 N-C₁₋₄알킬, NH, O, S, S(O) 또는 SO₂이며; 각각의 R^c는 독립적으로 M-R^x[여기서, M은 결합이거나 C₁₋₆알킬리텐쇄이고, 이때 M의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 C(O), CO₂, C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR, NRNRC(O), NRC(O), NRCO₂, NRC(O)NR, S(O), SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S 또는 NR로 대체되며, R^x는 R', 할로젠, NO₂ 또는 CN이고, 이때 각각의 R'는 수소, 또는 C₁₋₈ 지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 5 내지 10 환 원자의 헤테로아릴 환 또는 3 내지 10 환 원자의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R 및 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 또는 2개의 각각의 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 5 내지 8원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환을 형성한다]이고,

V는 결합, $-C(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

Q는 결합 또는 C₁₋₄ 알킬리텐쇄이고, 이때, Q의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-S-$ 로 대체되고,

m은 0 또는 1이고,

환 E는 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고,

s는 0 내지 8이며,

상기 화학식 Ib에 있어서,

D는 C₁₋₆알킬- 또는 결합이고,

t는 0 내지 5이고,

상기 화학식 I, Ia 및 Ib에 있어서,

각각의 R은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R^A, R^B 및 R^D는 R¹, R², R³, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택되고,

이때, R¹은 옥소, R⁶ 또는 (C₁₋₄지방족)_n-J[여기서, n은 0 또는 1이고, J는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ 또는 OR⁶이거나, 인접한 환 원자 상의 2개의 R¹은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다]이고,

R²는 비치환되거나 R¹, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때 R³은 비치환되거나 R¹, R², R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁴는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ 또는 N(OR⁵)R⁶이고,

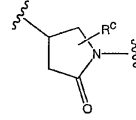
R⁵는 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁵는 비치환되거나 3개 이하의 R¹ 치환체로 치환되고,

R⁶은 비치환되거나 R⁷로 치환된 R이고,

R⁷은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁷은 비치환되거나 R, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시 또는 (CH₂)_n-G[여기서, G는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-지방족, S(O)-지방족, SO₂-지방족, NH₂, N-지방족, N(지방족)₂, N(지방족)R⁸, COOH, C(O)O(-지방족) 또는 O-지방족으로부터 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁸은 아미노 보호 그룹이고,

단, Y 및 W 중 하나는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이고, 다른 하나는 수소이고,

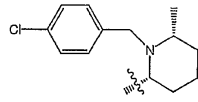


이때, (a) Z가 N이고, Y가 수소이며, W가 화학식 Ia의 화합물이고, A가 이며, V 및 Q가 각각 결합인 경우,

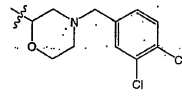
(i) r이 1이고 R^A가 벤즈이미다졸 환의 C-5 또는 C-6 위치에서 메틸인 경우, E는 비치환된 페닐; 오르토 위치에서 메틸, OMe 또는 OEt로 치환된 페닐; 또는 파라 위치에서 OMe 또는 메틸로 치환된 페닐이 아니고;

(ii) r인 0인 경우, E는 비치환된 페닐; 비치환된 나프틸; 파라 위치에서 OEt, Br, OH 또는 OMe로 치환된 페닐; 메타 위치에서 클로로로 치환된 페닐; 또는 오르토 위치에서 메틸로 치환된 페닐이 아니고;

(b) Z가 N이고, Y가 수소이며, W가 화학식 Ia의 화합물이고, Q가 -NHCH₂-이며, r이 0이고, V가 C(O)인 경우,



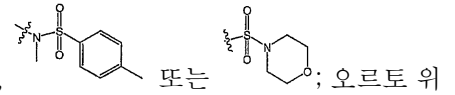
(i) A가 -CH₂CH₂NH-인 경우, E는 가 아니고,



(ii) A가 -CH₂NH-인 경우, E는 이 아니며;

(c) Z가 C이고, W가 수소이며, Y가 화학식 Ia의 화합물이고, r이 0이며, A가 -CH₂CH₂NH-이고, V가 C(O)이며, Q가 -CH₂O-이고, E가 페닐인 경우,

(i) s는 0이 아니고;



(ii) s가 1인 경우, R^B는 파라 위치에서 비치환된 페닐, 클로로, OMe, 메틸, 브로모, 또는 시아노 또는 OMe; 또는 메타 위치에서 메틸이 아니고,

(iii) s가 2인 경우, R^B가 오르토/파라 위치에서 디클로로가 아니고,

(iv) s가 3인 경우, R^B가 2,3,4-트리메틸옥시 또는 2,4,5-트리클로로가 아니며,

이때, a) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -CH₂CH₂NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 -CH₂O-이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 단독으로 또는 조합해서 -Cl, -Br, C₁₋₄알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;

b) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -CH₂CH₂NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 단독으로 또는 조합해서 -Cl, -Br, C₁₋₄알킬, 메톡시 또는 니트로가 아니고;

c) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -CH₂CH₂CH₂NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A는 4-아미노 또는 4-메톡시카보닐이 아니고;

d) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 -CH₂CH₂CH₂NH-이고, V가 -C(O)-이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 -2 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신)이 아니고;

- e) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 인 경우, 환 E는 $-6(4\text{-디메틸-2H-크로멘-2-온})$ 이 아니고;
- f) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 인 경우, 환 E는 비치환된 페닐이 아니고;
- g) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 티에닐이 아니고;
- h) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 4 위치에서 페닐이 아니고;
- i) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 경우, 환 E는 2-이소인돌린-1,3-디온이 아니고;
- j) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^A 는 4 위치에서 페닐이 아니고;
- k) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 결합인 경우, 환 E는 비치환된 아다만틸이 아니고,
- l) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 단독 또는 조합으로 $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, C_{1-4} 알킬, 메톡시, 비치환된 페닐, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 페닐 또는 니트로가 아니고,
- m) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, Q가 $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ 이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 오르토 위치에서 $-\text{Cl}$ 이 아니고,
- n) Z가 N이고, W가 화학식 Ia의 화합물이며, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, V가 $-\text{SO}_2-$ 이며, Q가 결합이고, 환 E가 페닐인 경우, R^B 는 클로로가 아니다.

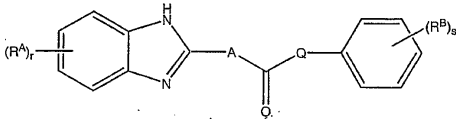
청구항 2.

제1항에 있어서, A가 T-NR^6- 이고, 이때, T가 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 지방족쇄이며, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 이고, 환 E는 페닐, 나프틸, 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 퀴놀리닐 및 벤조푸라닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염.

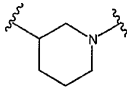
화학식 IIa

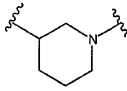


청구항 4.

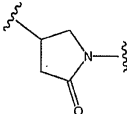
제3항에 있어서, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 이고, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이며, 각각의 R^{B} 는 독립적으로 OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 할로, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 또는 NO_2 인 화합물.

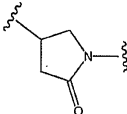
청구항 5.



제3항에 있어서, A가  인 화합물.

청구항 6.



제3항에 있어서, A가  인 화합물.

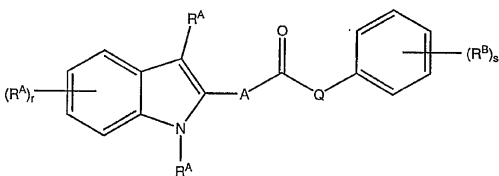
청구항 7.

제3항에 있어서, A가 $-\text{T}-\text{NH}-$ 이고, 이때, T는 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이고, T의 메틸렌 단위는 C_{3-6} 사이클로지방족 그룹으로 대체되는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 III



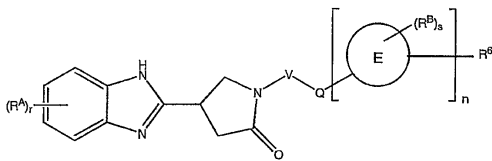
청구항 9.

제8항에 있어서, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 이고, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이며, 각각의 R^B 는 독립적으로 OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 할로, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 또는 NO_2 인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 IV



청구항 11.

제10항에 있어서, 환 E가 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 인 화합물.

청구항 13.

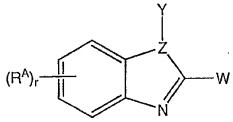
화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물.

청구항 14.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량을 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 예를 들어 대퇴골 암 통증; 비-약성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병증성 요통; 신경병증성 요통; 근막통 증후군; 섬유근통; 측두하악 관절통; 복통을 포함한 만성 내장통; 채식 통증; IBS 통증; 만성 두통; 편두통; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통; 대상포진후를 포함한 만성 신경병증성 통증; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리 투쓰 신경병증; 유전성 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경초종; 이소성 근위 및 원위 흥분 발사; 신경근병증; 화학요법으로 유도된 신경병증성 통증; 방사선 치료 유도된 신경병증성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상통; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치통; 급성 통증, 수술후 급성 통증; 급성 근육골격 통증; 관절통; 기계적 요통; 목 통증; 건염; 손상/운동 통증; 복통을 포함한 급성 내장통; 신우염증; 맹장염; 담낭염; 장관 폐색; 탈장 등; 심장 통증을 포함한 흉통; 골반 통증, 신상통, 산통을 포함한 급성 분만통; 제왕절개 수술 통증; 급성 염증성, 화상 및 외상 통증; 자궁 내막증을 포함한 급성 간헐 통증; 급성 대상포진 통증; 경형 적혈구 빈혈증; 급성 채식염; 갑작스런 통증; 부비강염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증; 다발성 경화증(MS) 통증; 우울증 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 비만증; 정맥염 통증; 길랑-바레 통증; 동통성 다리 및 이동 발가락; 하굴룬트 증후군; 지단홍통증; 파브리병 통

증; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환; 과활동성 방광; 동통성 방광 증후군; 간질성 방광염(IC); 또는 전립선염, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 포진성 신경통, 일반 신경통, 간질 또는 간질 상태, 신경퇴행성 질환, 불안 및 우울증과 같은 정신과 질환, 근긴장증, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 질환, 운동 실조, 다발성 경화증, 과민성 대장 증후군 및 실금으로부터 선택된 질병, 질환 또는 상태를 치료하거나 증증도를 완화시킬 필요가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 상기 질병, 질환 또는 상태를 치료하거나 증증도를 완화시키는 방법.

화학식 I



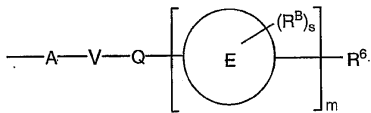
상기식에서,

r은 0 내지 4이고,

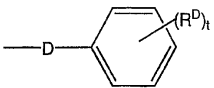
Z는 O, N 또는 CH이고,

Y 및 W는 수소, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물로부터 독립적으로 선택되며,

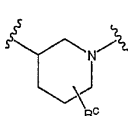
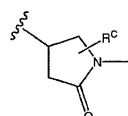
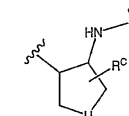
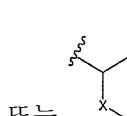
화학식 Ia



화학식 Ib



상기 화학식 Ia에 있어서,

A는 $-T-NH-$, , ,  또는  이고, 여기서, T는 결합 또는 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이며, 이때 T의 메틸렌 단위는 비대체되거나 C_{3-8} 사이클로지방족 그룹으로 대체되며; U는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$ 이고; X는 N- C_{1-4} 알킬, NH, O, S, S(O) 또는 SO_2 이며; 각각의 R^C 는 독립적으로 M- R^X [여기서, M은 결합이거나 C_{1-6} 알킬리텐 쇠이고, 이때 M의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 C(O), CO_2 , C(O)C(O), C(O)NR, OC(O)NR, NRNR, NRNRC(O), NRC(O), $NRCO_2$, NRC(O)NR, S(O), SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR로 대체되며, R^X 는 R', 할로젠, NO_2 또는 CN이고, 이때 각각의 R'는 수소, 또는 C_{1-8} 지방족, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10 환 원자의 헤테로아릴 환 또는 3 내지 10 환 원자의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R 및 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 또는 2개의 각각의 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 5 내지 8원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환을 형성한다]이고,

V는 결합, $-C(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

Q는 결합 또는 C₁₋₄ 알킬리덴쇄이고, 이때, Q의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 -O-, -NH- 또는 -S-로 대체되고,

m은 0 또는 1이고,

환 E는 C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고,

s는 0 내지 8이며,

상기 화학식 Ib에 있어서,

D는 C₁₋₆알킬- 또는 결합이고,

t는 0 내지 5이고,

상기 화학식 I, Ia 및 Ib에 있어서,

각각의 R은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R^A, R^B 및 R^D는 R¹, R², R³, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택되고,

이때, R¹은 옥소, R⁶ 또는 (C₁₋₄지방족)_n-J[여기서, n은 0 또는 1이고, J는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ 또는 OR⁶이거나, 인접한 환 원자 상의 2개의 R¹은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다]이고,

R²는 비치환되거나 R¹, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때 R³은 비치환되거나 R¹, R², R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁴는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ 또는 N(OR⁵)R⁶이고,

R⁵는 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁵는 비치환되거나 3개 이하의 R¹ 치환체로 치환되고,

R⁶은 비치환되거나 R⁷로 치환된 R이고,

R⁷은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁷은 비치환되거나 R, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시 또는 (CH₂)_n-G[여기서, G는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-지방족, S(O)-지방족, SO₂-지방족, NH₂, N-지방족, N(지방족)₂, N(지방족)R⁸, COOH, C(O)O(-지방족) 또는 O-지방족으로부터 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁸은 아미노 보호 그룹이고,

단, Y 및 W 중 하나는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이고, 다른 하나는 수소이다.

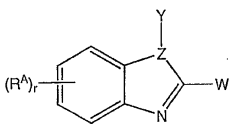
청구항 15.

제14항에 있어서, 질병, 질환 또는 상태가 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증인 방법.

청구항 16.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 (a) 환자에게 투여하거나, (b) 생물학적 샘플에 접촉시킴을 포함하는, 상기 환자 또는 생물학적 샘플에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법.

화학식 I



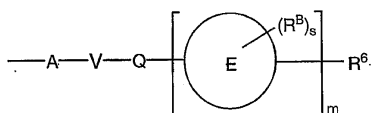
상기식에서,

r은 0 내지 4이고,

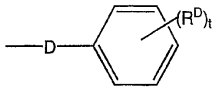
Z는 O, N 또는 CH이고,

Y 및 W는 수소, 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 화합물로부터 독립적으로 선택되며,

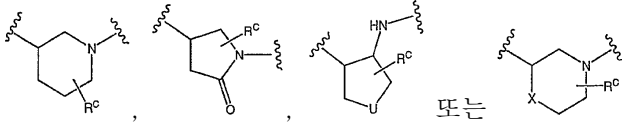
화학식 Ia

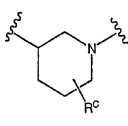
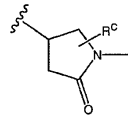
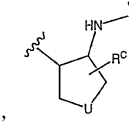
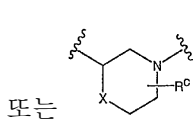


화학식 Ib



상기 화학식 Ia에 있어서,



A는 $-T-NH-$, , ,  또는  이고, 여기서, T는 결합 또는 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이며, 이때 T의 메틸렌 단위는 비대체되거나 C_{3-8} 사이클로지방족 그룹으로 대체되며; U는 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$ 이고; X는 $N-C_{1-4}$ 알킬, NH, O, S, S(O) 또는 SO_2 이며; 각각의 R^c 는 독립적으로 $M-R^x$ [여기서, M은 결합이거나 C_{1-6} 알킬리텐 쇠이고, 이때 M의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 $C(O)$, CO_2 , $C(O)C(O)$, $C(O)NR$, $OC(O)NR$, $NRNR$, $NRNRC(O)$, $NRC(O)$, $NRCO_2$, $NRC(O)NR$, $S(O)$, SO_2 , $NRSO_2$, SO_2NR , $NRSO_2NR$, O, S 또는 NR로 대체되며, R^x 는 R', 할로젠, NO_2 또는 CN이고, 이때 각각의 R'는 수소, 또는 C_{1-8} 지방족, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10 환 원자의 헤테로아릴 환 또는 3 내지 10 환 원자의 헤테로사이클릴 환으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R 및 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 또는 2개의 각각의 R'는 이들이 결합되어 있는 원자(들)과 함께 5 내지 8원의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴 환을 형성한다]이고,

V는 결합, $-C(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고;

Q는 결합 또는 C_{1-4} 알킬리텐 쇠이고, 이때, Q의 2개 이하의 비-인접 메틸렌 단위는 비대체되거나 $-O-$, $-NH-$ 또는 $-S-$ 로 대체되고,

m은 0 또는 1이고,

환 E는 C_{6-10} 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고,

s는 0 내지 8이며,

상기 화학식 Ib에 있어서,

D는 C_{1-6} 알킬- 또는 결합이고,

t는 0 내지 5이고,

상기 화학식 I, Ia 및 Ib에 있어서,

각각의 R은 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

각각의 R^A , R^B 및 R^D 는 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 또는 R^5 로부터 독립적으로 선택되고,

이때, R¹은 옥소, R⁶ 또는 (C₁₋₄지방족)_n-J[여기서, n은 0 또는 1이고, J는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, C(O)OH, C(O)OR⁶ 또는 OR⁶이거나, 인접한 환 원자 상의 2개의 R¹은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다]이고,

R²는 비치환되거나 R¹, R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때 R³은 비치환되거나 R¹, R², R⁴ 또는 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁴는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵R⁶), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁶, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁵R⁶), NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵ 또는 N(OR⁵)R⁶이고,

R⁵는 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁵는 비치환되거나 3개 이하의 R¹ 치환체로 치환되고,

R⁶은 비치환되거나 R⁷로 치환된 R이고,

R⁷은 C₃₋₈사이클로지방족, C₆₋₁₀ 아릴, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원의 헤테로사이클릴 환이고, 이때, R⁷은 비치환되거나 R, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시 또는 (CH₂)_n-G[여기서, G는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, S-지방족, S(O)-지방족, SO₂-지방족, NH₂, N-지방족, N(지방족)₂, N(지방족)R⁸, COOH, C(O)O(-지방족) 또는 O-지방족으로부터 선택된다]로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 치환되고,

R⁸은 아미노 보호 그룹이며,

단, Y 및 W 중 하나는 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물이고, 다른 하나는 수소이다.

청구항 17.

제14항 또는 제16항에 있어서, A가 -T-NR⁶-이고, 이때 T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄의 지방족 쇠이며, Q는 -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)₂O- 또는 -CH₂S-이고, 환 E는 페닐, 나프틸, 피리딜, 티에닐, 푸라닐, 퀴놀리닐 및 벤조푸라닐로부터 선택되는 방법.

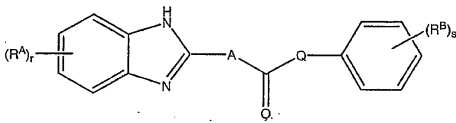
청구항 18.

제17항에 있어서, 각각의 R^B가 독립적으로 OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, 할로, R⁶, C(O)R⁶ 또는 NO₂인 방법.

청구항 19.

제14항 또는 제16항에 있어서, 화합물이 화학식 IIa의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법.

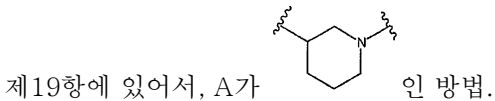
화학식 IIa



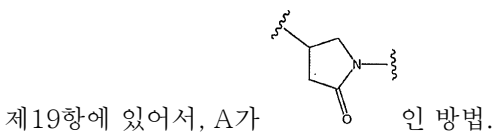
청구항 20.

제19항에 있어서, Q가 -CH₂CH₂O-, -CH₂O-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)O-, -NHCH₂-, -C(CH₃)O- 또는 -CH₂S-이고, A가 -CH₂CH₂N(CH₃)-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂NH- 또는 -CH₂CH(CH₃)NH-이며, 각각의 R^B는 독립적으로 OR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶C(O)R⁶, 할로, R⁶, C(O)R⁶ 또는 NO₂인 방법.

청구항 21.



청구항 22.



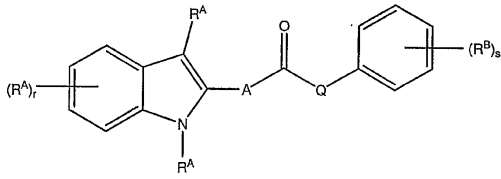
청구항 23.

제19항에 있어서, A가 -T-NH-이고, 이때, T는 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 지방족 쇠이고, T의 메틸렌 단위는 C₃₋₆ 사이클로지방족 그룹으로 대체되는 화합물.

청구항 24.

제14항 또는 제16항에 있어서, 화합물이 화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법

화학식 III



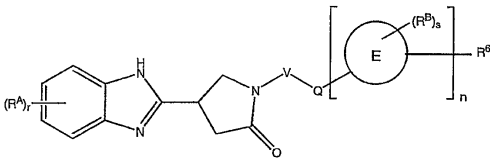
청구항 25.

제24항에 있어서, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 이고, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이며, 각각의 R^B 는 독립적으로 OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, 할로, R^6 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 또는 NO_2 인 방법.

청구항 26.

제14항 또는 제16항에 있어서, 화합물이 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법

화학식 IV



청구항 27.

제26항에 있어서, 환 E가 페닐, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원의 헤테로아릴 환, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환인 화합물.

청구항 28.

제27항에 있어서, Q가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 인 방법.

청구항 29.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^B 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, $-\text{CHO}$ 또는 할로겐인 방법.

청구항 30.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 또는 $-\text{NHCH}_2$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 CN, C_{1-6} 지방족, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 또는 할로젠인 방법.

청구항 31.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 또는 할로젠인 방법.

청구항 32.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, OR^6 또는 할로젠인 방법.

청구항 33.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 또는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 C_{1-6} 지방족, $-\text{OR}^6$ 또는 할로젠인 방법.

청구항 34.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 메틸, 플루오로 또는 클로로인 방법.

청구항 35.

제19항에 있어서, A가 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 이고, Q가 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 이며, 각각의 R^{B} 가 독립적으로 메틸, 브로모 또는 클로로인 방법.