



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0044000
(43) 공개일자 2007년04월26일

(21) 출원번호 10-2007-7002714

(22) 출원일자 2007년02월02일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월02일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2005/002014

(87) 국제공개번호 WO 2006/024776

국제출원일자 2005년08월02일

국제공개일자 2006년03월09일

(30) 우선권주장 0408652 2004년08월05일 프랑스(FR)

(71) 출원인 사노피-아벤티스
프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174

(72) 발명자 뒤부아, 로렌트
프랑스 에프-92350 레 블레시스-로벵송 아브뉴 데 라레지스탕스 132
에반노, 야니크
프랑스 91490 단네브아 뒤 데 꾸랑시즈 12
에벤, 루끄
프랑스 에프-75015 파리 뒤 레꾸르베 77

(74) 대리인 장수길
김영

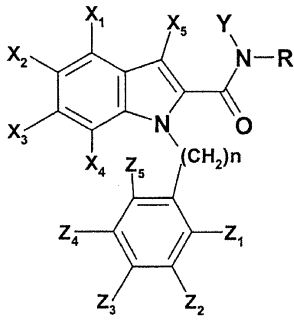
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) N-(1H-인돌릴)-1H-인돌-2-카르복스아미드 유도체, 이의제조 방법 및 치료적 용도

(57) 요약

본 발명은 염기 또는 산 부가염, 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법 및 이의 치료적 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

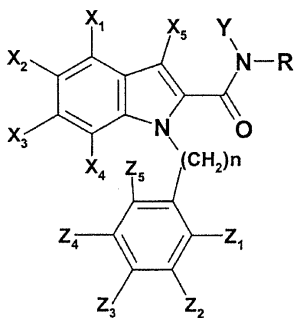
$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및 Z_5 는 서로 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬, C_1-C_6 -플루오로알킬, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_6 -플루오로알콕시, 시아노, $C(O)NR_1R_2$, 니트로, NR_1R_2 , C_1-C_6 -티오알킬, $-S(O)-C_1-C_6$ -알킬, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -알킬, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ 또는 아릴기를 나타내고; X_5 는 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C_1-C_6 -알킬 또는 C_1-C_6 -플루오로알킬기를 나타내고; R은 임의로 치환된 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고; Y는 수소 원자, 또는 C_1-C_6 -알킬기를 나타내고; n은 0, 1, 2 또는 3이고; R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬, C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_3 -알킬 또는 아릴기를 나타내거나; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진 또는 호모 피페라진을 형성하고, 이러한 기는 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_7 -시클로알킬, C_3-C_7 -시클로알킬- C_1-C_3 -알킬 또는 아릴기에 의해 임의로 치환되고; R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 C_1-C_6 -알킬 또는 아릴기를 나타내고; R_5 는 C_1-C_6 -알킬 또는 아릴기를 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1.

염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I에 상응하는 화합물.

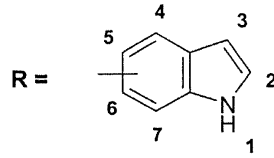
<화학식 I>



상기 식에서,

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및 Z_5 는 서로 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 플루오로알콕시, 시아노, $C(O)NR_1R_2$, 니트로, NR_1R_2 , C_1-C_6 티오알킬, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ 또는 아릴기를 나타내고;

X_5 는 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬기를 나타내고;



R은 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 ();

R은 1, 2 및/또는 3번 위치에서 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 플루오로알킬기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

R은 4, 5, 6 및/또는 7번 위치에서 할로젠 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 플루오로알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

Y는 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 아릴기를 나타내거나; 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린, 티오 모르폴린, 피페라진 또는 호모피페라진을 형성하고, 이러한 기는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 아릴기에 의해 임의로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴기를 나타내고;

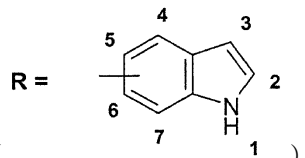
R₅는 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴기를 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 및 Z₅가 서로 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 플루오로알콕시, 니트로, NR₁R₂, C₁-C₆ 티오알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬 또는 아릴기를 나타내고;

X₅가 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;



R이 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 (),

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬기에 의해 임의로 치환되고;

Y가 수소 원자를 나타내고;

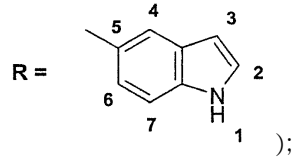
n이 0, 1, 2 또는 3이고;

R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 수소 원자를 나타내는 것

을 특징으로 하는, 염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,



R이 인돌-5-일기를 나타내고 ();

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 플루오로알킬기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

R이 4, 5, 6 및/또는 7번 위치에서 할로젠 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 플루오로알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되는 것

을 특징으로 하는, 염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X₂ 및/또는 X₃이 수소 원자 이외의 것임을 특징으로 하는, 염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X₅가 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는, 염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물.

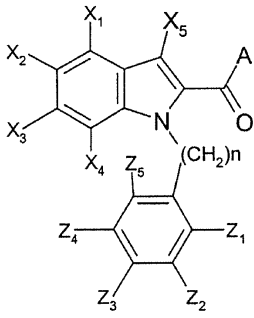
청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는, 염기 또는 산과의 부가염 형태, 및 수화물 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

화학식 IV의 화합물을 용매의 환류 온도에서 화학식 V의 화합물의 아미드와 반응시키며, 화학식 V의 화합물의 아미드는 트리메틸알루미늄을 화학식 V의 아미노인들과 반응시키는 앞선 반응에 의해 제조되는 것임을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IV>



(상기 식에서, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 C₁-C₄ 알콕시기를 나타냄)

<화학식 V>



(상기 식에서, R 및 Y는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같음).

청구항 8.

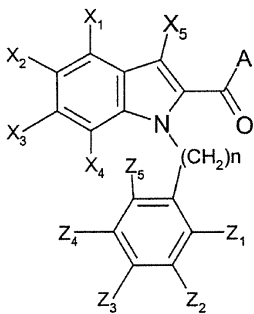
화학식 IV의 화합물 (식 중, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 히드록실기를 나타냄)을 용매의 환류 온도에서 티오닐 클로라이드의 작용에 의해 산 클로라이드로 전환시킨 다음,

수득한 화학식 IV의 화합물 (식 중, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 염소 원자를 나타냄)을 염기의 존재하에 화학식 V의 아미노인돌 (식 중, R 및 Y는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같음)과 반응시키거나, 또는

커플화제 및 염기의 존재하에 용매 중에서, 화학식 IV의 화합물 (식 중, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ 및 n은 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 히드록실기를 나타냄)과 화학식 V의 아미노인돌 (식 중, R 및 Y는 제1항의 화학식 I에서 정의한 바와 같음) 사이에 커플화 반응을 수행하는 것

을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IV>



<화학식 V>



청구항 9.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 10.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 11.

TRPV1 유형의 수용체가 관련된 병리상태를 예방 또는 치료하려는 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 12.

제11항에 있어서, 통증 및 염증, 비뇨기 장애, 부인과 장애, 위장관 장애, 호흡기 장애, 건선, 가려움증, 피부, 눈 또는 점막 자극, 포진 또는 대상포진을 예방 또는 치료하거나, 또는 우울증을 치료하려는 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도.

명세서

기술분야

본 발명의 주제는 TRPV1 (또는 VR1) 유형의 수용체에 대한 시험관 내 및 생체 내 길항제 활성을 나타내는 N-(1H-인돌릴)-1H-인돌-2-카르복스아미드로부터 유도된 화합물이다.

배경기술

VR1 유형의 수용체와 관련된 질병의 치료에 사용하는, WO-A-03049702호에 개시된 화합물은 이미 공지되어 있다.

우수한 생체 내 활성을 나타내는 생성물을 발견하고 개발할 필요가 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

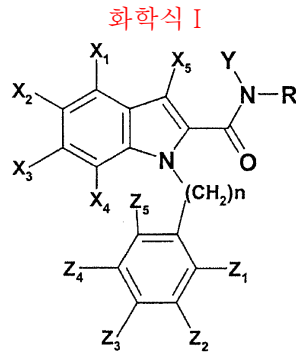
본 발명은 VR1 유형의 수용체에 대한 시험관 내 및 생체 내 길항제 활성을 나타내는 신규 화합물을 제공함으로써 이러한 목적을 충족시킨다.

본 발명의 제1 주제는 하기 화학식 I에 상응하는 화합물이다.

본 발명의 또 다른 주제는 화학식 I의 화합물의 제조 방법이다.

본 발명의 또 다른 주제는 특히 의약 또는 제약 조성물에서의 화학식 I의 화합물의 용도이다.

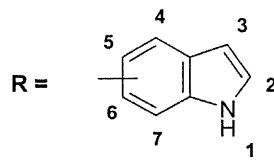
본 발명의 화합물은 화학식 I에 상응한다.



상기 식에서,

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및 Z_5 는 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 플루오로알콕시, 시아노, $C(O)NR_1R_2$, 니트로, NR_1R_2 , C_1-C_6 티오알킬, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ 또는 아릴기를 나타내고;

X_5 는 수소 또는 할로겐 원자, 또는 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 플루오로알킬기를 나타내고;



R 은 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 ();

R 은 1, 2 및/또는 3번 위치에서 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 플루오로알킬기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

R 은 4, 5, 6 및/또는 7번 위치에서 할로겐 원자, 또는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_6 플루오로알콕시기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

Y 는 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기를 나타내고;

n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

R_1 및 R_2 는 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬(C_1-C_3)알킬 또는 아릴기를 나타내거나; 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린, 티오 모르폴린, 피페라진 또는 호모피페라진을 형성하고, 이러한 기는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 시클로알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬(C_1-C_3)알킬 또는 아릴기에 의해 임의로 치환되고;

R_3 및 R_4 는 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴기를 나타내고;

R_5 는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴기를 나타낸다.

본 발명의 문맥에서,

- C_t-C_z (여기서, t 및 z은 1 내지 6의 값을 가짐)은 t 내지 z개의 탄소 원자를 가질 수 있는 탄소쇄를 의미하는 것으로 이해되며, 예를 들어 C_1-C_3 은 1 내지 3개의 탄소 원자를 가질 수 있는 탄소쇄를 의미하는 것으로 이해되고;
- 알킬은 포화된 선형 또는 분지형의 지방족기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸 또는 펜틸기 등을 언급할 수 있음)를 의미하는 것으로 이해되고;
- 시클로알킬은 시클릭 탄소기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기 등을 언급할 수 있음)를 의미하는 것으로 이해되고;
- 플루오로알킬은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자에 의해 치환된 알킬기를 의미하는 것으로 이해되고;
- 알콕시는 -O-알킬 (알킬기는 상기 정의한 바와 같음) 라디칼을 의미하는 것으로 이해되고;
- 플루오로알콕시는 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자에 의해 치환된 알콕시기를 의미하는 것으로 이해되고;
- 티오알킬은 -S-알킬 (알킬기는 상기 정의한 바와 같음) 라디칼을 의미하는 것으로 이해되고;
- 아릴은 6 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 시클릭 방향족기 (예를 들어, 아릴기, 페닐기 또는 나프틸기를 언급할 수 있음)를 의미하는 것으로 이해되고;
- 할로겐 원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해된다.

화학식 I의 화합물은 염기 또는 산과의 부가 염 형태로 존재할 수 있다. 상기 부가 염은 본 발명의 일부를 형성한다.

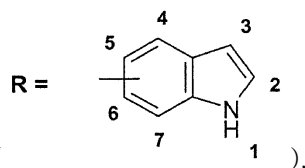
이들 염은 유리하게도 제약상 허용되는 산과의 반응으로 제조되나, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 정제 또는 단리에서 사용되는 다른 산의 염도 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

화학식 I의 화합물은 수화물 또는 용매화물의 형태, 즉 하나 이상의 물 분자 또는 용매와의 조합 또는 회합 형태로 존재할 수 있다. 상기 수화물 및 용매화물도 또한 본 발명의 일부를 형성한다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제1 서브그룹의 화합물은

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및 Z_5 가 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자 (보다 구체적으로, 불소, 브롬 또는 염소), C_1-C_6 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸 또는 펜틸), C_3-C_7 시클로알킬기 (보다 구체적으로, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), C_1-C_6 플루오로알킬기 (보다 구체적으로, CF_3), C_1-C_6 알콕시기 (보다 구체적으로, 메톡시 또는 에톡시), C_1-C_6 플루오로알콕시기 (보다 구체적으로, OCF_3), 니트로기, NR_1R_2 기, C_1-C_6 티오알킬기 (보다 구체적으로, 티오메틸), $-S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬기, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬기 (보다 구체적으로, $-S(O)_2-CH_3$), 또는 아릴기 (보다 구체적으로, 페닐)를 나타내고/거나;

X_5 가 수소 원자 또는 C_1-C_6 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸)를 나타내고/거나;



R이 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 (

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 하나 이상의 C_1-C_6 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸 또는 이소프로필기)에 의해 임의로 치환되고/거나;

Y가 수소 원자를 나타내고/거나;

n이 0, 1, 2 또는 3이고;

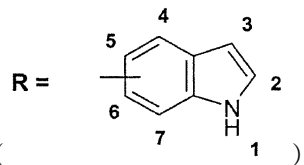
R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 수소 원자를 나타내는

화합물로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제2 서브그룹의 화합물은

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 및 Z₅가 서로 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자 (보다 구체적으로, 불소, 브롬 또는 염소), C₁-C₆ 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸, 프로필, 이소프로필, sec-부틸, tert-부틸 또는 펜틸), C₃-C₇ 시클로알킬기 (보다 구체적으로, 시클로펜틸 또는 시클로헥실), C₁-C₆ 플루오로알킬기 (보다 구체적으로, CF₃), C₁-C₆ 알콕시기 (보다 구체적으로, 메톡시 또는 에톡시), C₁-C₆ 플루오로알콕시기 (보다 구체적으로, OCF₃), 니트로기, C₁-C₆ 티오알킬기 (보다 구체적으로, 티오메틸), -S(O)-(C₁-C₆)알킬기, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬기 (보다 구체적으로, -S(O)₂-CH₃), 또는 아릴기 (보다 구체적으로, 페닐)를 나타내고/거나;

X₅가 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸)를 나타내고/거나;



R이 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 (

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 하나 이상의 C₁-C₆ 알킬기 (보다 구체적으로, 메틸기)에 의해 임의로 치환되고/거나;

Y가 수소 원자를 나타내고/거나;

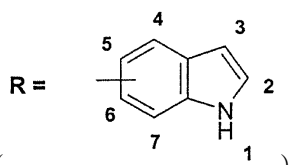
n이 0, 1, 2 또는 3인

화합물로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제3 서브그룹의 화합물은

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 및 Z₅가 서로 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 플루오로알콕시, 시아노, C(O)NR₁R₂, 니트로, NR₁R₂, C₁-C₆ 티오알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ 또는 아릴기를 나타내고;

X₅가 수소 또는 할로젠 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 플루오로알킬기를 나타내고;



R이 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴기를 나타내고 (

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 플루오로알킬기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

R이 4, 5, 6 및/또는 7번 위치에서 할로겐 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 플루오로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

Y가 수소 원자 또는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

n이 0, 1, 2 또는 3이고;

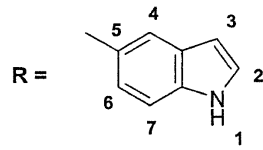
R₁ 및 R₂가 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 아릴기를 나타내거나; 또는 R₁ 및 R₂가 이들이 결합한 질소 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제핀, 모르폴린, 티오 모르폴린, 피페라진 또는 호모피페라진을 형성하고, 이러한 기는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 시클로알킬, (C₃-C₇)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 아릴기에 의해 임의로 치환되고;

R₃ 및 R₄가 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴기를 나타내고;

R₅가 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴기를 나타내는

화합물 (단, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ 및 Z₅가 동시에 수소 원자를 나타낼 경우, n은 2 또는 3임)로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제4 서브그룹의 화합물은



R이 인돌-5-일기를 나타내고 ();

R이 1, 2 및/또는 3번 위치에서 C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 플루오로알킬기로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

R이 4, 5, 6 및/또는 7번 위치에서 할로겐 원자, 또는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 플루오로알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₆ 플루오로알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기에 의해 임의로 치환되고;

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅가 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같거나, 또는 상기 제 1, 제2 또는 제3 서브그룹에서 정의한 바와 같은

화합물로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제5 서브그룹의 화합물은

X₂ 및/또는 X₃이 수소 원자 이외의 것이고;

X₁, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅가 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같거나, 또는 상기 제1, 제2, 제3 또는 제4 서브그룹에서 정의한 바와 같은

화합물로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제6 서브그룹의 화합물은

X₅가 수소 원자를 나타내고;

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 및 R_5 가 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같거나, 또는 상기 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 서브그룹에서 정의한 바와 같은

화합물로 구성된다.

본 발명의 주제인 화학식 I의 화합물에서, 제7 서브그룹의 화합물은

Y가 수소 원자를 나타내고;

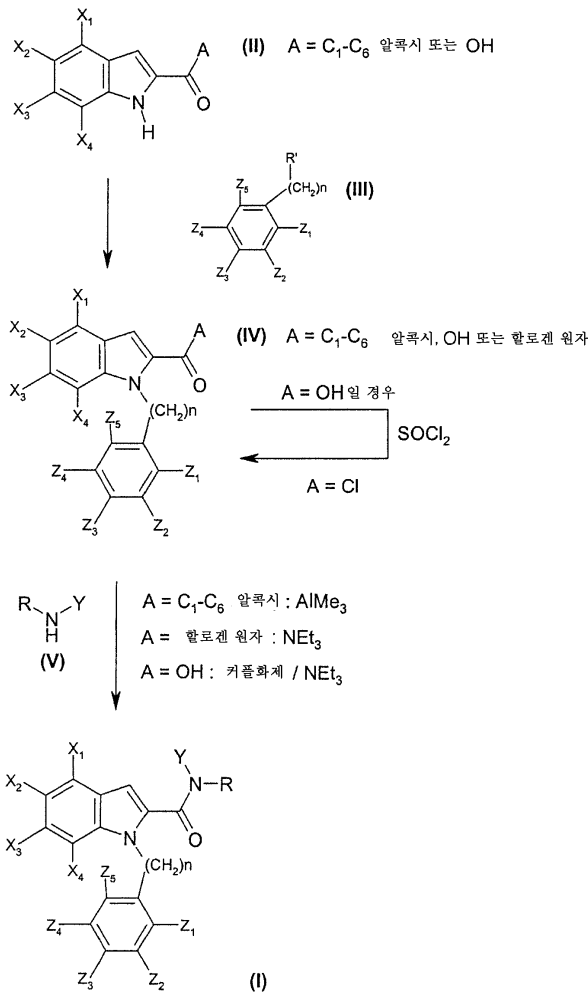
$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ 및 R_5 가 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같거나, 또는 상기 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 서브그룹에서 정의한 바와 같은

화합물로 구성된다.

본 발명에 따라서, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 1에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1에 따라, 화학식 IV의 화합물은 화학식 II의 화합물 (여기서, X_1, X_2, X_3, X_4 및 X_5 는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같고, A는 C_1-C_6 알콕시 또는 히드록실기를 나타냄)을 화학식 III의 화합물 (여기서, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 및 n은 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같고, R'은 브롬 또는 요오드 원자, 토실레이트기 또는 임의의 다른 등가기를 나타냄)과 반응시켜 수득할 수 있다.

반응식 1



n 이 1, 2 또는 3인 경우, 화학식 III의 화합물은 알킬 할라이드, 예컨대 벤질 브로마이드 ($n = 1$: 문헌 [Kolasa T., Bioorg. Med. Chem., **1997**, 5, (3) 507]) 또는 페네틸 요오다이드 ($n = 2$: 문헌 [Abramovitch R., Synth. Commun., **1995**, 25 (1), 1])일 수 있고, 상기 반응은 염기 (예컨대, 수소화나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재하에 극성 용매 (예컨대, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드 또는 아세톤) 중에서 수행될 수 있다.

n 이 0인 경우, 화학식 III의 화합물은 아릴 요오다이드 또는 브로마이드이고, 상기 반응은 구리-계 촉매 (예컨대, 브롬화구리 또는 산화구리) 및 염기 (예컨대, 탄산칼륨; 문헌 [Murakami Y., Chem. Pharm. Bull., **1995**, 43(8), 1281])의 존재하에, 80°C 내지 250°C의 온도에서 수행될 수 있다. 또한, 문헌 [S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 11684]에 기술되어 있는 보다 온화한 조건을 이용할 수도 있다.

별법으로, n 이 0인 화학식 IV의 화합물은 화학식 II의 화합물을 염기 (예컨대, 트리에틸아민 또는 피리딘) 및 이아세트산구리의 존재하에 문헌 [W.W.K.R. Mederski, Tetrahedron, **1999**, 55, 12757]에 기술된 프로토콜과 유사하게 보론산 유형의 화학식 III의 화합물 ($n = 0$, $R' = B(OH)_2$)과 반응시켜 수득할 수 있다.

화학식 II의 화합물은 시판되고 있거나, 또는 문헌 (예를 들어, [D. Knittel, Synthesis, **1985**, 2, 186] 및 [T.M. Williams, J. Med. Chem., **1993**, 36(9), 1291])에 기술된 수많은 방법에 따라 제조할 수 있다.

A가 C_1 - C_6 알콕시기를 나타내는 화학식 IV의 인들의 경우, 화학식 I의 화합물은 앞서 수득한 화학식 IV의 화합물을 용매 (예컨대, 톨루엔)의 환류 온도에서 화학식 V의 화합물의 아미드 (여기서, R 및 Y는 화학식 I에서 정의한 바와 같음)와 반응시켜 수득할 수 있다. 화학식 V의 화합물의 아미드는 트리메틸알루미늄을 화학식 V의 아미노인들과 반응시키는 앞선 반응에 의해 제조된다.

A가 히드록실기를 나타내는 화학식 IV의 인들의 경우, 카르복실산 관능기는 용매 (예컨대, 디클로로메탄 또는 디클로로에탄)의 환류 온도에서 티오닐 클로라이드의 작용에 의해 산 할라이드 (예컨대, 산 클로라이드)로 미리 전환시킬 수 있다. 이어서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 (여기서, A는 염소 원자를 나타냄)을 염기 (예컨대, 트리에틸아민)의 존재하에 화학식 IV의 아미노인들과 반응시켜 수득할 수 있다.

별법으로, A가 히드록실기를 나타내는 화학식 IV의 인들은 커플화제 (예컨대, 디알킬카르보디이미드, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 디에틸 시아노포스포네이트, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 커플화제) 및 염기 (예컨대, 트리에틸아민)의 존재하에 용매 (예컨대, 디메틸포름아미드) 중에서 화학식 V의 아미노인들과 커플링될 수 있다.

화학식 V의 아미노인들은 문헌 (예컨대, [I.T. Forbes, J. Med. Chem., **1993**, 36(8), 1104] ($Y = H$), 아이.티. 포베스 (I.T. Forbes)의 WO 9205170호 ($Y =$ 알킬))에 기술된 방법에 따라 제조한다.

반응식 1에서, 화학식 II, III 및 V의 화합물 및 다른 반응물의 제조 방법이 기술되어 있지 않을 경우, 이들은 시판되고 있거나 문헌에 기술되어 있거나, 또는 본원에 기술되거나 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 시아노기 또는 아릴을 나타내는 화학식 II, IV 및 I의 화합물은 금속 (예컨대, 팔라듐)에 의해 촉매화되고, $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 브롬 원자를 나타내는 화학식 II, IV 또는 I의 상응하는 화합물 상에서 수행되는 커플화 반응에 의해 수득할 수 있다.

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 $C(O)NR_1R_2$ 기를 나타내는 화학식 II, IV 및 I의 화합물은 문헌에 기술된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법에 따라 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 시아노기를 나타내는 화학식 II, IV 또는 I의 상응하는 화합물로부터 수득할 수 있다.

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 $S(O)$ -알킬 또는 $S(O)_2$ -알킬기를 나타내는 화학식 II, IV 및 I의 화합물은 문헌에 기술된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법에 따라 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 C_1 - C_6 티오알킬기를 나타내는 화학식 II, IV 또는 I의 상응하는 화합물을 산화시켜 수득할 수 있다.

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 NR_1R_2, NR_3COR_4 또는 $NR_3SO_2R_4$ 기를 나타내는 화학식 II, IV 및 I의 화합물은 문헌에 기술된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법에 따라, 예를 들어 환원에 이은 아실화 또는 술폰화화에 의해 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 니트로기를 나타내는 화학식 II, IV 또는 I의 상응하는 화합물로부터 수득할 수 있다.

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ 및/또는 Z_5 가 $SO_2NR_1R_2$ 기를 나타내는 화학식 II, IV 및 I의 화합물은 문헌 [*Pharmazie*, **1990**, *45*, 346]에 기술된 것과 유사한 방법에 의해, 또는 문헌에 기술된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법에 따라 수득할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명에 따른 일부 화합물의 제조를 기술한다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이고 이를 제한하려는 것은 아니다. 예시된 화합물의 번호는 하기 표 1에 나타난 것들을 의미한다. 원소 미세분석, LC-MS (질량 분광법과 연계된 액체 크로마토그래피) 분석, 및 IR 및 NMR 스펙트럼으로 수득한 화합물의 구조를 확인하였다.

달리 나타내지 않을 경우, 실시예에 사용된 화학 반응물은 모두 시판되는 것들이다.

실시예

실시예 1 (화합물 번호 1)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

1.1 에틸 1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트

디메틸포름아미드 50 ml 중 에틸 1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.492 g (2.6 mmol), 3-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 0.683 g (2.86 mmol) 및 탄산칼륨 0.898 g (6.5 mmol)의 현탁액을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 빙냉수와 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 침전시킨 후에, 유기상을 분리시킨 다음 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 오일 0.8 g을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

1.2 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드 (화합물 번호 1)

톨루엔 15 ml 중 1-메틸-1*H*-5-아미노인돌 (문헌 [I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*(8), 1104]) 0.231 g (1.58 mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔 6 ml 중 트리메틸알루미늄 0.93 ml (1.87 mmol)의 용액 (톨루엔 중 2M)에 적가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 단계 1.1에서 수득한 에틸 1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.5 g (1.44 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 물 10 ml를 첨가하여 반응 혼합물을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 1N 염산 100 ml, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 디클로로메탄의 혼합물로 용리함)한 다음, 이소프로판올로부터 재결정화하였다. 이로써 생성물 0.33 g을 수득하였다.

용점 : 189 – 190 °C

¹H NMR (DMSO *D*₆) : δ (ppm) : 3,75 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,71 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

실시예 2 (화합물 번호 2)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-5-메톡시-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

2.1 에틸 5-메톡시-1*H*-인돌-2-카르복실레이트

티오닐 클로라이드 1.91 ml (26.15 mmol)를 0°C에서 교반하면서 에탄올 52 ml 중 5-메톡시-1*H*-인돌-2-카르복실산 1 g (5.23 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 2시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고 감압하에 농축시

켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시키고 이 용액을 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성물 1.2 g을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

2.2 에틸 5-메톡시-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트

디메틸포름아미드 50 ml 중 단계 2.1에서 수득한 에틸 5-메톡시-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 1.2 g (5.47 mmol)의 용액을 디메틸포름아미드 10 ml 중 수소화나트륨 0.306 g의 현탁액에 적가하였다. 상기 혼합물을 주변 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 3-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 1.01 ml (6.57 mmol)를 첨가하고 추가 4시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수 200 ml 및 에틸 아세테이트 100 ml에 부었다. 침전시킨 후에, 유기상을 분리시킨 다음, 물 50 ml (3회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성물 2 g을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

2.3 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-5-메톡시-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드 (화합물 번호 2)

톨루엔 15 ml 중 1-메틸-1*H*-5-아미노인돌 (문헌 [I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36(8), 1104]) 0.278 g (1.91 mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔 10 ml 중 트리메틸알루미늄 1.59 ml (3.18 mmol)의 용액 (톨루엔 중 2M)에 적가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 단계 2.2에서 수득한 에틸 5-메톡시-1-(3-트리플루오로메틸벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.6 g (1.59 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 물 10 ml를 첨가하여 상기 반응 혼합물을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 1N 염산 100 ml, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 생성된 생성물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용리함)한 다음, 이소프로판올로부터 재결정화하였다. 생성물 0.55 g을 수득하였다.

용점 : 176 - 177 °C

¹H NMR (DMSO *D*₆) : δ (ppm) : 3.8 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.2 (m, 8H), 7.48 (m, 2H), 7.9 (m, 2H).

실시예 3 (화합물 번호 3)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

3.1 에틸 5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트

디메틸포름아미드 10 ml 중 에틸 5-플루오로-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.207 g (1 mmol), 3-플루오로벤질 클로라이드 0.173 g (1.2 mmol) 및 탄산칼륨 0.276 g (2 mmol)의 현탁액을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 빙냉수와 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 침전시킨 후에, 유기상을 분리시킨 다음, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 오일 0.195 g을 수득하고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

3.2 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-5-플루오로-1-(3-플루오로-벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드 (화합물 번호 3)

톨루엔 15 ml 중 1-메틸-1*H*-5-아미노인돌 (문헌 [I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36(8), 1104]) 0.146 g (0.7 mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔 3 ml 중 트리메틸알루미늄 0.7 ml (1.4 mmol)의 용액 (톨루엔 중 2M)에 적가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 단계 3.1에서 수득한 에틸 5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.195 g (0.62 mol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 물 10 ml를 첨가하여 반응 혼합물을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 1N 염산 100 ml, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 디클로로메탄의 혼합물로 용리함)하였다. 생성물 0.152 g을 수득하였다.

용점 = 187 - 189 °C

¹H NMR (DMSO D₆): δ (ppm) : 3,77 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7,32 (m, 7H), 7,98 (s, 1H).

실시예 4 (화합물 번호 30)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

4.1 1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르복실산

디메틸포름아미드 200 ml 중 1*H*-인돌-2-카르복실산 128.8 g (0.8 mol), 4-브로모쿠멘 159.2 g (0.8 mol), 탄산칼륨 111.6 g (0.808 mol) 및 산화구리 8 g (0.1 mol)의 현탁액을 환류 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후에, 물 6 l를 수득한 베이지색 현탁액에 첨가하였다. 상기 현탁액을 여과한 다음, 불용성 물질을 5N 염산 용액 1 l 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 디클로로메탄 500 ml로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 감압하에 건조시킨 후에, 백색 고형물 204.4 g을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

용점 = 203-204 °C

4.2 1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르보닐 클로라이드

디클로로에탄 2 ml 중 단계 4.1에서 수득한 1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르복실산 111 mg (0.4 mmol) 및 티오닐 클로라이드 90 μl (1.2 mmol)의 용액을 환류 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 매질을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 수득하고 이를 다음 단계에 사용하였다.

4.3 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르복사미드 (화합물 번호 30)

테트라히드로푸란 2 ml 중 단계 4.2에서 수득한 1-(4-이소프로필페닐)-1*H*-인돌-2-카르보닐 클로라이드 119 mg (0.4 mmol), 1-메틸-1*H*-5-아미노인돌 70 mg (0.48 mmol) 및 트리에틸아민 110 μl (0.8 mmol)의 용액을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 물 20 ml 및 디클로로메탄 50 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 분리시키고, 1N 염산 50 ml로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용리함)하였다. 생성물 0.133 g을 수득하였다.

용점 : 178 - 179 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) : 1,39 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,29 (m, 11H), 7,78 (m, 3H).

실시예 5 (화합물 번호 4)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

5.1 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1*H*-인돌-2-카르복실산

상기 화합물은 실시예 4의 단계 4.1에 기술된 것과 유사한 방법에 따라 4-브로모쿠멘 대신 3-브로모-α,α,α-트리플루오로톨루엔을 사용하여 제조할 수 있다.

5.2 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

디메틸포름아미드 20 ml 중 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-1*H*-인돌-2-카르복실산 (실시예 4 단계 4.1에 기술된 방법과 유사하게 제조함) 2 g (6.55 mmol), 1-메틸-1*H*-5-아미노인돌 (문헌 [I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36(8), 1104]) 1.14 g (7.86 mmol), 디에틸 시아노포스포네이트 1.2 ml (7.86 mmol) 및 트리에틸아민 2.03 ml (14.41 mmol)의 용액을 주변 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨 다음, 물 50 ml 중에 용해시켰다. 이 용액을 디클로로메탄 50 ml로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용리함)하였다.

생성물 1.97 g을 단리하였다.

용점 : 225 - 226 °C

¹H NMR (DMSO D₆) : δ (ppm) : 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,7 (m, 7H).

실시예 6 (화합물 번호 41)

N-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-이소프로필페닐)-5-트리플루오로메틸옥시-1*H*-인돌-2-카르복사미드

6.1 에틸 1-(3-이소프로필페닐)-5-트리플루오로메틸옥시-1*H*-인돌-2-카르복실레이트

디클로로메탄 5 ml 중 에틸 5-트리플루오로메틸옥시-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.2 g (0.73 mmol), 3-이소프로필페닐보론산 0.24 g (1.46 mmol), 이아세트산구리 0.2 g (1.1 mmol) 및 피리딘 0.12 ml (1.46 mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 4일 동안 4 Å 분자체의 존재하에 교반하였다. 상기 혼합물을 물 100 ml 및 디클로로메탄 50 ml에 부었다. 유기상을 분리시키고, 1N 염산으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용리함)하였다. 생성물 0.1 g을 단리하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

6.2 *N*-(1-메틸-1*H*-인돌-5-일)-1-(3-이소프로필페닐)-5-트리플루오로메틸옥시-1*H*-인돌-2-카르복사미드 (화합물 번호 41)

톨루엔 5 ml 중 1-메틸-5-아미노-1*H*-인돌 (문헌 [I.T. Forbes, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36(8), 1104]) 0.0493 g (0.34 mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔 2 ml 중 트리메틸알루미늄 0.28 ml (0.56 mmol)의 용액 (톨루엔 중 2M)에 적가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 단계 6.1에서 수득한 에틸 1-(3-이소프로필페닐)-5-트리플루오로메틸옥시-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 0.1 g (0.28 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 물 10 ml를 첨가하여 반응 혼합물을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 1N 염산 100 ml, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물로 용리함)한 다음, 이소프로판올로부터 재결정화하였다. 생성물 0.136 g을 수득하였다.

용점 : 164 - 165 °C

¹H NMR (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,22 (d, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,9 (m, 2H).

실시예 7 (화합물 번호 70)

N-(1*H*-인돌-5-일)-5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1*H*-인돌-2-카르복사미드

톨루엔 50 ml 중 5-아미노-1*H*-인돌 0.46 g (3.49 mmol)의 용액을 0°C에서 톨루엔 10 ml 중 트리메틸알루미늄 4.76 ml (9.51 mmol)의 용액 (톨루엔 중 2M)에 적가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 실시예 3의 단계 3.1에서 수득한 에틸 5-플루오로-1-(3-플루오로벤질)-1*H*-인돌-2-카르복실레이트 1 g (3.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 물 10 ml를 첨가하여 반응 혼합물을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 유기상을 1N 염산 100 ml, 물 50 ml (2회), 이어서 포화된 염화나트륨 용액 50 ml로 세척하였다. 상기 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과한 다음, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 상 크로마토그래피로 정제 (시클로헥산과 디클로로메탄의 혼합물로 용리함)하였다. 생성물 0.7 g을 수득하였다.

용점 = 158 - 163 °C

¹H NMR (DMSO D₆) : δ (ppm) : 5,87 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

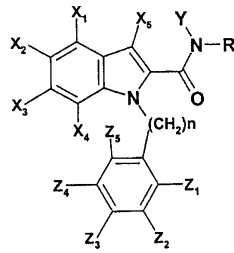
본 발명에 따른 화학식 I의 일부 화합물의 화학적 구조 및 물리적 특징은 하기 표 1에 예시되어 있다. 표 1에서,

- 컬럼 "M.p."는 생성물의 융점을 섭씨 온도 (°C)로 나타낸 것이다. 생성물이 무정형 고형물 또는 오일의 형태로 단리될 경우, 이들은 이 컬럼 내에서 질량 ([MH]⁺)으로 특성화되고;

- Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu 및 t-Bu는 각각 메틸, 메톡시, 에톡시, 프로필, 이소프로필, sec-부틸 및 tert-부틸기를 나타낸다.

[표 1]

<화학식 I>



| 번호 | X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅ | R | Y | n | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | Z ₅ | M.p. (°C) |
|----|--|------------|---|---|----------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 1 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 189 - 190 |
| 2 | H, MeO, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 176 - 177 |
| 3 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 187 - 189 |
| 4 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | CF ₃ | H | H | H | 225 - 226 |
| 5 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | Me | H | Me | H | 142 - 144 |
| 6 | H, Me, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 195 - 196 |
| 7 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | H | H | H | 182 - 184 |
| 8 | H, H, MeO, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 160 - 161 |
| 9 | H, Cl, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 205 - 206 |
| 10 | MeO, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 215 - 217 |
| 11 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 188 - 191 |
| 12 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | CF ₃ | H | H | 220 - 221 |
| 13 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | Cl | 199 - 200 |
| 14 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | Me | H | H | H | 161 - 163 |
| 15 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | MeO | H | H | H | [MH] ⁺ : 428 |
| 16 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ O | H | H | H | 173 - 174 |
| 17 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | t-Bu | H | H | 217 - 218 |
| 18 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | Cl | H | H | H | 171 - 172 |

| 번호 | X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅ | R | Y | n | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | Z ₅ | M.p. (°C) |
|----|---|------------------|---|---|----------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 19 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | F | H | H | 224 - 225 |
| 20 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | SMe | H | H | 73 - 74 |
| 21 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | s-Bu | H | H | 191 - 192 |
| 22 | H, MeO, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | H | H | H | 166 - 168 |
| 23 | H, H, Me, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | i-Pr | H | H | 147 - 148 |
| 24 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | n-펜틸 | H | H | [MH] ⁺ : 436 |
| 25 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | 시클로펜틸 | H | H | 221 - 222 |
| 26 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | Ph | H | H | 194 - 195 |
| 27 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | CF ₃ | H | H | 233 - 235 |
| 28 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | n-Pr | H | H | 144 - 146 |
| 29 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | Me | H | H | H | 86 - 88 |
| 30 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | i-Pr | H | H | 178 - 179 |
| 31 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | t-Bu | H | H | 169 - 170 |
| 32 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | 시클로헥실 | H | H | 227 - 229 |
| 33 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | EtO | H | H | 94 - 95 |
| 34 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | H | Cl | H | H | [MH] ⁺ : 400 |
| 35 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | F | H | [MH] ⁺ : 434 |
| 36 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | F | H | H | H | H | 204 - 206 |
| 37 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | CF ₃ O | H | H | 198 - 199 |
| 38 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | Br | H | H | 209 - 210 |
| 39 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | Me | Me | H | H | 148 - 150 |
| 40 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | H | H | H | H | H | 158 - 159 |
| 41 | H, CF ₃ O, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | iPr | H | H | H | 164 - 165 |
| 42 | H, CF ₃ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | CF ₃ | H | H | H | 197 - 198 |
| 43 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | CF ₃ | H | H | H | 131 - 132 |
| 44 | H, CF ₃ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 181 - 182 |
| 45 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-6-일 | H | 0 | H | Me | H | Me | H | 161 - 163 |
| 46 | H, H, H, H, H | 1,2,3-트리메틸인돌-5-일 | H | 0 | H | Me | H | Me | H | 179 - 181 |
| 47 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-4-일 | H | 0 | H | Me | H | Me | H | 94 - 106 |

| 번호 | X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅ | R | Y | n | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | Z ₅ | M.p. (°C) |
|----|--|------------------|---|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 48 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-6-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 173 - 175 |
| 49 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-7-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 153 - 155 |
| 50 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | F | H | H | H | H | 187 - 188 |
| 51 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | H | H | F | H | H | 198 - 199 |
| 52 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 3 | H | H | H | H | H | 177 - 178 |
| 53 | H, MeO, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 165 - 166 |
| 54 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-7-일 | H | 0 | H | Me | H | Me | H | 180 - 182 |
| 55 | H, F, H, H, H | 1,2,3-트리메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 183 - 185 |
| 56 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-4-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 197 - 199 |
| 57 | H, F, H, H, H | 1,2-디메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 206 - 208 |
| 58 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | H | H | t-Bu | H | H | 182 - 184 |
| 59 | H, H, MeO, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 202 - 205 |
| 60 | MeO, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 177 - 179 |
| 61 | MeO, H, OMe, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 183 - 185 |
| 62 | H, Cl, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 201 - 202 |
| 63 | H, Me, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | [MH] ⁺ : 412 |
| 64 | H, SO ₂ Me, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 221 - 223 |
| 65 | H, NO ₂ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | [MH] ⁺ : 443 |
| 66 | H, F, H, H, H | 1-이소프로필인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 167 - 168 |
| 67 | F, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 184 - 185 |
| 68 | H, iPr, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 190 - 191 |
| 69 | H, CF ₃ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | H | H | H | 193 - 194 |
| 70 | H, F, H, H, H | 인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 158 - 163 |
| 71 | H, OCF ₃ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 188 - 189 |
| 72 | Me, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 204 - 205 |
| 73 | H, tBu, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 209 - 210 |
| 74 | H, NH ₂ , H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 189 - 191 |

| 번호 | X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅ | R | Y | n | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | Z ₅ | M.p. (°C) |
|----|--|------------|---|---|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| 75 | H, H, Me, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 206 - 208 |
| 76 | H, H, F, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 230 - 231 |
| 77 | H, OMe, OMe, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 243 - 246 |
| 78 | H, H, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | F | H | H | H | 185 - 186 |
| 79 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 1 | H | H | H | H | H | 193 - 194 |
| 80 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | H | CF ₃ | H | H | H | 172 - 173 |
| 81 | H, F, H, H, H | 1-메틸인돌-5-일 | H | 2 | H | F | H | H | H | 178 - 180 |

본 발명의 화합물을 시험관 내 및 생체 내 약리학적 임상시험에 적용하였으며, 그 결과 치료 활성을 갖는 물질로서의 이점이 입증되었다.

랫 DRG에 대해 캡사이신 (capsaicin)에 의해 유도된 전류의 억제 시험

- 랫트 후근 신경절 (DRG) 세포의 일차 배양:

DRG의 뉴런은 본래 TRPV1 수용체를 발현한다.

새로 태어난 랫트의 DRG의 일차 배양물은 1일령 랫트로부터 준비하였다. 요약하면, 절개 후에, 신경절을 트립신으로 처리하고 이의 세포를 온화하게 분쇄하여 기계적으로 해리시켰다. 상기 세포를 10% 송아지 태아 혈청, 25 mM KCl, 2 mM 글

루타민, 100 µg/ml 젠타마이신 및 50 ng/ml NGF를 포함하는 이글스 (Eagle's) 기초 배양 배지 중에 재현탁시킨 다음, 라미닌으로 덮힌 유리 커버 슬립 (커버 슬립당 0.25 × 10⁶개의 세포) 상에 놓고 12-웰 코닝 (Corning) 디쉬 내에 두었다. 상기 세포를 CO₂ 5% 및 공기 95%를 포함하는 습한 대기하에 37°C에서 인큐베이션하였다. 배양 48시간 후에, 뉴런이 아닌 세포의 성장을 예방하기 위해 시토신 β-D-아라비노시드 (1 µM)를 첨가하였다. 배양 7 내지 10일 후에, 커버 슬립을 패치 클램프 연구용 실험 챔버로 옮겼다.

- 전기생리학:

호프만 옵틱스 (Hoffman optics) (뉴욕 소재 모듈레이션 콘트라스트 (Modulation Contrast, New York))를 장착한 전도 현미경 (올림푸스 (Olympus) IMT2)의 재물대 상에 세포 제조물을 포함하는 측정 챔버 (부피 800 µl)를 놓고 400배의 배율로 관찰하였다. 8개의 주입구가 있는 용액 분배기 (상기 주입구들의 단일 배출구는 폴리에틸렌 관 (개구 500 µm)으로 구성되어 있으며 연구 대상 세포로부터 3 mm 이상 떨어져 위치함)를 사용하여 중력으로 상기 챔버를 연속적으로 관류 (2.5 ml/분)시켰다. 패치 클램프 기술의 "전체 세포" 구성을 이용하였다. 3D 압전기 미세조작기 (뷔르레이 (Burleigh), PC1000)를 이용하여 보로실리케이트 유리 피펫 (저항 5 내지 10 MΩ)을 세포 가까이 접근시켰다. 전체 전류 (막 전위는 -60 mV로 설정됨)는 Pclamp8 소프트웨어 (액손 인스트루먼트 (Axon Instruments))에 의해 제어되는 PC에 연결된 액소 패치 (Axopatch) 1D 증폭기 (캘리포니아주 포스터 시티 소재의 액손 인스트루먼트)로 기록하였다. 전류 플롯 (plot)을 종이에 기록하고 동시에 디지털 방식으로 (샘플링 진동수 15 내지 25 Hz) 기록하여 PC의 하드 디스크 상에 수록하였다.

300 nM 캡사이신 용액을 적용하여 DRG 세포 (전압은 -70 mV로 설정)에 대한 양이온 전류의 유입을 생성시켰다. 수용체의 탈민감화를 최소화하기 위하여, 캡사이신을 2회 적용하는 사이에 1분이라는 최소 간격이 관찰되었다. 대조군 기간 (캡사이신 단독 반응의 안정화) 후에, 10 nM의 농도의 시험 화합물을 단독으로 4 내지 5분의 시간 동안 적용시켰으며, 이러한 동안 여러 캡사이신 + 화합물 시험을 수행하였다 (최대 억제율 획득). 결과를 대조군 캡사이신 반응의 억제율(%)로서 나타내었다.

캡사이신 (300 nM) 반응의 억제 백분율은 10 nM의 농도에서 시험된 본 발명의 최상 활성 화합물에 대해 20% 내지 100%였다 (표 2의 일부 실시예 참조).

따라서, 본 발명의 화합물은 TRPV1 유형의 수용체의 효과적인 시험관 내 길항제이다.

[표 2]

| 화합물 번호 | DRG 패치 기술에 의한 억제율 (%) |
|--------|-----------------------|
| 1 | 56 |
| 11 | 48 |

마우스 각막 자극 시험

각막은 C 섬유에 의한 신경 자극이 가장 잘되는 기관 중 하나이므로, 캡사이신의 자극 성질은 각막 상에서 쉽게 평가된다. 이러한 문맥에서, 예비 실험에 따라, 동물의 각막 표면 상에 극소량의 캡사이신 (160 µM 농도의 캡사이신 2 µl)을 적용시키면, 자극과 관련된 수많은 종류의 상동적 행동 (stereotyped behavior)이 나타나며, 이는 기록이 용이하다. 이러한 행동에는 눈깜박임, 같은 쪽 앞발로 캡사이신이 점적된 눈을 비비는 행동, 두 앞발로 얼굴을 비비는 행동, 및 뒷발로 같은 쪽 얼굴을 핥키는 행동이 포함된다. 이러한 종류의 행동을 지속하는 시간은 관찰시 2분을 넘기지 않고, 이어서 동물은 평상시 활동을 다시 시작한다. 또한, 외양도 평상시와 동일하다. 마우스는 털을 곤두세우며 구석에 숨지 않고 고통스러워하는 징후를 나타내지 않는다. 이로써 캡사이신 투여시 이의 활성 지속 시간은 2분 미만이라고 결론내릴 수 있다.

방법론의 요약:

일련의 실험 원리는 본 발명의 화합물이 소정량의 캡사이신에 의해 유도되는 행동 반응에 영향을 미칠 수 있는가를 결정하는 것이다. 캡사이신은 처음에 DMSO 중 25 mM로 희석하고, 이의 최종 사용시에는 생리 식염수 중 10% Tween 80 중에 희석한다. 대조군 연구에서, 용매는 이들 조건하에 어떠한 영향도 미치지 않는 것으로 보였다.

실제로, 시험 생성물은 약동력학 데이터에 따라 지연시켜 (사전 처리 시간: t) 경구 투여하고, 상기 동물은 앞서 나타낸 바와 같이 제조된 160 mM 캡사이신 용액 2 ml를 안구에 점적 투여 받는다. 자극 후 2분 동안 관찰하면서, 같은 쪽 앞발에 의해 캡사이신이 점적된 눈을 비비는 행동의 횟수를 기록한다.

소정의 동물에 대하여, 보호율을 하기와 같이 계산한다.

$$P = 100 - ((\text{할퀴는 행동의 관찰 횟수} / \text{용매 처리한 군의 할퀴는 행동의 평균 횟수}) \times 100).$$

이러한 보호율(%)은 각 동물군에 대한 평균 (n = 본 발명의 화합물로 시험한 동물 수)으로 전환된다.

60 mg/kg (p.o.)의 투여량으로 사용된, 본 발명의 최상 활성 화합물에 대해 상기 모델에서 평가한 보호율은 8% 내지 100% 사이였다 (표 3의 일부 실시예 참조).

[표 3]

| 화합물 번호 | %P - 60 mg/kg (p.o.)에서의 (t) - (n=8) |
|--------|-------------------------------------|
| 1 | 26% - (1h) |
| 14 | 60% - (1h) |

이러한 임상시험의 결과는 본 발명의 최상 활성 화합물이 TRPV1 수용체의 자극으로 인해 유도된 효과를 차단함을 나타낸다.

따라서, 본 발명의 화합물은 의약의 제조, 특히 TRPV1 유형의 수용체가 관련된 병리상태를 예방 또는 치료하려는 의약의 제조에 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 또 다른 국면에 따라, 본 발명의 주제는 화학식 I의 화합물, 상기 화합물의 또는 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 의약이다.

이들 의약은 치료, 특히 통증 및 염증, 만성, 신경병증성 (항암 치료 또는 의사에 의해 유발된 외상성, 당뇨성, 대사성, 감염성, 독성), (골)관절염성 또는 류마티스성 통증, 섬유근육통, 뼈 통증, 암-관련 통증, 삼차신경통, 두통, 편두통, 치통, 화상, 일광화상, 교상 또는 자상, 포진후 신경통, 근육통, 신경 압박 (중추 및/또는 말초), 골수 및/또는 두뇌 외상, 허혈 (골수 및/또는 두뇌의), 신경퇴행, 출혈성 혈관 사고 (골수 및/또는 두뇌의) 또는 뇌졸중후 통증의 예방 및/또는 치료에 사용된다.

본 발명의 화합물은 비뇨기 장애, 예컨대 방광 과다활성, 방광 과다반사항진, 방광 불안정, 실금, 긴급 배뇨, 요실금, 방광염, 신산통, 골반 과민증 및 골반 통증을 예방 및/또는 치료하려는 의약의 제조에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 부인과 장애, 예컨대 여성외음부통, 난관염-관련 통증 또는 생리통을 예방 및/또는 치료하려는 의약의 제조에 사용될 수 있다.

이들 산물은 또한 위장 장애, 예컨대 위-식도 역류 장애, 위궤양, 십이지장궤양, 기능성 소화불량, 대장염, IBS, 크론병, 췌장염, 식도 또는 담낭 산통을 예방 및/또는 치료하려는 의약의 제조에 사용될 수 있다.

유사하게, 본 발명의 산물은 호흡기 장애, 예컨대 천식, 기침, COPD, 기관지수축 및 염증성 장애를 예방 및/또는 치료하는데 유용할 수 있다. 이들 산물은 또한 건선, 가려움, 피부, 눈 또는 점막 자극, 포진 또는 대상포진을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 우울증을 치료하려는 의약의 제조에 사용될 수 있다.

본 발명의 다른 국면에 따라, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이들 제약 조성물은 유효 투여량의 하나 이상의 본 발명에 따른 화합물, 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

목적하는 약제 형태 및 투여 방법에 따라, 당업자에게 공지된 일반적인 부형제로부터 상기 부형제를 선택한다.

본 발명의 경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 국소, 국부, 기관내, 비내, 경피 또는 직장 투여용 제약 조성물에서, 상기 화학식 I의 활성 성분, 또는 이의 임의의 염, 용매화물 또는 수화물은 상기 언급한 장애 또는 질병의 예방 또는 치료를 위해 통상의 제약상 부형제와의 혼합물로서 단위 투여 형태로 동물 및 인간에게 투여할 수 있다.

적절한 단위 투여 형태는 경구 형태, 예컨대 정제, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐제, 분말제, 과립제 및 경구 용액제 또는 현탁액제, 설하, 구강, 기관내, 안내 및 비내 투여 형태, 흡입 투여용 형태, 국소, 경피, 피하, 근육내 또는 정맥내 투여 형태, 직장 투여 형태 및 이식물을 포함한다. 국소 도포를 위해 본 발명에 따른 화합물을 크림제, 겔제, 연고제 또는 로션제로 사용할 수 있다.

예를 들어, 정제 형태의 본 발명에 따른 화합물의 단위 투여 형태는 하기 성분을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물 50.0 mg

만니톨 223.75 mg

크로스카르멜로스 나트륨 6.0 mg

옥수수 전분 15.0 mg

히드록시프로필메틸셀룰로스 2.25 mg

스테아르산마그네슘 3.0 mg

상기 단위 형태는 제약상 투여 형태에 따라, 체중 1 kg 당 활성 성분 0.001 내지 30 mg을 하루에 투여할 수 있도록 하는 투여량을 포함한다.

보다 많거나 보다 적은 투여량이 적절한 특정 경우가 있을 수 있으며, 그러한 투여량도 본 발명의 범주를 벗어나지 않는다. 일반적인 관행에 따라, 각 환자에게 적절한 투여량은 투여 방법 및 상기 환자의 체중 및 반응에 따라 의사가 결정할 수 있다.

본 발명의 또 다른 국면에 따라, 본 발명은 또한 유효 투여량의 본 발명에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물 중 하나를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 나타난 병리상태의 치료 방법에 관한 것이다.