(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 401/12
A61K 31/5377

(11) 공개번호 10-2004-0074973
(43) 공개일자 2004년08월26일

(21) 출원번호 10-2004-7003323
(22) 출원일자 2004년03월05일
번역문 제출일자 2004년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/028299
(87) 국제공개번호 WO 2003/022285
(86) 국제출원출원일자 2002년09월06일
(87) 국제공개일자 2003년03월20일

(30) 우선권주장 60/317,455 2001년09월07일 미국(US)

(71) 출원인 유로-셀티큐 에스.에이.
룩셈부르크 엘-2330,보울레바르드 드 라 페트러세 122

(72) 발명자 샤오빈
미국 펜실베니아주 18954 리치보로 셀버른 로드 23

고어링알리차드
미국 펜실베니아주 18947 파이퍼스빌 포터스 레인 6195

(74) 대리인 김성기

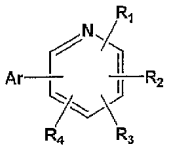
심사청구 : 없음

(54) 신경 손상 및 신경퇴행성 질환 치료용 나트륨 채널차단제로서의 헤테로시클릭 치환된 2-(4-페녹시) 피리딘유도체 및 관련 화합물

요약

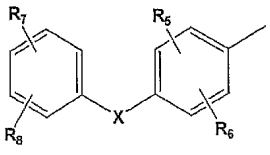
본 발명은 하기 화학식 I의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 전신성 빈혈 또는 국소성 빈혈을 동반하는 뉴런 손상의 치료, 신경퇴행성 질환, 예를 들어 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료, 이명의 치료, 항조증 진정제로서, 국부 마취제로서, 항부정맥제로서, 항경련제로서, 및 당뇨성 신경병증의 치료 또는 예방, 및 급성 통증 및 만성 통증과 편두통을 포함하는 통증의 치료에 있어서의 화학식 I의 용도에 관한 것이다:

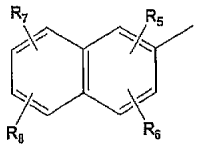
화학식 I

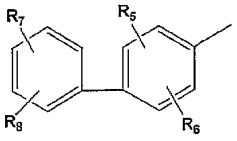


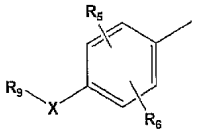
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar $_1$ 은  이고;

Ar $_2$ 는  이고;

Ar $_3$ 는  이고;

Ar $_4$ 는  이고;

R $_1$ 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, C(O)R $_{10}$ 및 OC(O)NH $_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_2$ 는 -Y $_m$ -(CH $_2$) $_n$ -Z 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR $_{11}$ (식중, R $_{11}$ 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R $_3$ 및 R $_4$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성 되는 군으로부터 선택되며;

R $_5$, R $_6$, R $_7$ 및 R $_8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_9$ 는 임의 치환된 알킬이고;

R $_{10}$ 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR $_{12}$, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R $_1$ 이 SO $_2$ R $_{10}$ 인 경우 R $_{10}$ 은 OR $_{12}$ 는 아니며; 이때

R $_{12}$ 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

X는 Ar이 Ar $_1$ 인 경우 O, S, NH 또는 CH $_2$ 중 하나이고;

X는 Ar이 Ar $_4$ 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)이다.

명세서

기술분야

본 발명은 의화학 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 신규한 아릴 치환된 피리딘 및 이들 화합물이 나트륨(Na^+) 채널의 차단제로서 작용한다는 발견에 관한 것이다.

배경기술

국부 마취제, 예를 들어 리도카인 및 부피바카인; 항부정맥제, 예를 들어 프로파페논 및 아미오클라론; 항경련제, 예를 들어 라모트리진, 페니토인 및 카르바마제핀을 포함하는 몇몇 부류의 치료적으로 유용한 약물은 나트륨 채널 활성을 차단하거나 조절하므로써 공통적인 작용 메카니즘을 공유하는 것으로 확인되었다(Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65 (1987)). 이들 각각의 제제는 나트륨 이온의 급속 유입을 방해함으로써 작용하는 것으로 생각된다.

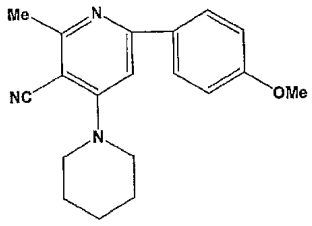
최근, 다른 나트륨 채널 차단제, 예를 들어 BW619C89 및 라파리진은 전신성 빈혈 및 국소성 빈혈의 동물 모델에서 신경보호성인 것으로 확인되었으며, 현재 임 상 시험 중이다(Graham 등, J. Pharmacol. Exp. Ther. 269: 854-859 (1994); Brown 등, British J. Pharmacol. 115: 1425-1432 (1995)).

나트륨 채널 차단제의 신경보호 활성은 흥분독성 아미노산(글루타메이트) 신경전달물질의 방출을 억제함으로써 빈혈 중 세포외 글루타메이트 농도를 감소시키는 그들의 효과에 기인하다. 연구 결과, 글루타메이트 수용체 길항물질과는 달리, 나트륨 채널 차단제는 포유류 백질에 대한 저산소성 손상을 예방하는 것으로 확인되었다(Stys 등, J. Neurosci. 12: 430-439 (1992)). 따라서, 이들은 백질 트랙에 대한 손상이 현저한 특정 유형의 발작 또는 뉴런 외상의 치료에 잇점을 제공한다.

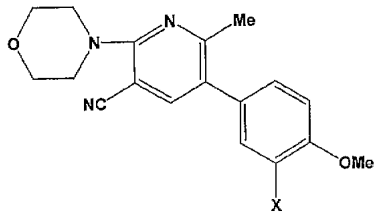
임상적으로 사용되고 있는 나트륨 채널 차단제의 다른 예로는 릴루졸을 들 수 있다. 이 약제는 ALS 환자 서브셋에서 장기간 효과적인 것으로 확인되었으며(Bensimm 등, New Engl. J. Med. 330: 585-591 (1994)), ALS 치료용으로 FDA 승인을 획득하였다. 상기한 임상적 용도 이외에, 카르바마제핀, 리도카인 및 페니토인이 종종 신경병증성 통증, 예를 들어 삼차 신경통, 당뇨성 신경병증 및 다른 형태의 신경 손상의 치료에 사용되며(Taylor 및 Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16: 309-316 (1995)), 카르바마제핀 및 라모트리진은 조증 우울증의 치료에 사용되어 왔다(Denicott 등, J. Clin. Phychiatry 55: 70-76 (1994)). 또한, 만성 통증과 이명간의 다수의 유사성에 기초하여(Moller, A.R. Am. J. Otol. 18: 577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271-275 (1987)), 이명은 만성 통증 감각의 한 형태로서 제안되어 왔다(Simpson, J.J. 및 Davies,, E.W. Tip. 20: 12-18 (1999)). 실제로, 리그노카인 및 카르바마제핀은 이명의 치료에 효과적인 것으로 확인되었다(Majumdar, B. 등, Clin. Otolaryngol. 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95: 947-951 (1981)).

전압-민감성 나트륨 채널상에 신경독소에 특이적으로 결합하는 적어도 5개 내지 6개의 부위가 존재하는 것으로 확인되어 왔다(Catterall, W.A., Science 242: 50-61 (1988)). 추가 연구 결과, 치료적 항부정맥제, 항경련제 및 국부 마취제의 작용은 나트륨 채널에 의해 매개되며, 그들의 작용이 나트륨 채널의 세포내 측면을 방해하고 신경독소 수용체 위치 2와의 상호작용을 알로스테릭하게 억제함으로써 발휘된다는 사실이 확인되었다(Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10: 15-43 (1980)).

문헌(Satayanarayana, Synthesis 10: 889-890 (1991))에는 하기 화학식의 화합물이 기술되어 있다:



EP 200024에는 하기 화학식의 화합물이 개시되어 있다:

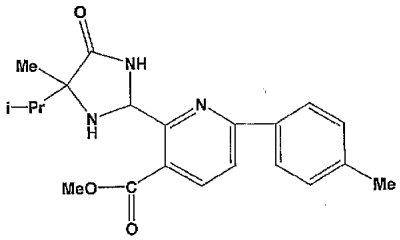


상기 식에서,

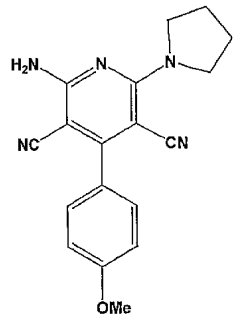
X는 H 또는 OMe이다.

이들 화합물은 잠재적인 강심제로서 유용한 것으로 개시되어 있다.

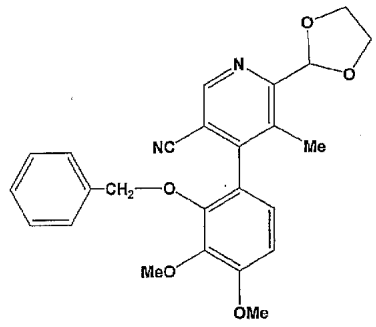
미국 특허 4,701,208에는 하기 화학식의 제초제 화합물이 개시되어 있다:



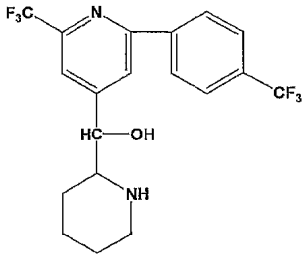
문헌(Fuentes 등, An. Quim., Ser. C. 76: 68-69 (1980))에는 하기 화합물이 개시되어 있다:



문헌(Liao 등, J. Heterocycl. Chem. 13: 1283-1288 (1976))에는 하기 화학 식의 화합물이 개시되어 있다:



미국 특허 3,940,404 및 3,886,167에는 항말라리아제로서 하기 화합물이 개시되어 있다:



발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 화학식 I의 아릴 치환된 피리딘이 나트륨(Na^+) 채널 차단제로서 작용한다는 발견에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 상기한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 유효량을 투여함으로써 나트륨 채널이 과도한 활성을 나타내는 포유동물에서 나트륨 채널의 차단에 반응성인 질환을 치료하는 것에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 전신성 빈혈 또는 국소성 빈혈을 동반하는 뉴런 손상의 치료, 신경퇴행성 질환, 예를 들어 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료, 이명의 치료, 항조증 진정제로서, 국부 마취제로서, 항부정맥제로서, 항경련제로서, 및 당뇨성 신경병증의 치료 또는 예방, 및 급성 통증 및 만성 통증과 편두통을 포함하는 통증의 치료에 있어서의 화학식 I의 용도에 관한 것이다.

본 발명에 유용한 다수의 화합물은 지금까지 보고된 바 없다. 따라서, 본 발명의 한 관점은 화학식 I의 신규한 아릴 치환된 피리딘에 관한 것이다.

본 발명의 다른 관점은 나트륨 채널의 차단제로서 화학식 I의 신규한 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 추가의 관점은 전신성 빈혈 및 국소성 빈혈을 동반하는 뉴런 손상을 치료, 예방 또는 경감하는 방법; 급성 통증, 만성 통증 및 신경병증성 통증을 치료, 예방 또는 경감하는 방법; 경련 및 신경퇴행성 질환을 치료, 예방 또는 경감하는 방법; 조증 우울증을 치료, 예방 또는 경감하는 방법; 국부 마취제 및 항부정맥제로서 사용하는 방법; 및 이명을 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 상기한 치료 또는 용도가 필요한 포유동물에게 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

또한, 본 발명의 관점은 나트륨 이온 채널의 차단에 반응성인 질환을 치료하기 위해 유용한 약학 조성물을 제공하는데, 이 약학 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와의 혼합물로 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 ^3H 및 ^{14}C 방사능표지된 화합물 및 나트륨 채널 상에서 그들의 결합 위치에 대한 방사능리간드로서의 그들의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 추가 양태 및 잇점은 후술하는 명세서에서 일부 기술될 것이며, 일부는 명세서에 의해 명백하게 되거나 본 발명의 실시에 의해 알게될 것이다. 본 발명의 양태 및 잇점은 첨부하는 특허청구의 범위에 특히 기술한 요소 및 이들의 조합에 의해 실현되고 얻게될 것이다.

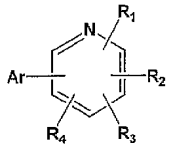
전술한 일반적인 기재 내용 및 후술하는 상세한 설명은 단지 예시적인 것이며 본 발명을 제한하려는 의도는 없는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 아릴 치환된 피리딘이 항경련제이고 나트륨 채널의 차단제로서 작용한다는 발견에 기초한다. 이와 같은 발견의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 나트륨 이온 채널의 차단에 반응성인 질환 치료에 유용하다.

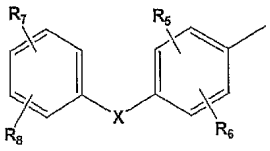
본 발명의 이러한 관점에 유용한 화합물은 하기 화학식 I의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물이다:

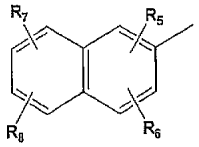
화학식 I

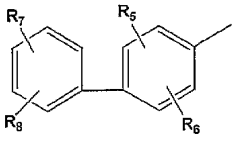


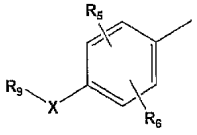
상기 식에서,

Ar은 Ar $_1$, Ar $_2$, Ar $_3$ 및 Ar $_4$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar $_1$ 은  이고;

Ar $_2$ 는  이고;

Ar $_3$ 는  이고;

Ar $_4$ 는  이고;

R $_1$ 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, C(O)R $_{10}$, SO $_2$ R $_{10}$ 및 OC(O)NH $_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_2$ 는 -Y $_m$ -(CH $_2$) $_n$ -Z 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR $_{11}$ (식중, R $_{11}$ 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R $_3$ 및 R $_4$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R $_5$, R $_6$, R $_7$ 및 R $_8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_9$ 는 임의 치환된 알킬이고;

R $_{10}$ 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR $_{12}$, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및

아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1이 SO_2R_{10}인 경우 R_{10}은 OR_{12}는 아니며; 이때

R_{12}는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

X는 Ar이 Ar_1인 경우 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이고;

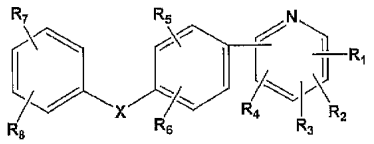
X는 Ar이 Ar_4인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

Ar은 Ar_1이 바람직하다. Ar은 피리딜 고리의 2 위치에 존재하는 것이 바람직하다. R_1은 피리딜 고리의 6 위치에 존재하는 것이 바람직하다. R_2는 피리딜 고리의 4 위치에 존재하는 것이 바람직하다.

화학식 I의 화합물은 나트륨(Na^+) 채널의 차단제이기 때문에, 나트륨 이온 유입에 의해 매개되는 다수의 질병 또는 질환은 이들 화합물을 이용하여 치료할 수 있다. 따라서, 본 발명은 발작과 관련된 뉴런 손상, 전신성 빈혈 및 국소성 빈혈, CNS 외상, 저혈당증 및 수술, 척수 외상의 치료, 예방 또는 경감 방법 뿐만 아니라; 신경퇴행성 질병, 예를 들어 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병의 치료 또는 경감 방법, 불안, 경련, 녹내장, 편두통, 및 근육 경련의 치료 또는 경감 방법에 관한 것이다. 또한, 화학식 I의 화합물은 항이명제, 항조증 진정제, 국부 마취제 및 항부정맥제로서 유용하며; 수술 통증, 만성 통증 및 신경병증성 통증을 포함하는 통증의 치료, 예방 또는 경감을 위해 유용하다. 각각의 경우, 본 발명의 방법은 상기한 바와 같은 처치가 필요한 동물에게 본 발명의 나트륨 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

따라서, 본 발명에 유용한 화합물은 하기 화학식 II의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물이다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11}은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카 르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_{10}은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및

아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

X는 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이다.

바람직한 R_1 은 할로겐 또는 히드록시로 임의 치환된 알킬, 티오메틸, $C(O)R_{10}$ 및 SO_2R_{10} (식중, R_{10} 은 알킬, 알케닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노 및 헤테로시클로알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_{10} 은 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 OR_{12} 가 아니다.

유용한 R_2 기의 예로는 N-모르폴리닐, N-피페리디닐, N-피페라지닐, N-피페리디닐메톡시, 2-(N-피페리디닐)에톡시, 3-(N-피페리디닐)프로폭시, N-피페리디닐메틸설파이드, 2-(N-피페리디닐)-에틸설파이드 및 3-(N-피페리디닐)프로필설파이드 를 들 수 있다.

바람직한 R_3 및 R_4 는 독립적으로 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노알킬, 아미노, 히드록시알킬, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며, 더 바람직하게는 수소, 알킬, 알콕시, 아미노알킬 및 아미노카르보닐이다. R_3 및 R_4 는 둘 다 수소인 것이 바람직하다.

바람직한 R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노 및 시아노로 구성되는 군으로부터 선택된다. 더 바람직한 R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로겐, 할로알킬 및 니트로로 구성되는 군으로부터 선택된다. R_5 내지 R_8 의 바람직한 의미으로는 수소, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 히드록시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, C_{1-6} 아실아미도, 히드록시, 티올, C_{1-6} 아실옥시, 아지도, C_{1-6} 알콕시, 또는 카르복시를 들 수 있다. R_5 내지 R_8 기 각각은 R 기가 부착된 아릴 고리 상의 임의의 위치에 존재하는 수소 원자의 위치를 취한다. 특히 바람직한 것은 R_5 및 R_6 이 둘 다 수소이고, R_7 이 수소이고, R_8 이 파라 위치의 플루오로인 화합물이다.

바람직한 R_9 는 탄소원자수가 3개 내지 10개, 더 바람직하게는 탄소원자수가 3개 내지 6개인 분지쇄 알킬기인데, 이들은 할로겐, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노 및 알콕시중 하나 이상으로 임의 치환된다.

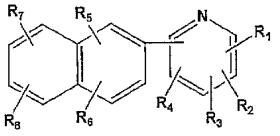
바람직한 R_{10} 은 알킬, 알케닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노 및 헤테로시클로알킬아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며, 더 바람직하게는 피페리디닐에틸아미노이며, 특히 2-(N-피페리디닐)에틸아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 임의 치환될 수 있으며, 이때 R_{11} 은 상기 정의한 바와 같으나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우, R_{10} 은 OR_{12} 가 아니다.

바람직한 X는 O 또는 S이고, 더 바람직한 X는 O이다.

본 발명의 한 관점에서, 화학식 II의 범위에 포함되는 바람직한 화합물은 X가 O 또는 S인 화합물을 포함한다. 본 발명의 상기 관점에서, R_1 은 아미노카르보닐 또는 메틸이 바람직하고, R_3 및 R_4 는 둘 다 수소가 바람직하다. 바람직한 R_2 및 R_5 내지 R_8 기는 상기 정의한 바와 같다.

또한, 본 발명에 유용한 화합물은 하기 화학식 III의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물이다:

화학식 III

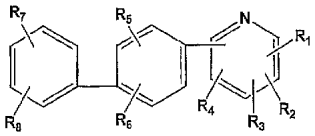


상기 식에서,

R_1 내지 R_8 은 화학식 I 내지 II에서 정의한 바와 동일하다. R_1 내지 R_8 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는 것이 바람직하다. R_3 및 R_4 는 둘 다 수소가 바람직하다.

또한, 본 발명에 유용한 화합물은 하기 화학식 IV의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물이다:

화학식 IV

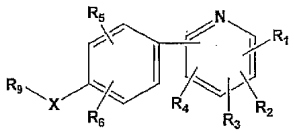


상기 식에서,

R_1 내지 R_8 은 화학식 I 내지 II에서 정의한 바와 동일하다. R_3 및 R_4 는 둘 다 수소가 바람직하다.

또한, 본 발명에 유용한 화합물은 하기 화학식 V의 아릴 치환된 피리딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물이다:

화학식 V



상기 식에서,

R_1 내지 R_6 및 R_9 는 상기 화학식 I 내지 II에서 정의한 바와 같은 의미이며, X는 O, S, NH 또는 부재이다.

본 발명의 상기 관점에 유용한 다른 화합물 군은 화학식 V의 아릴 치환된 피리딘인데, 이때 R_1 내지 R_6, R_9 및 X는 상기 정의한 바와 동일하나, R_1 이 $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 또는 $OC(O)NH_2$ 이외의 것인 경우, n은 0(제로)이 아니다.

화학식 V의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 X가 O, S 또는 부재인 화합물을 포함한다. 바람직하게는, R_9 는 하나 이상의 할로겐, 특히 플루오로 또는 클로로로 임의 치환된 분지쇄 C_{3-6} 알킬, 더 바람직하게는 C_{3-4} 알킬 또는 트리할로메틸, 특히 트리플루오로메틸이다. R_5 및 R_6 은 상기 화학식 II에서 정의한 바와 같은 바람직한 의미를 갖는다.

본 발명의 방법에 사용할 수 있는 바람직한 화합물의 예로는

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘-6-카르복사미드;

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)에톡시]-피리딘;

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-N-모르폴리닐피리딘;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물

을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

유용한 시클로알킬기는 C_{3-8} 시클로알킬이다. 전형적인 시클로알킬기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸,

시클로헥실 및 시클로헵틸을 들 수 있다.

유용한 할로 또는 할로겐기로는 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다.

유용한 알킬기로는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-10} 알킬기, 더 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기를 들 수 있다. 전형적인 C_{1-10} 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, tert-부틸, 3-페닐, 헥실 및 옥틸 기를 들 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 벤젠 고리 상의 2개의 인접하는 위치 상에서 치환된 트리메틸렌 기도 고려된다.

유용한 알케닐기는 C_{2-6} 알케닐기, 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐이다. 전형적인 C_{2-4} 알케닐기로는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐 및 sec-부테닐을 들 수 있다.

유용한 알키닐기로는 C_{2-6} 알키닐기, 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐이다. 전형적인 C_{2-4} 알키닐기로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 및 2-부티닐기를 들 수 있다.

유용한 아르알킬기로는 상기한 C_{6-14} 아릴기중 임의의 기로 치환된 상기한 C_{1-10} 알킬기중 임의의 기를 들 수 있다. 유용한 기로는 벤질, 페네틸 및 나프틸메틸을 들 수 있다.

유용한 아릴알케닐기로는 상기한 C_{6-14} 아릴기중 임의의 기로 치환된 상기한 C_{2-4} 알케닐기중 임의의 기를 들 수 있다.

유용한 아릴알키닐기로는 상기 C_{6-14} 아릴기중 임의의 기로 치환된 상기한 C_{2-4} 알키닐기중 임의의 기를 들 수 있다. 유용한 기로는 페닐에티닐 및 페닐프로피닐이다.

유용한 시클로알킬기로는 상기 시클로알킬기중 임의의 기로 치환된 상기 C_{1-10} 알킬기중 임의의 기를 들 수 있다.

유용한 할로알킬기로는 하나 이상의 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자로 치환된 C_{1-10} 알킬기, 예를 들어 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸 및 트리클로로메틸기를 들 수 있다.

유용한 히드록시알킬기로는 히드록시로 치환된 C_{1-10} 알킬기, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸기를 들 수 있다.

유용한 알콕시기로는 싱기 C_{1-10} 알킬기중 하나로 치환된 산소를 들 수 있다.

유용한 알킬티오기로는 상기 C_{1-10} 알킬기중 하나로 치환된 황을 들 수 있다.

유용한 아실아미노기로는 임의의 아실기, 구체적으로 아미노 질소에 부착된 C_{2-6} 알카노일 또는 C_{6-10} 아릴(C_{2-6})알카노일, 예를 들어 아세트아미도, 프로피온아미 도, 부타노일아미도, 펜타노일아미도, 헥사노일아미도 및 벤조일을 들 수 있다.

유용한 아실옥시기로는 옥시(-O-)기에 부착된 임의의 C_{1-6} 아실(알카노일), 예를 들어 아세톡시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 펜타노일옥시, 헥사노일옥시 등이다.

본원에 사용한 용어 헤테로시클릭은 포화, 또는 전체적으로 또는 부분적으로 불포화된 3-7원 모노시클릭, 또는 7-10원 바이시클릭 고리 시스템을 의미하는 것인데, 이들은 탄소 원자 및 O, N 및 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 이종 원자로 구성되며, 상기 질소 및 황 이종 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소는 임의로 4차화될 수 있으며, 상기 헤테로시클릭 고리중 임의의 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 바이시클릭 고리를 포함하며, 상기 헤테로시클릭 고리는 생성되는 화합물이 안정한 경우 탄소 또는 질소 상에서 치환될 수 있다. 이의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 벤조디아제핀 등을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

유용한 헤테로시클로알킬기로는 상기 헤테로시클릭 기중 임의의 기로 치휜된 상기 C_{1-10} 알킬기중 임의의 기를 들 수 있다.

유용한 헤테로시클로알킬아미노기로는 아미노 질소에 부착된 상기 헤테로시클로알킬기중 임의의 기, 예를 들어 2-(N-피페리디닐)에틸아미노를 들 수 있다.

유용한 알킬아미노 및 디알킬아미노기는 $-NHR_{13}$ 및 $-NR_{13}R_{14}$ 인데, 이때 R_{13} 및 R_{14} 는 C_{1-10} 알킬기이다.

유용한 디알킬아미노알킬기로는 상기 디알킬아미노기중 임의의 기로 치환된 상기 C_{1-10} 알킬기중 임의의 기를 들 수 있다.

유용한 디알킬아미노알킬아미노기로는 아미노 질소에 부착된 상기 디알킬아미노알킬기중 임의의 기, 예를 들어 디메틸아미노에틸아미노를 들 수 있다.

아미노카르보닐기는 -C(O)NH_2 이다.

유용한 알킬아미노카르보닐기는 -NHR_{13} 및 -$NR_{13}R_{14}$ 로 치환된 카르보닐기인데, 이때 R_{13} 및 R_{14} 는 C_{1-10} 알킬기이다.

유용한 알킬티오기로는 -SH 기로 치환된 상기 C_{1-10} 알킬기중 임의의 기를 들 수 있다.

카르복시기는 -COOH이다.

아지도기는 -N_3 이다.

우레이도기는 -NH-C(O)-NH_2 이다.

아미노기는 -NH_2 이다.

아미드기는 작용기로서 -NHC(O)-를 보유하는 유기 라디칼이다.

R_1 -R_{11} 상의 임의의 치환체로는 상기한 할로, 할로(C_{1-6})알킬, 아릴, 헤테로시클, 시클로알킬, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴(C_{1-6})알킬, 아릴(C_{2-6})알케닐, 아릴(C_{2-6})알키닐, 시크로알킬(C_{1-6})알킬, 헤테로시클로(C_{1-6})알킬, 히드록시(C_{1-6})알 킬, 아미노(C_{1-6})알킬, 카르복시(C_{1-6})알킬, 알콕시(C_{1-6})알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미노, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 아미노카르보닐 및 C_{1-6} 알킬티오기중 임의의 것일 수 있다. 바람직한 임의 치환체로는 할로, 할로(C_{1-6})알킬, 히드록시(C_{1-6})알킬, 아미노(C_{1-6})알킬, 히드록시, 니트로, C_{1-6} 알킬, 알콕시 및 아미노를 들 수 있다.

또한, 본 발명은 개시된 화합물의 프로드러그를 포함한다. 프로드러그는 생체 내에서 활성 모 약제를 방출하는 임의의 공유 결합된 담체로 간주된다.

또한, 본 발명은 개시된 화합물의 생체내 대사 생성물을 포함한다. 이러한 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등의 결과인데, 이들은 주로 효소적 과정에 기인하는 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 대사 생성물을 생성하기에 충분한 시간 동안 본 발명의 화합물과 포유동물을 접촉시키는 단계를 포함하는 과정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 본 발명의 방사능표지된 화합물을 제조하고; 래트, 마우스, 기니 피그, 몽키, 또는 인간에게 상기 화합물의 검출가능한 양을 투여하고; 충분한 시간 동안 대사가 일어나도록 하고; 뇨, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 그의 전환 생성물을 분리하는 과정을 통해 확인된다.

또한, 본 발명은 상이한 원자량 또는 원자번호를 보유하는 원자에 의해 하나 이상의 원자를 치환함으로써 방사성동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 방사성동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플 루오르 및 염소의 방사성동위원소, 예를 들어 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{16}Cl을 들 수 있다.

본원에 개시된 화합물의 일부는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체 이성질체를 생성할 수 있다. 또한, 본 발명은 이러한 모든 가능한 형태 뿐만 아니라 그들의 라세미 형태 및 분해된 형태 및 이의 혼합물을 포함한다. 개개의 거울상이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 따라 분리할 수 있다. 본원에 기술한 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하 비대칭 탄소를 함유하는 경우, 특별히 언급하지 않으면, 이들은 E 기하 이성질체 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 의미이다. 모든 호변이성질체도 본 발명에 포함된다.

본원에 사용한 용어 '입체이성질체'는 공간에서 그들의 원자 배향만이 상이한 개개의 분자의 모든 이성질체를 의미하는 일반적인 용어이다. 이는 서로 거울상이 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 가진 화합물의 거울상이성질체 및 이성질체를 포함한다(부분입체이성질체).

본원에 사용한 용어 '키랄 중심'은 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 의미한다.

본원에 사용한 용어 '거울상이성질체' 또는 '거울상이성질체성'은 그의 거울상에 첨가할 수 없고 광학적으로 활성인 분자를 의미하는데, 거울상이성질체는 한 방향으로 편광판을 회전시키며 그의 거울상은 반대 방향으로 편광판을 회전시킨다.

본원에 사용한 용어 '라세미'는 거울상이성질체의 동일한 부분의 혼합물을 의미하는데, 이는 광학적으로 불활성이다.

본원에 사용한 용어 '분해'는 한 분자의 2개의 거울상이성질체 형태중 하나의 분리 또는 농축 또는 결손을 의미하는 것이다.

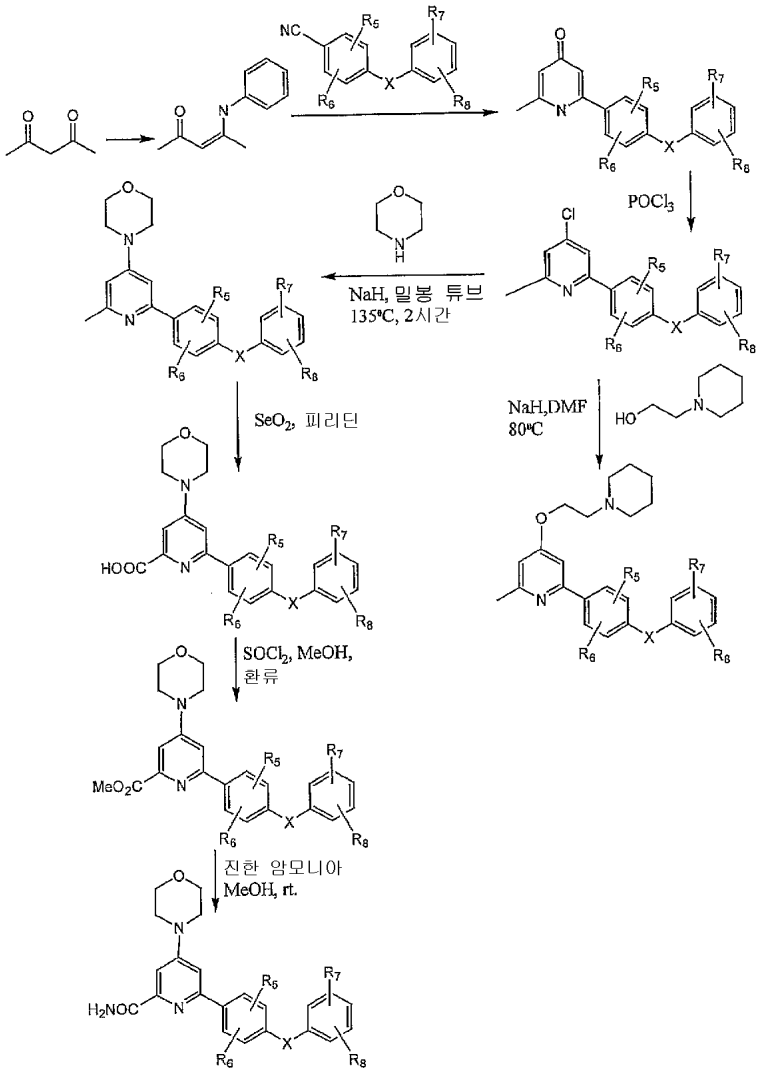
또한, 본 발명은 개시된 화합물의 모든 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부가염의 예로는 무기산 또는 유기산 부가염을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 금속염, 예를 들어 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등; 알카리 토 금속 염, 예를 들어 칼슘 염, 마그네슘 염 등; 유기 아민 염, 예를 들어 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디시클로헥실아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등; 무기산 염, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 설페이트 등; 유기산 염, 예를 들어 시트레이트, 락테이트, 타르타레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 만델레이트, 아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 포르메이트 등; 설포네이트, 예를 들어 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등; 및 아미노산 염, 예를 들어 알기네이트, 아스파라기네이트, 글루타메이트 등을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

프로드러그의 예로는 히드록시알킬 또는 아미노알킬로서 R_3-R_8 중 임의의 기를 갖는 화학식 I 내지 V의 에스테르 또는 아미드를 들 수 있으며, 이들은 상기한 바와 같은 화합물과 숙신산 무수물과 같은 무수물을 반응시켜 제조할 수 있다.

또한, 본 발명은 나트륨 채널의 차단에 반응성인 질환을 앓고 있는 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 상기 방법에 사용하기 위한 아릴 치환된 피리딜 화합물의 특히 바람직한 예는 이미 기술한 화학식 I 내지 V의 화합물이다.

본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 반응식 I에 따라 제조할 수 있다:

반응식 1



또한, 본 발명은 화학식 I의 ^{3}H 또는 ^{14}C 방사능표지된 화합물 및 나트륨 채널에 대한 그들의 결합 위치를 위한 방사능리간드로서의 그들의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 표지된 화합물의 한 용도는 특이적인 수용체 결합의 특성을 규명하는 것이다. 본 발명의 표지된 화합물의 다른 용도는 구조-활성 관계의 평가를 위해 동물을 테스트하기 위한 대체 방법이다. 수용체 분석은 화학식 I의 표지된 화합물의 고정 농도에서 수행되며, 경쟁 분석에서는 테스트 화합물의 증가 농도에서 수행한다.

화학식 I의 삼중수소 표지된 화합물은 예를 들어 삼중수소를 이용하는 촉매 탈수소화에 의해 화학식 I의 화합물 내로 삼중수소를 도입함으로써 제조할 수 있다. 이 방법은 화학식 I의 화합물의 적합하게 할로겐-치환된 전구체와 삼중수소 기체를 적합한 촉매, 예를 들어 Pd/C의 존재 하에서 및 염기의 존재 또는 부재하에서 반응시키는 단계를 포함한다. 삼중수소 표지된 화합물을 제조하는 다른 적합한 방법은 문헌(Filer, Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds(Part A), Ch. 6)에서 확인할 수 있다. ^{14}C-표지된 화합물은 ^{14}C 탄소를 보유하는 출발 물질을 이용하여 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 나트륨 채널 차단제 활성에 대해 해리된 해마 뉴런에서 전기생리학적 분석에 의해 분석하였다. 또한, 이들 화합물은 래트 전뇌 막 및 [^{3}H]BTX-B를 이용하여 뉴런 전압-의존성 나트륨 채널에의 결합에 대해 분석할 수 있다.

나트륨 채널은 여러 조직에서 발현되는 대형 경막 단백질이다. 이들은 전압 민감성 채널이며, 근육 세포, 신경 세포 및 심장 세포를 포함하는 다수의 흥분성 세포에서 작용 전위와 관련된 탈분극에 반응하여 Na^{+} 투과성의 신속한 증가를 담당한다.

본 발명의 한 관점은 특이적인 Na^{+} 채널 차단제로서 기술된 화합물의 작용 메카니즘을 발견한 것이다. 이러한 메카니즘 발견에 기초하여, 이들 화합물은 국소성 빈혈 또는 전신성 빈혈에 기인한 뉴런 손상을 치료 또는 예방하고, ALS,

불안 및 전간(강직성 경련)을 포함하는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 생각된다. 또한, 이들은 신경병증성 통증, 수술 통증, 만성 통증 및 이명을 치료, 예방 또는 경감하는데 효과적인 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 화합물은 항부정맥제, 마취제 및 항조증 진정제로서 유용할 것으로 기대된다.

본 발명은 전압 민감성 나트륨 채널의 차단제인 화학식 I 내지 V의 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따라, 바람직한 나트륨 채널 차단 특성을 가진 이들 화합물은 본원에 기술한 전기생리학적 분석에서 약 100 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낸다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 10 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낸다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 1.0 μM 이하의 IC_{50} 을 나타낸다. 본 발명의 치환된 헤테로아릴 화합물은 하기 전기생리학적 분석 및 결합 분석에 의해 그들의 나트륨 채널 차단 활성에 대해 테스트할 수 있다.

전기생리학적 분석:

전기생리학적 분석을 이용하여 제노퍼스(*Xenopus*) 난모세포에서 발현된 rBIIa/베타 1 나트륨 채널을 차단하는 본 발명의 화합물의 능력을 측정하였다.

클로닝된 래트 뇌 IIα(rBIIα) 및 베타 1(β1)을 암호화하는 cRNA의 제조 : 래트 뇌 베타 1 서브유닛을 암호화하는 cDNA 클론은 표준 방법을 이용하여 하우스에서 클로닝하고, mRNA는 표준 방법으로 제조하였다. rBIIa를 암호화하는 mRNA는 A. Golden(UC Irvine)박사로부터 제공받았다. mRNA는 희석하고, 주사할 때까지 1 μℓ 분취물내에서 -80 ℃로 저장하였다.

난모세포의 제조 : 성숙한 자성 제노퍼스 라에비스(*Xenopus laevis*)는 표준 절차에 따라 0.15% 3-아미노벤조산 에텔 에스테르(MS-222)를 이용하여 마취시켰다(20-40 분)(Woodward, R. M. 등, Mol. Pharmacol. 41: 89-103 (1992)).

2 내지 6개의 난소엽은 수술로 제거하였다. 발생 단계 V-VI의 난모세포는 난소로부터 절개해 냈는데, 난모세포는 여전히 협막 난소 조직으로 둘러싸여 있었다. 난모세포는 수술한 날에 콜라게나제 처리(0.5 mg/ml 시그마 타입 I 또는 뵈링거 만하밈 타입 A, 0.5 내지 1 시간)하여 난포를 제거하였다. 처리한 난모세포는 볼텍스처리하여 상피를 제거하고, 반복 세척하고, 0.1 mg/ml의 젠타마이신 설페이트로 조정한, 88 mM NaCl, 1 mM KCl, 0.41 mM $CaCl_2$, 0.33 mM $Ca(NO_3)_2$, 0.82 mM $MgSO_4$, 2.4 mM $NaHCO_3$, 5 mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 바스 배지(Barth's medium)내에 저장하였다.

난모세포의 미세주입 : 난포 제거된 난모세포는 나노제트 주입 시스템(미국 펜실베니아 브룸몰에 소재하는 드럼몬드 사이언티픽 컴퍼니)을 이용하여 미세주입하였다. 주입 피펫은 경사지게하여 응집을 최소화하였다. 주입 피펫의 팁 직경은 15 내지 35 ㎛였다. 난모세포에게는 rBIIα 및 β1에 대한 cRNA의 1:10 비율의 혼합물 약 50 nl를 미세주입하였다.

전기생리학 : 막 전류 반응은 115 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM $CaCl_2$, 5 mM HEPES(pH 7.4)를 함유하는 프로그 링거 용액(frog Ringer solution) 내에서 기록하였다. 전기 기록은 주입후 1일 내지 7일에 걸쳐 종래의 2-전극 전압 클램프(Dagan TEV-200)를 이용하여 수행하였다. 기록 챔버는 단순 중력 공급 흐름 챔버(흡인기의 조정에 따라 부피 100 내지 500 ml)였다. 난모세포를 기록 챔버에 위치시킨 후, 전극으로 천공하고, 프로그 링거 용액으로 연속적으로 관류하였다(5-15 ml/분). 테스트된 화합물은 베스 관류에 의해 적용하였다.

나트륨 채널 전류를 일으키기 위한 전압 프로토콜 : 전체 난모세포 클램프를 위한 표준 유지 전위는 -120 mV 였다. 표준 전류 전압 관계는 -60 mV에서 출발하여 +50 mV까지 10 mV 증분으로 40 ms 탈분극 단계에 의해 도출하였다. 피크 전류는 탈분극 전압 단계 후 최대 네가티브 전류로서 측정하였다. 최대 전류 반응으로부터의 전압을 기록하고, 다음 전압 프로토콜을 위해 사용하였다.

상기 목적은 뉴런 나트륨 채널의 상태 의존성 개질제인 화합물을 밝혀내는 것이다. 바람직하게는, 상기 화합물은 휴지/폐쇄 상태의 채널에 대해서는 낮은 친화성을 보유하나, 불활성된 상태의 채널에 대해서는 높은 친화성을 보유한다. 다음 전압 프로토콜을 이용하여 불활성화된 상태에 대한 화합물 친화성을 측정하였다. 난모세포는 -120 mV의 유지 전위에서 유지시켰다. 이 막 전압에서, 거의 모든 채널은 폐색된 상태로 존재하였다. 이어서, 최대 전류가 발생되는 전압으로 4초 탈분극을 수행하였다. 이어서, 10 ms 초분극 단계를 수행하여 불황성화된 상태로부터 몇몇 채널을 제거하였다. 최종 탈분극 테스트 펄스를 이용하여 상기 장기간의 탈분극 이후 나트륨 흐름을 분석하였다(후술하는 분석 참조). 나트륨 흐름은 테스트 화합물의 적용 전 및 후에 상기 테스트 펄스에서 측정하였다. 데이타는 pClamp 8.0 소프트웨어를 이용하여 획득하고, clampfit 소프트웨어(악손 인스트루먼츠)를 이용하여 분석하였다.

데이타 분석 : 길항물질에 대한 겉보기 억제 상수(K_i 의미)는 하기 방정식(일반화된 형태의 Cheng-Prusoff 방정식)(Leff, P. 및 I. G. Dougall, TiPS 14: 110-112 (1993))을 이용하여 단일점 억제 데이타로부터 결정하였다

수학식 1

$$K_i = (FR/1-FR) * [약물]$$

상기 식에서, FR은 일부 반응(fractional response)이고, 약물의 존재 하에서 측정된 나트륨 전류로 나눈 약물의 약물 적용 이전의 최종 탈분극 테스트 펄스로부터 유래된 나트륨 전류로 정의된다. [약물]은 사용된 약물의 농도를 의미한다.

약물 : 약물은 초기에 DMSO 중에서 2 내지 10 mM 농도로 제조하였다. 이어서 희석하여 화합물의 효능에 따라 0.3 μM 내지 10 mM 범위에 걸치는 일련의 DMSO 스 톡을 생성하였다. 작동 용액은 링거 내로 스톡을 1000-3000배 희석하여 제조하였다. 이들 희석액에서, DMSO 단독으로는 막 전류 반응에 대해 효과가 거의 없거나 측정할 수 없었다. 약물의 DMSO 스톡은 4℃의 암실에 저장하였다. 약물의 링거 용액은 사용하는 날마다 새로 제조하였다.

시험관내 결합 분석:

나트륨 채널의 위치 1 또는 위치 2를 조절할 수 있는 본 발명의 화합물의 능력은 문헌(Yasushi, J. Biol. Chem. 261: 6149-6152 (1986) 및 Creveling, Mol. Pharmacol. 23: 350-358 (1983))에 상세히 기재된 절차에 따라 결정하였다. 래트 전뇌 막은 나트륨 채널 단백질의 소스로 사용하였다. 상기 결합 분석은 130 μM 콜린 클로라이드 내에서 수행하였으며, 위치 1 및 위치 2에 대한 방사능 리간드로서 각각 [^{3}H]삭시톡신 및 [^{3}H]바트라코톡신과 37℃에서 60분 동안 항온처리하였다.

생체내 약리학:

본 발명의 화합물은 마우스에서 다수의 항경련 테스트, 예를 들어 최대 전기쇼크 발작 테스트(MES)를 이용하여 정맥내, 경구 또는 비경구 주입후 생체내 항경련 활성에 대해 테스트할 수 있다. 최대 전기쇼크 발작은 웅성 NSA 마우스(체중 15-20 g) 및 웅성 스프라그-도리 래트(체증 200-225 g)에서 Ugo Basile ECT 장치(모델 7801)를 이용하여 전류를 인가함으로써 유도하였다(50 mA, 60 펄스/초, 0.8 msec 펄스 폭, 1 초 지속, D.C., 마우스; 99 mA, 125 펄스/초, 0.8 msec 펄스 폭, 2초 지속, D.C., 래트). 마우스는 등 표면의 느슨한 피부를 잡아 속박하였으며, 염수-코팅된 각막 전극은 2개의 각막에 대해 가볍게 유지시켰다. 래트는 벤치 탑에서 자유롭게 움직이도록 하고, 이어-클립 전극을 사용하였다. 전류를 인가하고, 동물은 30초 이하의 기간 동안 긴장성 뒷다리 신전 반응(tonic hindlimb xtensor response)이 일어나는가를 관찰하였다. 긴장성 발작은 신체 면으로부터 90도를 초과하여 뒷다리가 신장하는 것으로 정의하였다. 결과는 비연속적인 방식으로 처리하였다.

상기 화합물은 문헌(Hunskaar, S., O. B. Fasmer 및 K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985))에 기술된 바와 같은 포르말린 모델에서 그들의 항침해 활성(antinociceptive activity)에 대해 테스트할 수 있다. 모든 실험에서 웅성 스위스 웹스터 NIH 마우스(20-30 g; 미국 캘리포니아 샌디에고 하를란)를 이용하였다. 실험 당일에는 음식물을 공급하지 않았다. 마우스를 플렉시글라스 자(jar)에 1 시간 이상 위치시켜 환경에 순응하도록 하였다. 순응 기간 이후에, 마우스의 중량을 측정하고, 소정의 화합물을 비경구 또는 경구 투여하였으며, 적당한 부피의 비히클(10% 트윈 80)을 투여하였다. 비경구 투여 15분후, 및 경구투여 30분후 좌측 뒷발의 등 표면내로 포르말린(염수 내의 5% 포름알데히드 용액 20 ㎕)을 주사하였다. 마우스를 플렉시글라스 자로 옮기고, 주사한 발을 핥거나 깨무는 시간을 모니터링하였다. 포르말린 주사후 1 시간 동안 5분 간격으로 핥거나 깨무는 시간을 기록하였다. 모든 실험은 낮 주기 동안 맹검 방식으로 수행하였다. 포르말린 반응의 초기 단계는 0 내지 5분 사이의 핥음/깨뭄으로 측정되었으며, 후기 단계는 15분 내지 50분으로 측정되었다. 비히클 주입한 군과 약물 처리한 군 사이의 차이는 일방향 변이 분석(ANOVA)으로 분석하였다. ≤0.05의 P 의미는 유의적인 것으로 생각된 다. 포르말린 유도된 발-핥음 활성의 급성 및 제2 단계를 차단하는 활성이 있는 경우, 그 화합물은 급성 및 만성 통증에 효과적인 것으로 간주하였다.

상기 화합물은 말초 신경병증의 Chung 모델에서 만성 통증의 치료를 위한 그들의 가능성(항이질통 활성 및 항통각과민 활성)에 대해 테스트하였다. 웅성 스프라그 도리 래트(200-250 g)는 할로탄(70% 공기 및 30% 산소의 혼합물중 1-3%)으로 마취시켰으며, 마취중 그들의 체온은 항온 담뇨를 이용하여 제어하였다. 이어서, L5 및 L6 레벨에서 2 cm 등 중앙선 절개를 행하고, 척추인접근을 양쪽으로 수축시켰다. 이어서, L5 및 L6 척수 신경을 노출시키고, 분리하고, 6-0 실크 봉합사로 단단히 연결하였다. 네가티브 대조군으로서 반대쪽의 L5 및 L6 척수 신경을 노출시키는 겉보기 수술(sham operation)을 수행하였다.

촉각 이질통 : 래트는 와이어 메쉬 바닥이 구비된 엘리베이티드 테스트 우리로 옮기고, 5 내지 10분 동안 순응시켰다. 일련의 세메스-바인스타인 모노필라멘트를 뒷발의 발바닥 표면에 적용하여 동물의 도피 한계치(withdrawal threshold)를 측정하였다. 사용된 제1 필라멘트는 9.1 g(0.96 로그의미)의 버클링 중량(buckling weight)을 보유하였으며, 도

피 반응을 유발하는 가를 확인하기 위해 5회 이하 적용하였다. 상기 동물이 도피 반응을 나타내는 경우, 이어서 가장 가벼운 필라멘트는 이것이 어떤 반응을 유발하는 지를 결정하기 위해 5회 이하 적용하였다. 상기 과정은 반응이 일어나지 않을 때까지 계속적으로 더 가벼운 필라멘트를 이용하여 반복하였으며, 반응을 유발하는 가장 가벼운 필라멘트를 기록하였다. 상기 동물이 초기 9.1 g의 필라멘트로부터 도피 반응을 유발하지 않는 경우, 이어서 필라멘트가 반응을 유발할 때까지 중량이 증가된 필라멘트를 후속적으로 적용하였으며, 그 필라멘트를 기록하였다. 각 동물에서, 평균 도피 한계치를 결정하기 위한 매 시점에서 3회 측정하였다. 테스트는 약물 투여후 1, 2, 4 및 24 시간 이전 및 그 시간에 수행하였다. 촉각 이질통 및 기계적인 민감성 증가 테스트는 동시에 수행하였다.

기계적인 민감성 증가 : 래트는 와이어 메쉬 바닥이 구비된 엘리베이티드 테스트 우리로 옮기고, 5 내지 10분 동안 순응시켰다. 약간 무딘 바늘로 뒷발의 발바닥 표면을 자극하여 피부를 뚫지않고 딤플링시켰다. 대조군 발에 대한 바늘 투여는 전형적으로 급속 도피 반응(quick flinching reaction)을 유발하였으나, 반응 시간이 너무 짧아 스톱워치를 이용하여 측정하는 것은 불가능했고 자의적으로 측정한 도피 시간은 0.5초 였다. 신경병증성 동물의 운동한 옆 발은 무딘 바늘에 대해 과장된 도피 반응을 나타냈다. 10초의 최대 도피 시간은 컷오프 시간으로 사용하였다. 상기 동물들의 양 발에 대한 도피 시간은 각각의 시점에서 3회 측정하였으며, 적용 사이에는 5분의 회복기를 두었다. 3회 측정을 실시하여 각각의 시점에서 평균 도피 시간을 산출하였다. 촉각 이질통 및 기계적인 민감성 증가 테스트는 동시에 수행하였다.

상기 화합물은 문헌(Buchan 등, Stroke, Suppl. 148-152 (1993) 및 Sheardown 등, Eur. J. Pharmacol. 236: 347-353 (1993) 및 Graham 등, J. Pharmacol. Exp. Therap. 276: 1-4 (1996))에 기술된 절차에 따라 래트 또는 게르빌에서 생성된 국소성 빈혈 및 전신성 빈혈후 신경보호 활성에 대해 테스트할 수 있다.

상기 화합물은 문헌(Wrathall 등, Exp. Neurology 137: 119-126 (1996) 및 Iwasaki 등, J. Neuro Sci. 134: 21-25 (1995))에 기술된 절차에 따라 외상성 척수 손상후 그들의 신경보호 활성에 대해 테스트할 수 있다.

본 발명의 범위내에 속하는 조성물은 모든 조성물을 포함하는데, 이때 본 발명의 조성물은 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 포함된다. 개체에 따라 필요한 양이 다르지만, 당업자는 각 성분에 대한 최적 유효량 범위를 결정할 수 있다. 전형적으로, 상기 화합물은 포유동물, 예를 들어 인간에게 경구로 약 0.0025 내지 50 mg/kg(포유동물의 체중), 또는 등량의 약학적으로 허용가능한 이의 염을 강직성 경련, 신경퇴행성 질환, 마취, 부정맥, 조증 우울증 및 통증을 치료하기 위해 투여한다. 근육내 주사의 경우, 투여량은 일반적으로 경구 투여량의 약 1/2이다.

전신성 빈형 및 국소성 빈혈, 뇌 및 척수 외상, 저산소증, 저혈당증, 강직성 경련 및 수술에서 뉴런 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 상기 화합물은 약 0.025 내지 약 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 투여할 수 있다.

단위 경구 투여량은 약 0.01 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg의 화합물을 포함한다. 상기 단위 투여량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg, 편리하게는 약 0.25 내지 50 mg의 화합물 또는 이의 용매화물을 함유하는 하나 이상의 정제를 일일 1회 또는 수회 투여할 수 있다.

생 화학물질로서 상기 화합물을 투여하는 것 이외에, 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 약학적으로 사용할 수 있는 제제로의 처리를 용이하게하는 부형제 및 보조제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 적합한 담체를 함유하는 약학 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 바람직하게는, 상기 제제, 구체적으로 경구 투여할 수 있는 제제 및 바람직한 투여 형태를 위해 사용할 수 있는 제제, 예를 들어 정제, 드라기스, 및 캡슐로 투여될 수 있고, 또한 직장으로 투여할 수 있는 제제, 예를 들어 좌제 뿐만 아니라 주사 또는 경구 투여하기 위한 적합한 용액은 부형제와 함께 활성 화합물(들) 약 0.01 내지 99%, 바람직하게는 약 0.25 내지 75%를 함유한다.

또한, 본 발명에는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 비독성 염이 포함된다. 산 부가염은 본 발명의 특정 헤테로아릴 화합물 용액과 약학적으로 허용가능한 비독성 산, 예를 들어 염산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 카르본산, 인산, 옥살산, 디클로로아세트산 등과 혼합하여 형성한다. 염기성 염은 본 발명의 헤테로아릴 화합물의 용액과 약학적으로 허용가능한 비독성 염기, 예를 들어 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 콜린, 탄산 나트륨 등의 용액을 혼합하여 형성한다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물의 이로운 효과를 경험할 수 있는 임의의 동물에게 투여할 수 있다. 이러한 동물들중 포유동물, 예를 들어 인간이 가장 유용한 투여 대상이나, 이로 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 약학 조성물은 그들의 의도된 목적을 달성되는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피 또는 설하 투여가 가능하다. 대안으로, 또는 동시에 경구 투여할 수도 있다. 투여량은 수용체의 연령, 건강상태 및 체중, 병용 치료하는 경우 그 치료의 종류 및 소정 효 과의 특성 등에 따라 달라진다.

본 발명의 약학 제제는 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 드라기스 제조, 용해 또는 동결건조법과 같은 자체 공지된

방법으로 제조된다. 따라서, 경구용 약학 제제는 활성 화합물과 고형 부형체를 혼합하고, 필요에 따라 생성된 혼합물을 연마하고, 필요에 따라 보조제의 첨가후 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 드라기 코어를 얻는다.

적합한 부형제로는, 구체적으로 사카라이드, 예를 들어 락토즈 또는 수크로즈, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로즈 제제 및/또는 인산 칼슘, 예를 들어 인산 3칼슘 또는 인산 수소 칼슘과 같은 충전제 뿐만 아니라 전분 페이스트, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제이다. 필요에 따라, 붕해제, 예를 들어 상기한 바와 같은 전분 및 카르복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산 나트륨을 첨가할 수도 있다. 무엇보다도 보조제는 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들어 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 드라기 코어는 필요에 따라 적합한 코팅을 구비하는데, 이는 위산에 대한 내성이 있다. 이 목적을 위해, 농축 사카라이드 용액을 이용할 수 있는데, 이는 필요에 따라 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 랙커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 위산에 대한 내성이 있는 코팅을 제조하기 위해, 적합한 셀룰로즈 제제, 예를 들어 아세틸셀룰로즈 프타레이트 또는 히드록시프로필메틸-셀룰로즈 프탈레이트 용액이 사용된다. 염료 스터프 또는 안료는 식별 또는 활성 성분 투여량의 조합을 특징적으로 나타내기 위해 정제 또는 드라기 코팅에 첨가할 수 있다.

경구적으로 사용할 수 있는 다른 약학 제제는 젤라틴으로 제조한 푸시-핏 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조한 연질의 밀봉된 캡슐을 포함할 수 있다. 상기 푸시-핏 캡슐은 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 필요에 따라 안정제와 혼합될 수 있는 과립의 형태로 활성 화합물을 포함한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들어 지방유 또는 액상 파라핀에 용해 또는 현탁시키는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제를 첨가할 수도 있다.

직장 투여에 사용할 수 있는 가능한 약학 제제의 예로는 하나 이상의 활성 화합물과 좌제 베이스의 배합물로 구성되는 좌제를 들 수 있다. 적합한 좌제 베이스는 예를 들어 천연 또는 합성 트리글리세라이드 또는 파라핀 탄화수소이다. 또한, 활성 화합물과 베이스의 배합물로 구성되는 젤라틴 직장 캡슐을 이용할 수도 있다. 가능한 베이스 물질의 예로는 액상 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소를 들 수 있다.

비경구 투여용으로 적합한 제제는 수용성 형태, 예를 들어 수용성 염 형태의 활성 화합물 용액과 알카리 용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액, 필요에 따라 오일상 주입 현탁액이 투여될 수도 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클로 는 지방 오일, 예를 들어 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에티렌 글리콜 400(상기 화합물은 PEG-400에 가용성이다). 수성 주입 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있으며, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 포함한다. 필요에 따라, 상기 현탁액은 안정화제를 함유할 수도 있다.

하기 실시예는 예시적인 것이며 본 발명의 방법 및 조성물을 제한하려는 의도는 없다. 임상적인 치료에서 통상적으로 조우하게 되는 여러가지 조건 및 매개변수를 필요에 따라 적절히 변경하여 적용하는 것은 당업자에게는 명백한 일이며, 이러한 변형 실시도 본 발명의 범위에 포함되는 것이다.

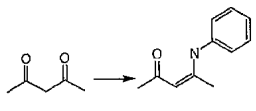
하기 실시예의 수율은 최적화된 것은 아미며, 모든 화합물에 대한 MS 스펙트럼은 LCMS를 이용하여 얻었다. 반응 이후에는 TLC 및/또는 LCMS 및/또는 ^{1}H NMR을 수행하였다.

실시예

실시예 1

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘-6-카르복사미드(10):

(a) 2-(펜트-2-에닐-4-온)아닐린(2):



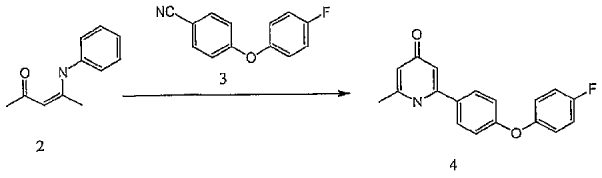
1 2

톨루엔 100 ml중의 2,4-펜타디온(1) 10 g(100 mmol)과 아닐린 11.2 g(120 mmol) 용액 및 촉매량의 p-톨루엔설폰산 일수화물을 공비장치와 응축기가 구비된 둥근 바닥 플라스크 내에서 12 시간 동안 환류하였다. 용액을 농축 건조

하고 생성물은 정제하지 않고 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.35(t, 2H, J=5.69 Hz), 7.19(t, 1H, J=6.4 Hz), 7.10(d, 2H, J=7.5 Hz), 5.19(s, 1H), 2.10(s, 3H), 1.99(s, 3H).

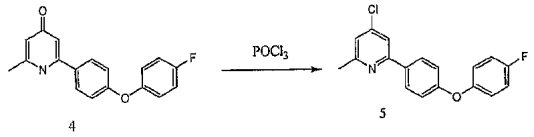
(b) 2-메틸-6-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-피리디논(4):



THF 80 ml 중에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 7.21 g(51 mmol) 용액에 불활성 분위기하의 -78℃에서 1.6 M n-BuLi(50 mmol) 31 ml를 적가하였다. 첨가후, 반응 혼합물은 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용액에 -78℃에서 THF 10 ml 중의 화합물(2) 3 g(17 mmol) 용액을 적가하였다. 생성된 암적색 용액에 -78℃에서 THF 13 ml 중의 화합물(3) 2.7 g(17 mmol) 용액을 적가하였다. 첨가후, 혼합물은 -50℃로 서서히 가온하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물은 포화 NH_4Cl 냉 수용액 내에 일제히 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기 상은 포화 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하였다. 여과후, 여과물은 농축 건조하였다. 상기 물질은 정제 없이 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.54(d, 2H, J=3.8 Hz), 7.31(m, 2H), 6.90-7.10(m, 4H), 5.23(s, 1H), 5.08(s, 1H), 2.03(s, 3H).

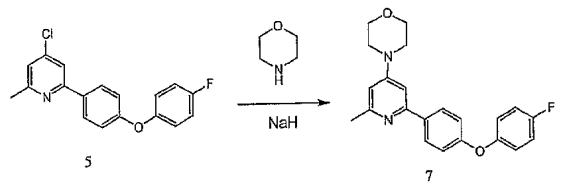
(c) 4-클로로-2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸피리딘(5):



120℃의 오일 베스에서 $POCl_3$ 20 ml를 함유하는 플라스크에 메틸렌 클로라이드 20 ml 중의 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU)(17 mmol) 2.6 ml 및 미정제 화합물(4) 5 g(17 mmol) 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 첨가후, 반응 혼합물은 1 시간 동안 환류하였다. 반응 생성물은 농축 건조하고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$를 상기 용액에 조심스럽게 첨가하여 용액의 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 유기 상은 분리하고, 수성상은 동일한 부피의 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 합친 유기상은 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축 건조하였다. 잔류물은 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리칼 겔, 5% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물(5) 1.8 g 및 화합물(5)와 비반응 화합물(3)의 혼합물 850 mg을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.93(d, 2H, J=6.7 Hz), 7.48(d, 1H, J=1.36 Hz), 7.09(d, 1H, J=1.5 Hz), 7.00(m, 6H), 2.59(s, 3H). MS: 314.1

(d) 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-N-모르폴리닐-피리딘(7):

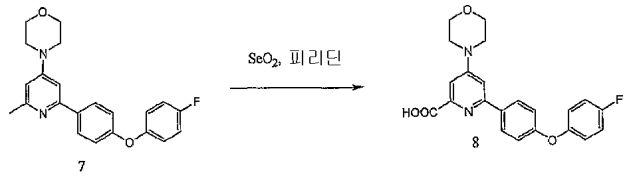


135℃의 오일 베스에서 모르폴린 8 ml 내의 60% NaH(17.6 mmol) 704 mg 및 화합물(5) 2.6 g(8.8 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 2 시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물에 메탄올을 조심스럽게 첨가하여 NaH를 켄칭하였다. 생성된 혼합물은 농축 건조하고, 잔류물은 플래스 크로마토그래피(실리카 겔, 10% MeOH/CH_2Cl_2 w/ 1% NH_4OH)로 정제하여 화합물(7) 3.2 g을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.87(d, 1H, J=8.7 Hz), 7.00(m, 6H), 6.86(d, 1H, J=2.2 Hz), 6.52(d, 1H, J=2.2 Hz), 3.85(t

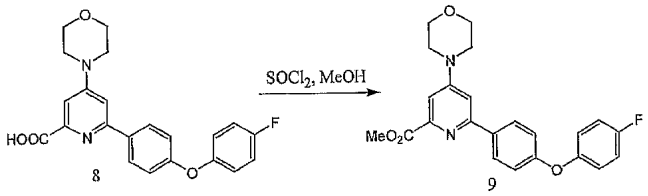
, 4H, J=4.9 Hz), 3.33(t, 4H, J=4.9 Hz), 2.52(s, 3H). MS: 365.2(M+1).

(e) 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘 6-카르복실산(8):



피리딘 90 ml 중의 화합물(7) 3.2 g(8.7 mmol) 용액에 SeO_2 2 g(18 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액은 2일 동안 환류하였다. 냉각된 반응 혼합물은 농축 건조하고 메탄올로 희석하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물(8)은 정제하지 않고 사용하여 메틸 에스테르로 전환시켰다. MS: 395.3(M+1).

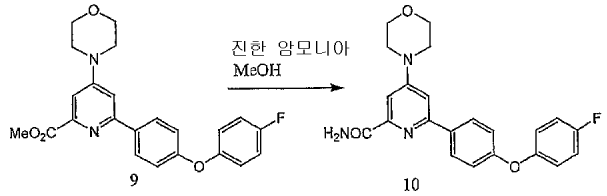
(f) 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘 6-카르복실산 메틸 에스테르(9):



미정제 화합물(8)의 메탄올 용액에 티오닐 클로라이드 32 ml(43.5 ml)를 조심스럽게 천천히 첨가하였다. 첨가후, 생성된 용액은 12 시간 동안 환류하였다. 냉각된 반응 혼합물은 여과하고, 농축 건조하였다. 잔류물은 여과하고 농축 건조하였다. 잔류물은 정제하지 않고 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.95(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.15(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.04(m, 6H), 4.12(s, 3H), 3.89(t, 4H, J=4.8 Hz), 3.44(t, 4H, J=4.8 Hz). MS: 408.3(M).

(g) 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘-6-카르복 사미드 (10):

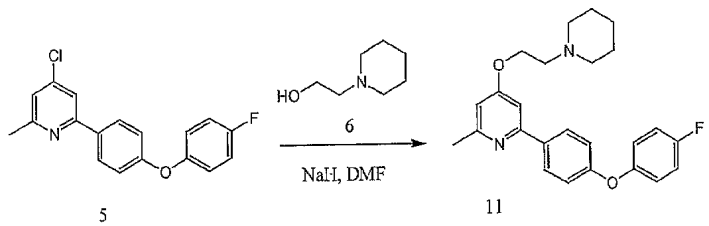


메탄올중의 2M NH_3 50 ml 용액에 미정제 화합물(9)을 첨가하고, 생성되는 용액은 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성물은 농축 건조하고, 생성된 고체는 메탄올 중에서 재결정화하여 화합물(10) 1.1 g을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ8.05(b, 1H), 7.93(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.62(d, 1H, J=2.5 Hz), 7.14(d, 1H, J=2.5 Hz), 7.08(m, 6H), 5.56(b, 1H), 4.15(t, 4H, J=5.1 Hz), 3.47(t, 4H, J=5.1 Hz). MS: 394.2(M+1)

실시예 2

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)에톡시]-피리딘(11)



DMF 2.5 ml 중의 화합물(5) 157 mg(0.5 mmol), 화합물(6) 97 mg(0.75 mmol) 및 60% NaH 40 mg(1 mmol) 용액을 80℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테 이트 및 염수를 이용하는 표준 수성 처리후, 유기 상은 황산마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물은 플래시 크로마토그래피(실리카 겔 컬럼, 10:1 EtOAc/메탄올)로 정제하여 화합물(11) 87.1 mg을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ7.92(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.03(m, 7H), 6.63(d, 1H, J=2.1 Hz), 4.19(t, 2H, J=6.0 Hz), 2.81(t, 2H, J=6.0 Hz), 2.57(3, 3H), 2.51(b, 4H), 1.61(m, 4H), 1.42(m, 2H). MS: 407.1(M+1).

실시예 3

나트륨 채널 차단제로서의 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)-에톡시]피리딘의 활성

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)-에톡시]피리딘은 상기한 바와 같은 전기생리학적 분석에서 테스트하였다. 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)-에톡시]피리딘 및 다른 화합물의 테스트 결과는 하기 표 1에 나타냈다.

[표 1]

화합물	RBIIA/β1 K_i/μM
2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)-에톡시]피리딘	0.18
2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘-6-카르복사미드	0.29

이상과 같이 본 발명을 기술하였으며, 당업자는 본 발명의 범위 또는 이의 임의의 구체예에 영향을 미치지 않는 한도에서 다양하고 균등 범위의 조건, 제제 ㅔ 및 다른 매개변수를 이용하여 본원 발명을 실시할 수 있을 것이다.

본 발명의 다른 구체예는 본원에 개시한 본 발명의 명세서 및 실시를 고려하면 당업자에게는 명백할 것이다. 지금까지 기술한 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것이며, 발명의 범위 및 사상은 첨부하는 특허청구의 범위에 의해 정해질 것이다.

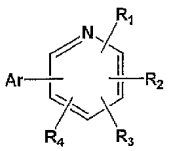
본원에 인용한 모든 특허 및 문헌은 전적으로 참고로 인용한 것임을 밝혀둔다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

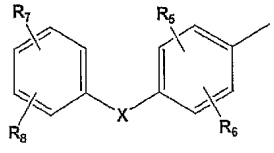
하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

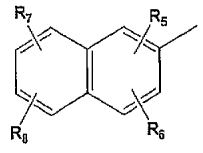
화학식 I

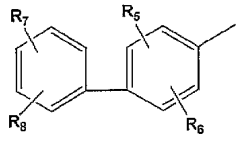


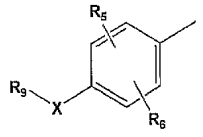
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar $_1$ 은  이고;

Ar $_2$ 는  이고;

Ar $_3$ 는  이고;

Ar $_4$ 는  이고;

R $_1$ 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, C(O)R $_{10}$, SO $_2$ R $_{10}$ 및 OC(O)NH $_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_2$ 는 -Y $_m$ -(CH $_2$) $_n$ -Z 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR $_{11}$ (식중, R $_{11}$ 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R $_3$ 및 R $_4$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R $_5$, R $_6$, R $_7$ 및 R $_8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_9$ 는 임의 치환된 알킬이고;

R $_{10}$ 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR $_{12}$, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R $_1$ 이 SO $_2$ R $_{10}$ 인 경우 R $_{10}$ 은 OR $_{12}$ 는 아니며; 이때

R $_{12}$ 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

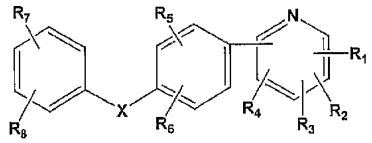
X는 Ar이 Ar $_1$ 인 경우 O, S, NH 또는 CH $_2$ 중 하나이거나; 또는

X는 Ar이 Ar $_4$ 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이나, 단 Ar이 Ar $_4$ 이고 R $_1$ 이 C(O)R $_{10}$, SO $_2$ R $_{10}$ 또는 OC(O)NH $_2$ 이외의 것인 경우, n은 0(제로)이 아니다.

청구항 2.

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11} 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카 르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_{10} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되고,

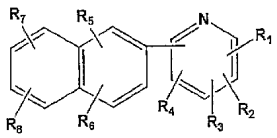
X는 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이다.

청구항 3.
제2항에 있어서, 상기 R_1 은 할로겐 또는 히드록시에 의해 임의 치환된 알킬, $C(O)R_{10}$ 및 SO_2R_{10} (식중, R_{10} 은 제2항에서 정의한 바와 같으나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아님)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4.
제3항에 있어서, 상기 R_{10} 은 알킬, 알케닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노 및 헤테로시클로알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)로 구성되는 군으로부터 선택 되고, R_{12} 는 제2항에서 정의한 바와 같은 화합물.

청구항 5.
제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

화학식 III



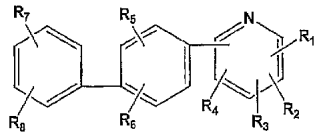
상기 식에서,

R_1 내지 R_8 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 6.
제5항에 있어서, 상기 R_3 및 R_4 는 둘 다 수소인 화합물.

청구항 7.
제1항에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

화학식 IV



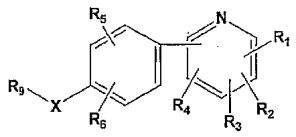
상기 식에서,

R_1 내지 R_8 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 8.
제7항에 있어서, 상기 R_3 및 R_4 는 둘 다 수소인 화합물.

청구항 9.
제1항에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

화학식 V



상기 식에서,

R_1 내지 R_6 및 R_9 는 제1항에서 정의한 바와 같고, X는 O, S, NH 또는 부재 중 하나이나, 단 R_1 이 $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 또는 $OC(O)NH_2$ 이외의 것인 경우, n은 0(제로)이 아니다.

청구항 10.
제2항에 있어서, 상기 화합물이

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-4-N-모르폴리닐피리딘-6-카르복사미드;

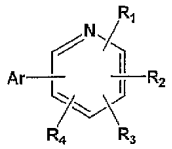
2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-[2-(N-피페리디닐)에톡시]-피리딘;

2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6-메틸-4-N-모르폴리닐피리딘;

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물인 화합물.

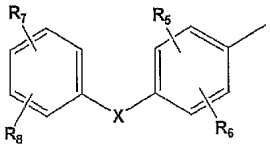
청구항 11.
하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물:

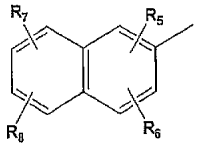
화학식 I

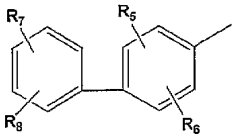


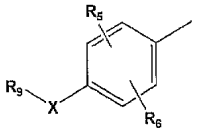
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar_1은  이고;

Ar_2는  이고;

Ar_3는  이고;

Ar_4는  이고;

R_1은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11}은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_9는 임의 치환된 알킬이고;

R_{10}은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1이 SO_2R_{10}인 경우 R_{10}은 OR_{12}는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

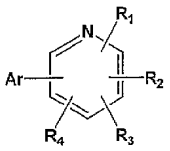
X는 Ar이 Ar_1 인 경우 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이거나; 또는

X는 Ar이 Ar_4 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

청구항 12.
제11항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에서 정의한 화합물인 약학 조성물.

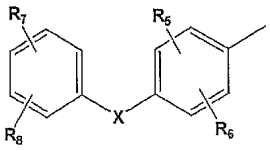
청구항 13.
포유동물에서 나트륨 채널의 차단에 반응성인 질환을 치료하는 방법으로서, 이 방법은 상기한 바와 같은 치료가 필요한 포유동물에게 하기 화학식 I의 화합물또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물의 유효량을 투여 하는 단계를 포함하는 것인 방법:

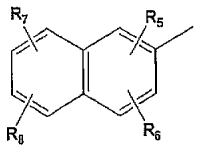
화학식 I

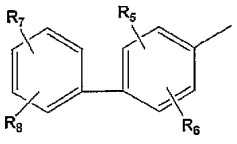


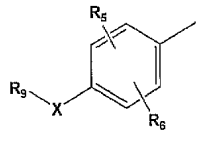
상기 식에서,

Ar은 Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 및 Ar_4 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar_1 은  이고;

Ar_2 는  이고;

Ar_3 는  이고;

Ar_4 는  이고;

R_1 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11} 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_9 는 임의 치환된 알킬이고;

R_{10} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴 알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

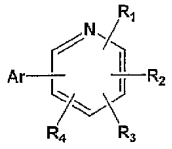
X는 Ar이 Ar_1 인 경우 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이거나; 또는

X는 Ar이 Ar_4 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

청구항 14.
제13항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에서 정의한 화합물인 방법.

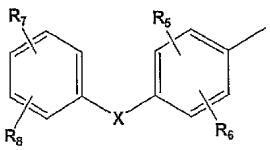
청구항 15.
전신성 빈혈 또는 국소성 빈혈을 동반하는 뉴런 상실; 신경퇴행성 질환; 통증 또는 이명; 조증 우울증의 치료, 예방 또는 경감 방법; 국부 마취 방법; 또는 부정맥 또는 경련의 치료 방법으로서, 이 방법은 상기한 바와 같은 처치가 필요한 포유동물에게 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법:

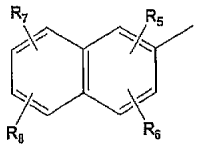
화학식 I

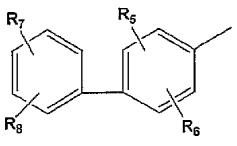


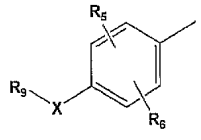
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar_1 은  이고;

Ar_2 는  이고;

Ar_3 는  이고;

Ar $_4$ 는  이고;

R $_1$ 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, C(O)R $_{10}$, SO $_2$ R $_{10}$ 및 OC(O)NH $_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_2$ 는 -Y $_m$ -(CH $_2$) $_n$ -Z 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR $_{11}$ (식중, R $_{11}$ 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R $_3$ 및 R $_4$ 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R $_5$, R $_6$, R $_7$ 및 R $_8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R $_9$ 는 임의 치환된 알킬이고;

R $_{10}$ 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR $_{12}$, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴 알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R $_1$ 이 SO $_2$ R $_{10}$ 인 경우 R $_{10}$ 은 OR $_{12}$ 는 아니며; 이때

R $_{12}$ 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

X는 Ar이 Ar $_1$ 인 경우 O, S, NH 또는 CH $_2$ 중 하나이거나; 또는

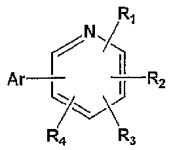
X는 Ar이 Ar $_4$ 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

청구항 16.
제15항에 있어서, 투여된 화합물은 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에서 정의한 화합물인 방법.

청구항 17.
제15항에 있어서, 상기 방법은 통증을 치료, 예방 또는 경감하며, 상기 통증은 신경병증성 통증, 수술 통증 또는 만성 통증중 하나인 것인 방법.

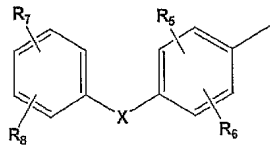
청구항 18.
동물 피검체에서 발작 활성을 경감 또는 예방하는 방법으로서, 이 방법은 상기한 바와 같은 처치가 필요한 동물에게 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법:

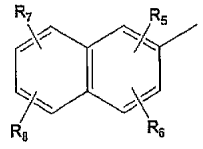
화학식 I

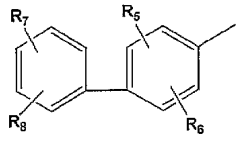


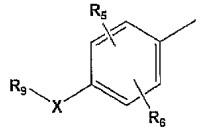
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4 로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar_1 은  이고;

Ar_2 는  이고;

Ar_3 는  이고;

Ar_4 는  이고;

R_1 은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11} 은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_9 는 임의 치환된 알킬이고;

R_{10} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴 알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

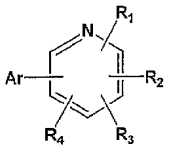
X는 Ar이 Ar_1 인 경우 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이거나; 또는

X는 Ar이 Ar_4 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

청구항 19.
제18항에 있어서, 투여된 화합물은 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 정의한 화합물인 방법.

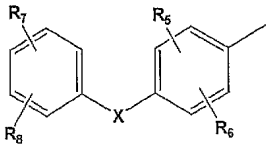
청구항 20.
^{3}H 또는 ^{14}C 방사능표지된 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물:

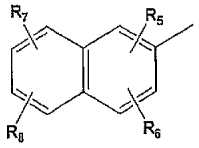
화학식 I

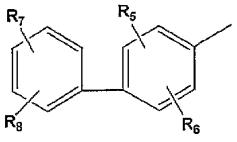


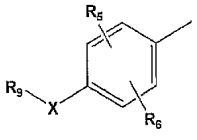
상기 식에서,

Ar은 Ar_1, Ar_2, Ar_3 및 Ar_4로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이때

Ar_1은  이고;

Ar_2는  이고;

Ar_3는  이고;

Ar_4는  이고;

R_1은 임의 치환된 알킬, 아미노, 알킬티오, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} 및 $OC(O)NH_2$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2는 $-Y_m-(CH_2)_n-Z$ 인데, 이때

Y는 O, S 또는 NR_{11} (식중, R_{11}은 수소 또는 알킬임)이고;

Z는 하나 이상의 탄소 원자에서 임의 치환된 포화 헤테로시클릭 고리이고;

m은 0 또는 1이고, n은 0 내지 6이며;

R_3 및 R_4는 독립적으로 수소, 임의 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 히드록시, 시클로알킬, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 및 아르알킬카르보닐아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R_5, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 히드록시알킬, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 아미드, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 우레이도, 아실아미노, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르

복시, 카르보닐아미도 및 알킬티오로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_9 는 임의 치환된 알킬이고;

R_{10} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, OR_{12}, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알케닐아미노, 디알킬아미노알케닐, 디알킬아미노알킬아미노, 디알킬아미노알케닐아미노, 알킬아미노알케닐아미노, 히드록시아미노알케닐아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬아미노, 헤테로시클로알킬아미노, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐 및 아릴알킬아미노(이들 모두는 임의 치환될 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되나, 단 R_1 이 SO_2R_{10} 인 경우 R_{10} 은 OR_{12} 는 아니며; 이때

R_{12} 는 수소, 임의 치환된 알킬 및 알칼리 금속으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

X는 Ar이 Ar_1 인 경우 O, S, NH 또는 CH_2 중 하나이거나; 또는

X는 Ar이 Ar_4 인 경우, O, S, NH 또는 부재(공유 결합)중 하나이다.

청구항 21.
나트륨 채널 상에서 화합물의 결합 위치에 대한 방사능리간드로서의 제20항의 화합물의 용도.