



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월22일  
(11) 등록번호 10-2797968  
(24) 등록일자 2025년04월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2022.08)  
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7006300
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월02일  
심사청구일자 2022년08월01일
- (85) 번역문제출일자 2021년03월02일
- (65) 공개번호 10-2021-0039432
- (43) 공개일자 2021년04월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/044814
- (87) 국제공개번호 WO 2020/086136  
국제공개일자 2020년04월30일
- (30) 우선권주장  
62/714,100 2018년08월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2017100591 A1  
WO2016081649 A1

- (73) 특허권자  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자  
블크만, 로버트, 에이.  
미국 06355 코네티컷주 미스틱 도그우드 레인 135  
앤더슨, 데이비드, 알.  
미국 06420 코네티컷주 살렘 파운 런 로드 32  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 12 항

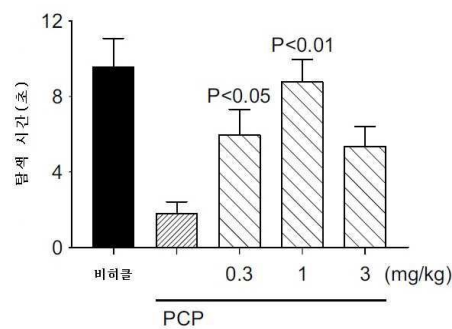
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **헤테로방향족 NMDA 수용체 조절제 및 이의 용도**

(57) 요약

5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 정신, 신경, 및 신경발달 장애뿐만 아니라, 신경계 질환의 치료에 있어서 이의 용도가 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61P 25/18** (2018.01)

(72) 발명자

**말레키아니, 샘**

미국 02472 매사추세츠주 워터타운 렉싱턴 스트리트 121

**피셔, 티모시**

미국 19803 델라웨어주 월밍턴 호손 레인 209

**키니, 그렉, 에프.**

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 로빈스 로드 34

**레이저, 스티븐, 씨.**

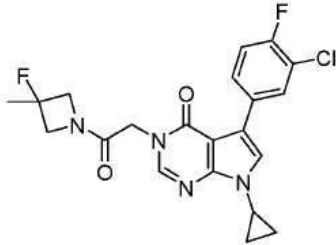
미국 10989 뉴욕주 밸리 코티지 킹스 하이웨이 551

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 2**

정신 질환의 치료, 인지 기능 개선 또는 조현병 발병 예방에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 3**

신경정신 장애, 신경발달 장애 또는 신경 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 신경정신 장애는 조현병, 조현정동 장애, 양극성 장애 또는 우울증인 약제학적 조성물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 상기 신경발달 장애는 주의력 결핍 과잉 행동 장애, 자폐 스펙트럼 장애 또는 지적 장애인 약제학적 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 장애는 펠란 맥더미드 증후군(Phelan McDermid Syndrome), 스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz Syndrome), 취약 X 증후군 또는 레트 증후군인 약제학적 조성물.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 상기 신경 장애는 발작 또는 뇌전증 장애, 신경퇴행성 장애, 실어증 또는 뇌염인 약제학적 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 신경 장애는 알츠하이머병 또는 항-NMDA 수용체 뇌염(ANRE)인 약제학적 조성물.

**청구항 9**

조현병의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 10**

조현병의 양성 증상의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 11**

조현병의 음성 증상의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 12**

조현병의 인지 증상의 치료에 사용하기 위한, 제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**[0001] 관련 출원**

**[0002]** 본 출원은 2018년 8월 3일자로 출원된 미국 가출원 제62/714,100호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

**배경 기술**

**[0003]** 신경계 질환은 전 세계적 질병 부담으로 측정되는 바와 같이, 종합적으로 인간 장애의 주요 원인이다. 조현병, 알츠하이머병과 같은 신경 질환, 및 주의력 결핍 및 과잉 행동 장애와 같은 신경발달 장애와 같은 정신 질환을 포함하여, 보건 당국이 치료를 승인한 신경계의 주요 질환조차도 제대로 관리되지 않는데, 이는 승인된 치료가 제한적인 효능 및 심각한 부작용을 가져서 충족되지 않은 의학적 필요에 대한 상당한 부담을 남기기 때문이다. 추가적으로, 자폐 스펙트럼의 신경발달 장애, 및 다수의 지적 장애와 같은 치료가 승인되지 않고, 따라서 심각한 미충족 의학적 필요와 연관된 다수의 주요 및 희귀한 신경계 장애가 있다.

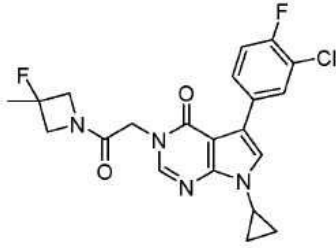
**[0004]** 리간드-의존성 이온 채널(ligand-gated ion channel) 수용체의 N-메틸-D-아스파테이트-(NMDA) 서브타입은 시냅스 전달, 시냅스 가소성의 주요 메커니즘, 및 정상적인 신경계 발달 및 기능에 필요한 동적 신경 네트워크 연결을 매개하기 위해 널리 수용되는 다양한 글루타메이트 수용체의 패밀리아이다.

**[0005]** NMDA 수용체는 4개의 단백질 소단위, 즉, 2개의 GluN1 소단위와 2개의 GluN2 소단위로 구성된다. GluN1 소단위는 단일 유전자(GRIN1)로부터 유래하고, 신경계 전체에 걸쳐 편재적으로 발현되며, 모든 NMDA 수용체에 공통적이다. 4가지 상이한 GluN2 소단위인 GluN2A 내지 D는 신경계의 상이한 영역에서 그리고 특정 영역 내의 별개의 뉴런 집단에 의해 차별적으로 발현되는 별도의 유전자(GRIN2A 내지 D)로부터 유래된다. GluN3 소단위도 또한 확인되었지만, 이의 기능은 잘 알려져 있지 않다. 또한, 개별 뉴런은 하나 초과와 GluN2 소단위를 발현할 수 있고 이와 같은 뉴런에 의해 발현되는 개별 NMDA 수용체는 2개의 동일한 GluN2 소단위(예를 들어, 2개의 GluN2B 소단위) 또는 2개의 상이한 소단위(하나는 GluN2A이고 하나는 GluN2B 소단위)를 포함할 수 있다. 추가적으로, 모든 NMDA 수용체 소단위는 다양한 mRNA 스플라이스 변이체로서 발현된다. 따라서, 천연 신경계 NMDA 수용체는 이의 구성이 매우 다양하다.

**[0006]** NMDA 수용체 기능의 분자적 기초에 대한 연구는 계속적으로 중요한 영역이다. 글루타메이트는 주요 흥분성 신경 전달물질이므로, 글루타메이트 신경전달의 기능장애와 시냅스 전달, 가소성, 및 신경 네트워크 연결의 NMDA 수용체-의존적 메커니즘은 신경계 질환에서 광범위하게 관련된다. 따라서, NMDA 수용체를 조절할 수 있는 화합물은 신경계 장애 및 질환, 예를 들어 조현병, 알츠하이머병, 주의력 결핍 및 과잉 행동 장애, 및 자폐증의 치료에 유용할 수 있다.

**발명의 내용**

**[0007]** 화합물 1인, 하기 구조를 갖는 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온이 본 명세서에서 제공된다:



- [0008]
- [0009] 화합물 1은 NMDA 수용체를 조절하고(예를 들어, NMDA 수용체의 양성 알로스테릭 조절) 정신, 신경, 및 신경발달 장애뿐만 아니라, 신경계 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 헤테로사이클릭 피롤로피리미디논 유사체이다.
- [0010] 헤테로사이클릭 NMDA 수용체 조절제는, 예를 들어 WO 2017/100591에서 이전에 설명된 바 있다. WO 2017/100591에는, 피롤로피라지논, 티에노피리디논, 이미다조피라지논, 피롤로피리디논, 및 피롤로피리미디논을 포함하는 광범위한 헤테로사이클릭 코어가 개시되어 있다. WO 2017/100591에서 화합물의 효능은 NR2B 소단위를 포함하는 NMDA 글루타메이트 수용체의 강력하고 선택적인 길항제인 Ro 25-6981, 및 NMDA 수용체 복합체의 글리신 부위에서 작용하는 선택적인 NMDA 수용체 길항제인 5,7-다이클로로카이누렌산(DCKA)에 의해 매개되는  $Ca^{2+}$  반응의 억제 를 역전시키는 화합물의 능력을 기반으로 평가되었다. Ro 25-6981/DCKA 분석에서 효능은 회수된 반응 %(예를 들어, WO 2017/100591의 표 49에 나타난 바와 같음) 및/또는 최대 측정 강화작용 %에 의해 정량화되었다. Ro 25-6981/DCKA 분석에 있어서 WO 2017/100591에 예시되고 회수된 반응 %로 순위가 매겨진 가장 강력한 21가지 유사체 중에서, 어떤 것도 피롤로피리미디논 유사체가 아닌 것으로 나타났다.
- [0011] WO 2017/100591에 48가지 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온이 예시되어 있다. 이러한 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 코어는 화합물 1의 헤테로사이클릭 코어와 동일하다. WO 2017/100591에 예시된 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 회수된 반응 %를 기반으로 가장 강력한 예시된 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온은 실시예 174(회수된 반응 91%)이었다. 예를 들어, WO 2017/100591의 표 49를 참조한다. 또한, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 개시된 난모세포 NR2B PAM 강화작용 분석에서 실시예 174보다 대략 3배 더 강력하다. WO 2017/100591에 또 다른 예시된 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온은 실시예 181이다. 이 화합물은 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 최대 측정 강화작용(%)을 기반으로 가장 강력한 예시된 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온인 것으로 결정되었다. 이러한 Ro 25-6981/DCKA 분석으로부터 2가지 효능 판독에서 실시예 174 및 181의 비교에 대하여 하기 표 1을 참조한다. 실시예 174의 결과와 유사하게, 화합물 1은 또한 개시된 난모세포 NR2B PAM 강화작용 분석에서 더 강력한(대략 2.5배) 것으로 밝혀졌다. 종합하면, 이러한 결과는 다른 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 기반 스케폴드에 비하여 화합물 1의 임상적 효능 이점을 입증한다.
- [0012] 구조적으로 관련된 유사체의 관점에서, WO 2017/100591은 화합물 1(즉, 실시예 436)의 구조 이성질체뿐만 아니라 하나의 질소 변이체(즉, 실시예 285)를 개시한다. 이러한 구조적 유사성에도 불구하고, 화합물 1은 이들 2가지 화합물과 비교하여 우수한 수용해도, 마이크로솜 안정성, 및/또는 약동학적 특성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 표 2는 화합물 1이 화합물 1의 구조 이성질체인 실시예 436에 비하여 수용해도가 대략 10배 증가함을 나타낸다. 화합물 1은 우수한 세포 투과성을 가지는 것으로 밝혀졌으며(A→B 및 B→A에 있어서  $32 \times 10^{-6}$  cm/s) MDR1-형질감염 MDCK 세포에서 유출에 대한 기질이 아니었다(유출 비율 = 0.99). 표 3을 참조한다. 표 4는 화합물 1이 실시예 285에 비하여 상당히 개선된 래트 간 마이크로솜 안정성을 나타내고(각각  $t_{1/2}$ 이 120분 초과 대 37.8분) 또한 실시예 285(IV 클리어런스 = 7.4ml/분/kg 대 22.2ml/분/kg) 및 WO 2017/100591에 예시된 여러 다른 유사체에 비하여 래트에서 상당히 개선된 생체 내 클리어런스를 나타냄을 보인다.
- [0013] 상기 데이터는 화합물 1의 수많은 임상적 이점을 확립함으로써, 예를 들어 개선된 효능, 향상된 용해도, 유리한 마이크로솜 안정성 및 생체 내 클리어런스, 및 우수한 세포 투과성을 가지는 대안적인 NMDA 조절제를 찾는 해결책을 제공한다.

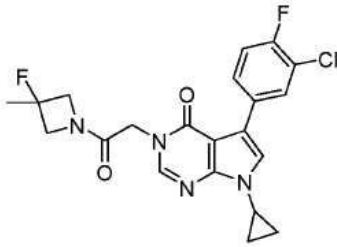
**도면의 간단한 설명**

- [0014] 도 1은 래트 신물질 탐색(Novel Object Recognition; NOR) 테스트에서 펜사이클리딘(PCP)-유발 인지 장애에 대한 경구 화합물 1(0.3, 1.0, 및 3.0mg/kg)의 인지 향상 효과.
- 도 2는 음전위 부정합 효능 모델에서 화합물 1의 결과의 예시.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**1. 화합물**

하기 구조를 가지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에서 제공된다:



**2. 정의**

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 치료가 필요한 포유동물, 예를 들어 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물(예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니피그 등)을 의미한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

본 명세서에 기재된 화합물의 중성 형태뿐만 아니라, 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다. 약제에서 사용하기 위해, 화합물의 염은 무독성의 "약제학적으로 허용 가능한 염"을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염 형태는 약제학적으로 허용 가능한 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염기성/양이온성 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 다이에탄올아민, n-메틸-D-글루카민, L-리신, L-아르기닌, 암모늄, 에탄올아민, 피페라진 및 트라이에탄올아민 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 산성/음이온성 염은, 예를 들어 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이타트레이트, 카보네이트, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 글루코네이트, 글루타메이트, 글라이콜릴아르사닐레이트(glycollylarsanilate), 헥실레소르시네이트(hexylresorcinate), 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 나이트레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타트레이트, 및 토실레이트를 포함한다.

용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 아췌반트, 또는 비히클을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 아췌반트 또는 비히클은 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대, 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 포타슘 솔베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대, 프로타민 설페이트, 다이소듐 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트라이실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글라이콜, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글라이콜 및 양모 지방(wool fat)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

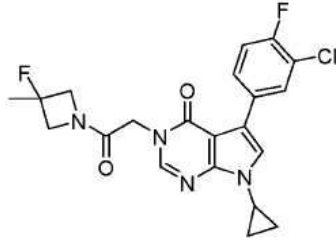
"약제학적으로 허용 가능한"은 적절한 경우 동물, 또는 인간에게 투여될 때 유해, 알레르기 또는 다른 불리한 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 의미한다.

용어 "치료", "치료하다", 및 "치료하는"은 본 명세서에 기재된 바와 같이 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 진행을 반전, 완화, 발현 가능성 감소, 또는 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 하나 이상의 증상이 발현된 후에 투여될 수 있다(즉, 치료적 치료). 다른 실시형태에서, 치료제는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료제는 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상의 발병 이전에 감수성 개체에 투여될 수 있다(즉, 예방적 치료). 치료는 또한 증상이 해결된 후에, 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 계속될 수 있다.

용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 본 명세서에 기재된 화합물의 양, 예를 들어 0.01 내지 100mg/kg 체중/일의 투약량을 포함한다.

"화합물 1" 및 "5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온"은 상호교환적으로 사용되며 각각 하기 화학식을 가지

는 화합물을 지칭한다:



[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

"PAM"은 "양성 알로스테릭 조절제"를 지칭한다.

3. 용도, 제형 및 투여

일 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 NMDA 수용체의 활성과 연관된 질환 및/또는 장애를 치료하는 데 유용하다. 이와 같은 질환 및/또는 장애는, 예를 들어 정신, 신경, 및 신경발달 장애뿐만 아니라 신경계 질환을 포함한다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 NMDA 수용체의 활성을 조절하는 데 유용하다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 조현병, 알츠하이머병, 주의력 결핍 및 과잉 행동, 및 자폐증, 및 다른 신경계-연관 병태를 치료하는 데 유용하다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 양성, 음성, 및 인지 증상을 포함하여 조현병을 치료하는 데 유용하다. 조현병은 3가지 증상 영역, 즉, 양성(정신증, 환각, 망상), 음성(금단), 및 인지(인지 능력의 전체적 퇴화)를 포함하는 쇠약화 정신 장애이다. 조현병의 양성 증상은 전형적으로 성인 초기에 나타나고, 항정신병 약제로 치료된다. 그러나, 인지 결핍은 심각하고, 청소년 전구기에 나타나며, 항정신병 요법에 내성이 있고, 전체 기능 손상(독립 생활 불가능, 실업 등)에 의해 측정할 때 평생 장애의 주요 원인이다. NMDA 수용체 기능저하는 조현병의 원인에 대한 주요 가설이다. 이 가설은 임상 약리학, 전기생리학, 영상, 인지, 컴퓨터 신경과학, 신경해부학 연구, 및 유전학을 포함한 상당한 임상 증거에 의해 뒷받침된다. 특히, 몇 가지 노선의 증거는 조현병에서 NMDA 수용체의 기능저하를 암시한다. 문헌[Frank S. Menniti, Craig W. Lindsley, P. Jeffrey Conn, Jayvardhan Pandit, Panayiotis Zagouras, and Robert A. Volkman, Allosteric Modulators for the Treatment of Schizophrenia: Targeting Glutamatergic Networks. Curr Top Med Chem. 2013; 13(1): 26-54]을 참조한다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 인지 및 전체 기능을 개선시키고/거나, 예를 들어 조현병 발현 위험이 있는 사람에서, 조현병의 발병을 예방하는 데 유용하다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 인지 및 감정 결핍 및 주요 우울 장애를 포함하고, 조현정동 장애, 양극성 장애, 강박 장애, 불쾌 장애, 감정부전 장애, 정신병적 우울증, 외상 후 스트레스 장애, 및 다른 불안 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 예시적인 정신 장애와 연관된 다른 증상을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 주의력 결핍 장애, ADHD(주의력 결핍 과잉 행동 장애), 조현병, 불안의 치료, 아편제, 니코틴 및/또는 에탄올 중독의 개선(예를 들어, 이와 같은 중독을 치료하거나 이와 같은 중독의 금단 부작용을 개선하는 방법), 척수 손상, 당뇨 망막병증, 외상성 뇌 손상, 및/또는 외상 후 스트레스 증후군을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 인지 및 감정 결핍, 및 경도 인지 장애 또는 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 및 발작 장애의 임의의 형태를 앓고 있는 환자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 신경 질환으로 인한 다른 증상을 치료하는 데 유용하다.

또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 신경발달 장애, 예를 들어 레트 증후군, 주의력 결핍 및 과잉 행동 장애, 자폐증 및 자폐 스펙트럼 장애, 예컨대, 펠란-맥더미드 증후군(Phelan-McDermid Syndrome), 및 지적 장애의 다른 형태, 예컨대, 취약 X 증후군, 결정성 경화

증, 스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz Syndrome), 다운 증후군 및 소아기 뇌전증 또는 뇌전증/실어증 스펙트럼 장애, 예컨대, 중심측두부 극과가 있는 소아기의 양성 부분 뇌전증(Benign partial Epilepsy of childhood with CentroTemporal Spikes: BECTS) 또는 랜도-크레프너 증후군(LKS)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비정상적인 뇌 발달에 의해 야기되는 기능장애를 치료하는 데 유용하다. 또한 중추 신경계의 감염, 독극물 또는 다른 비생체 성분(xenobiotic) 또는 자연적으로 발생하는 독소에의 노출로 인한 비정상적인 뇌 기능, 및/또는 항-NMDA 수용체 뇌염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 자가면역 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 조성물은 NMDA 수용체 기능저하가 있는 대상체를 치료하는 데 유용하다.

[0038] 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 가지는 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0039] 또한 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 조성물의 용도가 제공된다.

[0040] 또한 본 명세서에 기재된 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 조성물의 용도가 제공된다.

[0041] 일 양태에서, 화합물 1; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 조성물이 제공된다. 이 조성물은 상기 기재된 질환, 장애, 및 병태 중 하나 이상을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0042] 개시된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이로, 국부, 직장, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 화합물의 액체 투약 형태, 주사가 가능한 제제, 고체 분산 형태, 및 국부 또는 경피 투여를 위한 투약 형태가 본 명세서에 포함된다.

[0043] 단일 투약 형태로 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 화합물 1의 양은 치료될 환자 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일부 실시형태에서, 제공되는 조성물은 제공되는 화합물의 0.01 내지 100mg/체중 kg/일, 예를 들어 0.1 내지 100mg/체중 kg/일의 투약량이 이러한 조성물을 받는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다.

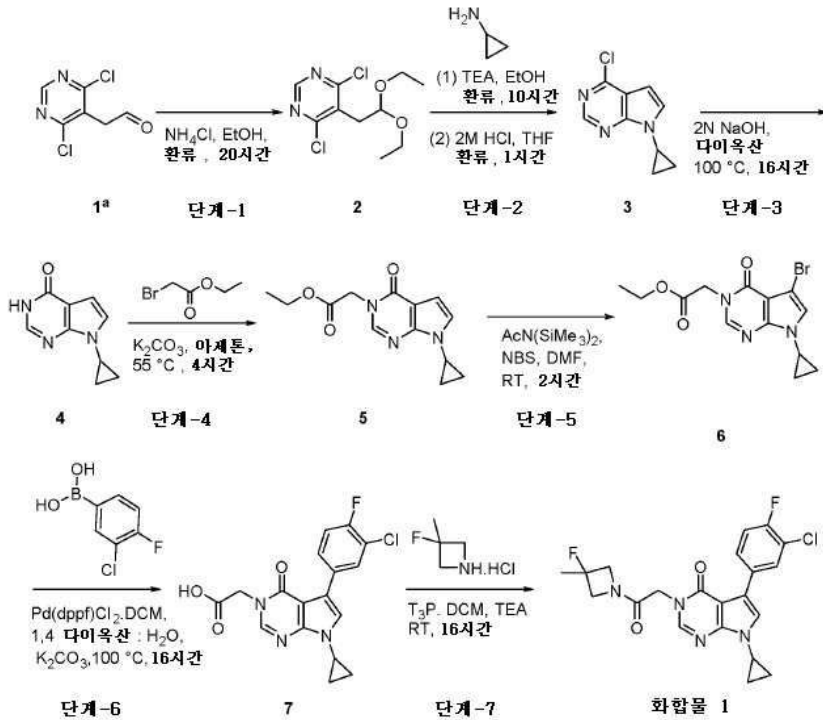
[0044] 또한 임의의 특정 환자에 대한 특정 투약량 및 치료 요법은 연령, 체중, 일반 건강, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 치료 의사의 판단, 및 치료될 특정 질환의 중증도를 포함하여 다양한 인자에 따라 달라질 것임이 이해되어야 한다. 조성물 중 제공된 화합물의 양은 또한 조성물 중 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0045] 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 치료적 유효량의 하나 이상의 추가적인 약제학적으로 활성인 작용제를 사용하는 병용 요법이 또한 본 명세서에 포함된다. 일 양태에서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 장애 또는 질환을 치료하기 위한 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 유효량의 하나 이상의 비정형 항정신병약의 용도가 제공된다. 비정형 항정신병약은, 예를 들어 루라시돈, 쿠에티아핀, 올란자핀, 아세나핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 클로자핀, 멜페론, 카리프라진, 아리피프라졸, 피마반세린, ITI-007, RP506, 및 레목시프라이드를 포함한다.

[0046] 예시

[0047] 하기 대표적인 실시예는 본 개시내용을 예시하는 데 도움이 되도록 의도된 것이며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지도 않고, 그렇게 해석되어서도 안된다.

[0048] 실시예 1 -  
5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(화합물 1)의 제조



[0049]

[0050]

**단계-1: 4,6-다이클로로-5-(2,2-다이에톡시에틸)피리미딘(2)의 제조:**

[0051]

에탄올(250ml) 중 2-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)아세트알데하이드(1, 5g, 26.17 mmol)의 용액에, 염화암모늄(2.11g, 39.52 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 20시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음; 잔류물을 물(50ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(2×100ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켜 표제 화합물 4,6-다이클로로-5-(2,2-다이에톡시에틸)피리미딘(2, 6.9g, 조물질)을 무색 오일로 수득하였다. 계산치(M+H): 265.04; 실측치(M+H): 265

[0052]

**단계-2: 4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(3)의 제조:**

[0053]

에탄올(150ml) 중 4,6-다이클로로-5-(2,2-다이에톡시에틸)피리미딘(2, 6.9g, 26.02 mmol) 및 트라이에틸아민(3.63ml, 26.02 mmol)의 용액에, 사이클로프로필아민(2ml, 28.62 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시킨 다음; 잔류물을 물(100ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. 잔류물을 테트라하이드로푸란(150ml) 중에 용해시킨 다음, 2 M 염산(75ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물(100ml) 중에 용해시킨 다음, 수산화나트륨 용액을 이용하여 pH 10으로 염기성화하고 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켜 표제 화합물 4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(3, 5g, 조물질)을 갈색 반고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 194.04; 측정치(M+H): 194

[0054]

**단계-3: 7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(4)의 제조:**

[0055]

다이옥산(400ml) 및 2N 수산화나트륨 용액(400ml) 중 4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(3, 19g, 98.44 mmol)의 용액을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 다이옥산을 제거하였다. 수상 잔류물을 물(약 200ml)로 희석시키고 1.5N 염산 용액을 사용하여 pH 약 4 내지 6으로 산성화하였다. 침전된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척한 다음 흡인 건조시켜 표제 화합물 7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(4, 14.93g, 87% 수율)을 갈색 고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 176.07; 측정치(M+H): 176

[0056]

**단계-4: 에틸 2-(7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(5)의 제조:**

[0057]

아세톤(60ml) 중 7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(4, 2.7g, 15.41 mmol)의 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(5.1g, 30.8 mmol) 및 탄산칼륨(6.2g, 46.2 mmol)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 55 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트

트(100ml)로 세척하고 합한 여과액을 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 에틸 2-(7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(5, 3.5g, 87% 수율)를 희백색 고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 262.11; 측정치(M+H): 262

[0058] **단계-5: 에틸 2-(5-브로모-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(6)의 제조:**

[0059] N,N-다이메틸 폼아마이드(200ml) 중 에틸 2-(7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(5, 3g, 11.4 mmol)의 교반된 용액에 N,O-(비스-트라이메틸실릴)아세트아마이드(5.1g, 25 mmol) 및 N-브로모석신이미드(2.02g, 11.4 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(400ml)로 쿨링하고 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. 조질의 생성물을 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 에틸 2-(5-브로모-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(6, 2.1g, 54% 수율)를 희백색 고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 340.02; 실측치(M+H): 340

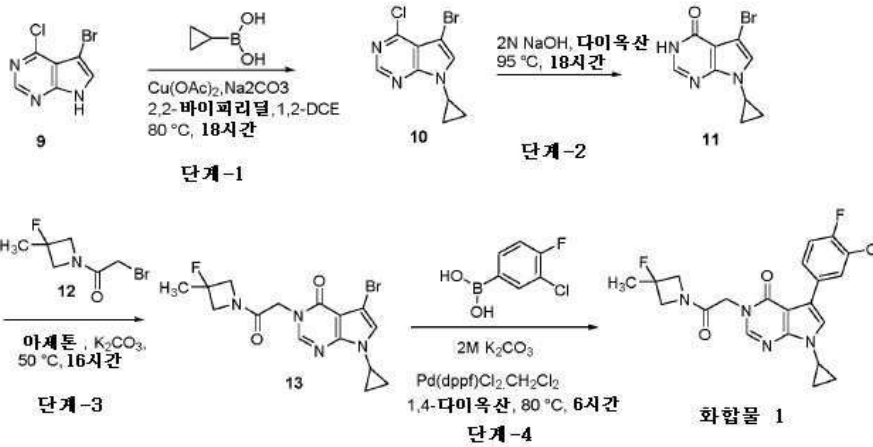
[0060] **단계-6: 2-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세트산(7)의 제조:**

[0061] 1,4-다이옥산:물 혼합물(250ml, 4:1) 중 에틸 2-(5-브로모-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세테이트(6, 7.5g, 22.04 mmol) 및 (3-클로로-4-플루오로페닐)보론산(5.76g, 33.07 mmol)의 용액에 탄산칼륨(9.15g, 66.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 퍼징하였다. 그 다음 다이클로로메탄(0.9g, 1.10 mmol)과의 착물인 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)을 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(celite) 베드를 통해 여과하고, 여과액을 물(100ml)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (2×200ml)로 세척하였다. 유기층을 버렸다. 수층을 1.5N 염산으로 산성화하고, 침전된 고체를 여과한 다음 흡인 건조시켜 표제 화합물 2-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세트산(7, 6g, 조물질)을 희백색 고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 362.06; 실측치(M+H): 362.1

[0062] **단계-7: 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온의 제조:**

[0063] 다이클로로메탄(70ml) 중 2-(5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-4-옥소-4,7-다이하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-3-일)아세트산(7, 1.8g, 4.9 mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(1.36ml, 9.9 mmol) 및 3-플루오로-3-메틸아제티딘 하이드로클로라이드(1.24g, 9.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 프로필포스포닉 무수물 용액(T<sub>3</sub>P)(6.33ml, 9.9 mmol, 에틸 아세테이트 중 50%)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석하고 다이클로로메탄(3×70ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 다음 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 다이클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(화합물 1, 1.1g, 51% 수율)을 백색 고체로 수득하였다. 계산치(M+H): 433.12; 실측치(M+H): 433.1, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 8.26 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 1.61 (d, J = 22 Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 4H). HPLC 순도: 99.28%.

[0064] **실시예 2 - 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(화합물 1)의 대안적 제조**



[0065]

[0066]

[0067]

**단계 1: 5-브로모-4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 10의 제조**

1,2-다이클로로에탄(100.0ml) 중 5-브로모-4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 9(10.0g, 43.10 mmol)의 용액에 사이클로프로필보르산(7.41g, 86.20 mmol), 탄산나트륨(10.0g, 86.20 mmol) 및 2,2'-바이피리딜(6.70g, 43.53 mmol)을 첨가하였다. 그 다음 산소를 30분 동안 반응 혼합물 내로 퍼징하고 아세트산구리(8.21g, 45.25 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 80°C에서 18시간 동안 교반하고 완료 후 반응 혼합물을 실온에서 1N 염산으로 킨칭하였다(최대 pH = 1.0까지). 용액을 다이클로로메탄(4×100ml)으로 추출하고 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 사용함)로 정제하여 표제 화합물 5-브로모-4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 10을 희백색 고체로 수득하였다. 수율: 8.00g, 68.4%. MS (ESI):  $m/z$  271.94 [M+1]<sup>+</sup>.

[0068]

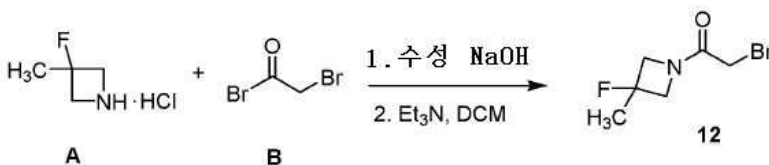
[0069]

**단계 2: 5-브로모-7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(11)의 합성**

다이옥산(40.00ml) 중 5-브로모-4-클로로-7-사이클로프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 10(8.00g, 29.52 mmol) 및 2N 수산화나트륨 용액(40.00ml)의 용액을 95°C에서 18시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 농축시켜 다이옥산을 제거하였다. 수성 잔류물을 물(약 50ml)로 희석시키고 1N 염산 용액을 사용하여 약 3의 pH로 산성화하였다. 침전된 고체를 여과하고, 헥산으로 세척한 다음 흡인 건조시켜 표제 화합물 5-브로모-7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 11을 희백색 고체로 수득하였다. 수율: 5.80g, 77.70%. MS (ESI)  $m/z$  254.05 [M+1]<sup>+</sup>.

[0070]

**중간체 2-브로모-1-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)에탄-1-온(12)의 합성**



[0071]

[0072]

DCM(400ml) 중 화합물 A(44.0g, 352 mmol)의 교반된 용액에 NaOH(1.0 M 용액, 14.0g, 352 mmol)를 첨가하고 2상(biphasic) 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 분리하고 수상을 DCM(50ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 RBF에 넣었다. 용액을 -10°C로 냉각시킨 다음 브로모아세틸 브로마이드 B(106.5ml, 528 mmol)를 천천히 첨가하고(내부 온도를 -5°C에서 유지시키기 위함) 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 차가운 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 킨칭하고 2개의 층을 분리하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 유성 잔류물을 실리카 겔 컬럼(헥산 중 20 내지 30%의 EtOAc)을 통해 빠르게 플래싱하여 2-브로모-1-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)에탄-1-온 12를 연한 갈색 오일로 수득하였다. 수율: 53.0 g(73%). MS (ESI)  $m/z$  209.98 [M+1]<sup>+</sup>.

[0073]

**단계 3: 5-브로모-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(13)의 합성**

[0074]

아세톤(110ml) 중 5-브로모-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하

이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 **11**(11.0g, 43 mmol)의 용액에 2-브로모-1-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)에탄-1-온 **12**(10.9g, 52 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11.8g, 86 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과한 다음 아세톤(500ml)으로 세척하였다. 합한 여과액을 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 다이에틸 에테르로 완전히 세척함으로써 정제하여 표제 화합물 5-브로모-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 **13**을 얻은 갈색 고체로 수득하였다. 수율: 14.9 g(89.7%). MS (ESI) m/z 294.23 [M+]<sup>+</sup>.

[0075] **단계 4: 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(화합물 1)의 합성**

[0076] 1,4-다이옥산(4.0ml) 중 5-브로모-7-사이클로프로필-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온 **13**(0.5g, 1.3 mmol)의 용액에 (3-클로로-4-플루오로페닐)보론산(0.22g, 1.3 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.36g, 2.6 mmol, 2 M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 먼저 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 다음 PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM(0.047g, 0.065 mmol)을 아르곤 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과한 다음 DCM(30ml)으로 세척하였다. 합한 여과액을 증발시켜 조질의 생성물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 5 내지 6% 메탄올)로 정제하고 THF로 세척하여 표제 화합물 5-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-사이클로프로필-3-(2-(3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)-2-옥소에틸)-3,7-다이하이드로-4H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-온(화합물 **1**)을 얻은 회색 고체로 수득하였ek. 수율: 0.170 g(30%). MS (ESI) m/z 433.23 [M+]<sup>+</sup>.

[0077] **생물학적 분석**

[0078] 하기 제시된 데이터에 의해 나타낸 바와 같이, 화합물 **1**은 NR2A, NR2B, NR2C 및 NR2D NMDA 서브타입 모두에 걸쳐 강력한 양성 알로스테릭 조절제이다.

[0079] **난모세포 2EVC NR2A PAM 활성**

[0080] hNR2A를 발현하고 7 μM 글루타메이트 및 13 μM 글리신으로 활성화된 난모세포의 2-전극 전압 클램프(2EVC) 테스트에서, 전류의 강화작용(100% 강화작용은 글루타메이트/글리신에 의해 유도된 전류의 2배와 동일함) 및 화합물 **1**의 효능을 측정하였다. EC<sub>50</sub>은 최대 반응의 절반을 제공하는 화합물의 농도를 지칭한다.

난모세포 2EVC NR2A PAM: EC <sub>50</sub> (nM)	난모세포 2EVC NR2A PAM: 평균 최대 강화작용(%)	난모세포 2EVC NR2A PAM: 전류 배가에 필요한 농도 (nM)
439	350	220

[0081]

[0082] **난모세포 2EVC NR2C PAM 활성**

[0083] 설명: hNR2C를 발현하고 10 μM 글루타메이트 및 10 μM 글리신으로 활성화된 난모세포의 2-전극 전압 클램프(2EVC) 테스트에서, 전류의 강화작용(100% 강화작용은 글루타메이트/글리신에 의해 유도된 전류의 2배와 동일함) 및 화합물 **1**의 효능을 측정하였다. EC<sub>50</sub>은 최대 반응의 절반을 제공하는 화합물의 농도를 지칭한다.

난모세포 2EVC NR2C PAM: 평균 EC <sub>50</sub> (nM)	난모세포 2EVC NR2C PAM: 평균 최대% 강화작용(%)	난모세포 2EVC NR2C PAM: 전류 배가에 필요한 농도 (nM)
1203	1800	120

[0084]

[0085]

**난모세포 2EVC NR2D PAM 활성**

[0086]

설명: hNR2D를 발현하고 10 μM 글루타메이트 및 10 μM 글리신으로 활성화된 난모세포의 2-전극 전압 클램프 (2EVC) 테스트에서, 전류의 강화작용(100% 강화작용은 글루타메이트/글리신에 의해 유도된 전류의 2배와 동일함) 및 화합물 1의 효능을 측정하였다. EC<sub>50</sub>은 최대 반응의 절반을 제공하는 화합물의 농도를 지칭한다.

난모세포 2EVC NR2D PAM: 평균 EC <sub>50</sub> (nM)	난모세포 2EVC NR2D PAM: 평균 최대% 강화작용(%)	난모세포 2EVC NR2D PAM: 전 류 배가에 필요한 농도(nM)
1887	1700	165

[0087]

[0088]

**난모세포 2EVC NR2B PAM 활성**

[0089]

hNR2B를 발현하고 5 μM 글루타메이트 및 3 μM 글리신으로 활성화된 난모세포의 2-전극 전압 클램프(2EVC) 테스트에서, 전류의 강화작용(100% 강화작용은 글루타메이트/글리신에 의해 유도된 전류의 2배와 동일함) 및 화합물 1의 효능을 측정하였다. EC<sub>50</sub>은 최대 반응의 절반을 제공하는 화합물의 농도를 지칭한다.

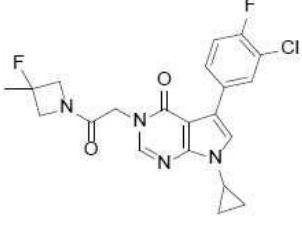
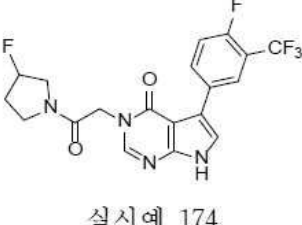

난모세포 2EVC NR2B PAM: 평균 EC <sub>50</sub> (nM)	난모세포 2EVC NR2B PAM: 평균 최대% 강화 작용(%)	난모세포 2EVC NR2B PAM: 전류 배가에 필요한 농도 (nM)
446	478	160

[0090]

[0091]

하기 표 1에 나타난 바와 같이, 화합물 1을 실시예 174(회수된 반응 %로 정량화된 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 테스트한 가장 강력한 예시된 화합물) 및 실시예 181(최대 측정 강화작용 %로 정량화된 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 테스트한 가장 강력한 예시된 화합물)에 대하여 비교하였다. 표에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 난모세포 NR2B PAM 강화작용 분석에서 실시예 174 및 실시예 181보다 각각 대략 3배 및 2.5배 더 강력하다. 이러한 개선은, 일 양태에서 난모세포 NR2B PAM 강화작용 분석에서 더 높은 효능이 인간에서 향상된 치료 이점을 제공할 것으로 예상되기 때문에 유리하다.

표 1

	난모세포 2EVC NR2B PAM: EC <sub>50</sub> (nM)	Ro 25-6981 및 DCKA를 이용한 최대 측정 강화작용(%)	Ro 25-6981 및 DCKA를 이용한 회수된 반응 %
 <p>화합물 1</p>	446	미측정	미측정
WO 2017/100591의 비교예			
 <p>실시예 174</p>	1,500	124	91%
 <p>실시예 181</p>	1,190	129	69%

[0092]

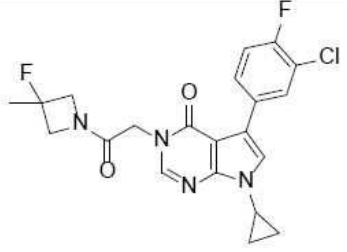
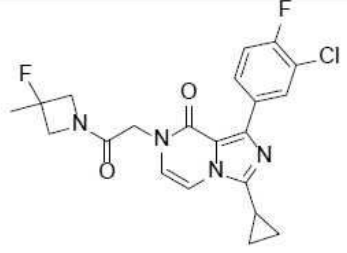
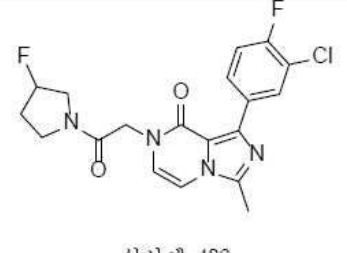
[0093]

**용해도 결정**



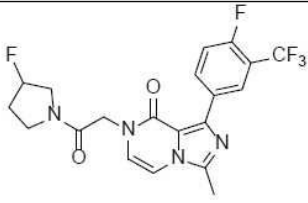
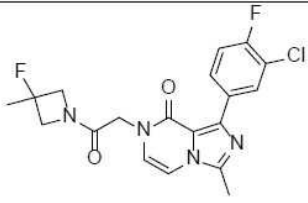
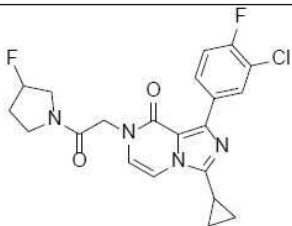
[0094]

화합물 1의 용해도를 조사하여 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 효능(100% 회수된 반응)을 보인 화합물 1의 구조 이성질체(이미다조피라지논 코어)인 WO 2017/100591의 실시예 436과 비교하였다. 테스트 화합물의 수용해도를 진탕-플라스틱 방법에 의해 측정하여, 인산염 완충 식염수(pH 7.4) 중에서 결정하였다. 이 분석에서, 테스트 화합물의 DMSO 스톱 용액을 완충액에 첨가한 다음, 평형화(진탕), 여과, 및 HPLC-UV에 의한 가용성 양의 결정을 수행하였다. 표에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 구조 이성질체인 실시예 436에 비하여 수용해도가 대략 10배 증가(29 µM vs 3 µM)하는 것으로 밝혀졌다. WO 2017/100591의 다른 이미다조피라지논 비교예를 참고용으로 제공한다. 모든 비교예 유사체는 활성적이고 효능 데이터는 WO 2017/100591에서 입수가능하다. 이러한 개선은, 일 양태에서 인간에서 향상된 생체 내 성능을 제공할 것으로 예상되기 때문이 유리하다.

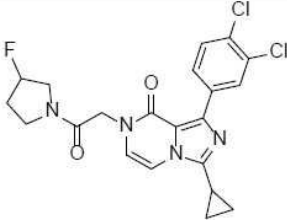

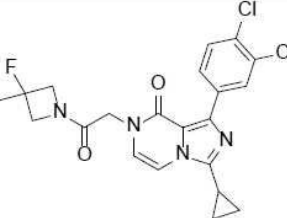
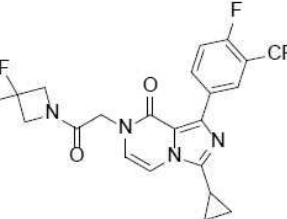
표 2

	수용해도( $\mu\text{M}$ )
 <p>화합물 1</p>	29
<p>WO 2017/100591의 주요 비교예</p>	
 <p>실시예 436</p>	3
<p>WO 2017/100591의 추가 비교예</p>	
 <p>실시예 432</p>	16

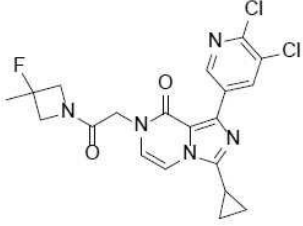
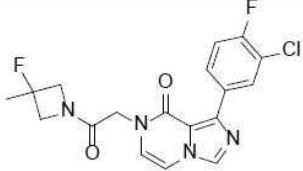
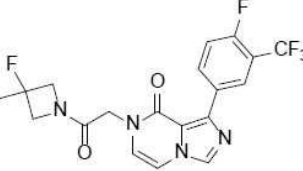
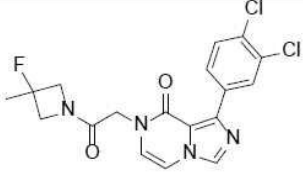
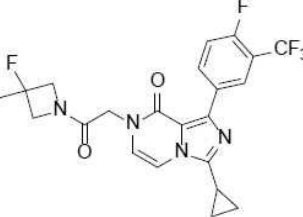
[0095]

 <p>실시예 429</p>	<p>26</p>
 <p>실시예 430</p>	<p>43</p>
 <p>실시예 427</p>	<p>7</p>
 <p>실시예 426</p>	<p>20</p>
	<p>4</p>

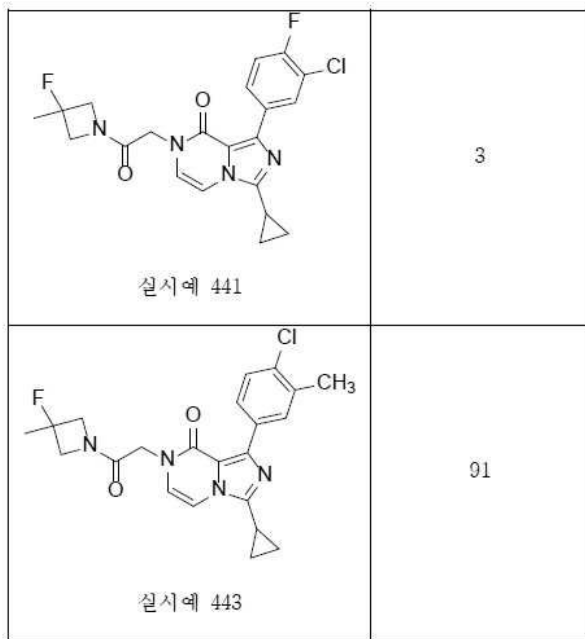
[0096]

<p>실시예 432</p>	
 <p>실시예 433</p>	<p>30</p>
 <p>실시예 434</p>	<p>5</p>
 <p>실시예 435</p>	<p>14</p>
 <p>실시예 434</p>	<p>2</p>

[0097]

 <p>실시예 437</p>	<p>7</p>
 <p>실시예 445</p>	<p>14</p>
 <p>실시예 446</p>	<p>9</p>
 <p>실시예 447</p>	<p>69</p>
 <p>실시예 438</p>	<p>2</p>

[0098]



[0099]

[0100]

[0101]

**투과성 및 유출 결정**

단층 시스템은 2개의 유체 구획을 분리하기 위해 다공성 지지체 상에서 성장된 단단한 세포층으로 이루어진다. 이들은 중요한 약동학적 장벽, 예컨대, 장 상피, 혈관-뇌 장벽 등의 중간 내지 높은 처리량 모델링을 위한 가장 정교한 시험관 내 도구인 것으로 널리 알려져 있다(J Pharm Sci. 2012 Apr; 101(4): 1337-1354). 단층 연구에서 널리 적용되는 2가지 시스템은 인간 결장 암종 세포주 Caco-2 및 MDR1-형질감염 MDCKII 및 LLC-PK1 세포이다. 단층 분석에서, 세포의 단층을 통한 화합물의 유동을 측정한다. 관심이 있는 화합물의 단방향 유동은 이를 세포층의 정점 또는 기저 측면에 적용하고 2개 구획 사이의 시간 분해 재분배를 모니터링함으로써 결정된다. 백터 이동 비율(중중 유출 비율로 지칭됨)은 양방향 측정 [정점-대-기저측(A-B) 및 기저측-대-정점(B-A)]을 적용함으로써 결정된다. 일반적으로, 2보다 크거나 0.5 미만인 비율은 화합물의 순 유동에 대한 능동 수송 공정의 기여를 나타낸다. 이와 같은 수송 공정의 부재 하에서 이 비율은 대략 1이다.

**표 3**

A-B MDCK 투과성 (10 <sup>-6</sup> cm/초)	B-A MDCK 투과성 (10 <sup>-6</sup> cm/초)	유출 비율
32.3	32.1	0.99

[0102]

표 3에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 막을 잘 투과하고 MDCK 유출 분석에서 유출되지 않는다.

[0103]

**인간 및 래트 마이크로솜 안정성 결정**

[0104]

간은 신체에서 가장 중요한 약물 대사 부위이다. 시판되는 화합물의 대략 60%는 간 CYP-매개 대사에 의해 소거된다(McGinnity, D. F.; Soars, M. G.; Urbanowicz, R. A. and Riley, R. J.; Drug Metab. Disp. 32, 1247, (2004)). 간 마이크로솜은 막 결합 약물 대사 효소를 포함하는 세포하 분획이다. 마이크로솜은 화합물의 시험관 내 내인성 클리어런스를 결정하는 데 사용될 수 있다. 종-특이적 마이크로솜의 사용은 중간 차이를 이해할 수 있게 하는 데 사용될 수 있다.

[0105]

30 분 후 대사된 HLM %	HLM $t_{1/2}$ (분)	HLM $mCL_{int}$ ( $\mu l$ /분/mg)	30 분 후 대사된 RLM %	RLM $t_{1/2}$ (분)	RLM $mCL_{int}$ ( $\mu l$ /분/mg)
34.3	50.8	27.3	1.83	>120	<5

[0106]

[0107]

나타낸 바와 같이, 화합물 1은 인간 간 마이크로솜(HLM)에서 양호한 안정성 및 래트 간 마이크로솜(RLM)에서 우수한 안정성을 나타낸다.

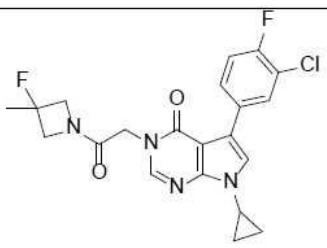
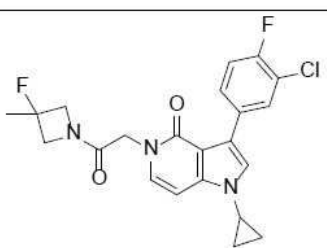
[0108]

**생체 내 클리어런스**

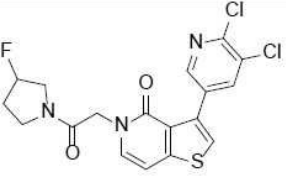
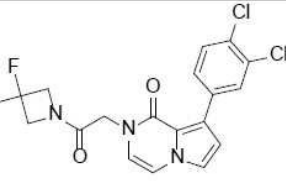
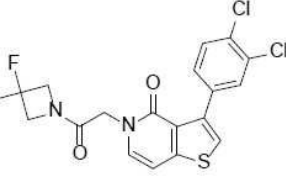
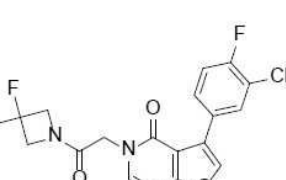

[0109]

화합물 1은 또한 래트 IV 약동학 연구에서 개선된 시험관내 마이크로솜 안정성 및 생체 내 클리어런스를 나타내었다. 하기 나타낸 바와 같이, 화합물 1의 생체 내 클리어런스는 IV 래트 클리어런스 데이터가 입수가 가능한 WO 2017/100591에 예시된 구조적으로 관련된 NMDA PAM의 것보다 현저하게 더 낮다. 특히 주목할 점은 Ro 25-6981/DCKA 분석에서 우수한 효능을 나타내고 화합물 1과 구조적으로 매우 유사한 피롤로피리디논 유사체인 실시예 285이다. 래트 마이크로솜 안정성 데이터도 또한 제공된다. 시험관 내 및 생체 내 클리어런스에서 이러한 개선은, 일 양태에서 감소된 클리어런스가 인간에서 향상된 생체 내 성능을 제공한 것으로 예상되기 때문이 유리하다.


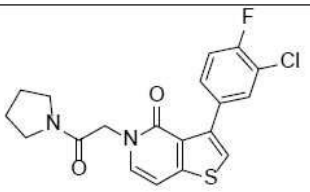
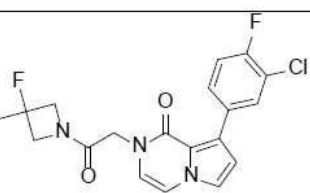
**표 4**

	난모세포 2EVC NR2B PAM: EC <sub>50</sub> (nM)	래트 간 마이크로 솜(RLM) 안정 성 $t_{1/2}$ (분)	생체 내 클리 어런스 (ml/분/kg)
 화합물 1	446	>120	7.4
WO 2017/100591의 주요 비교예			
 실시예 285	200	37.8	22.2
WO 2017/100591의 추가 비교예			

[0110]

 <p>실시예 12</p>	5630	200	19.4
 <p>실시예 396</p>	589	75.0	23.4
 <p>실시예 42</p>	463	36.0	26.9
 <p>실시예 39</p>	726	42	27.8
	441	60.8	29.4

[0111]

실시예 43			
 <p>실시예 9</p>	3530	37.8	35.5
 <p>실시예 3</p>	7010	47.2	43.6
 <p>실시예 397</p>	1210	37.3	46.2

[0112]

[0113]

**약리학**

[0114]

**A. 신물질 탐색**

[0115]

경구용 화합물 **1**(0.3, 1.0 및 3.0mg/kg)의 인지 향상 효과를 래트 신물질 탐색(NOR) 테스트에서 펜사이클리딘(PCP)-유발 인지 장애에 대하여 테스트하였다. 이 실험 프로토콜은 NMDA 수용체 길항제인 PCP의 만성 투여에 의해 유발되는 물체 인식 기억 결핍의 반전에 대하여 테스트한다.

[0116]

식염수 비히클(대조군) 또는 PCP(5mg/kg, 복강내)로 7일 동안 매일 2회 래트를 처리하였다. 처리를 하지 않은 14일간의 워시아웃(washout) 기간 후, 쥐를 NOR 패러다임으로 테스트하였다. 간단히 말해서, 테스트는 2개의 세션(T1 및 T2)을 포함하며, 각각의 세션은 1시간 간격으로 3분 지속된다. T1 시험 전에 비히클 또는 화합물 **1**을 투여하였다. T1에서는, 래트를 2개의 동일한 물체가 있는 테스트 무대에 배치하고 각각의 물체를 탐색하는 데 소요된 시간이 기록되는 동안 자유롭게 탐색할 수 있게 하였다. T2에서는, 래트를, 하나는 물체가 동일하게 유지되고 다른 하나는 새로운 물체로 대체한 테스트 무대로 되돌려보냈다. 새로운 물체를 탐색하는 데 소요된 시간 대 익숙한 물체를 탐색하는 데 소요된 시간을 기록하고 T1 물체 탐색 시간과 비교한다.

[0117]

식염수 대조군과 비교하여, PCP-처리 동물은 새로운 물체를 탐색하는 데 소요된 시간의 현저한 감소를 나타내었으며, 이는 NOR에서 PCP-유도 결핍을 확인시켜준다. 도 1의 데이터에 의해 나타낸 바와 같이, PCP-처리 래트와 비교하여 새로운 물체 탐색 시간의 증가에 의해 나타난 바와 같이, 화합물 **1**의 투여(0.3 및 1.0mg/kg, 경구)는 이러한 결핍을 현저하게 역전시켰다. 1mg/kg 용량의 화합물 **1**은 PCP-유발 결핍을 완전히 역전시켰는데, 이는 이러한 용량에서의 탐색 시간이 식염수 대조군 동물에서와 크게 다르지 않았기 때문이다.

[0118]

**B. 음전위 부정합 효능 모델**

[0119]

조현병에서 NMDA 수용체 기능저하의 병태생리학적 바이오마커는 조기 청각 처리 사건의 EEG 측정, 예컨대, 치료 전 청각 신규성 감지를 측정하는 EEG 사건 관련 전위(ERP)인 "음전위 부정합"을 포함한다. MMN은 래트 및 인간

에서 청각 신규성 감지의 전환가능한 척도이며, 조현병 환자의 인지 및 전체 기능과 상관관계가 있다. NMDA 수용체 길항제인 PCP, MK-801, 및 케타민은 래트(3개의 NMDAr 길항제 모두) 및 인간 대상체(케타민)에서 MMN의 급성 결핍을 유발한다.

[0120] 전두엽 EEG 전극이 이식된 래트에게 청각 괴짜 "플립-플롭"() 프로토콜을 포함하는 상이한 오디오 자극을 제시하였다. 간단히 말해서, 6.0 kHz의 1,000개 표준톤을 90% 확률로 전달하였고, 8.0 kHz의 100개의 변이 톤을 허위-무작위 순서로 10% 확률로 전달한 다음(플립 시퀀스), 이 순서를 표준으로서 8 kHz 톤, 및 변이로서 6 kHz 톤으로 반복하였다(플롭 서열). MMN을 50ms 청각 톤의 개시 후 50ms부터 150ms까지 EEG 기록 에폭에 걸쳐 각각 1ms 시점에서 평균 8 kHz 변이 톤 반응(플립)에서 평균 8 kHz 표준 톤 반응(플롭)을 차감함으로써 얻은 전위 차이로 계산한다.

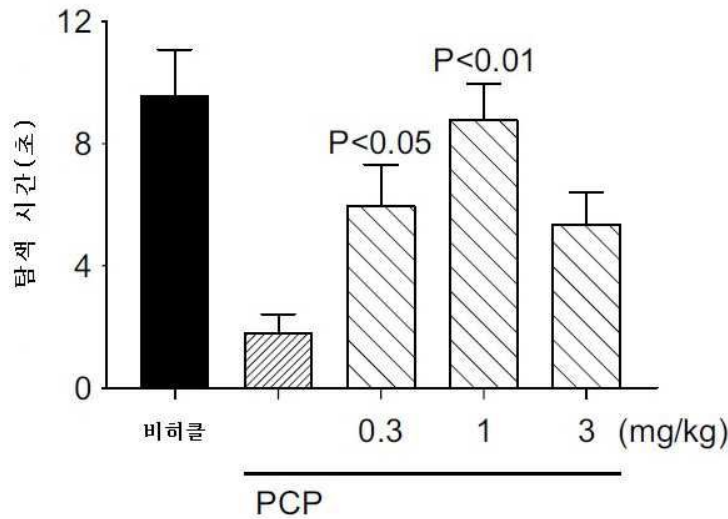
[0121] 4방향 교차 설계에서, 래트에게 4시간 간격으로 비히클 또는 화합물 1(60mg/kg)을 2회 투약하였다. 그 다음 테스트 세션 직전에 래트에게 식염수 대조군 또는 MK-801(0.2mg/kg, IP)을 투약하였다. 테스트 세션은 3개의 20분 플립-플롭 블록으로 구성되었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 비히클 + MK-801의 투여는 비히클 + 식염수의 투여와 비교하여 MMN을 상당히 손상시켰다. 추가적으로, 화합물 1(60mg/kg BID)의 투여는 MK-801에 의한 MMN의 손상을 방지하여, 비히클 및 MK-801의 투여 후 기록된 MMN과 비교할 때 화합물 1 + MK-801 이후 기록된 MMN이 비히클 및 식염수 후 기록된 MMN과 더 이상 다르지 않았으며, 현저하게 더 컸다.

[0122] 본 발명자들은 본 발명의 다수의 실시형태를 기재하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시형태를 제공하기 위해 본 발명자들의 기본 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 표현된 특정 실시형태보다 침부된 청구범위에 의해 정의되어야 함이 이해될 것이다.

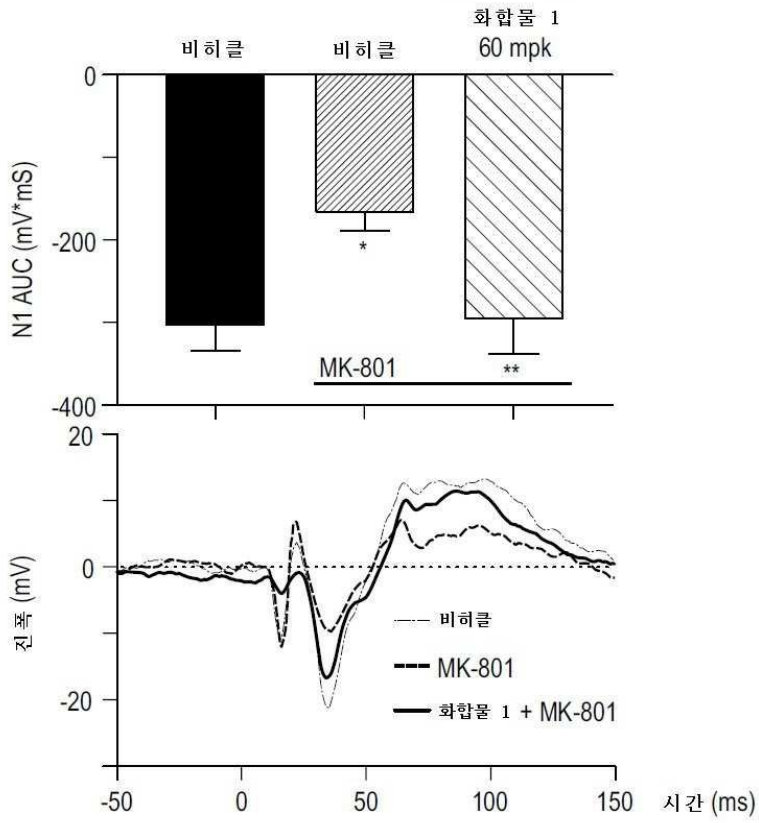
[0123] 본 출원 전체에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌(문헌 참조, 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 및 공동 계류중인 특허 출원을 포함함)의 내용은 본 명세서에 전문이 참조로 명시적으로 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에게 일반적으로 알려진 의미에 따른다.

**도면**

**도면1**



도면2



\*비히클에 대해서 P<0.05, \*\* MK-801에 대해서 P,0.05, 1원 ANOVA, 던넛 사후 검정