(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0048313
(43) 공개일자 2017년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 207/27* (2006.01) *A61K 31/4015* (2006.01)
*C07C 233/47* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 207/27* (2013.01)
*A61K 31/4015* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7000098
(22) 출원일자(국제) 2015년06월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년01월02일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2015/050507
(87) 국제공개번호 WO 2015/184542
국제공개일자 2015년12월10일
(30) 우선권주장
62/006,515 2014년06월02일 미국(US)

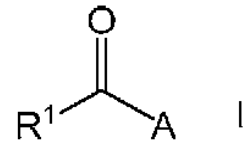
(71) 출원인
**케토젠 인코포레이티드**
캐나다, 온타리오 엠5에이 4케이2, 토론토, 스위트 204, 120 칼튼 스트리트
(72) 발명자
**아라우호, 조셉 에이.**
캐나다, 온타리오 엠8제트 1에이치2, 토론토, 397 멜로즈 스트리트
**앤드류스, 존 에스.**
캐나다, 온타리오 엘5에이치 3엠7, 미시소거, 2180 포트웨이 애비뉴
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**손민**

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **발작 및 기타 중추신경계 장애 및 병증 치료용 화합물**

## (57) 요 약

본 출원은, 케톤-강화 항-간질약에 결합된 케톤의 대사 산물을 유도하는 모이어티를 포함하는 신규의 화합물, 이들 화합물을 포함하는 조성물 및, 예를 들어 간질, 기타 CNS 질환, 장애 또는 병증의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 출원은 화학식 I의 화합물 및 조성물 및 그의 용도를 포함한다:




I

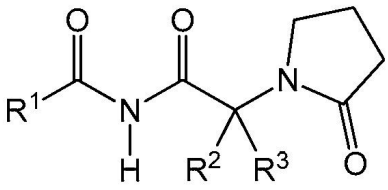
(52) CPC특허분류
*C07C 233/47* (2013.01)
*C07C 2101/14* (2013.01)
(72) 발명자
**앤네디, 수바시 씨.**
캐나다, 온타리오 엘5엠 7더블유4, 미시소거, 5108 오스카 피터슨 블러바드
**히긴스, 가이 에이.**
캐나다, 온타리오 엠5엠 1브이7, 토론토, 561 페어론 애비뉴
**밀그램, 노턴 더블유.**
캐나다, 온타리오 엠6비 2더블유6, 토론토, 40 페어홀름 애비뉴
**에스티, 파울라 제이.**
캐나다, 온타리오 피7엘 0씨7, 니빙, 68 그리피스 로드
**로빈슨, 게리 엘. 더블유. 지.**
미국, 매사추세츠 01701, 프레이밍햄, 57 조셉 로드
**나기레디, 자이팔 알.**
캐나다, 온타리오 엔3티 6피4, 브랜트퍼드, 6 롱보트 런

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 I(a)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물:



I(a)

,

상기 식에서,

$R^1$은 $C_{4-15}$알킬, $C_{4-15}$알케닐, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{1-10}$알킬, $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{1-10}$알킬, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{2-10}$알케닐 및 $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{2-10}$알케닐로부터 선택되고;

$R^2$ 및 $R^3$은 각각 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐로부터 선택되거나; 또는

$R^2$ 및 $R^3$은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, $R^1$은 $C_{6-12}$알킬, $C_{6-12}$알케닐, $C_{3-8}$시클로알킬렌$C_{1-8}$알킬 또는 $C_{3-8}$시클로알킬렌$C_{2-8}$알케닐인 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, $R^1$이 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, 3-메틸헵틸, 1-프로필부틸, 3-에틸헵틸 및 4-부틸시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, $R^1$이 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 3-에틸헵틸 및 4-부틸시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $R^2$가 H이고, $R^3$가 $C_{1-8}$알킬 또는 $C_{2-8}$알케닐인 화합물.

### 청구항 6

제5항에 있어서, $R^2$가 H이고, $R^3$가 $C_{1-8}$알킬인 화합물.

### 청구항 7

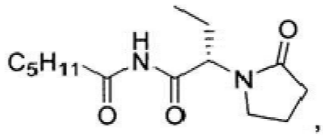
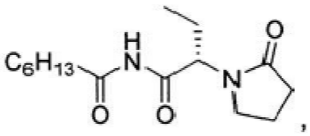
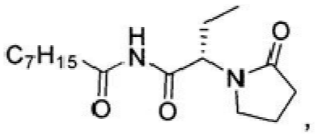
제6항에 있어서, $R^2$가 H이고, $R^3$가 $C_{1-4}$알킬인 화합물.

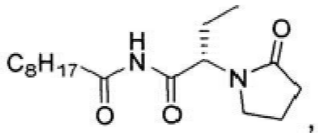
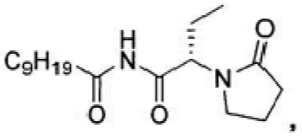
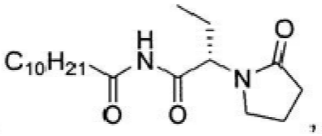
### 청구항 8

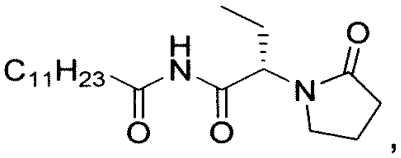
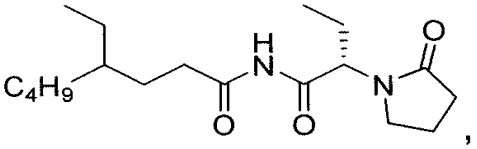
제7항에 있어서, $R^2$가 H이고, $R^3$가 에틸인 화합물.

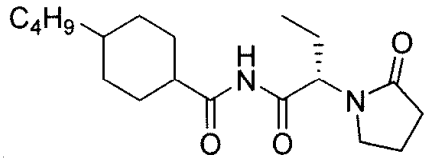
**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 화합물이


,

,

,

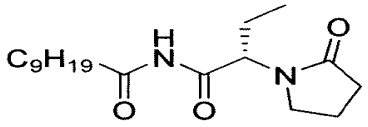

,

,

,


,

, 및


로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

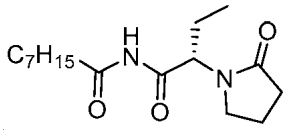
**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 화합물이


인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

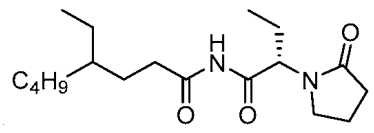
**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 화합물이


인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

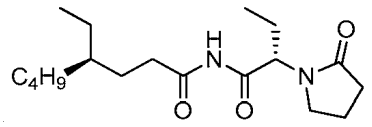
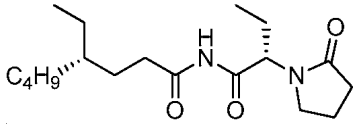
**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 화합물이


인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 13**

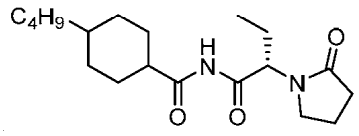
제1항에 있어서, 상기 화합물이

로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 14**

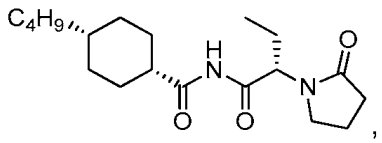
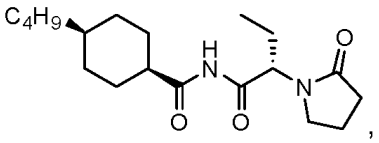
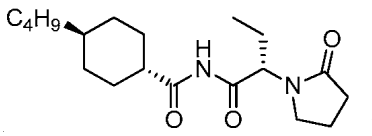
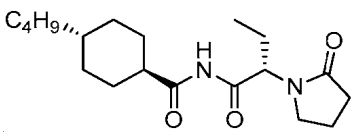
제1항에 있어서, 상기 화합물이



인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 15**

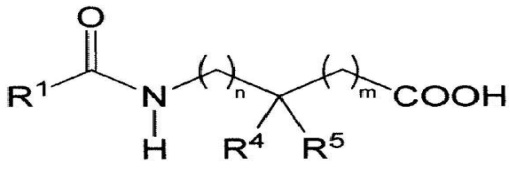
제1항에 있어서, 상기 화합물이

로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 16**

하기 화학식 I(b)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물:



I(b)

상기 식에서,

n 및 m은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

$R^1$은 $C_{4-15}$알킬, $C_{4-15}$알케닐, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{1-10}$알킬, $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{1-10}$알킬, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{2-10}$알케닐 및 $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{2-10}$알케닐로부터 선택되고;

$R^4$ 및 $R^5$는 각각 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐로부터 선택된다.

**청구항 17**

제16항에 있어서, n 및 m 둘 모두가 1인 화합물.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, $R^4$가 H이고, $R^5$가 $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐인 화합물.

**청구항 19**

제16항 또는 제17항에 있어서, $R^4$가 H이고, $R^5$가 $C_{1-6}$알킬인 화합물.

**청구항 20**

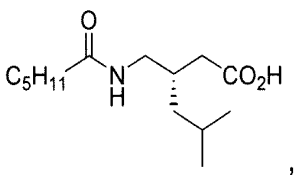
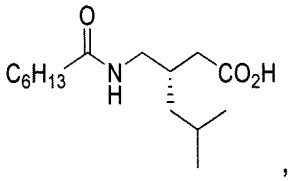
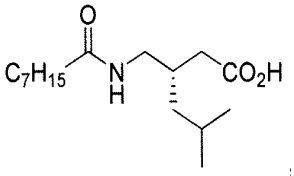
제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, $R^1$이 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, 3-메틸헵틸, 1-프로필부틸, 3-에틸헵틸 및 4-부틸시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

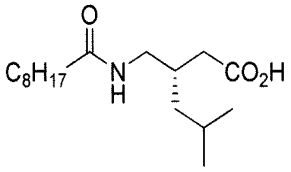
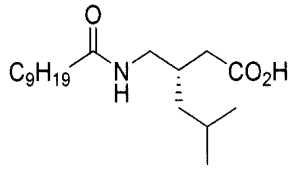
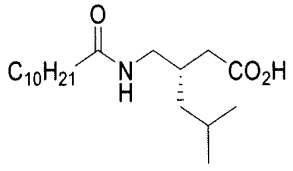
**청구항 21**

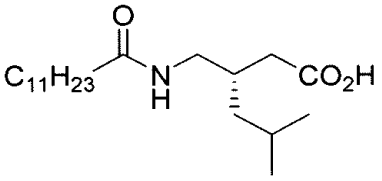
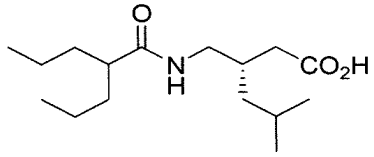
제20항에 있어서, $R^1$이 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 3-에틸헵틸 및 4-부틸시클로헥실로부터 선택되는 화합물.

**청구항 22**

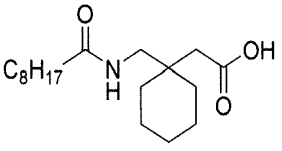
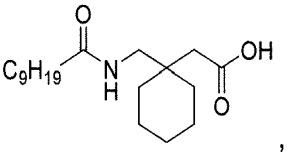
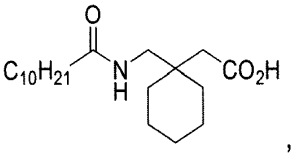
제16항에 있어서, 상기 화합물이

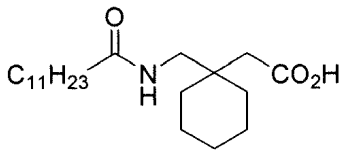

,

,

,


,

,

,


,

로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 23**


,

,

, 및


로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 25**

간질의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료를 위한 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물의 용도.

**청구항 26**

간질의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료를 위한 약제의 제조에서 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물의 용도.

**청구항 27**

비간질 발작, 인지 기능 장애, 인지 능력, 불안 및 만성 통증 중에서 선택되는 CNS 질환, 장애 또는 병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료를 위한 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물의 용도.

**청구항 28**

비간질 발작, 인지 기능 장애, 인지 능력, 불안 및 만성 통증 중에서 선택되는 CNS 질환, 장애 또는 병증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이의 치료를 위한 약제의 제조에서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물의 용도.

**청구항 29**

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 포유동물인 용도.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 용도.

**청구항 31**

제29항에 있어서, 상기 포유동물이 반려 동물인 용도.

**청구항 32**

제29항에 있어서, 상기 포유동물이 가축인 용도.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 출원은 2014년 6월 2일자 출원된 계류중인 미국 가출원 제62/006,515호의 우선권의 이익을 주장하며, 그의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0002] 본 출원은, 케톤-강화 항-간질약에 결합된 케톤의 대사 산물을 유도하는 모이어티를 포함하는 신규의 화합물, 이들 화합물을 포함하는 조성물 및, 예를 들어 간질, 발작 및/또는 기타 중추신경계 장애 또는 병증의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0003] 간질은 사람들이 발작하는 경향이 있는 신경학적 병증이다. 발작은 뇌의 짧은 전기 장애로 인한 감각, 인지 또는 행동의 변화이다. 발작은 감각의 순간적 붕괴, 단기 무의식 또는 응시 발작(staring spell), 경련에 이르기까지 다양하다 (Fisher *et al.*, *Epilepsia* 46: 470-472, 2005). 일부 사람들은 단지 한 가지 유형의 발작만을 나타낸다. 기타 사람들은 하나 이상의 유형을 나타낸다. 모든 발작은 동일한 것이 원인이며, 즉 뇌 세포가 서로 어떻게 전기 신호를 보내는가의 갑작스러운 변화가 원인이 된다.

[0004] 간질 기간 중에, 고주파가 전파되는 연속 발화(firing)가 개시되는데, 이것을 발작이라고 일컫는다. 이러한 발

작의 중증도와 증상은 초기 초점 위치, 발작 길이, 방전 빈도 및 전파 확산 거리에 따라 달라질 것이다. 본질적으로, 발작 중 환자가 경험하는 것은 뇌의 어느 부위에서 간질 활동이 시작되는가와 그것이 얼마나 광범위하고 빠르게 확산되는가에 따라 달라진다. 뉴런은 간질 발작 중에, 초당 약 80회인 정상 속도의 6배 이상인 초당 최대 500회까지 발화될 수 있다. 간질의 발병은 재발성, 자발적 발작을 특징으로 하는 병증으로 정의된다.

[0005] 40종이 넘는 다른 유형의 발작이 있는데, 다른 사람들의 눈에 전혀 띄지 않는 발작부터 근육 수축, 통제할 수 없는 저크(jerk) 및 의식 상실과 관련된 강직간대성 발작(tonic-clonic seizure)에 이르기까지 다양하다. 어떤 항 간질약(AED)이 가장 유리할 것인지를 결정하는 경우, 사람에서 나타나는 발작 유형을 아는 것이 유용할 수 있다. 그러나, AED의 선택은 또한 환자의 연령과 성별, 순응도 요구 사항 및 치료가 어려운 간질 증후군의 존재 여부를 비롯한 여러 가지 다른 쟁점에 따라 달라진다. 간질의 원인은 세가지 카테고리로 분류될 수 있다:

[0006] 증상성 간질은 알려진 원인, 예를 들어 두부 외상, 출생 외상, 뇌혈관 장애, 뇌 무산소증 및 뇌종양을 포함한 뇌의 구조 이상을 가진다. 특발성 간질은, 발작 역치가 낮은 것이 기여 요인이 될 수 있을 것으로 생각되나, 갑작스런 발작 개시에 대해서는 명확한 근본 원인을 가지지 않는다. 원인 불명 간질은 증상성이거나 특발성일 수 있다. 이 형태의 간질은, 특발성 간질과 달리, 낮은 발작 역치로 인해, 개시되는 것으로 생각되지는 않으나, 병인을 알 수 없는 원인불명의 증상으로 여겨진다.

[0007] 간질은 북미 지역에서 약 3,300,000명의 환자와 매년 약 200,000건의 신규 사례가 발생하는 가장 일반적인 신경장애 중 하나이다 (Banerjee et al., *Epilepsy Res.* 85: 31-45, 2009 and *Epilepsy Prevalence, Incidence and Other Statistics* (2011)).

[0008] 첫 번째 항경련 치료로 바르비투르산염이 도입된 이래로, 이 장애의 치료를 위해, 많은 약제가 발굴 및 개발되어 왔다. 그러나 다양한 치료 선택권을 사용할 수 있음에도 불구하고, 많은 환자들이 항간질 치료에 난치성이 있다: 환자들은 약물 치료에 반응하지 않거나, 계속되는 발작으로 불량한 반응을 나타낸다.

[0009] 현재, 간질 치료는 증상 집중적이며, 즉, 발작 반응이 감소하거나, 제거된다. 지난 15년 동안 발작 조절이 개선되고 부작용이 감소된 많은 새로운 AED가 상용화되었으나, 간질 치료에는 여전히 충족되지 않은 주요 의학적 요구가 남아있다. 간질의 성공적인 관리는, 다양한 조합의 AED의 사용에도 불구하고, 간질 환자의 20 내지 25%는 현재 사용 가능한 의약품에 민감하지 않다는 사실에 의해, 입증된 바와 같이, 여전히 중대한 문제로 남아 있다. 따라서, 간질 치료를 위한 효과적인 약물 또는 약물의 상승적 병용을 발견하고 개발하는 것이 지속적으로 필요하다.

[0010] 단식이 간질 환자의 발작 발생률을 감소시킬 수 있다는 것이 관찰된 후, 이것이 탄수화물에서 지질로 전환되는 대사로서 케톤의 생성으로 인한 것이었다고 가정하였다. 글루코스 대사가 뇌 에너지의 주요 원천이나, 케톤 대사는, 대체로 기아 상태에서 발생하는 대안적 경로를 제공한다. 케톤체(Ketone body)는 내인성 체지방을 동원하여 간에서 주로 생성되고, 간 외 조직 (뇌, 심장, 신장, 근육 등)에 의해 활용되는 천연 내생 에너지원이다.

[0011] 케톤 생성 식이 요법은 1920년대에, 혈장 내 케톤체 수치의 상승을 유발하는 고지방식으로 도입되었다 (Maalouf et al., *Brain Res Rev.* 59: 293-315, 2009 and Hartman et al., *Pediatr Neurol.* 36: 281-292, 2007). 상기 식이 요법은, 기존 치료법에 반응하지 못한 많은 환자에서 효과적인 것으로 입증되었으며, 약물 내성 환자의 주된 치료 또는 보조 치료로 남아있다. 조사에 의하면, 상기 식이 요법은 인간뿐만 아니라, 동물에서 효과적인 항발작 치료인 것으로 나타났다 (Hartman et al., *Pediatric Neurol.* 36: 281-292, 2007). 그러나, 상기 식이 요법이 부적절하고, 식이 요법을 준수하지 않는 경우, 발작이 돌아오거나 증가한다. 또한, 생활하는 동안 고지방 식이 요법의 건강상 결과는 상당할 수 있다.

[0012] 연구에 의하면, 동물과 사람에서 생성된 여러 가지 케톤은 동물 모델에서 항 발작 활동을 하는 것으로 나타났다 (Hartman et al., *Epilepsia* 49: 334-339, 2008 and Likhodii et al., *Ann. Neurol.* 54:219-226, 2003). 케톤의 항경련 잠재력은 이미 확립되어 있지만, 이러한 활성을 치료법으로 전환하는 방법을 찾는 것은 어려웠다. 아세톤과 같은 전형적인 케톤체는 수명이 매우 짧으며, 몸에서 빠르게 제거되어, 치료법으로서의 그의 용도를 비실용적인 것이 되게 한다. 이 분야의 연구 중에는, 케톤으로 대사될 수 있는 카프릴산(옥탄산)과 같은 특정의 중간 사슬 지방산 (medium chain fatty acid)이 항경련성을 가진다는 것을 보여주는 연구가 존재한다 (Chang et al., *Neuropharmacology* 69: 1-10, 2013). 따라서, 중간 사슬 유리 지방산 케톤 생성 식이 요법에 사용되는 카프릴산이 항경련 효과가 있는 것으로 나타났다 (Wlaz et al., *Neuropharmacology* 62: 1882-1889, 2012).

[0013] 일부 케톤의 경우, 모든 항 간질약에서는 아니나, 일부에서 항경련 활성을 가능하게 하는 능력이 있다는 것이 입증되었다 (Likhodii et al., *Ann. Neurol.* 54: 219-226, 2003 and Zarnowska et al., *Epilepsia* 50: 1132-

1140, 2009). 유사한 효과가 카프릴산에서 관찰되었다 (Wlaz et al., *Neuropharmacology* 62: 1882-1889, 2012).

[0014] 항경련 활동을 유도하는 동일한 메카니즘은 또한 유리한 인지 효과를 유발할 수 있다. 예를 들어, 카프릴산 보충은 비글 개에서 인지 능력을 현저히 향상시키는 것으로 나타났다 (Pan et al., *British Journal of Nutrition* 103: 1746-1754, 2010). 당뇨병 환자에서 중간 사슬 지방산 이후, 유사한 인지 향상이 보고되었다 (Page et al., *Diabetes* 58: 1237-1244, 2009). 또한, 피라세탐, 아니라세탐 및 잘 사용되는 항 간질약인 레베트리라세탐과 같은 비정형 항경련 활성을 가지는 화합물의 인지 증진 효과가 알려져 있다 (Malykh and Sadaie *Drugs* 70: 287-312, 2010 and Genton and Vleyman *Epileptic Disorders* 2: 99-105, 2000).

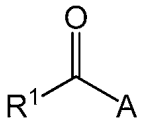
## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0015] 본 출원의 연구에서는, 케톤-강화 항-간질약에 결합된 케톤의 대사 생성을 유도하는 모이어티를 포함하는 화합물을 제조하여 특징화하였다. 본 출원의 화합물은, 정신운동성 발작을 유도하는 전기 자극이 가해진 CD-1 마우스에서, 발작 발생률을 감소시킨다.

### *과제의 해결 수단*

[0016] 따라서, 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물을 포함한다:



[0017] I ,

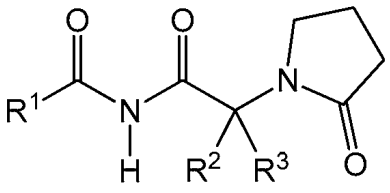
[0018] 상기 식에서,

[0019] A는 케톤-강화 항-간질약이며;

[0020] $R^1$은 $C_{4-15}$알킬, $C_{4-15}$알케닐, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{1-10}$알킬, $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{1-10}$알킬, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{2-10}$알케닐 또는 $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{2-10}$알케닐이다.

[0021] 일 실시형태에서, A는 케톤-강화 항-간질 γ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체이다.

[0022] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I(a)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다:



[0023] I(a) ,

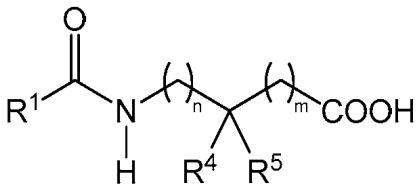
[0024] 상기 식에서,

[0025] $R^1$은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며;

[0026] $R^2$ 및 $R^3$은 각각 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐에서 선택되거나; 또는

[0027] $R^2$ 및 $R^3$은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다.

[0028] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I(b)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다:



I(b)

[0029] ,

[0030] 상기 식에서,

[0031] n 및 m은 각각 0, 1, 2 또는 3이며;

[0032] $R^1$은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며;

[0033] $R^4$ 및 $R^5$는 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐에서 선택되거나; 또는

[0034] $R^4$ 및 $R^5$는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다.

[0035] 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 담체를 포함하는 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0036] 또 다른 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 약제로서 사용된다. 따라서, 본 출원은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0037] 본 출원은, 간질, 비 간질 발작, 인지 기능 장애, 인지 능력, 불안 및 만성 통증에서 선택되는 하나 이상의 CNS 질환, 장애 또는 병증의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 특히, 본 출원은, 간질의 치료를 필요로 하는 대상체에, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다.

[0038] 본 출원의 기타 특징 및 장점은 하기의 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적 실시예는, 본 출원의 실시형태를 나타내면서, 단지 예시 목적으로 제공되고, 청구범위의 범위가 이들 실시형태에 의해 제한되지 않아야 하지만, 전체적으로 본 설명과 일치하는 최광의로 제공되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0039] 본 출원의 실시형태는 지금부터 첨부 도면을 참조하여, 더욱 상세하게 개시될 것이다:

도 1은 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **4** (150, 300 또는 600mg/kg IP; 또는 600mg/kg 경구; 1h 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 2는 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **14** (75, 150, 300 또는 600mg/kg IP 또는 경구; 1 시간 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 3은 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **21** (75, 150, 300 또는 600mg/kg IP 또는 경구; 1 시간 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 4는 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **22** (75, 150, 300 또는 600mg/kg IP 또는 경구; 1 시간 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 5는 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작

의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **25** (37.5, 75, 150, 300 또는 600mg/kg IP 또는 경구; 1 시간 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 6은 본 출원의 예시적 실시형태에서, 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, CD-1 마우스에서, 정신운동 발작의 발생률에 대한 증가 투여량의 화합물 **26** (37.5, 75, 150, 300 또는 600mg/kg IP 또는 경구; 1 시간 전처리)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 7은 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, MES-유도 강직 발작에 대한 화합물 **20** (600mg/kg IP)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 8은 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, 6Hz-유도 정신 감적 발작에 대해, 사전 자극 1시간째에 제공된 75, 150, 300 또는 600 mg/kg 및 사전 자극 2 및 4시간째의 300mg/kg의 투여량에서, 화합물 **20**의 효과를 보여주는 도표이다. 화합물 **20** 또는 그의 비히클을 경구 또는 복강 내 투여 경로에 의해 투여하였다. 결과는 각각의 전처리 후, 정신운동성 발작의 적어도 하나의 행동 신호 특성을 나타내는 마우스의 발생률로서 표시하였다.

도 9는 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, scPTZ-유도 발작에 대한 화합물 **20** (300 및 600mg/kg IP)의 효과를 보여주는 도표이다.

도 10은 비히클 "Veh" 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서, 각막 점착 발작 (corneal kindled seizure)에 대한 화합물 **20** (75 및 300mg/kg) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다. 수직축은 Racine (1972) 척도에 따른 점착 발작 점수를 나타낸다. 따라서, 결과는 각각의 처리 후, 평균 ± SEM 점착으로서 표시된다. 화합물 **20**을 IP 및 경구 경로 둘 모두에 의해, 투여하였다. 발프로산 나트륨 (VPA, 600mg/kg IP)을 또한 양성 대조군으로서 포함시켰다.

도 11은 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, MES-유도 강직 발작에 대한 화합물 **25** (150, 300 및 600mg/kg IP 및 600 mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다.

도 12는 비히클("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, scPTZ-유도 발작에 대한 화합물 **25** (150, 300 및 600mg/kg IP 및 600mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다.

도 13은 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서, scPTZ-유도 발작에 대한 화합물 **25** (150, 300 및 600mg/kg IP 및 600mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다. 수직축은 PTZ 주입으로부터 발작의 발병 잠복기(들)를 나타낸다.

도 14는 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, MES-유도 강직 발작에 대한 화합물 **26** (300 및 600mg/kg IP 및 600mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다.

도 15는 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서 시험된 전체 샘플 군의 백분율로서, 수직축에 표시된 발생률, scPTZ-유도 발작에 대한 화합물 **26** (150, 300 및 600mg/kg IP 및 600mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다.

도 16은 비히클 ("Veh") 대조군에 비교하여, 본 출원의 예시적 실시형태에서, scPTZ-유도 발작에 대한 화합물 **26** (150, 300 및 600mg/kg IP 및 600mg/kg 경구) 전처리의 효과를 보여주는 도표이다. 수직축은 PTZ 주입으로부터 발작의 발병 잠복기(들)을 나타낸다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0040] I. 정의

[0041] 달리 지시되지 않는 한, 본문 및 다른 부분에 개시된 정의 및 실시형태는, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 적절한 것으로 개시된 본 명세서의 출원의 모든 실시형태 및 측면에 적용되도록 의도된다.

[0042] 본 출원의 범위를 이해하는 관점에서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "~를 포함하는" 및 그의 파생어는 언급된

특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 명시하는 개방형 용어로서 의도되나, 언급되지 않은 기타 특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하는 것은 아니다. 상기 내용은 용어 "~를 포괄하는", "~를 가지는" 및 그의 파생어와 같은 유사 의미를 가지는 용어에도 적용된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "~를 구성하는" 및 그의 파생어는 언급된 특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 명시하는 폐쇄형 용어로서 의도되나, 언급되지 않은 기타 특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "~로 필수적으로 구성된"은 언급된 특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계뿐만 아니라, 특징, 요소, 구성 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 기본적인 신규 특징 (들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들의 존재를 명시하는 것으로 의도된다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 정도에 대한 용어, 예를 들어 "대체로", "약" 및 "대략적으로"는, 최종 결과가 현저히 변경되지 않도록 하는 변형된 용어의 합리적인 편차 양을 의미한다. 이러한 편차가 변형된 용어의 의미를 부정하는 것이 아니라면, 정도에 대한 이들 용어는 변형된 용어의 적어도 ±5%의 편차를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0044] 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 단수형 "하나" (a, an) 및 "상기" (the)에는, 문맥상 명백하게 달리 지시되지 않는 한, 복수형의 지시대상이 포함된다. 예를 들어, "하나의 화합물"을 포함하는 실시형태는 한가지 화합물 또는 두 가지 이상의 추가 화합물을 가지는 특정 측면을 제공하는 것으로 이해되어야 한다.

[0045] 추가적 또는 제2 화합물과 같은 "추가적" 또는 "제2" 구성 성분을 포함하는 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 제2 구성 성분은 기타 구성 성분 또는 제1 구성 성분과 화학적으로 상이하다. "제3" 구성 성분은 기타 구성 성분, 제1 구성 성분 및 제2 구성 성분과 상이하며, 추가로 열거된 것이나 "추가적" 구성 성분은 근소하게 상이하다.

[0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "및/또는"은, 나열된 항목이 개별적으로 또는 조합하여, 존재하거나 사용되는 것을 의미한다. 사실상, 이러한 용어는, "적어도 하나의" 또는 "하나 이상의" 나열 항목이 사용되거나 존재하는 것을 의미한다. 예를 들어, 표현 "그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물"은, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 염의 용매화물 또는 화학식 I의 화합물의 전구 약물의 염의 용매화물을 포함하는 것으로서, 이러한 다양한 형태의 청구 화합물의 조합을 포괄하는 의미이다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "적절한"은, 특정 화합물 또는 조건의 선택이 수행되는 특정 합성 조작법 및 변환되는 분자(들)의 정체성에 의존적이나, 상기 선택이 당업자의 기술 범위 내에서, 용이하게 이루어질 것이라는 것을 의미한다. 본 명세서에 기술된 모든 절차/방법 단계는 제시된 생성물을 제공하기에 충분한 조건하에서 실시되어야 한다. 당업자는, 예를 들어 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 반응 압력, 반응물의 비율 및 반응이 무수 또는 비활성 대기하에서 수행되어야 하는지를 포함한 모든 반응 조건은 원하는 생성물의 수율을 최적화하기 위해, 변동될 수 있고, 이러한 것이 당업자의 기술 범위 내라는 것이 이해될 것이다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "보호기" 등은, 분자의 반응 부분의 부반응을 억제하기 위해, 분자의 반응 부분을 보호 또는 차폐하고, 분자의 다른 부분을 조작 또는 반응시키는 화학적 모이어티를 지칭한다. 조작 또는 반응이 완료된 후, 보호기는, 분자의 나머지 부분이 분해되거나 분리되지 않는 조건하에서 제거된다. 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해, 이루어질 수 있다. 다양한 통상의 보호기가 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)]에 개시된 바와 같다. 적절한 보호기의 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, t-Boc, Ac, Ts, Ms, 실릴 에테르, 예를 들어 TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, 벤조일, 디메톡시트리틸, 메톡시에톡시메틸 에테르, 메톡시메틸 에테르, 피발로일, p-메톡시벤질 에테르, 테트라하이드로피라닐, 트리틸, 에톡시에틸 에테르, 카보벤질옥시, 벤조일 등이 포함된다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 t-Boc는 *t*-부틸옥시카보닐옥시카보닐 기를 지칭한다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Ac는 아세틸 기를 지칭한다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Ts (토실)는 *p*-톨루엔술포닐 기를 지칭한다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Ms는 메탄술포닐 기를 지칭한다.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 TMS는 트리메틸실릴 기를 지칭한다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 TBDMS는 *t*-부틸디메틸실릴기를 지칭한다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 TBDPS는 *t*-부틸디페닐실릴기를 지칭한다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Tf는 트리플루오로메탄술포닐 기를 지칭한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Ns는 나프탈렌 술포닐 기를 지칭한다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Bn은 벤질 기를 지칭한다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 Fmoc는 플루오레닐메톡시카보닐기를 지칭한다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은, 단독 또는 또 다른 기의 일부인지 여부와 상관없이, 직쇄 또는 측쇄 포화 알킬 기를 의미한다. 상기 알킬 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두사 "$C_{n1-n2}$"로 지시된다. 예를 들어, 용어 $C_{1-8}$알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 가지는 알킬 기를 의미한다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알케닐"은, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부인지 여부와 상관없이, 직쇄 또는 측쇄 불포화 알케닐 기를 의미한다. 상기 알케닐 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두사 "$C_{n1-n2}$"로 지시된다. 예를 들어, 용어 $C_{4-15}$알케닐은 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합, 예를 들어 1 내지 3, 1 내지 2 또는 1개의 이중 결합을 가지는 알케닐 기를 의미한다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시클로알칸"은, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부인지 여부와 상관없이, 일 고리형 또는 이 고리형 포화 알칸 기를 의미한다. 상기 시클로알칸 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두사 "$C_{n1-n2}$"로 지시된다. 예를 들어, 용어 $C_{3-10}$시클로알칸은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 가지는 시클로알칸 기를 의미한다. 시클로알칸 기가 하나 이상의 고리형 구조 또는 고리를 포함하는 경우, 고리형 구조는 단일 결합에 의해, 융합, 가교, 스피로 연결 또는 결합된다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시클로알켄"은, 단독 또는 또 다른 기의 일부인지 여부와 상관없이, 일 고리형 또는 이 고리형 불포화 알켄 기를 의미한다. 상기 시클로알켄 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두사 "$C_{n1-n2}$"로 지시된다. 예를 들어, 용어 $C_{5-10}$시클로알켄은 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합, 예를 들어 1 내지 3, 1 내지 2 또는 1개의 이중 결합을 가지는 시클로알켄 기를 의미한다. 시클로알켄 기가 하나 이상의 고리형 구조 또는 고리를 포함하는 경우, 고리형 구조는 단일 결합에 의해, 융합, 가교, 스피로 연결 또는 결합된다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시클로알케닐렌"은, 단독 또는 또 다른 기의 일부인지 여부와 상관없이, 이가 시클로알켄 기를 지칭한다.

[0065] 제2 고리형 구조와 "융합"된 제1 고리형 구조는 제1 고리형 구조를 의미하며, 제2 고리형 구조는 그들 사이에 적어도 2개의 인접 원자를 공유한다.

[0066] 제2 고리형 구조와 "가교"된 제1 고리형 구조는 제1 고리형 구조를 의미하며, 제2 고리형 구조는 그들 사이에 적어도 2개의 비인접 원자를 공유한다.

[0067] 제2 고리형 구조와 "스피로 연결"된 제1 고리형 구조는 제1 고리형 구조를 의미하며, 제2 고리형 구조는 그들 사이에 1개의 원자를 공유한다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로"는 할로겐 원자를 지칭하며, F, Cl, Br 및 I를 포함한다. 일 실시형태에서, 할로는 Cl, Br 또는 I이다.

[0069] 본 명세서에서 사용되는 용어 "당해 출원의 화합물" 또는 "본 출원의 화합물" 등은 화학식 I의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물을 지칭한다.

[0070] 본 명세서에서 사용되는 용어 "본 출원의 질환, 장애 또는 병증"은 본 출원의 화합물이 치료에 유용한 질환, 장애 또는 병증을 지칭한다. 일 실시형태에서, 상기 질환, 장애 또는 병증은 간질, 비 간질 발작, 인지 기능 장애, 인지 능력, 불안 및 만성 통증 중 하나 이상으로부터 선택되는 CNS 질환, 장애 또는 병증이다.

[0071] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 포유동물을 포함하는 동물계의 모든 멤버를 포함하며, 적절하게는 인

간, 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이, 설치류, 토끼 등) 및 가축 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 염소, 말, 노새, 및 당나귀와 같은 말(equine) 등)을 지칭한다.

[0072] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 인간, 반려 동물 및 가축과 같은 대상체의 치료와 상용성인 것을 의미한다.

[0073] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 대상체의 치료에 적절하거나 또는 그와 상용성인 산부가 염 또는 대상체의 치료에 적절하거나 또는 그와 상용성인 염기 부가 염을 의미한다.

[0074] 대상체의 치료에 적절하거나 또는 그와 상용성인 산부가 염은 임의의 염기성 화합물의 임의의 비 독성 유기 또는 무기염이다. 산부가 염을 생성하는 염기성 화합물에는, 예를 들어 아민 기를 포함하는 화합물이 포함된다. 적절한 염을 생성하는 예시적 무기산에는 염산, 브롬산, 황산 및 인산뿐만 아니라, 오르토인산 일 수소 나트륨 및 황산 수소 칼륨과 같은 금속염이 포함된다. 적절한 염을 생성하는 예시적 유기산에는 모노-, 디-, 및 트리카르복실산, 예를 들어 글리콜산, 젖산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산뿐만 아니라, p-톨루엔 술폰산 및 메탄 술폰산과 같은 술폰산이 포함된다. 1산 또는 2산 염이 생성될 수 있고, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 대체로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 산부가 염은 물 및 다양한 친수성 유기 용매에서 더욱 가용성이며, 일반적으로 유리 염기 형태와 비교하여 더 높은 융점을 나타낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0075] 대상체의 치료에 적절하거나 또는 그와 상용성인 염기 부가 염은 임의의 산성 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가 염이다. 염기 부가 염을 생성하는 산성 화합물에는, 예를 들어 카르복실산 기를 포함하는 화합물이 포함된다. 적절한 염을 생성하는 예시적 무기 염기에는 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘, 수산화 마그네슘 또는 수산화 바륨이 포함된다. 적절한 염을 생성하는 예시적 유기 염기에는, 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예를 들어 메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린, 알킬암모니아 또는 암모니아가 포함된다. 적절한 염의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0076] 원하는 산부가 염 또는 염기 부가 염의 생성은, 예를 들어 표준 기술을 사용하여, 달성된다. 예를 들어, 중성 화합물을 적합한 용매 중에서 각각 산 또는 염기로 처리하고, 그 후, 생성된 염을 여과, 추출 및/또는 임의의 다른 적절한 방법으로 단리시킨다.

[0077] 본 출원의 화합물의 전구 약물은, 예를 들어 이용 가능한 아미노기 또는 카르복실기에 의해 생성되는 통상의 에스테르이다. 예를 들어, 이용 가능한 아미노기는 염기의 존재하에, 임의로는 비활성 용매 중의 활성화 산 (예를 들어, 피리딘 중의 산 염화물)을 사용하여, 아실화될 수 있다. 전구 약물로서 이용 가능한 일부 통상의 에스테르는 페닐 에스테르, 지방족($C_1$-$C_{24}$) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카바메이트 및 아미노산 에스테르이다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화합물과, 상기 화합물이 침전되거나, 상기 화합물이 제조되는 용매 사이에 생성되는 복합체를 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "용매화물"은, 적절한 용매 분자가 결정 격자 내에 혼입되어 있는 화합물 또는 화합물의 염을 의미한다. 적절한 용매의 예에는 에탄올, 물 등이 있다. 물이 용매인 경우의 분자는 "수화물"로 지칭된다. 용매화물의 생성은 화합물 및 용매화물에 따라 다를 것이다. 일반적으로, 용매화물은, 적절한 용매 중에 화합물을 용해시킨 후, 반용매를 사용하거나 또는 냉각에 의해, 상기 용매화물을 단리함으로써, 생성된다. 용매화물은 전형적으로 주위 조건하에서, 건조되거나 공비 혼합물이 된다. 특정 용매화물을 생성하기에 적합한 조건의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0079] 본 출원의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가진다. 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 가지는 경우, 이들은 부분 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 임의의 비율의 이러한 모든 이성질체 및 그의 혼합물이 본 명세서의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 입체 화학은 본 명세서에 열거된 임의의 소정 화합물에 도시된 바와 같을 수 있지만, 이러한 화합물은 또한 대체 입체 화학을 가지는 특정 양 (예를 들어, 20% 이하, 적절하게는 10% 이하, 더욱 적절하게는 5% 이하)의 화합물을 함유할 수 있다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 용어 "투여된"은 대상체 또는 세포 배양에서, 세포에 적용되는 하나 이상의 화합물의 유효량의 투여를 의미한다.

[0081] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량" 등은 원하는 결과를 달성하는데 필요한 기간 및 투여량에서, 유효한 양을 의미한다. 예를 들어, 간질 치료의 맥락상, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 유효량은, 예를 들어 본 출원의 하나 이상의 화합물이 투여되지 않은 간질의 경우와 비교하여, 간질을 저하시킨

다. "간질의 저하"는, 예를 들어, 간질성 발작의 정도 및/또는 빈도의 저하를 의미한다. 유효량은 대상체의 질환 상태, 연령, 성별, 체중 및/또는 종류와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 이러한 양에 상응하는 소정 화합물의 양은 상기 소정 화합물, 약제학적 제형물, 투여 경로, 치료되는 병증, 질환 또는 장애의 유형, 치료되는 대상체의 정체성과 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것이나, 그럼에도 불구하고, 당업자는 일상적으로 결정할 수 있다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같으며, 당 업계에서 잘 이해되는 바와 같은 용어 "치료를 위해", "치료하는" 및 "치료"는 임상 결과를 포함하여, 유리하거나 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 유리하거나 또는 바람직한 임상 결과는, 이로 제한되는 것은 아니나, 검출되든, 검출되지 않든 간에, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 하나 이상의 증상의 경감 또는 호전, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 정도의 감소, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증 상태의 안정화 (즉, 비악화), 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 확산의 억제, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 진행의 지연 또는 지체, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 상태의 호전 또는 완화, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 재발의 감소 및 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 차도 (부분적인지 또는 전체적인지 여부와 상관없음)가 포함된다. "치료를 위해", "치료하는" 및 "치료"는 또한, 치료를 받지 않은 경우의 기대 수명과 비교하여, 수명이 연장되는 것을 의미할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 또한 예방적 치료를 포함한다. 예를 들어, 조기 인지 기능 장애가 있는 대상체는 진행을 억제하기 위해 치료될 수 있거나 또는 대안적으로 차도가 있는 대상체는 재발을 억제하기 위해 본 출원의 하나 이상의 화합물로 치료될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 또한 질환 또는 장애가 없는 경우, 인지 기능과 같은 상태의 개선을 포함한다.

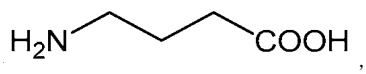
[0083] 치료 방법에는 임의로 단일 투여로 구성되거나, 또는 대안적으로 일련의 투여를 포함하는 것으로서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료학적 유효량을 대상체에 투여하는 단계가 포함된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물은 적어도 일주일에 한 번 투여된다. 그러나, 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 소정의 치료를 위해, 3주에 약 1회 또는 주당 약 1회 내지 매일 약 1회씩, 대상체에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 매일 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여된다. 치료 기간의 길이는 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 중증도, 대상체의 연령, 제형물 내의 하나 이상의 화합물의 농도, 본 출원의 화합물의 활성 및/또는 그의 조합과 같은 다양한 인자에 의존적이다. 또한, 치료에 사용되는 화합물의 유효 투여량이 특정 치료 계획의 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 투여량의 변화는 당 업계에 공지된 표준 진단 분석에 의해 야기될 수 있고, 명백해질 수 있다. 일부 예에서, 만성 투여가 필요하다. 예를 들어, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 대상체의 치료에 충분한 기간 및 양으로 투여된다.

[0084] 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 "완화"는, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증이 치료되지 않은 경우와 비교하여, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 줄어들고/거나, 진행 경과 시간이 지연 또는 길어지는 것을 의미한다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는  용어 "억제" 또는 "예방" 또는 그의 동의어는 대상체가 본 출원의 질환, 장애 또는 병증을 앓게 될 위험성 또는 가능성의 저하를 지칭한다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 용어 "케톤-강화 항-간질약"는, 상기 약제의 항경련 활성이 케톤에 의해 강화된 것을 의미한다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "ɣ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체"는 ɣ-아미노 부티르산 (GABA)의 유도체를 의미하며:

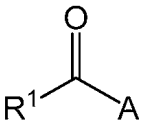
[0088] 

[0089] 고리형 ɣ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체 (즉, ɣ-락탐 고리를 포함하는 유도체) 및 선형 ɣ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체를 포함한다.

[0090] II. 화합물 및 그의 제조 방법

[0091] 본 출원의 연구에서는, 케톤-강화 항-간질약에 결합된 케톤의 대사 생성을 유도하는 모이어티를 포함하는 화합물을 제조하고 특징화하였다.

[0092] 따라서, 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물을 포함한다:



[0093] I ,

[0094] 상기 식에서,

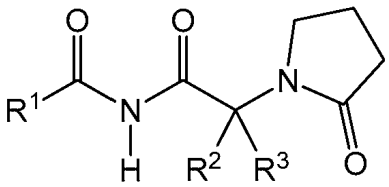
[0095] A는 케톤-강화 항-간질약이며;

[0096] $R^1$은 $C_{4-15}$알킬, $C_{4-15}$알케닐, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{1-10}$알킬, $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{1-10}$알킬, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{2-10}$알케닐 또는 $C_{5-10}$시클로알케닐렌$C_{2-10}$알케닐이다.

[0097] 상기 케톤-강화 항-간질약는 적절하게는, 케톤의 대사 생성을 유도하는 모이어티에 용이하게 결합하는 작용기를 가진다. 예를 들어, 이로 제한되는 것은 아니나, 가바펜틴, 프레가발린 및 레베트리라세탐 또는 그의 보호 유도체와 같은 아미노 작용기를 가지는 케톤-강화 항-간질약는 본 출원의 화합물을 얻기 위한 조건하에, 케톤의 대사 생성을 유도하는 모이어티에 대해, 전구물질 (C(O)X 작용기를 가짐, X는 이탈기임)과 반응한다. 적절한 케톤-강화 항-간질약의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 일 실시형태에서, 케톤-강화 항-간질약는 가바펜틴, 프레가발린, 레베트리라세탐, 비가바트린, 발프로에이트, 옥스카바제핀, 카바마제핀, 프로가비드, 티아가빈, 루피나미드, 에슬리카바제핀 및 레티가빈에서 선택된다.

[0098] 일 실시형태에서, A는 케톤-강화 항-간질 γ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체이다. 또 다른 실시형태에서, 케톤-강화 항-간질 γ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체는 가바펜틴, 프레가발린, 레베트리라세탐 및 비가바트린에서 선택된다. 추가의 실시형태에서, 케톤-강화 항-간질 γ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체는, 각각, 아미노기를 통해, 화학식 I의 화합물의 $R^1C(O)$ 기에 공유 결합된 가바펜틴, 프레가발린, 레베트리라세탐 및 비가바트린에서 선택된다. 일 실시형태에서, 케톤-강화 항-간질 γ-아미노 부티르산 (GABA) 유도체는, 각각, 아미노기를 통해, 화학식 I의 화합물의 $R^1C(O)$ 기에 공유 결합된 가바펜틴, 프레가발린 및 레베트리라세탐에서 선택된다.

[0099] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I(a)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다:



I(a)

[0100] ,

[0101] 상기 식에서,

[0102] $R^1$은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며;

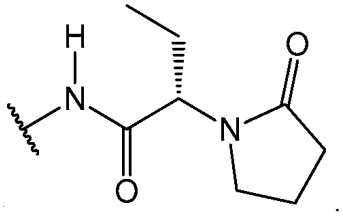
[0103] $R^2$ 및 $R^3$은 각각 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐에서 선택되거나; 또는

[0104] $R^2$ 및 $R^3$은 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다.

[0105] 일 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 $C_{1-8}$알킬 또는 $C_{2-8}$알케닐이다. 또 다른 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 $C_{1-8}$알킬이다. 추가의 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 $C_{1-6}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 $C_{1-4}$알킬이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 에틸이다.

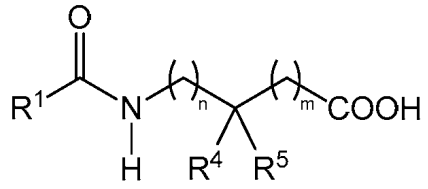
[0106] 일 실시형태에서, $R^2$는 H이고, $R^3$은 $C_{1-8}$알킬 또는 $C_{2-8}$알케닐이다. 또 다른 실시형태에서, $R^2$는 H이고, $R^3$은 $C_{1-8}$알킬이다. 추가의 실시형태에서, $R^2$는 H이고, $R^3$은 $C_{1-6}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^2$는 H이고, $R^3$은 $C_{1-4}$알킬이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, $R^2$는 H이고, $R^3$은 에틸이다.

[0107] 또 다른 실시형태에서, A는 하기 구조식을 가진다:

[0108] 

[0109] 일 실시형태에서, $R^2$ 및 $R^3$ 둘 모두 H이다.

[0110] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I(b)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다:



I(b)

[0111] ,

[0112] 상기 식에서,

[0113] n 및 m은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이며;

[0114] $R^1$은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같으며;

[0115] $R^4$ 및 $R^5$는 독립적으로 H, $C_{1-8}$알킬 및 $C_{2-8}$알케닐에서 선택되거나; 또는

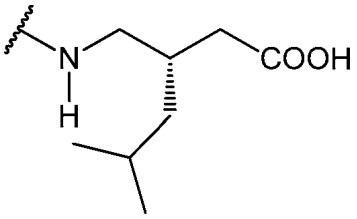
[0116] $R^4$ 및 $R^5$는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다.

[0117] 또 다른 실시형태에서, n+m = 2이다. 추가의 실시형태에서, n 및 m 둘 모두는 1이다. 일 실시형태에서, n은 2이고, m은 0이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, n은 0이고 m은 2이다.

[0118] 일 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 $C_{1-8}$알킬 또는 $C_{2-8}$알케닐이다. 또 다른 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$알케닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 $C_{1-6}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 2-메틸프로필 (이소부틸)이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 $C_{2-6}$알케닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$ 중 적어도 하나는 비닐이다.

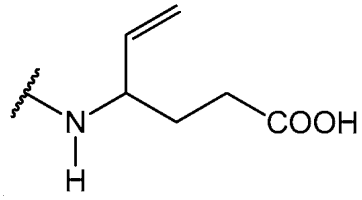
[0119] 일 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 $C_{1-8}$알킬 또는 $C_{2-8}$알케닐이다. 또 다른 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 $C_{1-6}$알킬 또는 $C_{2-6}$알케닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 $C_{1-6}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 2-메틸프로필 (이소부틸)이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 $C_{2-6}$알케닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^4$는 H이고, $R^5$는 비닐이다.

[0120] 일 실시형태에서, A는 하기 구조식을 가진다:

[0121] 

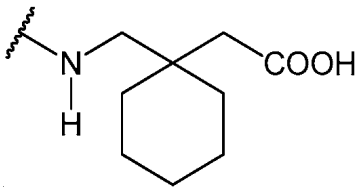
.

[0122] 또 다른 실시형태에서, A는 하기 구조식을 가진다:

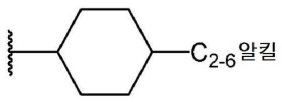
[0123] 

.

[0124] 일 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸 또는 $C_{5-10}$시클로알켄을 형성한다. 또 다른 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{3-10}$시클로알칸을 형성한다. 추가의 실시형태에서, $R^4$ 및 $R^5$는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, $C_{5-8}$시클로알칸을 생성한다. 일 실시형태에서, A는 하기 구조식을 가진다:

[0125] 

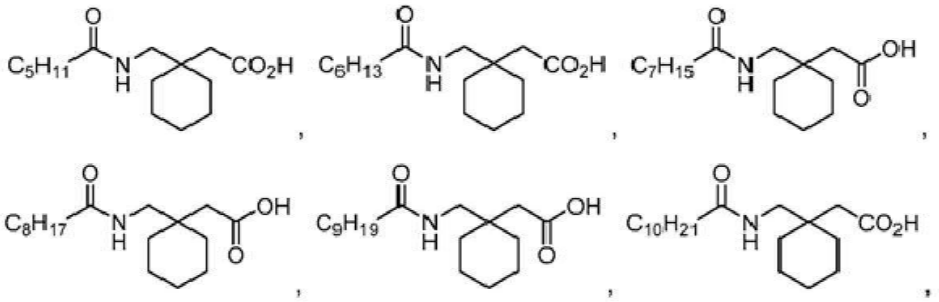
.

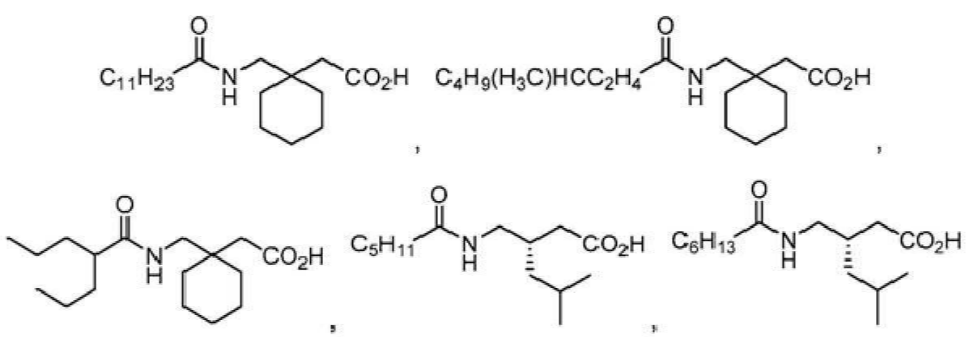
[0126] 일 실시형태에서, $R^1$은 $C_{4-15}$알킬, $C_{4-15}$알케닐, $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{1-10}$알킬 또는 $C_{3-10}$시클로알킬렌$C_{2-10}$알케닐이다. 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 $C_{6-12}$알킬, $C_{6-12}$알케닐, $C_{3-8}$시클로알킬렌$C_{1-8}$알킬 또는 $C_{3-8}$시클로알킬렌$C_{1-8}$알케닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^1$은 $C_{5-11}$알킬 또는 $C_{5-11}$알케닐이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 $C_{4-15}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 $C_{6-12}$알킬이다. 추가의 실시형태에서, $R^1$은 $C_{5-11}$알킬이다. 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 $C_{3-8}$시클로알킬렌$C_{1-8}$알킬이다. 추가의 실시형태에서, $R^1$은 시클로헥실렌$C_{1-8}$알킬이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 

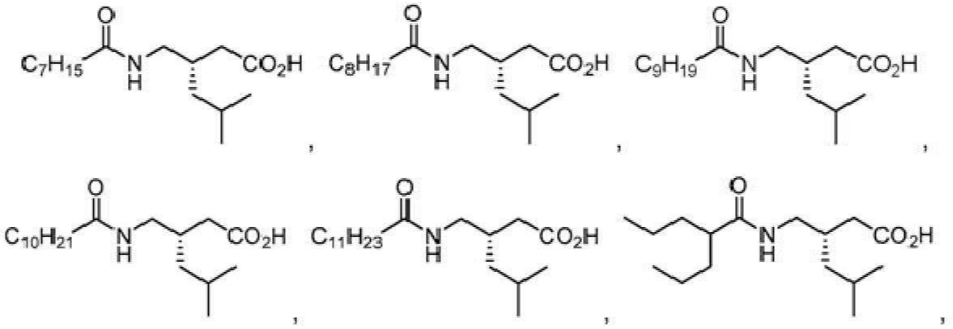
이다.

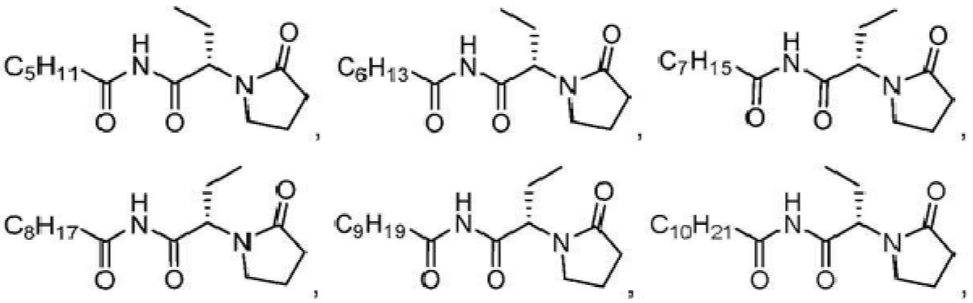
[0127] 일 실시형태에서, $R^1$은 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, 3-메틸헵틸, 1-프로필부틸, 3-에틸헵틸 및 4-부틸시클로헥실에서 선택된다. 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, 3-메틸헵틸 및 1-프로필부틸에서 선택된다. 추가의 실시형태에서, $R^1$은 n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 3-에틸헵틸 또는 4-부틸시클로헥실이다. 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 n-헵틸, n-옥틸 또는 n-노닐이다. 추가의 실시형태에서, $R^1$은 n-헵틸이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 n-옥틸이다. 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 n-노닐이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 3-에틸헵틸이다. 본 출원의 또 다른 실시형태에서, $R^1$은 4-부틸시클로헥실이다.

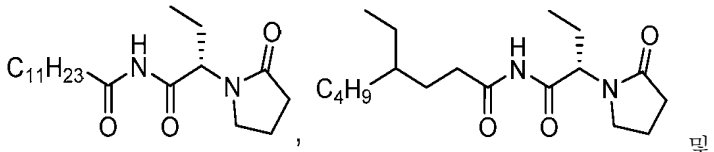
[0128] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

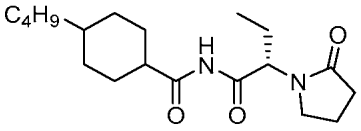
[0129] 

[0130] 

[0131] 

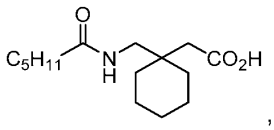
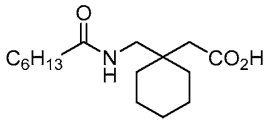
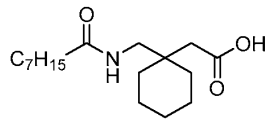
[0132] 

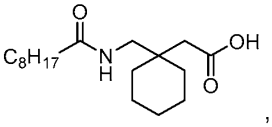
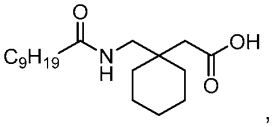
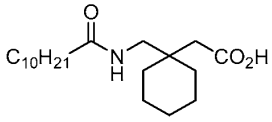
[0133]  및

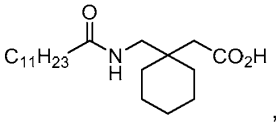
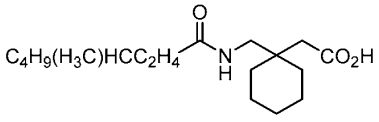
[0134] 

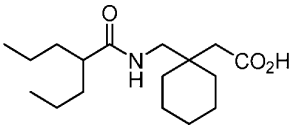
[0135] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0136] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:


,

,

,

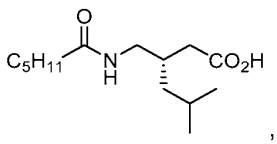
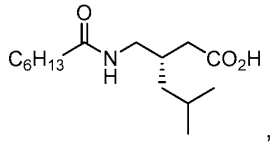
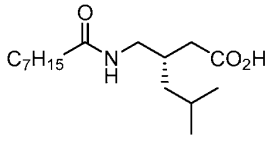
[0137]

,

,

,

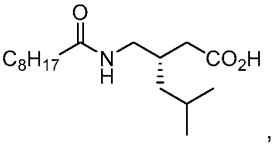
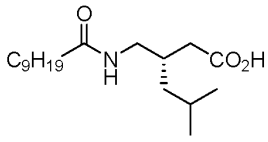
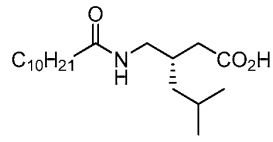
[0138]

,

및

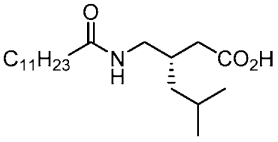
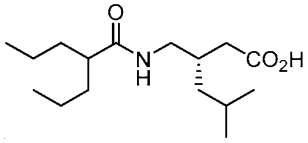
[0139]


[0140] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0141] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

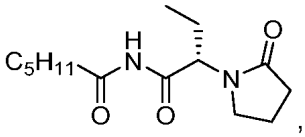
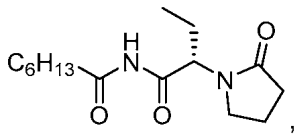
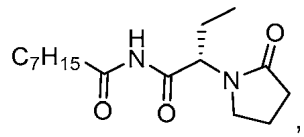

,

,

,

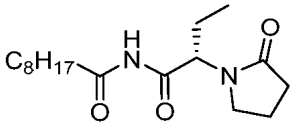
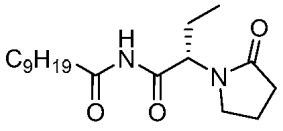
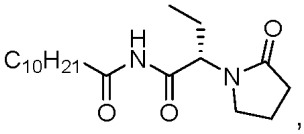
[0142]

,

,

,

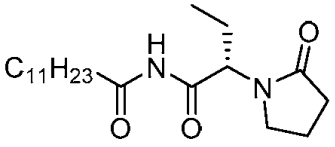
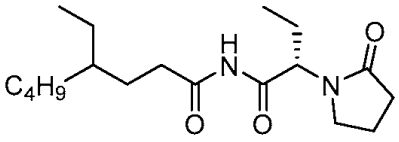
[0143]

및


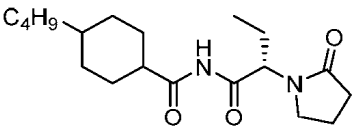
[0144] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0145] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:


,

,

,

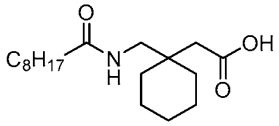
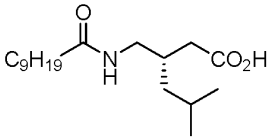
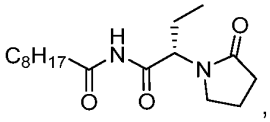
[0146]

,

,

,

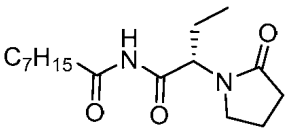
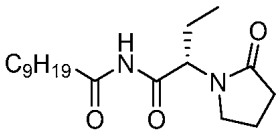
[0147] ,  및

[0148] 

[0149] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

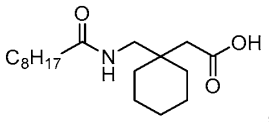
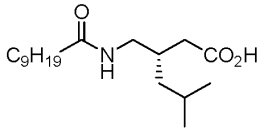
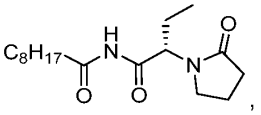
[0150] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

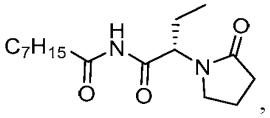
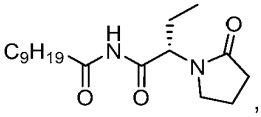
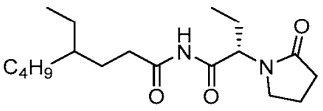
[0151] , , ,

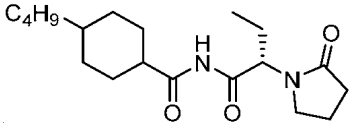
[0152]  및 

[0153] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0154] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

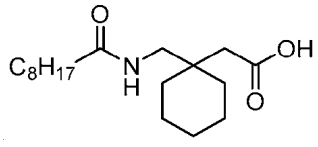
[0155] , , ,

[0156] , ,  및

[0157] 

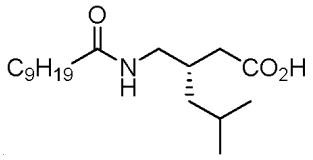
[0158] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0159] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0160] ,

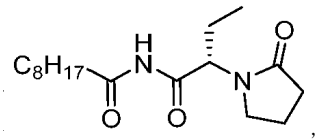
[0161] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0162] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0163] ,

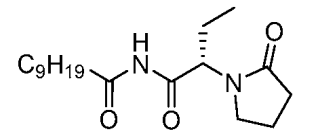
[0164] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0165] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0166] ,

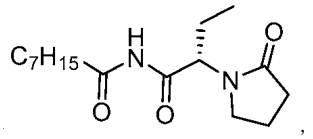
[0167] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0168] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0169] ,

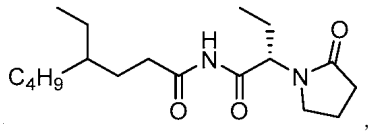
[0170] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0171] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0172] ,

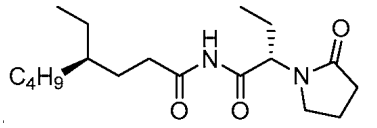
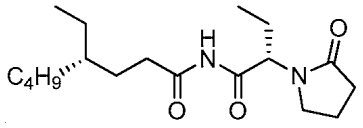
[0173] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0174] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0175] ,

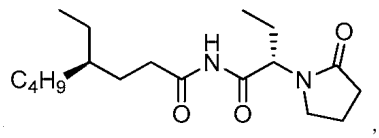
[0176] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0177] 본 출원의 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0178]  및 

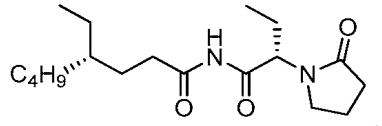
[0179] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0180] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0181] ,

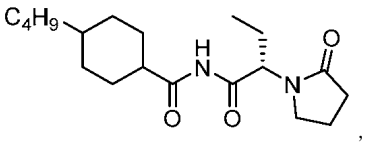
[0182] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물.

[0183] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0184] ,

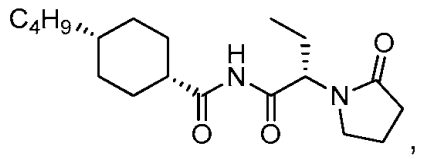
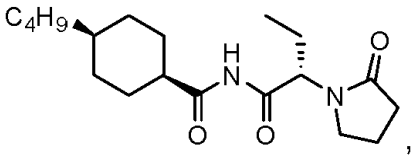
[0185] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

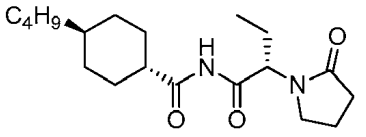
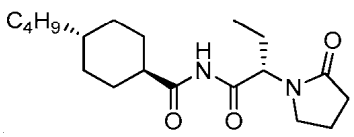
[0186] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0187] ,

[0188] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

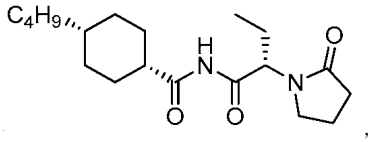
[0189] 본 출원의 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0190] , ,

[0191]  및 

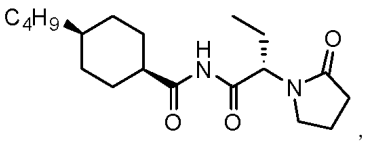
[0192] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0193] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0194] ,

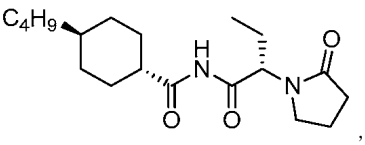
[0195] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0196] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0197] ,

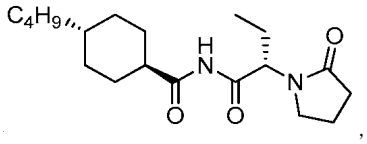
[0198] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0199] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0200] ,

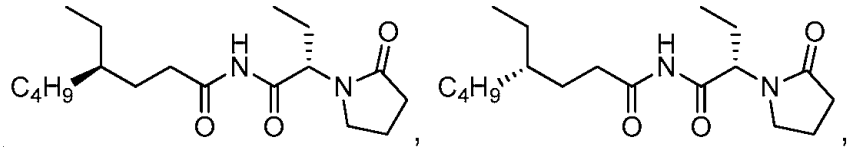
[0201] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

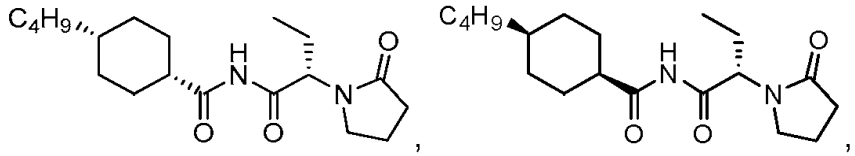
[0202] 추가의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

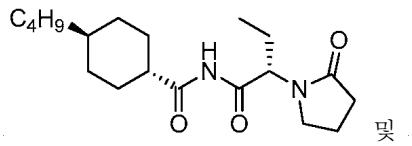
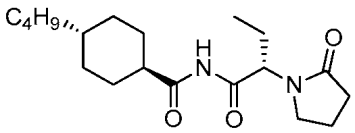
[0203] 

[0204] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물이다.

[0205] 본 출원의 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은:

[0206] 

[0207] 

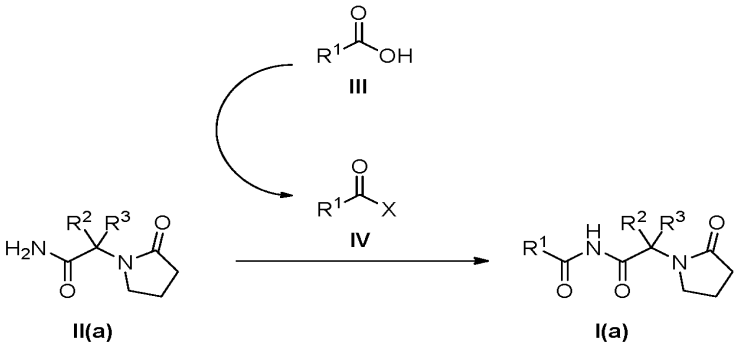
[0208]  및 

[0209] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구 약물에서 선택된다.

[0210] 본 출원의 화합물은, 예를 들어 일반적 합성 도식 1-2에 제시된 연쇄 반응에 의해, 당 업계에 확립된 것과 유사한 과정에 의해, 제조된다.

[0211] 본 출원의 일 실시형태에서, 화학식 I(a)의 화합물은 반응도식 1에서 나타낸 바와 같이, 화학식 I(a)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에서, 화학식 II(a)의 화합물을 적절한 보호 유도체 또는 화학식 IV의 화합물로 처리함으로써, 적절한 표준 알킬화 조건하에서, 제조되며, 여기서, $R^1$, $R^2$ 및 $R^3$은 본 출원의 화합물에 대해, 본 명세서에서 정의된 바와 같으며, X는, 예를 들어 클로로, 브로모 또는 요오드기와 같은 할로겐과 같은 이탈기이다.

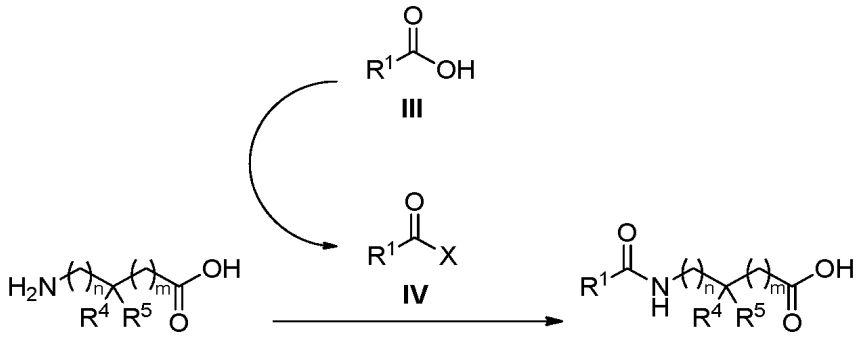
[0212] **반응도식 1**

[0213] 


[0214] 화학식 IV의 화합물에 의한 화학식 II(a)의 화합물의 알킬화를 유도하기 위한 조건에는, 이로 제한되는 것은 아니나, DMAP, NaH, $^t$BuOK, $^t$BuONa, 피리딘, 또는 디이소프로필 에틸아민과 같은 염기의 존재하에, THF, DMF, DMSO, 또는 디에틸 에테르와 같은 적절한 용매를 이용하여, 용매의 존재 또는 부재하에, 실온에서 반응시키거나 또는 가열시키는 것이 포함된다. 화학식 IV의 화합물을 상업적으로 입수할 수 없는 경우, 화학식 IV의 화합물의 생성을 위한 적절한 조건 하, 즉, 염화 티오닐 또는 염화 옥살릴과 같은 시약의 존재하에, $CH_2Cl_2$ 또는 DMSO와 같은 적절한 용매의 존재 하 또는 용매의 부재하에, 가열하거나 또는 가열하지 않으면서, 화학식 III의 해당 산으로부터 제조할 수 있다 (반응도식 1).

[0215] 유사하게, 본 출원의 또 다른 실시형태에서, 화학식 I(b)의 화합물 (여기서, n, m, $R^1$, $R^4$ 및 $R^5$는 본 출원의 화합물에 대해, 본 명세서에서 정의된 바와 같음)은 반응도식 2에 나타낸 바와 같이, 이로 제한되는 것은 아니나, NaH, $^t$BuOK, $^t$BuONa, 피리딘 또는 DMAP와 같은 적절한 염기의 존재하에, DMF, DMSO, THF 또는 디에틸 에테르와 같은 적절한 용매를 이용하는 것을 포함하는 조건하에, 예를 들어 화학식 II(b)의 화합물로부터 제조된다.

[0216] **반응도식 2**




[0217] **II(b)** **I(b)**

[0218] 본 출원의 일부 실시형태에서, 상기에서 개괄적으로 도식된 화학 반응은, 예를 들어, 부반응을 억제하기 위해, 화학식 I(b)의 화합물의 카르복실산 모이어티에 대한 적절한 보호기를 사용하여, 변형된다. 이는, 예를 들어 문헌 [*Greene's protective groups in organic synthesis*, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, John Wiley & Sons, 2012]에 개시된 바와 같은 통상의 보호기에 의해, 달성된다.

[0219] 본 출원의 화합물 및 그의 중간 생성물은 그의 반응 혼합물로부터 단리될 수 있으며, 예를 들어 용매 추출, 알루미나뿐만 아니라, 실리카겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피, 증류, 결정화, 재결정화 및/또는 키랄 분리를 포함한 통상의 실험 기술을 이용하여, 정제가능하다.

[0220] 본 출원의 화합물의 원하는 염의 생성은 표준 기술을 이용하여, 달성된다. 예를 들어, 염기 부가 염은, 적절한 용매 중에서, NaOH 또는 KOH와 같은 염기로 중성 화합물을 처리함으로써, 제조되며, 여과, 추출 및/또는 용매의 증발 또는 임의의 기타 적절한 방법에 의해, 상기 염을 단리한다.

[0221] 본 출원의 화합물의 광학적 이성질체의 제조는, 예를 들어, 라세미화를 초래하지 않는 반응 조건하에서, 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질의 반응에 의해, 수행되거나, 또는 대안적으로, 개별적 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체 (하나 이상의 키랄 중심을 가짐)는 분별 결정화, 키랄 염 생성 및/또는 키랄 HPLC 분리와 같은 표준 기술을 이용하여, 라세미 혼합물의 분리에 의해, 단리된다.

[0222] III. 조성물

[0223] 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 담체를 포함하는 조성물을 포함한다. 본 출원의 화합물은 생체 내 투여에 적합한 생물학적으로 상용성인 형태로, 대상체에 투여하기 위한 약제학적 조성물로 적절하게 제형화된다. 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 포함한다.

[0224] 본 출원의 화합물은, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 선택된 투여 경로에 따라, 다양한 형태로 대상체에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 경구 (설하 및 구강 포함) 또는 비경구 (정맥 내, 복강 내, 피하, 근육 내, 상피, 비강, 폐 내, 척추 강내, 직장 내, 국소, 패치, 펌프 및 경피 포함) 투여에 의해, 대상체에 투여되거나 또는 사용되며, 상기 화합물 (들)은 이에 따라 제형화된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물은 주입, 분무, 정제/당의정, 분말, 국소, 겔, 점적 (drop), 패치, 임플란트, 서방출 펌프 또는 기타 임의의 적절한 투여 방법에 의해 투여되며, 그의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0225] 일 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 비활성 희석제 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여되거나, 경질 또는 연질 셸 젤라틴 캡슐 내에 밀봉되거나, 정제로 압축되거나 또는 식용 식품과 함께 직접 혼입된다. 일 실시형태에서, 치료적 경구 투여의 경우, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 부형제와 함께 혼입되며, 섭취 가능한 정제, 구강 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼 등의 형태로 사용된다. 경

구 투여 형태에는 또한 변형 방출, 예를 들어 즉시 방출 및 정기 방출 제형물이 포함된다. 변형 방출 제형물의 예에는, 예를 들어, 코팅된 정제, 삼투성 전달 장치, 코팅된 캡슐, 마이크로 캡슐화된 마이크로 스피어, 응집된 입자, 예를 들어 분자체형 (molecular sieving type) 입자, 응집되거나 섬유질 뭉치에 보관된 미세 중공 침투성 섬유 다발 또는 쵸프드 중공 투과성 섬유 (chopped hollow permeable fiber)의 형태에서 사용되는 서방출 (SR), 연장 방출 (ER, XR, 또는 XL), 정시 방출 또는 정기 방출, 제어 방출 (CR), 또는 연속 방출 (CR 또는 Contin)이 포함된다. 정기 방출 조성물은, 예를 들어 리포솜 또는, 활성 화합물이 마이크로 캡슐화, 다중 코팅 등에 의한 것과 같이, 차별적으로 분해 가능한 코팅에 의해 보호되는 것으로 제형화될 수 있다. 리포솜 전달 시스템에는, 예를 들어 작은 단막 소포, 큰 단막 소포 및 다중 막 소포가 포함된다. 일 실시형태에서, 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 및/또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 생성된다.

[0226] 본 출원의 또 다른 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 동결 건조한 후, 얻어진 동결 건조물을, 예를 들어 주입용 제조 생성물을 위해, 사용한다.

[0227] 또 다른 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 비경구 투여된다. 본 출원의 하나 이상의 화합물 용액은, 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 함께 적절히 혼합되어, 물 중에 제조된다. 또 다른 예에서, 분산액은 글리세롤, 액상 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 알코올의 존재 또는 부재하의 혼합물 및 오일 중에 제조된다. 저장 및 사용의 일반 조건하에서, 이들 제조물은 미생물의 성장을 억제하는 보존제를 포함한다. 당업자는 적절한 제형물의 제조 방법을 알 것이다.

[0228] 주입용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 주입용 용액 또는 분산액의 즉석 제조물을 위한 멸균 수용액 또는 분산액 또는 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야 하며, 주입이 용이한 정도의 용액이어야 한다.

[0229] 비강 투여용 조성물은, 예를 들어 편의상 연무제, 점적, 겔 또는 분말로서 제형화된다. 연무제 제형물은 전형적으로 생리적으로 허용가능한 수성 또는 비수성 용매 중의 활성 물질의 용액 또는 미세 현탁액을 포함하며, 일반적으로, 예를 들어 분무 장치와 함께 사용하기 위한 카트리지 또는 리필 형태로서, 밀폐 용기 내에, 멸균 형태로, 단일 또는 다회 투여량으로 존재한다. 대안적으로, 밀폐 용기는 사용 후 처분을 위한 계량 밸브가 장착된 단일 투여 비강 흡입기 또는 연무제 분사기와 같은 단일 분배 장치이다. 투여 형태가 분무제 분사기를 포함하는 경우, 예를 들어, 플루오로클로로하이드로카본과 같은 유기 추진체 또는 압축 공기와 같은 압축 가스인 추진체가 포함될 것이다. 또 다른 실시형태에서, 분무제 투여 형태는 자동 펌프기의 형태를 취한다.

[0230] 구강 또는 설하 투여에 적합한 조성물은, 활성 성분이 당, 아카시아, 트래거칸트, 젤라틴 및/또는 글리세린과 같은 담체와 함께 제형화된 정제 (tablet), 로젠즈 (lozenge) 및 파스티유 (pastille)를 포함한다. 직장 내 투여를 위한 조성물은, 예를 들어 편의상, 코코아 버터와 같은 통상의 좌약 베이스를 포함하는 좌약 형태이다.

[0231] 또 다른 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 표적 약제 담체로서 가용성 중합체와 커플링된다. 이러한 중합체에는, 예를 들어, 팔미토일 잔기에 의해 치환된 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시-에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신이 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은, 약제, 예를 들어, 폴리젖산, 폴리글리콜산, 폴리젖산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리에프실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교 또는 양친성 블록 공중합체의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 종류와 커플링된다.

[0232] <u>IV. 치료 방법 및 용도</u>

[0233] 본 출원의 화합물은 신규의 것이며, 따라서, 본 출원은, 단독으로 또는 다른 약제학적 활성 성분과 조합되는지와 상관없이, 치료 방법, 진단 검사 및 연구 도구로서의 용도를 포함한 본 출원의 화합물의 모든 용도를 포함한다.

[0234] 본 출원의 화합물은, 정신운동성 발작을 유도하기 위해, 전기 자극을 가한 CD-1 마우스에서, 발작 발생률을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 본 출원의 화합물은, EEG 또는 기타 표준 측정 방법에 의해 측정된 바와 같은 것으로서, 뇌의 신체적 증상 및/또는 전기적 활동에 의해 나타나는 발작 활동 억제와 함께 (부가적 또는 상승적)이거나 또는 단독으로 작용하는 공지의 비정형 항경련 모이어티를 포함한다. 하나의 구조로, 중간 사슬 유리 지방산을 포함한 관련 종류 및 케톤의 대사 생성을 초래하는 모이어티와, 관련된 항경련 모이어티, 즉, 케톤에 의해 가능한 것의 조합은 고유한 일련의 이중 작용 항경련제의 개발을 위한 메커니즘을 제공한다. 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 그 내부의 각각의 항경련 요소의 전구 약물 및 담체로서 작용한다.

[0235] 따라서, 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 의약품으로서 유용하다. 따라서, 본 출원은 의약품으로서 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 추가의 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 인간 및 동물과 같은 대상체에서, 하나 이상의 간질, 비 간질 발작, 인지 기능 장애, 인지 능력, 불안 및 만성 통증과 같은 CNS 질환, 장애 또는 병증의 치료에 유용하다.

[0236] 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물을 간질의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 대상체의 간질을 치료하기 위한 용도; 대상체의 간질을 치료하기 위한 의약품의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 간질을 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0237] 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 항 간질약 및 케톤 생성 (즉, 고지방, 저 탄수화물) 식이 요법과 같은 기타 간질 치료법에 의한 보조 요법으로서 유용하다. 따라서, 본 출원은 보조 간질 치료법과 병용하여, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 간질의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 보조 간질 치료법과 병용되는 본 출원의 하나 이상의 화합물의 대상체의 간질을 치료하기 위한 용도; 대상체의 간질을 치료하기 위한 의약품의 제조에서, 보조 간질 치료법과 병용되는 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 간질을 치료하는데 사용하기 위한 보조 간질 치료법과 병용되는 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일 실시형태에서, 보조 간질 치료법은 케톤 생성 식이 요법이다. 또 다른 실시형태에서, 보조 간질 치료법은 항 간질약이다.

[0238] 일 실시형태에서, 항 간질약과 병용되는 본 출원의 화합물의 투여 또는 사용은 간질 치료에 효과적인 항 간질약의 투여를 감소시킨다. 또 다른 실시형태에서, 케톤 생성 식이 요법과 병용되는 본 출원의 화합물의 투여 또는 사용은, 간질 치료에 효과적인 지방:탄수화물 비를 감소시키며, 상기 요법은 케톤 생성 식이 요법을 대상체가 더욱 용인 가능한 것이 되도록 한다.

[0239] 일 실시형태에서, 간질은 증상성 간질이다. 또 다른 실시형태에서, 간질은 특발성 간질이다. 추가의 실시형태에서, 간질은 원인 불명 간질이다. 또 다른 실시형태에서, 간질은 치료 저항성 간질; 즉, 이로 제한되는 것은 아니나, 공지된 항간질 약물 및 케톤 생성 (즉, 고지방, 저 탄수화물) 식이 요법의 모든 변형물을 포함한 공지된 간질 치료 방법에 반응하지 않거나, 부분적으로 반응하거나, 불완전하게 반응하거나 또는 약하게 반응하는 간질이다.

[0240] 추가의 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 대상체에서, 모든 유형의 발작 치료 및, EEG 또는 기타 표준 측정 방법에 의해 측정된 바와 같은 것으로서, 뇌의 신체적 증상 및/또는 전기적 활동에 의해 나타나는 발작 활동 억제에 유용하며, 발작은 간질 또는 또 다른 발작 장애의 진단에 이르는 병인이 알려지거나 또는 원인불명의 복합 원인, 예를 들어 외상성 손상 (예를 들어, 사고, 수술, 전쟁으로 인한 것이거나 또는 고의로 유발된 것 및 외상이 최근의 것이거나 또는 예전 원인의 것일 수 있으며, 발작 및 간질 또는 또 다른 발작 장애의 진단에 이를 수 있는 것), 약물 유도, 예를 들어, 알레르기 반응, 약물 반응 또는 과용을 포함한 중독으로 인한 것, 병인이 원인불명인 자발적 또는 특발성인 것, 발생 문제 또는 알려진 유전적 소인으로 인한 것 또는 박테리아 또는 바이러스성 질병, 예를 들어 수막염의 결과인 발작이다.

[0241] 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물을 발작의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 대상체의 발작 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 대상체의 발작 치료를 위한 의약품의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 발작 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 본 출원의 일 실시형태에서, 발작은 간질 또는 또 다른 발작 장애의 진단에 이르는 것으로서, 병인이 알려지거나 또는 원인불명인 임의의 발작이다. 또 다른 실시형태에서, 발작은 외상성 손상 (예를 들어, 사고, 수술, 전쟁으로 인한 것이거나 또는 고의로 유발된 것), 약물 (예를 들어, 알레르기 반응, 약물 반응 또는 과용을 포함한 중독), 발생 문제 또는 알려진 유전적 소인, 박테리아 또는 바이러스성 감염 (예를 들어, 수막염)에 의해 유도되거나, 또는 자발적이거나 특발성이다.

[0242] 일 실시형태에서, 항경련 활성을 유도하는 동일한 메카니즘이 또한 유리한 인지 효과를 생성시킨다. 따라서, 케톤의 대사 생성을 유도하는 모이어티에 결합된 항경련제와 조합한 화합물은 또한 인간 및 동물과 같은 대상체에서 인지 기능 및/또는 보통의 인지 감퇴 개선에 유용하다. 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 대상체에서, 병인이 알려지거나 또는 원인불명인 복합 원인의 인지 기능 장애, 예를 들어 외상성 손상, 약물 반응, 유전적 소인, 박테리아, 바이러스 또는 유전적 원인의 질병 또는 파킨슨병, 알츠하이머병 및 기타 치매 및, 인간 및 동물과 같은 대상체에서 정의된 바와 같은 신경학적 결함과 같은 장애의 결과로 인한 인지 감퇴의 치료에서 사용

된다.

[0243] 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물을 인지 기능 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 대상체의 인지 기능 장애의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 대상체의 인지 기능 장애의 치료를 위한 의약품의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 인지 기능 장애의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0244] 본 출원의 일 실시형태에서, 인지 기능 장애는 병인이 알려지거나 또는 원인불명의 임의의 인지 기능 장애이다. 또 다른 실시형태에서, 인지 기능 장애는 노화 또는 외상성 손상, 약물 반응, 유전적 소인, 박테리아, 바이러스 또는 유전적 원인의 질병 또는 파킨슨병, 알츠하이머병 및 기타 치매 및 신경학적 결함과 같은 장애의 결과로 인한 인지 감퇴이다.

[0245] 본 출원은 또한, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 인지 능력 향상 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 대상체의 인지 능력 향상을 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 대상체의 인지 능력 향상을 위한 의약품의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 인지 능력을 향상시키는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 인지 기능 장애를 가지지 않으며; 즉, 본 출원의 화합물이 인지 기능 장애가 없는 대상체에서, 인지 능력을 증대시키기 위해, 투여된다.

[0246] 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 불안의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 대상체의 불안 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 대상체의 불안 치료를 위한 의약품의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 불안 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일 실시형태에서, 불안은 인지 감퇴와 관련된다. 또 다른 실시형태에서, 불안은 인지 감퇴와 관련되지 않는다.

[0247] 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 만성 통증 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 이의 치료 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 대상체의 만성 통증 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 대상체의 만성 통증 치료를 위한 약제의 제조에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도; 및 대상체의 만성 통증 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함한다.

[0248] 일 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 인간, 반려 동물 또는 가축이다. 추가의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 일 실시형태에서, 대상체는 반려 동물이다. 또 다른 실시형태에서, 반려 동물은 개, 고양이, 설치류 또는 토끼이다. 추가의 실시형태에서, 대상체는 가축이다. 일 실시형태에서, 가축은 소, 양, 돼지, 염소 또는 말이다.

[0249] 본 출원의 하나 이상의 화합물은 단독으로 사용되거나 또는, 전술된 바와 같이, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 치료에 유용한 기타 공지의 제제와 병용된다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증은 인지 기능 장애이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 인지 기능 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 공지의 기타 제제와 병용된다. 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 치료에 유용한 공지의 기타 제제와 병용하여 사용되는 경우, 일 실시형태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 이들 제제와 동시에 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 두 물질의 "동시 투여"란 동시에 각각 생물학적으로 활성이 되도록 각각의 두 물질을 제공하는 것을 의미한다. 투여의 정확한 상세 사항은 서로의 존재하에, 두 물질의 약동학에 의존적일 것이며, 예를 들어, 약동학이 적절한 경우, 서로에 대해, 수 시간 내에, 또는 동시에 두 물질을 투여하는 것 또는 다른 것의 투여 후, 24시간 내에, 다른 하나의 물질을 투여하는 것이 포함된다. 적절한 투여 섭생 설계는 당업자가 잘 알 것이다. 특정 실시형태에서, 두 물질은 대체로 동시에, 즉 서로에 대해, 수 분 내이거나, 또는 두 물질 모두를 포함하는 단일 조성물로 투여될 것이다. 본 출원의 추가적 실시형태에서, 제제의 조합은 시점이 다른 방식으로, 대상체에 투여된다.

[0250] 본 출원의 화합물의 투여량은 상기 화합물의 약동학적 특성, 투여 방식, 수용체의 연령, 건강 및 체중, 본 출원의 질환, 장애 또는 병증의 증상의 성질 및 정도, 치료 빈도 및 병행 치료의 유형, 존재한다면, 치료되는 대상체에서, 상기 화합물의 제거율과 같은 다양한 인자에 따라 다를 수 있다. 당업자는 상기 인자에 기초하여, 적당한 투여량을 결정할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 초기에, 임상 반응에 따라, 필요한 대로, 임의로 조정된 적절한 투여량으로 투여된다. 대표 예로서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 경구 투여량은 성인 또는 동물의 경우, 약 1mg/일 내지 약 1000mg/일의 범위일 것이다. 본 출원의 일 실시형태에서, 약제학적 조성

물은 경구 투여용으로 제형화되며, 상기 화합물은, 예를 들어 정제당 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100.0, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000mg의 활성 성분을 포함하는 정제 형태이다. 일 실시형태에서, 본 출원의 화합물은 1일 단일 투여로 투여하거나 또는, 총 1일 투여를 2, 3 또는 4회의 1일 투여로 분할할 수 있다.

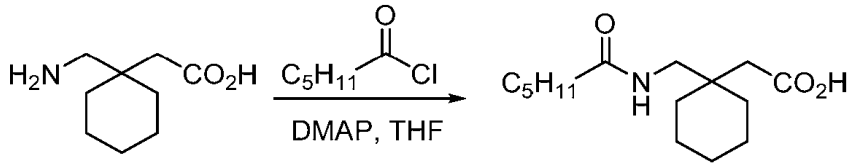
[0251] 하나 이상의 임의의 공지된 분석법을 사용하여, 예를 들어 간질의 치료를 위한 본 출원의 화합물의 활성에 대해, 평가를 실행할 수 있다. 이러한 분석법의 예에는, 이로 제한되는 것은 아니나, 최대 전기 충격 발작 (MES) 시험, 펜틸렌테트라졸 (PTZ) 시험, 편도체 점착 분석, 마우스 각막 점착 분석, 유전자 결손 간질 (GAERS) 랫트분석 및/또는 6-Hz 정신운동성 발작 모델이 포함된다. 이들 분석법 및 개선된 항 간질약을 확인하기 위한 기타 전략은, 예를 들어 문헌 [Loscher, W. *et al.* Nature Reviews, 12: 757-776 (2013)]에 개시된 바와 같거나 또는 MES, PTZ, 6-Hz 정신운동성 발작 및 마우스 각막 점착 시험에 대해 실시예에 개시된 바와 같이, 수행한다.

[0252] 하기의 비제한적인 실시예는 본 출원을 예시한다:

[0253] **실시예**

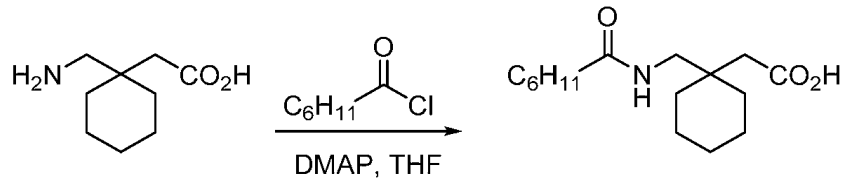
[0254] **실시예 1: 화합물의 합성 및 특징화**

[0255] **(a) 2-(1-(헥산아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 1)의 합성**

[0256] 

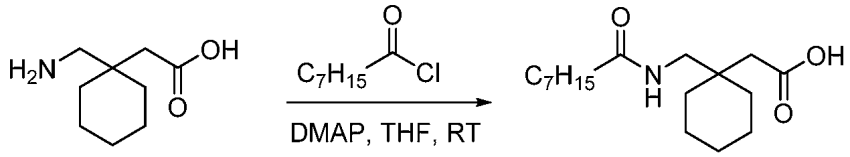

[0257] 무수 THF (40mL) 중의 2-(1-(아미노메틸) 시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP; 1.43g, 11.7mmol)의 현탁액을 5분 동안 실온에서 염화 헥산오일 (1.34mL, 9.7mmol)로 적가하며 처리한 후, 밤새 (18 시간) 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 미정제물을 $H_2O$ (200mL) 중에 취한 다음, 6N HCl로 pH ~1로 산성화시켰다. 상기 미정제 생성물을 EtOAc (2 x 150mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수 (50mL)로 세척한 후, 건조 ($Na_2SO_4$)시키고, 감압하에 농축시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 상기 미정제물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산, 1:1)로 정제하여, 백색 내지 회백색 고체로서, 표제 화합물 **1** (1.4g, 54%)을 얻었다. $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.32 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.64-1.62 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 7H), 1.32-1.25 (m, 7H), 0.88-0.85 (m, 3H). ESI-MS (m/z, %): 268 (M-H, 100), 207 (50).

[0258] **(b) 2-(1-(헵탄아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 2)의 합성**

[0259] 

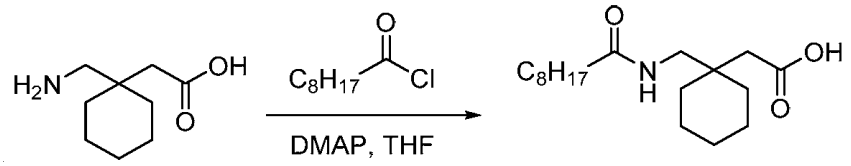

[0260] 표제 화합물 **2**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol), DMAP (1.43g, 11.7mmol) 및 염화 헵탄오일 (1.51mL, 9.7mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (1.4g, 51%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.45 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 7H), 1.31-1.26 (m, 9H), 0.855 (t, *J* = 6.6Hz, 3 H). ESI-MS (m/z, %): 282 (M-H, 100).

[0261] (c) 2-(1-(옥탄아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 3)의 합성

[0262] 

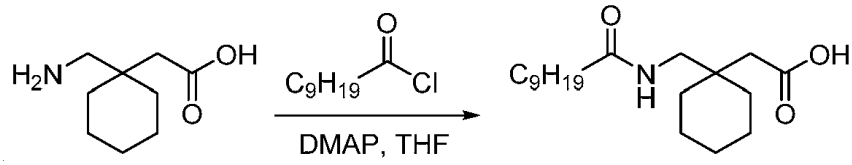

[0263] 표제 화합물 **3**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (4.27g, 24.9mmol), DMAP (3.05g, 24.9mmol) 및 염화 옥탄일 (3.58mL, 20.8mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (2.2g, 30%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.25 (s, 1H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 4H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 7H), 1.34-1.24 (m, 11H), 0.87-0.85 (m, 3H). ESI-MS (m/z, %): 296 (M-H, 100).

[0264] (d) 2-(1-(노난아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 4)의 합성

[0265] 

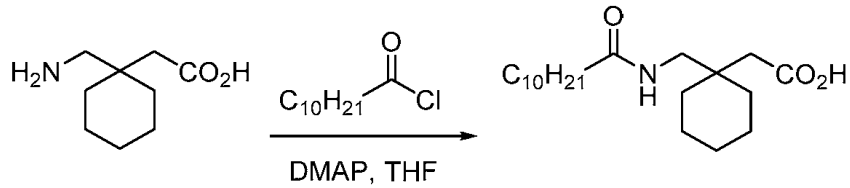

[0266] 표제 화합물 **4**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol), DMAP (1.71g, 14.0mmol) 및 염화 노난오일 (2.63mL, 14.0mmol)로부터 제조하였다. 백색 고체 (2.1g, 58%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (s, 1H), 3.25 (d, $J$ = 7.2Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 13H), 0.85 (t, $J$ = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 310 (M-H, 100).

[0267] (e) 2-(1-(데칸아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 5)의 합성

[0268] 

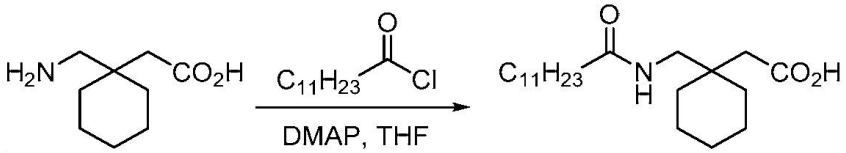

[0269] 표제 화합물 **5**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol), DMAP (1.71g, 14.0mmol) 및 염화 데칸오일 (2.89mL, 14.0mmol)로부터 제조하였다. 백색 고체 (1.7g, 45%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.33 (s, 1H), 3.25 (d, $J$ = 6.6Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 15H), 0.85 (t, $J$ = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 324 (M-H, 100).

[0270] (f) 2-(1-(운데칸아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 6)의 합성

[0271] 


[0272] 표제 화합물 **6**을 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸) 시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol), DMAP (1.43g, 11.7mmol) 및 염화 운데칸오일 (2.14mL, 9.7mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (1.5g, 45%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 (s, 1H), 3.25 (d, $J$ = 7.2Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 7H), 1.29-1.23 (m, 17H) 0.85 (t, $J$ = 6.6Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 338 (M-H, 100).

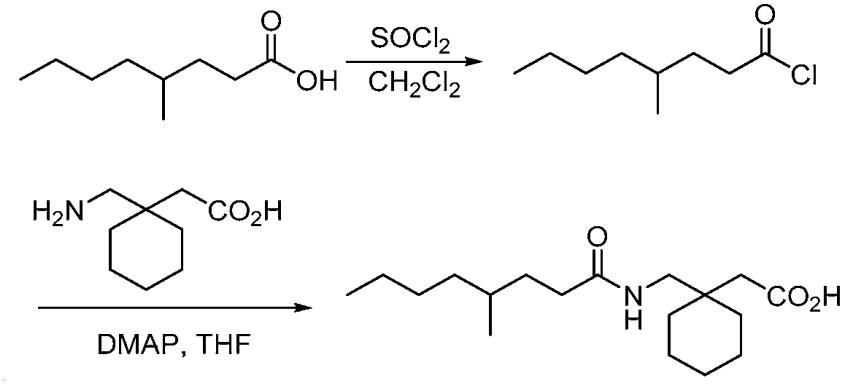
[0273] **(g) 2-(1-(도데칸아미도메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 7)의 합성**




[0274]

[0275] 표제 화합물 **7**을 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (2.0g, 11.7mmol), DMAP (1.43g, 11.7mmol) 및 염화 도데칸오일(2.31mL, 9.7mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (1.8g, 53%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 3.25 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 2.26-2.24 (m, 4H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 19H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 352 (M-H, 100).

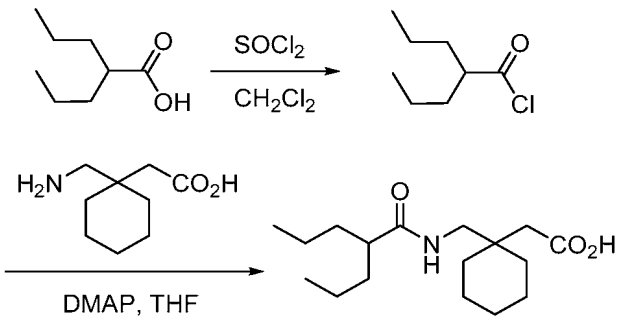
[0276] **(h) 2-(1-((4-메틸옥탄아미도)메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 8)의 합성**




[0277]

[0278] $CH_2Cl_2$ (15mL) 중의 4-메틸 옥탄산 (1.5g, 9.47mmol) 용액을 5분 동안 실온에서 $SOCl_2$ (2.07mL, 28.4mmol)로 적가하며 처리하였다. 그 후, 반응을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응을 실온으로 냉각시킨 후, 용매 및 과량의 $SOCl_2$를 감압하에 제거하여, 연황색 오일로서, 미정제 4-메틸 염화 옥탄오일을 얻었다. 표제 화합물 **8**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (2.6g, 15.1mmol), DMAP (1.8g, 15.1mmol) 및 상기 미정제 4-메틸 염화 옥탄오일로부터 제조하였다. 무색 오일 (1.4g, 35%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (brs, 1H), 3.25 (d, *J* = 6.6Hz, 2H), 2.29-2.23 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 8H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 6H). ESI-MS (m/z, %): 310 (M-H, 100).

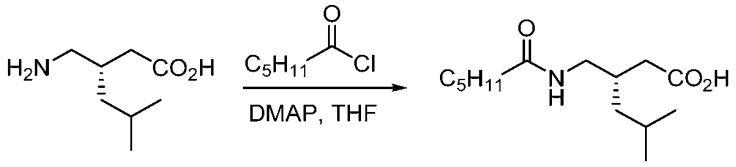
[0279] **(i) 2-(1-((2-프로필펜탄아미도)메틸)시클로헥실)아세트산 (화합물 9)의 합성**




[0280]

[0281] 표제 화합물 **9**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-프로필펜탄산 (5g, 34.7mmol; 화합물 **8**의 제조에서 사용된 4-메틸 염화 옥탄오일에 대해 기술된 바와 같이 제조), 2-(1-(아미노메틸)시클로헥실)아세트산 (7.1g, 41.6mmol) 및 DMAP (5.08g, 41.6mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (3g, 29%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) 6.35 (s, 1H), 3.26 (d, *J* = 6Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.62-1.23 (m, 18H), 0.91-0.89 (m, 6H). ESI-MS (m/z, %): 296 (M-H, 100).

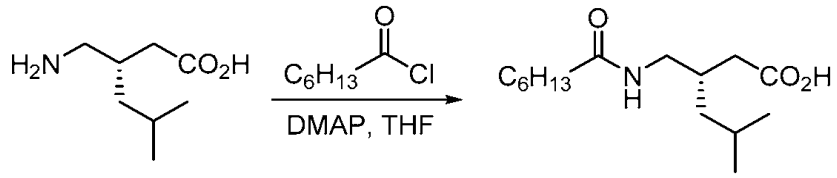
[0282] **(j) (S)-3-(헥산아미도메틸)-5-메틸헥산산 (화합물 10)의 합성**




[0283]

[0284] 표제 화합물 **10**을 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.50g, 12.6mmol) 및 염화 헥산오일 (1.40mL, 10.5mmol)로부터 제조하였다. 무색 오일 (1.0g, 40%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.08 (s, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 4.2, 15Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.8, 15Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 4H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 256 (M-H, 100).

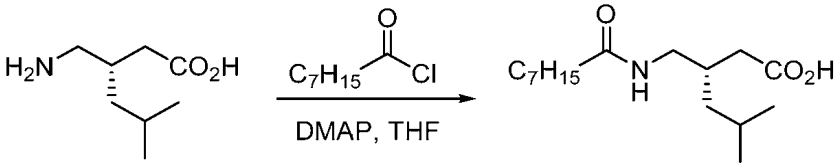
[0285] **(k) (S)-3-(헵탄아미도메틸)-5-메틸헥산산 (화합물 11)의 합성**




[0286]

[0287] 표제 화합물 **11**을 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.50g, 12.6mmol) 및 염화 헵탄오일 (1.60mL, 10.5mmol)로부터 제조하였다. 무색 오일 (0.9g, 32%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.07 (s, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 4.8, 15Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 8.4, 15Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.10-0.04 (m, 1H), 1.70-1.59(m, 3H), 1.30-1.23 (m, 6H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 270 (M-H, 100).

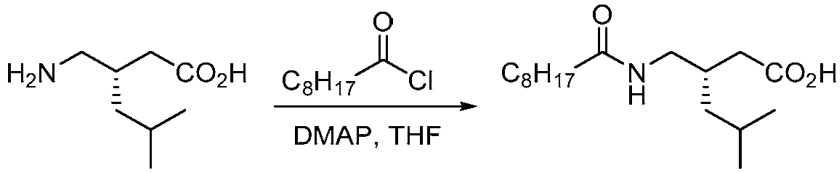
[0288] **(l) (S)-5-메틸-3-(옥탄아미도메틸)헥산산 (화합물 12)의 합성**




[0289]

[0290] 표제 화합물 **12**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.65g, 16.6mmol), DMAP (2.03g, 16.6mmol) 및 염화 옥탄오일 (2.39mL, 13.9mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (0.9g, 22%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 5.95 (brs, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 4.2, 14.4Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 10H), 0.92-0.87 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 284 (M-H, 100).

[0291] **(m) (S)-5-메틸-3-(노난아미도메틸)헥산산 (화합물 13)의 합성**

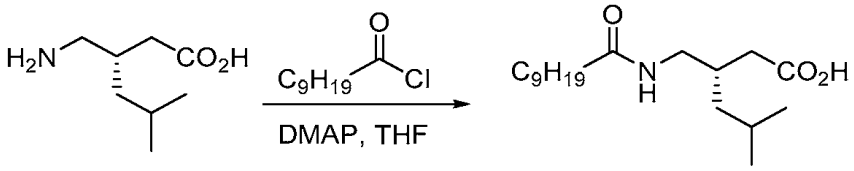



[0292]

[0293] 표제 화합물 **13**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.84g, 15.1mmol) 및 염화 노난오일 (2.83mL, 15.1mmol)로부터 제조하였다. 회백색 고체 (1.6g, 42%). $^1$H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5.95 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 4.8, 15Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.8, 15Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 3H),

1.28-1.12 (m, 12H), 0.89-81 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 298 (M-H, 100).

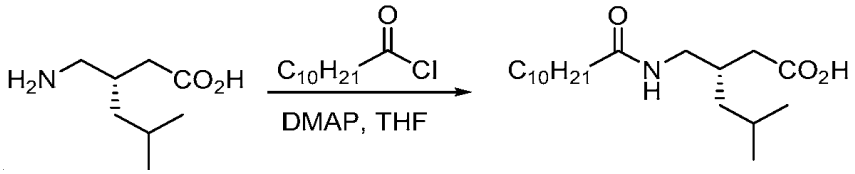
[0294] **(n) (S)-3-(데칸아미도메틸)-5-메틸헥산산 (화합물 14)의 합성**




[0295]

[0296] 표제 화합물 **14**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.84g, 15.1mmol) 및 염화 데칸오일 (13.10mL, 15.1mmol)로부터 제조하였다. 회백색 고체 (2.0g, 50%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 5.96 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 4.8, 15Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.8, 15Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 14H), 0.90-0.81 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 312 (M-H, 100).

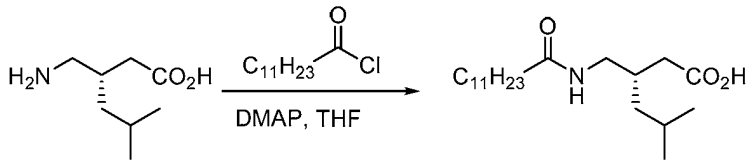
[0297] **(o) (S)-5-메틸-3-(운데칸아미도메틸)헥산산 (화합물 15)의 합성**




[0298]

[0299] 표제 화합물 **15**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.5g, 12.6mmol) 및 염화 운데칸오일 (2.3mL, 10.5mmol)로부터 제조하였다. 무색 오일 (1.2g, 35%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (s, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 4.2, 14.4Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.8, 14.4Hz, 1H), 2.19 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 14H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 326 (M-H, 100).

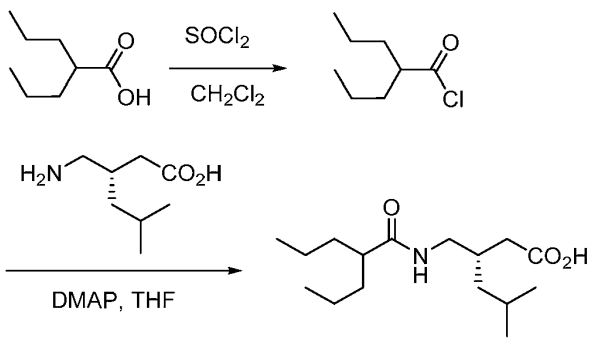
[0300] **(p) (S)-3-(도데칸아미도메틸)-5-메틸헥산산 (화합물 16)의 합성**




[0301]

[0302] 표제 화합물 **16**를 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.0g, 12.6mmol), DMAP (1.50g, 12.6mmol) 및 염화 도데칸오일 (2.50mL, 10.5mmol)로부터 제조하였다. 백색 고체 (0.7g, 19%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (s, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 10.2, 15Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 7.8, 15Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.27-1.23 (m, 16H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 9H). ESI-MS (m/z, %): 340 (M-H, 100).

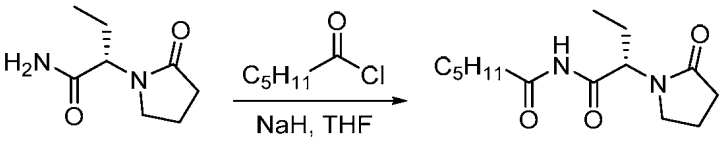
[0303] **(q) (S)-5-메틸-3-((2-프로필펜탄아미도)메틸)헥산산 (화합물 17)의 합성**




[0304]

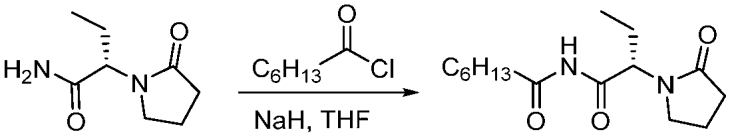
[0305] 표제 화합물 **17**을 화합물 **1**에 대해 기술된 바와 같이, 2-프로필펜탄산 (2g, 13.8mmol; 화합물 **8**의 제조에서 사용된 4-메틸 염화 옥탄오일에 대해 기술된 바와 같이 제조), (S)-3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산 (2.6g, 16.6mmol) 및 DMAP (2.0g, 16.6mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (1.1g, 28%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) 6.07 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.21-1.18 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 7.2, 15Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 8.4, 15Hz, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H), 1.31-1.23 (m, 4H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.89-0.85 (m, 12H). ESI-MS (m/z, %): 284 (M-H, 100).

[0306] **(r) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)헥산아미드 (화합물 18)의 합성**

[0307] 

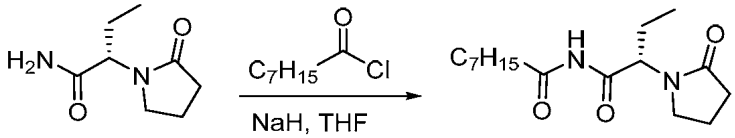

[0308] THF (30mL) 중의 (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol)의 현탁액을 0℃에서 NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%)로 적가하며 처리하였다. 반응을 실온으로 승온시킨 한 후, 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응을 5분 동안 0℃에서 THF (10mL) 중의 염화 헥산오일 (1.94mL, 14.1mmol)로 적가하며 처리하였다. 반응을 실온으로 승온시킨 후, 밤새 (16h) 교반하였다. 반응을 $H_2O$ (200mL)로 퀀칭한 후, 생성물을 EtOAc (2 x 150mL)로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수 (3 x 50mL)로 세척한 후, 건조 ($Na_2SO_4$)시키고, 감압하에, 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 그 후, 상기 미정제물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산, 1:1)에 의해 정제하여, 연황색 오일로서, 표제 화합물 **18** (0.65g, 21%)을 얻었다. $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 3, 9Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.30-1.28 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 6H). ESI-MS (m/z, %): 269 ($MH^+$, 100).

[0309] **(s) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)헵탄아미드 (화합물 19)의 합성**

[0310] 

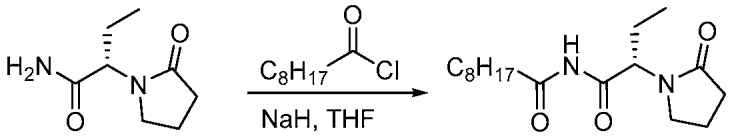

[0311] 표제 화합물 **19**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, THF (30mL) 중의 (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 헵탄오일 (2.18mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (1.7g, 51%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 2.4, 6.6Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 6H), 0.92-0.85 (m, 6H). ESI-MS (m/z, %): 283 ($MH^+$, 100).

[0312] **(t) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)옥탄아미드 (화합물 20)의 합성**

[0313] 

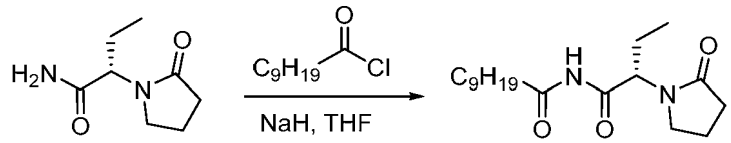

[0314] 표제 화합물 **20**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 옥탄오일 (2.43mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (0.375g, 37%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 8H), 0.90 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 297 ($MH^+$, 100)

[0315] **(u) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)노난아미드(화합물 21)의 합성**

[0316] 

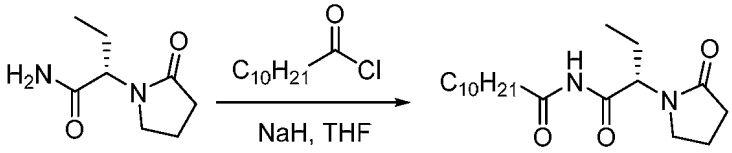

[0317] 표제 화합물 **21**을 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 노난오일 (2.65mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (2.163g, 60%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 10H), 0.90 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 311 ($MH^+$, 100).

[0318] **(v) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)데칸아미드 (화합물 22)의 합성**

[0319] 

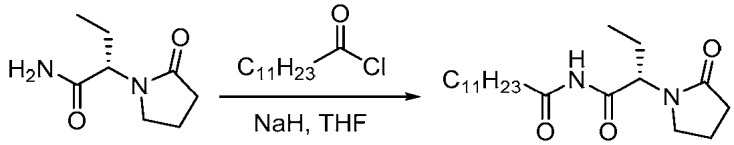

[0320] 표제 화합물 **22**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 노난오일 (2.9mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (1.98g, 52%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 12H), 0.91 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). ESI-MS (m/z, %): 325 ($MH^+$, 100).

[0321] **(w) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)운데칸아미드(화합물 23)의 합성**

[0322] 


[0323] 표제 화합물 **23**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 운데칸오일 (3.35mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (1.6g, 39%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 4.52 (dd, *J* = 3, 9Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 1.2, 7.8Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 14H), 0.92-0.89 (m, 3H), 0.88-0.85 (m, 3H). ESI-MS (m/z, %): 338 ($MH^+$, 100).

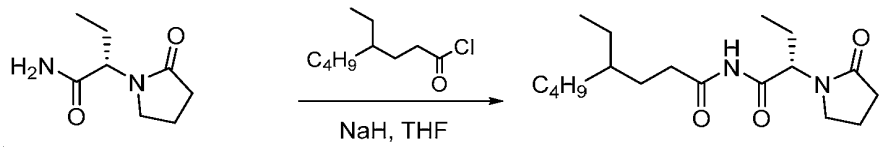
[0324] **(x) (S)-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)도데칸아미드 (화합물 24)의 합성**

[0325] 


[0326] 표제 화합물 **24**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이,(S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (2g, 11.7mmol), NaH (미네랄오일 중 1.41g, 35.2mmol, 60%) 및 염화 도데칸오일 (3.10mL, 14.1mmol)로부터 제조하였다. 백색 내지 회백색 고체 (1.6g, 40%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 2.4, 9Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, *J* = 7.8Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H). ESI-

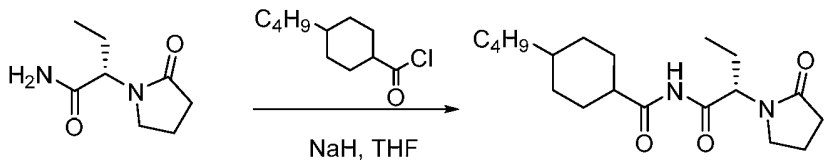
MS (m/z, %): 353 ($MH^+$, 100).

[0327] **(y) 4-에틸-N-((S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)옥탄아미드(화합물 25)의 합성**

[0328] 


[0329] 표제 화합물 **25**를 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이,(S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (3.56g, 20.89mmol), NaH (미네랄오일 중 1.95g, 51.08mmol, 60%) 및 4-에틸염화 옥탄오일 (화합물 **8**에 대해 기술된 바와 같이, 4-에틸옥탄산 (4.4mL, 23.21mmol) 및 염화 티오닐 (5.0mL, 69.65mmol)로부터 제조)로부터 제조하였다. 연황색 오일 (4.9g, 72%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 2.4, 6.6Hz, 1H), 3.38 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 9H), 0.90 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.86 (t, J = 4.2Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.2Hz, 3H); ESI-MS (m/z, %): 325 ($MH^+$, 100).

[0330] **(z) (S)-4-부틸-N-(2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄오일)시클로헥산-1-카르복사미드(화합물 26)의 합성**

[0331] 


[0332] 표제 화합물 **26**을 화합물 **18**에 대해 기술된 바와 같이, (S)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)부탄아미드 (3.13g, 18.38mmol), NaH (미네랄오일 중 1.85g, 48.46mmol, 60%) 및 4-부틸시클로헥산-1-염화 카보닐 (화합물 **8**에 대해 기술된 바와 같이, 4-부틸시클로헥산-1-카르복실산 (3.5g, 18.99mmol) 및 염화 티오닐 (4.1mL, 56.69mmol)로부터 제조)로부터 제조하였다. 백색 고체 (3.95g, 64%). $^1$H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 6.0, 9.0Hz, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 8H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 7H), 0.92-0.75 (m, 8H); ESI-MS (m/z, %): 337 ($MH^+$, 100).

[0333] **실시예 2: 치료 저항성 간질을 예측하는 6-Hz 정신운동성 발작 모델의 효율**

[0334] I. 재료 및 방법

[0335] 실험적으로 나이브(naive)한 수컷 CD-1 마우스를 이들 실험에서 사용하였다. 약물 또는 비히클 전처리 후, 소정의 시점에, 식염수를 적신 각막 전극 (ECT 유닛 57800; Ugo Basile)을 통해, 모든 마우스에 전기 자극 (6Hz, 0.2ms 펄스 폭, 소요 시간 3초, 32mA)을 가하였다. 예비 실험은 이러한 자극 파라미터가, >95%의 대조군 동물에서, 하기 행동 중 적어도 하나의 발현으로서 정의되는 정신운동성 발작을 유도한다는 것을 확증하였다: 기절/부동성, 앞다리 간대성 경련, 스트라우브 꼬리 (straub tail), 외측두 운동 (lateral head movement). 자극 전달 20초 내에 상기의 모든 행동이 전혀 나타나지 않는 경우, 보호로서 정의하였다. 곡선 일치 프로그램에 의해, 50%의 대조군 (즉, $ED_{50}$)이 정신운동성 발작에 대해 보호되는데 필요한 화합물의 유효량을 측정하였다.

[0336] II. 결과 및 논의

[0337] 도 1에서 알 수 있듯이, 화합물 **4** 전처리 (150-600mg/kg IP; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 600mg/kg의 화합물 **4**가 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다. 600mg/kg의 화합물 **4**가 경구 처리된 후, 마우스는 보호되지 않았다.

[0338] 도 2에서 알 수 있듯이, 화합물 **14** 전처리 (75-600mg/kg IP 및 경구 경로; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 300-600mg/kg의 화합물 **14**가 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다.

[0339] 도 3에서 알 수 있듯이, 화합물 **21** 전처리 (75-600㎎/㎏ IP 및 경구 경로; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 300-600㎎/㎏의 화합물 **21**가 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다.

[0340] 도 4에서 알 수 있듯이, 화합물 **22** 전처리 (75-600㎎/㎏ IP 및 경구 경로; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 600㎎/㎏의 화합물 **22**가 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다.

[0341] 도 5에서 알 수 있듯이, 화합물 **25** 전처리 (37.5-600㎎/㎏ IP 및 경구 경로; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 300 및 600㎎/㎏의 화합물 **25**가 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다.

[0342] 도 6에서 알 수 있듯이, 화합물 **26** 전처리 (37.5-600㎎/㎏ IP 및 경구 경로; 1 시간 전처리)에 의해, 발작 발생률의 투여-관련 감소가 유발되었으며, 300 및 600㎎/㎏의 화합물 **26**이 IP 처리된 모든 마우스가 보호되었다. 비교로서, 비히클 (Veh)로 처리된 마우스에서, 모든 마우스는 6-Hz 자극 후, 발작을 나타내었다.

[0343] **실시예 3: 마우스 발작 시험에서, 화합물 20, 25 및 26의 효과**

[0344] I. 방법

[0345] 모든 연구에서, 수컷 마우스 (체중 20-40g)를 사용하였다. 하기의 4가지 발작 시험 중 하나에서, 마우스를 사용하였다: 최대 전기 충격 발작 (MES) 시험, 펜틸렌테트라졸 피하 주입 (scPTZ) 시험, 6Hz 자극 (6Hz) 유도 발작 및 각막 점착 발작. 공지된 모든 항 간질약 (AED)이 단일 시험으로는 검출되지 않으나, 이들 시험 중 적어도 하나에서, 현재 공지된 모든 AED가 활성 (즉, 발작 억제)인 것으로 검출되므로, 이들 시험을 선택하였다. 시험 약물 또는 비히클 대조군으로 처리한 후, 소정의 시간이 지난 후, 대상체를 4가지 발작 시험 중 하나로 시험하였다. 경구, 피하 또는 복강 내 경로에 의해, 시험 약물 또는 비히클을 투여한 후, 동물을 하기에서 개괄된 방법 (1-4) 중 하나에 따라 시험하였다. 일부 경우, 30분 내지 4시간 사이에서 변동될 수 있으나, 전형적으로, 전처리 시간은 60분이었다. 각막 점착 모델을 제외하고, 동물이 발작 단계로 진입하거나, 발작으로부터 보호되는 것으로 입증된 소정의 시점을 통과하는 경우, 최종 시점에 도달하며, 동물을 즉시 안락사시켰다.

[0346] **1. 최대 전기 충격 시험 (MES 시험):**

[0347] 식염수로 적신 각막 전극 (충격 자극기 형 221: Harvard 장치)을 통해, 수컷 CD-1 마우스에 최대 전기 충격 (45mA, 소요 시간 0.2초, 60Hz)을 가하였다. 이러한 자극 강도는 >95%의 대조군 동물에서, 최대 강직 발작을 유도해야 한다. 자극 전달 15초 내에 최대 강직 발작이 나타나지 않는 경우, 보호로서 정의된다. 약물 효능을 수립하기 위해, MES 시험 이전의 소정의 시점에 시험 약물 또는 비히클을 개별 실험 군에 투여하였다. 최종 시점에 도달하면, 실험을 즉시 종결시켰다.

[0348] **2. s.c. 펜틸렌테트라졸 발작 시험 (PTZ 시험):**

[0349] 수컷 CD-1 마우스에 펜틸렌테트라졸 (PTZ: 85㎎/㎏)의 단일 피하 주입을 제공하였다. 이러한 PTZ 투여는 >95%의 대조군 동물에서 간대성 발작을 유도해야 한다. PTZ 주입 후, 동물을 즉시 단일 관찰 케이지로 옮기고, 30분 동안 지속적으로 관찰하였다. 약물 효능을 수립하기 위해, PTZ 투여 전, 소정의 시점에, 시험 약물 또는 비히클을 개별 실험 군에 투여하였다. 후속 발작에 대한 치료 효과가 주목되었다. 30분의 관찰 기간 동안, 앞다리 간대성 경련을 포함한 간대성 발작이 전혀 나타나지 않는 경우, 보호로서 정의된다. 발작 발생시, PTZ 주입으로 인한 발병 잠복기를 기록하였다. 30분의 시험 기간의 종결시, 보호된 경우, 또는 최종 시점에 도달된 경우, 실험을 즉시 종결시켰다.

[0350] **3. 6Hz 정신운동성 발작 시험:**

[0351] 식염수를 적신 각막 전극 (ECT 유닛 57800; Ugo Basile)을 통해, 수컷 CD-1 마우스에 전기 자극 (6Hz, 0.2ms 펄스 폭, 소요 시간 3초, 32mA)을 가하였다. 이러한 자극 파라미터는 자극 전달 30초 내에, >95%의 대조군 동물에서, 하기의 행동 중 적어도 하나의 발현으로 정의되는 정신운동성 발작을 유도해야 한다: 기절/부동성, 앞다리 간대성 경련, 스트라우브 꼬리, 비모 떨림(vibrissae tremor), 외측두 운동. 약물 효능을 입증하기 위해, 6Hz 시험 이전의 소정의 시점에 시험 약물 또는 비히클을 개별 실험 군에 투여하였다. 후속 발작 상의 치료 효과가 주목되었다. 자극 전달 20초 내에 상기의 모든 행동이 전혀 나타나지 않는 경우, 보호로서 정의된다. 최종 시점에 도달하면, 실험을 즉시 종결시켰다.

[0352] **4. 마우스 각막 점착:**

[0353] 이 연구를 위해, 수컷 CD-1 마우스 (체중 20-40g)를 사용하였다. 당해 절차는, 3개의 단계로 이루어진다: (1) 점착 발생 단계 (kindling development phase), (2) 점착 안정성/지속성 단계, 및 (3) 약물 시험 단계.

[0354] *1. 점착 발생 단계:*

[0355] 식염수를 적신 각막 전극 (충격 자극기 유형 221, Harvard 장치)을 통해 가벼운 전기 충격 (마우스: 3mA, 소요 시간 3초, 60Hz)을 수컷 마우스에 가하였다. 이러한 자극 강도는 처음에는 발작, 정확히는 경미한 행동 반응, 예를 들어 짧은 (<5초) 부동성, 응시를 유도해서는 안된다. 마우스에 하루에 이러한 2회의 자극을 최소 4시간 간격을 두고, 매일 최장 25일 동안 가하였다 (즉, 오전 자극 및 오후 자극). 대략 15일 동안, 동물들은 자극 후 약 30초 동안 짧은 운동 발작으로 전형화되는 일시적인 행동 변화를 나타내었다. 이러한 점진적 행동 변화를 Racine (1972)에 의해 개발된 척도, 즉,

[0356] 0 = 부동성 또는 반응 없음

[0357] 1 = 턱의 간대성 경련

[0358] 2 = 때때로 점두 (head nodding)와 관련된, 앞다리의 간대성 근경련성 떨림

[0359] 3 = 앞다리에 제한된 간대성 경련

[0360] 4 = 양육 (rearing) 및 추락 (falling)에 의한 앞다리의 간대성 경련

[0361] 5 = 균형감의 즉각적 손실과 관련된 일반적인 간대성 경련

[0362] 에 따라 평가하였다.

[0363] 반복적 각막 자극 동안, 3, 4 또는 5 단계를 나타내는 마우스를 응답 동물로 정의하였다. 발표된 유효성 평가 연구(Matagne et al, 1998; Rowley et al, 2010)에 기초하여, 이는 10 내지 15일 후, 나타나야 한다. 상기 동물들이 적어도 4개의 연속 단계의 3 내지 5회의 발작을 나타내는 경우, 이러한 동물들은 점착된 것으로 고려하고, 2 단계로 진행시켰다. 연속된 25일까지, 3 내지 5 단계의 발작에 도달되지 않은 동물들은 비 응답 동물로 간주하였으며, 연구에서 제외하고, 안락사시켰다.

[0364] *2. 점착 안정성/지속성 단계:*

[0365] 약물 검사를 하기 전에, 점착 상태의 지속성과 안정성에 대한 평가를 수행하였다. 이것은 기술된 바와 같이, 매일 2회 자극 프로토콜을 재개하기 전에, 자극 없이, 시험 대상체에게 최소 2일 (최장 10일)을 주는 것으로 달성하였다. 이 시점에서 4개의 연속 단계의 3 내지 5회 발작이 나타난 마우스는 지속적이고 안정된 점착 상태를 가지는 것으로 고려하였으며, 3단계의 약물 시험을 위해, 준비시켰다. 이 두 번째 단계의 10개의 세션에 의해, 4개의 연속 단계의 3 내지 5회 발작이 나타나지 않은 마우스는 연구에서 제외하고, 안락사시켰다.

[0366] *3. 약제 시험 단계:*

[0367] 카운터밸런스 순서로, 시험 약물 및 대조군 처리의 최대 4회 투여량이 제공된 마우스에 의한 반복 측정 설계를 이용하여, 약물 시험을 실시하였다. 중간 날짜에 투여된 자극 없이, 2 내지 3일 간격으로, 약물 시험 일을 진행시켰다. 약물 시험 일에, 비히클 주입에 의해, 오전 자극을 선행한 후, 약물 주입에 의해, 오후 자극을 선행하였다. 각각의 자극에서, Racine (1972) 평가 척도에 따라, 점착 점수를 평가하였다. 시험 화합물 또는 비히클을 경구, 피하 또는 복강 내 경로에 의해, 투여하였다. 전형적으로 전처리 시간은 1시간이었다.

[0368] II. 결과 및 논의

[0369] 도 7-10은 전술된 발작 시험에서, 화합물 **20**의 시험 결과를 보여준다. 도 7-10에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물 **20**에 의해 마우스를 전처리하면, 비히클 대조군과 비교하여, 발작이 감소된다.

[0370] 도 11-13은 전술된 발작 시험에서, 화합물 **25**의 시험 결과를 보여준다. 도 11-13에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물 **25**에 의해 마우스를 전처리하면, 비히클 대조군과 비교하여, 발작이 감소된다.

[0371] 도 14-16은 전술된 발작 시험에서, 화합물 **26**의 시험 결과를 보여준다. 도 14-16에서 알 수 있는 바와 같이, 화합물 **26**에 의해 마우스를 전처리하면, 비히클 대조군과 비교하여, 발작이 감소된다.

[0372] 표 1은 상기 시험에서, 화합물 **20**, **25** 및 **26**의 ED50 값을 보여준다.

[0373] 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 개개의 간행물, 특허 또는 특허 출원이 그의 전문이 참조로서 포함되도록 명확하고 개별적으로 지적되는 것과 같은 정도로, 그 전문이 본 명세서에서 참조로서 포함된다. 본 출원의 용어가 본 명세서에서 참조로서 포함되는 문헌과 다르게 정의된 것으로 발견되는 경우, 본 명세서에서 제공되는 정의는 상기 용어에 대한 정의로서 기능한다.

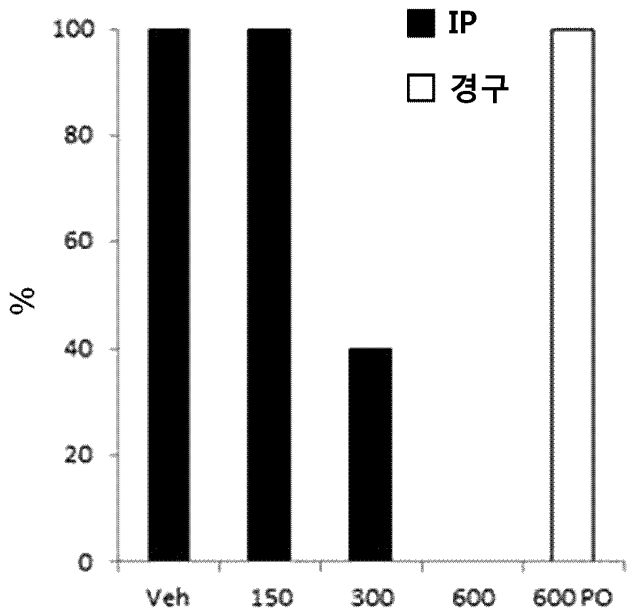
*표 1*

[0374]

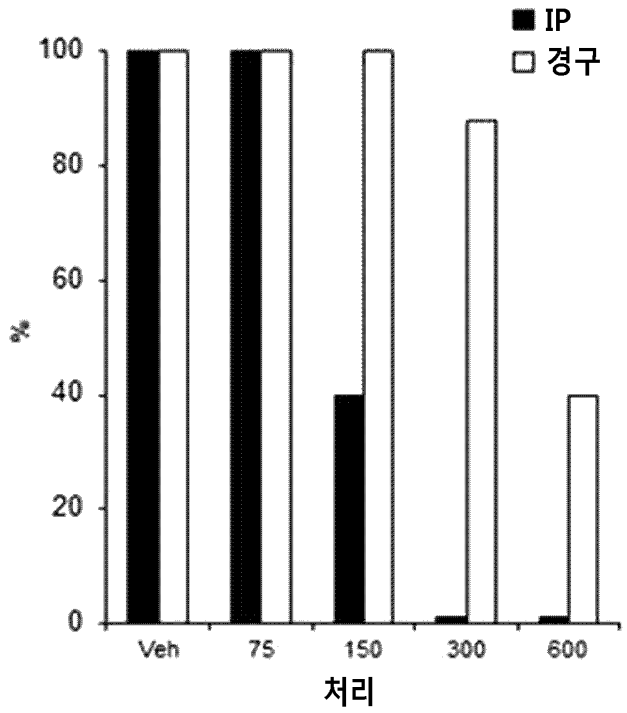
| 마우스 발작 모델 | 화합물 | 20 | | 25 | | 26 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 투여 경로 | IP | PO | IP | PO | IP | PO |
| 6Hz | EC50 (mg/kg) | 90 | 130 | 46 | 50 | 80 | 88 |
| | EC50 (mmol/kg) | 0.3 | 0.44 | 0.14 | 0.15 | 0.24 | 0.26 |
| MES | EC50 (mg/kg) | >600 | >600 | 397 | >600 | >600 | >600 |
| | EC50 (mmol/kg) | >2.02 | >2.02 | 1.22 | >1.85 | >1.78 | >1.78 |
| ScPTZ | EC50 (mg/kg) | >600 | >600 | 310 | 600 | 230 | 300 |
| | EC50 (mmol/kg) | >2.02 | >2.02 | 0.95 | 1.85 | 0.68 | 0.89 |

*도면*

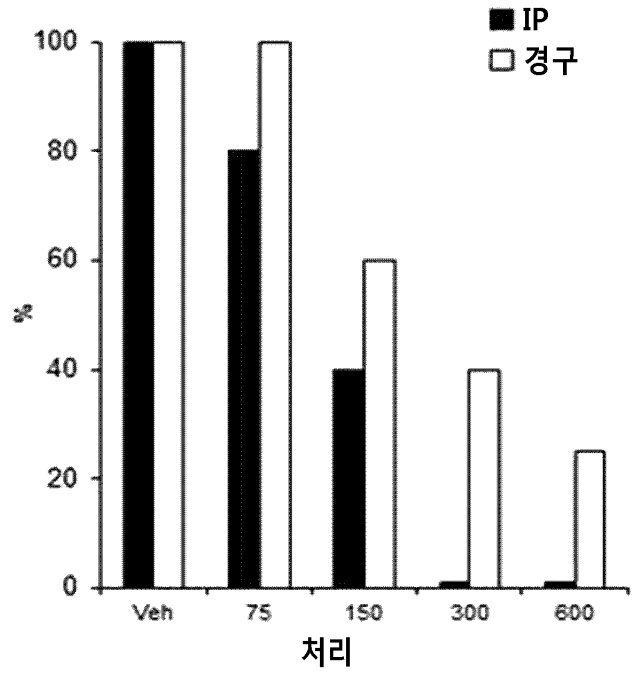
*도면1*



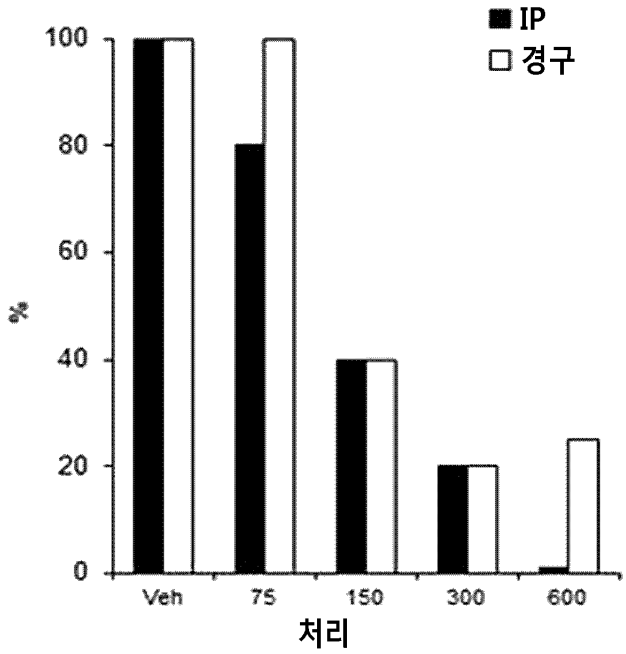
도면2


IP
경구
100
80
60
40
20
0
%
Veh
75
150
300
600
처리

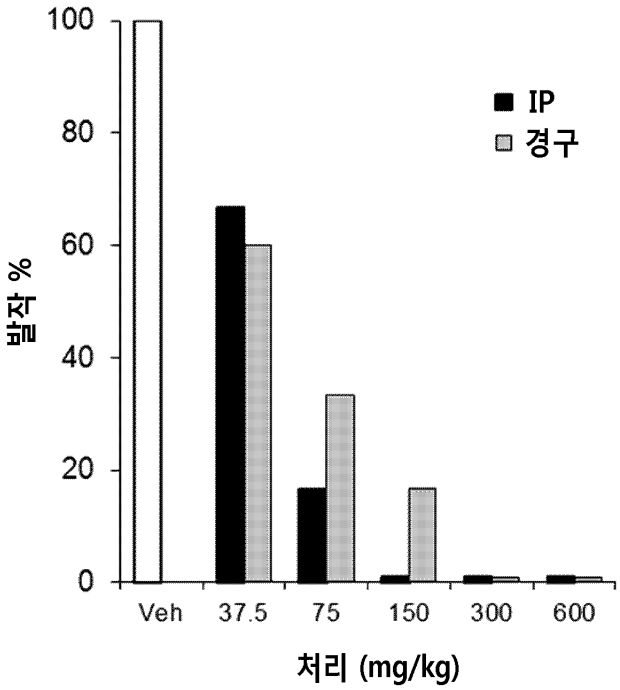
도면3


IP
경구
100
80
60
40
20
0
%
Veh
75
150
300
600
처리

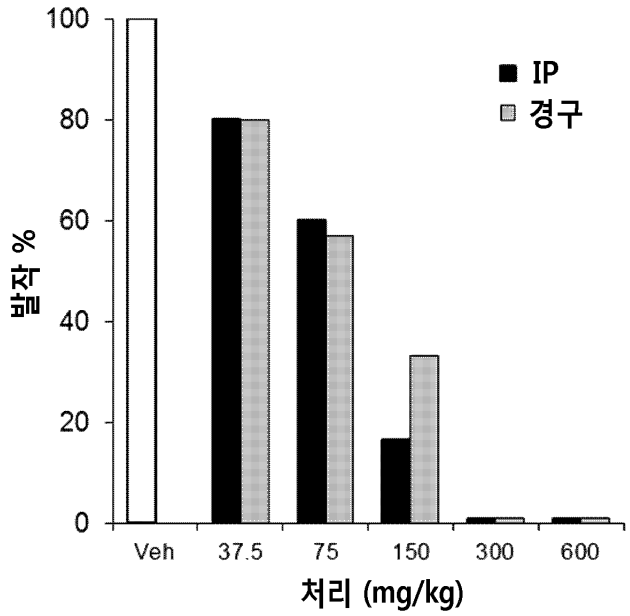
도면4


IP
경구
100
80
60
%
40
20
0
Veh
75
150
300
600
처리

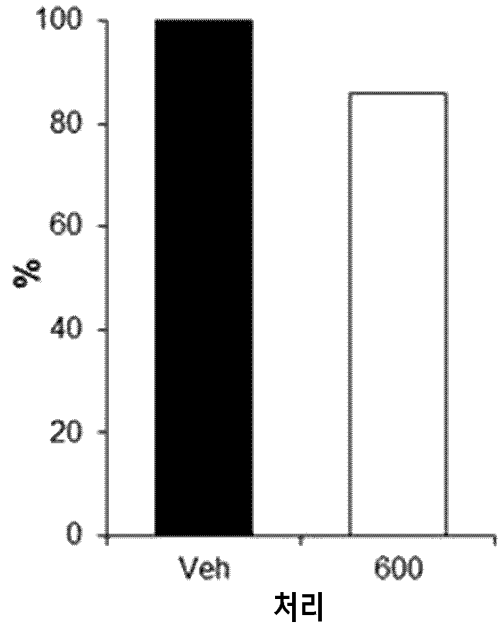
도면5


100
80
60
발작 %
40
20
0
IP
경구
Veh
37.5
75
150
300
600
처리 (mg/kg)

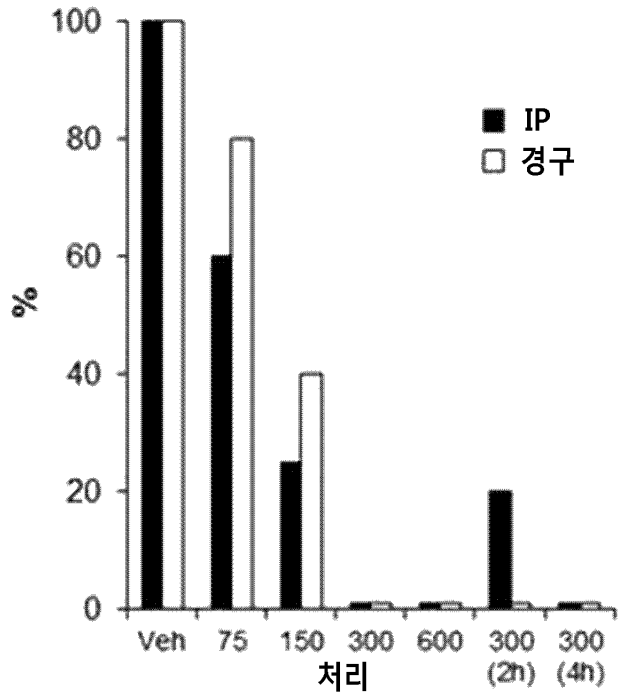
도면6


100
80
60
40
20
0
발작 %
IP
경구
Veh
37.5
75
150
300
600
처리 (mg/kg)

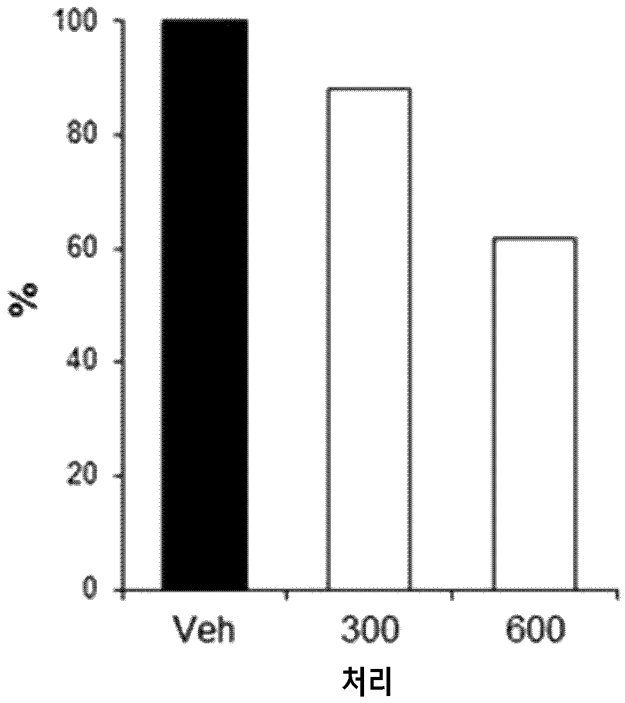
도면7


100
80
60
40
20
0
%
Veh
600
처리

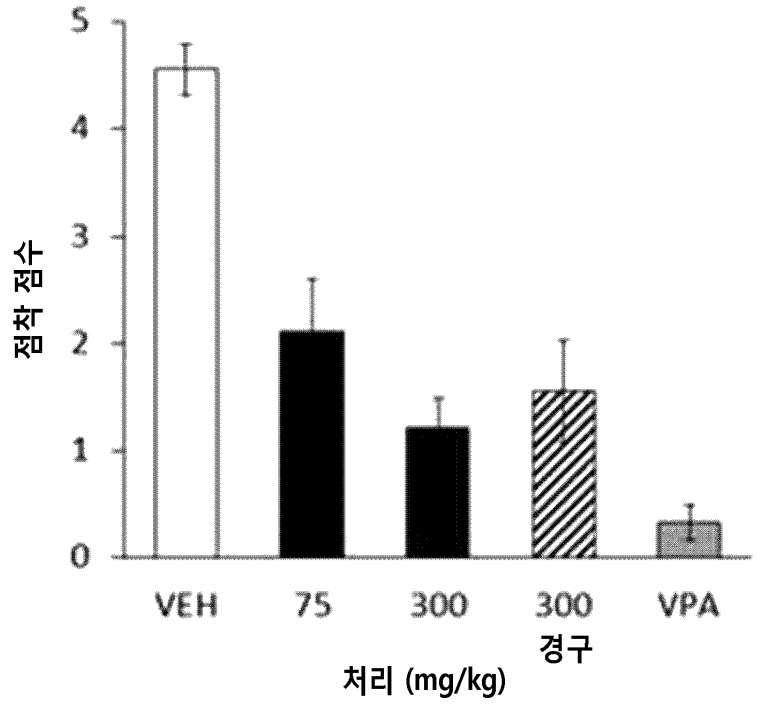
도면8


100
80
60
40
20
0
%
IP
경구
Veh
75
150
300
600
300 (2h)
300 (4h)
처리

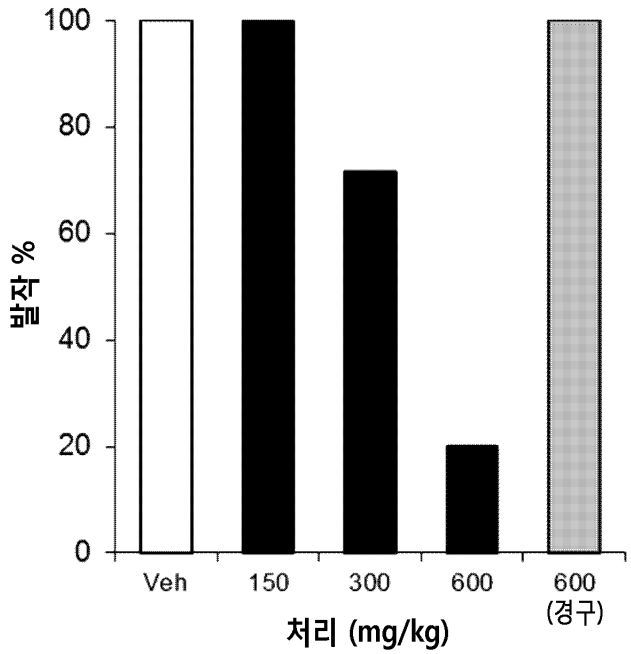
도면9


100
80
60
40
20
0
%
Veh
300
600
처리

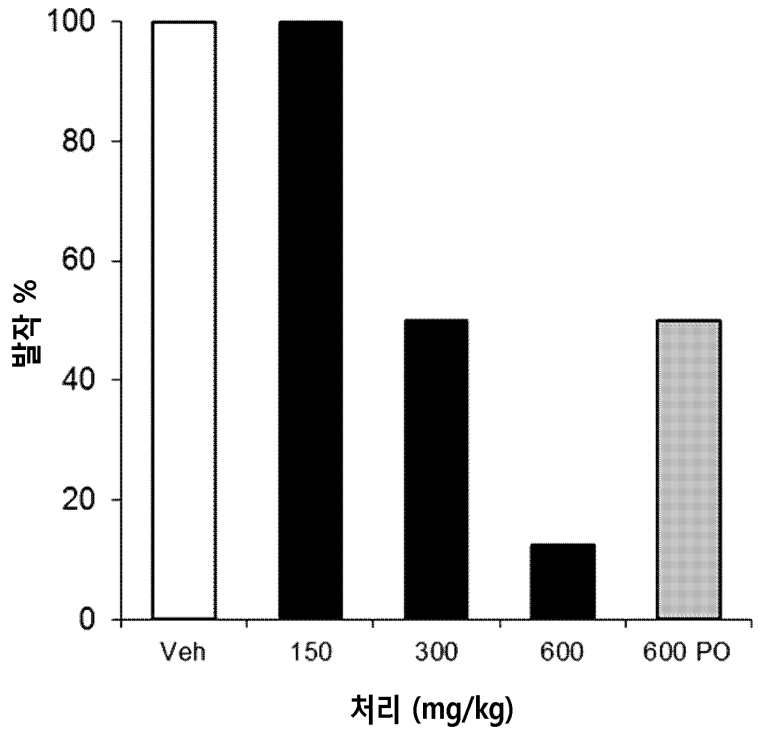
도면10


5
4
3
2
1
0
점착 점수
VEH
75
300
300
VPA
경구
처리 (mg/kg)

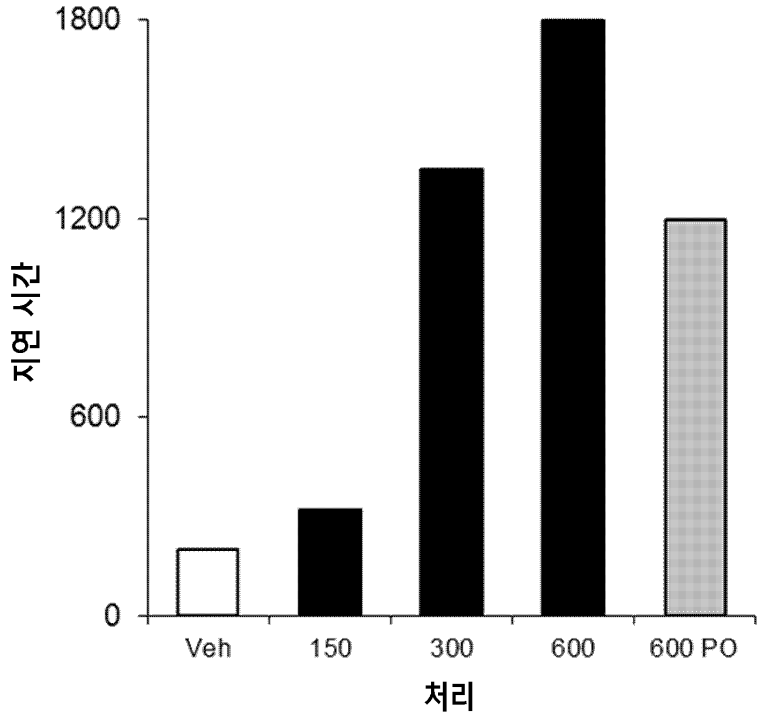
도면11


100
80
60
40
20
0
발작 %
Veh
150
300
600
600
(경구)
처리 (mg/kg)

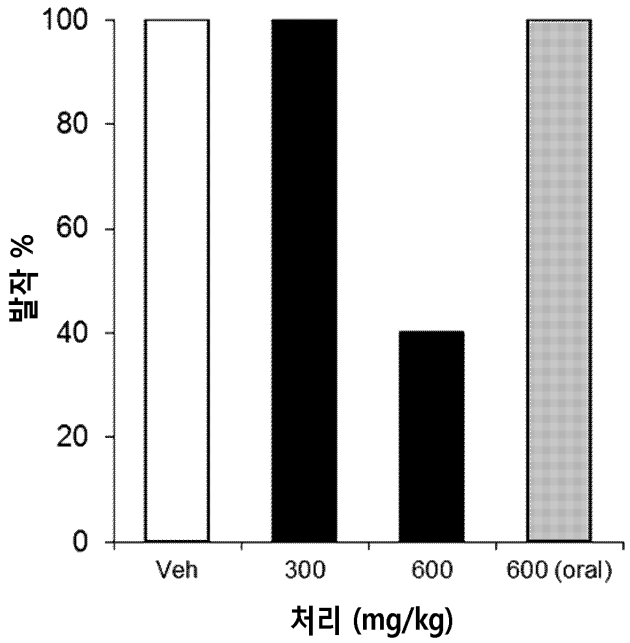
도면12


100
80
60
40
20
0
발작 %
Veh
150
300
600
600 PO
처리 (mg/kg)

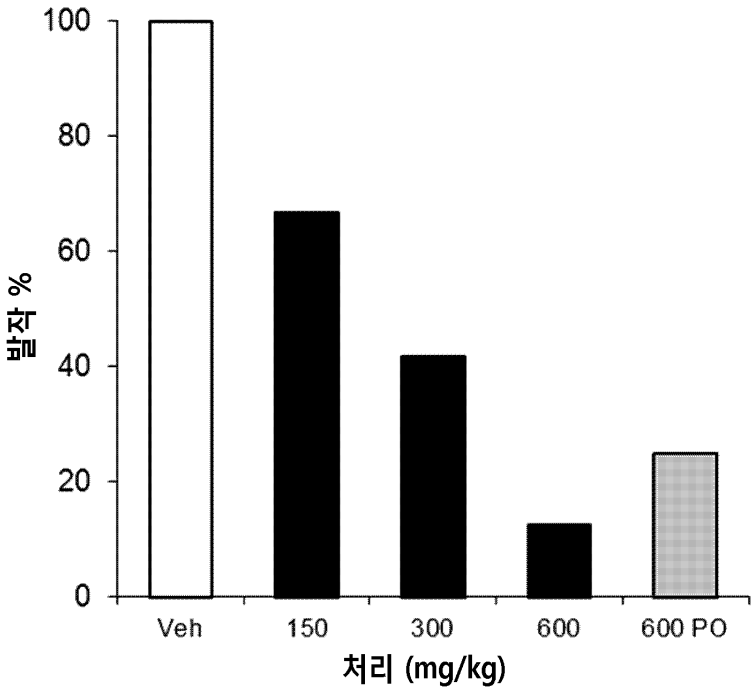
도면13


1800
1200
600
0
지연 시간
Veh
150
300
600
600 PO
처리

도면14


100
80
60
40
20
0
발작 %
Veh
300
600
600 (oral)
처리 (mg/kg)

도면15


100
80
60
40
20
0
발작 %
Veh
150
300
600
600 PO
처리 (mg/kg)

도면16

