



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월10일
(11) 등록번호 10-2665887
(24) 등록일자 2024년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/10 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/10 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7024520
(22) 출원일자(국제) 2018년02월09일
심사청구일자 2021년01월28일
(85) 번역문제출일자 2019년08월21일
(65) 공개번호 10-2019-0117549
(43) 공개일자 2019년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2018/050370
(87) 국제공개번호 WO 2018/146486
국제공개일자 2018년08월16일

(73) 특허권자
유니버시티 칼리지 카디프 컨설턴츠 리미티드
영국, 카디프 씨에프24 0다이, 뉴포트 로드 30-36
(72) 발명자
와드, 사이먼
영국, 씨에프10 3에이티 카디프 사우스 글래모간,
파크 플레이스, 메인 빌딩, 카디프 유니버시티,
메디신 디스커버리 인스티튜트
베스워, 폴
영국, 씨비22 3에이티 캠브리지셔 캠브리지, 바브
라함 리서치 캠퍼스, 빌딩 비900, 바이시클 터엑
스 엘티디
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

(30) 우선권주장
1702221.1 2017년02월10일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
W02008148836 A1
(뒷면에 계속)

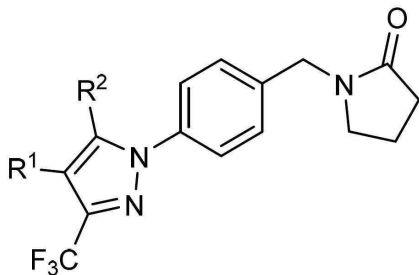
전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 **AMPA 수용체 강화제**

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물:



(I)

(여기에서, R¹ 및 R²는 명세서에서 정의됨), 이 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제로서 사용하기 위한 화합물을 제공한다. 화합물은 AMPA 수용체 기능을 강화하며, 중추신경계 장애의 치료, 예를 들어 우울 장애, 기분 장애 및 조현병과 같은 신경정신 장애와 관련된 인지기능 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/16 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

(72) 발명자

페니콧, 루이스

영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼 수섹스, 팔머, 유니
버시티 오브 수섹스, 수섹스 드러그 디스커버리 센
터

레월런, 트리스탄

영국, 비엔1 9큐제이 브라이튼 수섹스, 팔머, 유니
버시티 오브 수섹스, 수섹스 드러그 디스커버리 센
터

(56) 선행기술조사문헌

W02009147167 A1

JP2011523656 A

JP2009541404 A

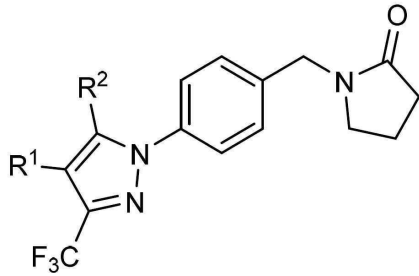
JP2011503139 A

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



(I)

여기에서,

R^1 은 C_{1-4} 알킬 및 $-(CH_2)_aOR^A$ 로부터 선택되고, 여기에서 a 는 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이며, R^A 는 H이고;

R^2 는 $-CN$, C_{1-4} 알킬, 사이클로프로필, $-C_{1-4}$ 알킬 OC_{1-4} 알킬 및 $-(CR^3R^4)_bOH$ 로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되며, 다만 $-(CR^3R^4)_bOH$ 기에서 적어도 하나의 R^3 또는 R^4 는 C_{1-4} 알킬이고;

b 는 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이고;

다만, R^1 및 R^2 둘 다 C_{1-4} 알킬인 것은 아님.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 C_{1-3} 알킬 및 하이드록시메틸로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸 또는 하이드록시메틸인 것인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^2 는 $-CN$, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, $-C_{1-2}$ 알킬 OCH_3 및 $-CH(CH_3)OH$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^2 는 메틸, 메톡시메틸 및 $-CH(CH_3)OH$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^2 는 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 사이클로프로필로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^1 은 C_{1-3} 알킬 및 하이드록시메틸로부터 선택되고; 그리고

R^2 는 $-CN$, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, $-CH(CH_3)OH$ 및 메톡시메틸로부터 선택되며;

다만, R^1 이 C_{1-3} 알킬일 때, R^2 는 C_{1-3} 알킬 또는 사이클로프로필이 아닌 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R^1 은 메틸이고, R^2 는 $-CN$, 메톡시메틸 및 $-CH(OH)CH_3$ 로부터 선택되거나; 또는

R^1 은 하이드록시메틸이고, R^2 는 메틸인 것인 화합물.

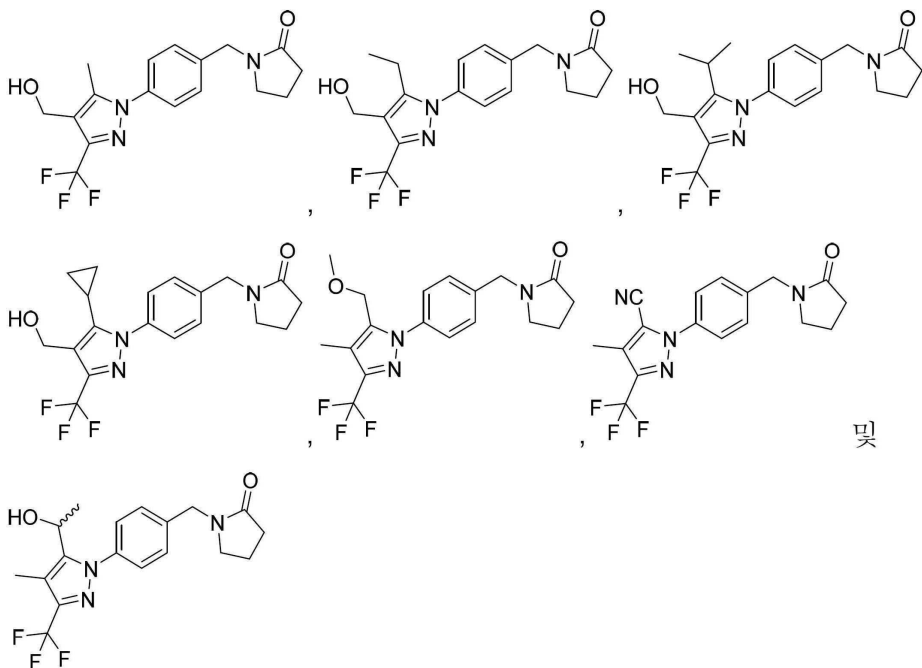
청구항 9

제1항에 있어서,

a 및 b는 독립적으로 1 및 2로부터 선택되는 정수인 것인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,



로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

우울 장애(depressive disorder) 또는 기분 장애(mood disorder)의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

치료 저항성(treatment-resistant) 우울 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

인지기능 장애(cognitive dysfunction)의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

인지 기능(cognitive function), 시냅스 가소성(synaptic plasticity), 또는 흥분성/억제성 신경전달(excitatory/inhibitory neurotransmission)의 불균형 중 하나 이상의 변화(alteration)와 관련된 중추신경계 장애(central nervous system disorder)의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

신경장애(neurological disorder) 또는 신경정신장애(neuropsychiatric disorder)와 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

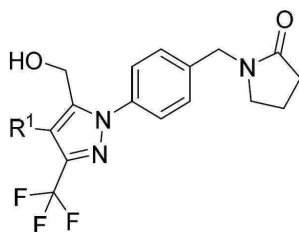
조현병(schizophrenia), 양극성 장애(bipolar disorder), 주의력 결핍 과잉활동 장애(attention-deficit hyperactivity disorder), 우울 장애(depressive disorder), 신경변성 장애(neurodegenerative disorder), 신경발달 장애(neurodevelopmental disorder), 운동신경세포병(motor neuron disease), 운동실조(ataxia), 호흡 곤란(respiratory depression) 및 청력 장애(hearing disorder)로부터 선택되는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

조현병과 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

화학식 (IV)의 화합물:



(IV)

여기에서, R¹은 C₁₋₄ 알킬임.

청구항 19

제18항에 있어서, R¹은 메틸인 화합물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 본원에 정의된 화학식 (I)의 화합물; 이 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 AMPA(α -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸 프로피온산) 글루타메이트 수용체 조절 인자로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 특히 AMPA 수용체의 강화(potentiation)가 유익한 질병 또는 상태의 치료 또는 예방, 예를 들어 신경 또는 신경정신질환의 치료, 특히 우울 장애(depressive disorder), 기분 장애(mood disorder), 및 신경변성 장애(neurodegenerative disorder) 또는 조현병(schizophrenia)과 같은 신경정신 장애(neuropsychiatric disorder)와 관련된 인지기능 장애(cognitive dysfunction)의 치료에서 화합물의 용도 및 이 화합물을 이용하는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 화합물 및 이 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조 방법을 더 포함한다.

배경기술

[0002] 글루타메이트는 포유동물 뇌에서 흥분성 신경전달물질(excitatory neurotransmitter)의 주요 매개체이며, 뉴런 간의 신속한 점대점(point-to-point)(시냅스) 커뮤니케이션에 관여한다. 글루타메이트의 기능은 카이네이트(kinate), AMPA 및 *N*-메틸-D-아스파르트산(*N*-methyl-D-aspartate, NMDA) 하위 유형의, 세 가지 유형의 신속 작용성(fast acting) 이온채널을 통해, 그리고 또한 더욱 조절성의 대사자극성(modulatory metabotropic) G-단백질 연결(mGlu1-8) 수용체에 의해 매개된다.

[0003] AMPA 수용체는 4개의 서브 유닛(GluA1 내지 GluA4)를 포함하는 사량체(tetrameric)이다(Traynelis et al., Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function; Pharmacol. 2010, Rev. 62, 405-496). 기능적 AMPA 수용체는 호모- 또는 헤테로-사량체로부터 형성될 수 있다. 본래의(native) 수용체는 거의 독점적으로, 인간 뇌에서 다양한 수용체 서브유닛 조성을 초래하는 헤테로머(heteromeric)이다.

[0004] 이 막결합성 채널의 X선 구조 연구는 AMPA 수용체가 (1) 서브유닛의 조립에 관여하며, AMPA 수용체 기능을 조절하는 다수의 분자의 작용 부위인 아미노 말단 도메인(amino terminal domain, ATD); (2) 글루타메이트와 결합하는, 2개의 폴리펩티드 세그먼트 S1 및 S2를 포함하는 리간드 결합 도메인(ligand binding domain, LBD); (3) 공극 형성(pore-forming) 이온 채널을 함유하는 막관통 도메인(transmembrane domain, TMD); 및 (4) C 말단 세포 내 도메인을 포함한다는 것을 보여준다. 다양한 서브 유닛 순열(permutation) 이외에도, 다수의 스플라이스 변이체(splice variant)(플립(flip) 앤드 플롭(flop) 변이체) 및 번역 후 변형 부위의 존재에 의해 추가적인 복잡성이 생성된다(Seeburg et al.; RNA editing of brain glutamate receptor channels: mechanism and physiology, Brain Res Rev 26: 217-229, 1998). RNA 편집(RNA editing)은 GluA2 서브유닛의 M2 재-진입성 루

프(re-entrant loop)에서 유전체적으로 암호화된 글루타민(Q)을 대체하는, 양으로 하전된 아르기닌(R) 잔기를 초래하여, 채널을 통한 Ca^{2+} 흐름(flux)을 제한하고, 본질적으로 수용체를 단지 Na^+ 및 K^+ 에 대해서만 투과할 수 있게 하며, 이는 성인의 시냅스 기능 및 가소성(plasticity)에 중요한 것이라고 여겨진다(Sommer et al.; RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels; Cell 105: 11-19, 1991; 및 Seeburg et al.; Genetic manipulation of key determinants of ion flow in glutamate receptor channels in the mouse. Brain Res 907: 233-243., 2001). 광범위한 구조적 연구가 LBD 구조체에 대하여 수행되었다(Sobolevsky et al, 2009, Nature, 462:745-756).

[0005] AMPA 수용체는 뇌에서 가장 고도로 발현되는 이온성 글루타메이트 수용체이며, 대다수의 신속한 시냅스성 전달을 담당한다. AMPA 수용체 매개성 세포 탈분극(cell depolarization)은 NMDA 수용체를 통한 칼슘 유입(influx) 및 시냅스 가소성의 유도를 초래한다(Derkach et al., 2007, Nat. Rev. Neurosci., 8:101-113).

[0006] 시냅스 가소성은 학습과 기억의 기초가 되는 세포적 프로세스이다. AMPA 수용체는 뉴런 활성화에 반응하여 시냅스로 활발히 수송되며, 이것의 기능적 상관관계는 시냅스 가소성의 전기 생리학적 상관관계인 장기 강화(long-term potentiation)에 중요한 역할을 한다는 점이다(Malinow et al. Annual Review of Neuroscience Vol. 25: 103-126,2002).

[0007] 글루타메이트성 신경전달의 이상은 다양한 CNS 장애와 관련이 있고, 글루타메이트 이온 채널의 카이네이트, AMPA 및/또는 NMDA 하위 유형의 기능의 변화는 치료 표적으로서 탐구되었다. 이러한 이온 채널 하위 유형 중에서도, AMPA 수용체는 NMDA 수용체와 매우 밀접하게 상호 작용하며, 그것들은 시냅스 가소성과 관련이 있다.

[0008] AMPA 조절 인자는 또한 장기 강화, AMPA 유도성 전류 및 뉴런 발화율(firing rate)과 같은 생체 내(*in-vivo*) 전기 생리학적 측정에 영향을 미칠 수 있다(Hampson et al, Psychopharmacology (Berl). 2009 Jan; 202(1-3):355-69). AMPA 수용체 발현이 행동 과제(behavioural task)를 학습한 후(Cammarota et al, Neurobiol. Learn. Mem., 1995, 64, 257 - 264) 또는 단일 공포-유발성 자극에의 노출 후(Liu et al, Nature neuroscience 2010, 13(2), 223-31) 증가한다는 관찰은 학습, 기억 및 시냅스 가소성과 관련하여 AMPA 수용체의 중요성을 더욱 강조한다.

[0009] 인지(cognition)의 기초가 되는 시냅스 가소성에서 AMPA 수용체의 중요한 역할을 고려하여, AMPA 수용체 조절 인자는 인지 기능 증진에 유용할 것으로 예상된다. AMPA 수용체 조절 인자는 또한 의학적 장애와 관련된 인지 기능 장애(예를 들어, 정신적 장애, 우울 장애 또는 신경변성 장애와 관련된 인지 기능 장애)의 치료에 유용할 수 있다. AMPA 수용체 조절 인자는 예를 들어, 조현병(schizophrenia), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 양극성 장애(bipolar disorder), 주의력 결핍 과잉행동 장애(attention deficit hyperactivity disorder), 우울증(depression) 또는 불안(anxiety)의 치료, 특히 이들 장애와 관련된 인지 기능 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0010] AMPA 수용체의 강화는 인지를 촉진하는 것으로 나타났지만, 특정 화합물에 의한 AMPA 강화는 바람직하지 않은 경련성 효과 및 발작과 연관이 있다는 점이 밝혀졌다(Yamada Exp. Opin. Investig. Drugs 2000, 9, 765-777). 수용체 작용제를 이용한 AMPA 수용체의 직접적인 활성화는 과잉자극의 위험 및 경련성 효과의 유도를 증가시킨다. 이는 신경가소성을 증진시켜 다양한 신경정신 장애를 치료하는 수단으로서 알로스테릭(allosteric)(즉, 비-글루타메이트 결합 부위) AMPA 수용체 강화제를 개발하는 것에 관한 연구로 이어졌다(Kalivas et al., Neuropsychopharmacology, 2008; 33:2).

[0011] AMPA 수용체의 양성 알로스테릭 조절 인자(Positive allosteric modulator, PAM)(AMPA-PAM)는 시냅스 전류의 증가로 이어지는 글루타메이트 결합 후 AMPA 수용체를 그것의 활성 구조(conformation)로 안정화시켜 시냅스 전달 및 가소성을 촉진한다(Mellor. The AMPA receptor as a therapeutic target: current perspectives and emerging possibilities. Future Med. Chem. 2010;2:877-891; 및 O' Neill et al. AMPA receptor potentiators as cognitive enhancers. Idrugs 2007;10:185-192). 양성 알로스테릭 조절 인자(PAM)는 사용의 존적 약물이며, 따라서 내인성(endogenous) 글루타메이트가 방출될 때에만 작용한다. 따라서, AMPA 수용체의 PAM 강화는 경련과 같은 AMPA 강화와 관련된 바람직하지 않은 부작용의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0012] PAM을 사용하는 AMPA 수용체 강화는 수용체에 대한 증가된 리간드 친화도(Arai et al. (1996) Neuroreport. 7: 221 1-5.); 감소된 수용체 탈감작(desensitization) 및 감소된 수용체 비활성화(Arai et al. (2000) 58: 802-813); 및 생체 내에서 LTP의 유도 촉진(Staubli et al. (1994) Proc Natl Acad. Sci 91: 1 1158-1 1162)을 포함한 유익한 효과를 보여주었다. 조현병과 같은 정신 질환의 전임상 및 임상 모델에서 다양한 AMPA 수용체 PAM의 효능이 문헌[Morrow et al, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2006, 9(5) 571-579]에

기술되어 있다.

[0013] 인구의 약 1%는 생의 어떤 시점에서 조현병을 앓을 수 있다. 편집증(paranoia) 및/또는 환청을 듣는 것과 같은 증상은 기존의 약물에 의해 합리적으로 잘 치료될 수 있다. 그러나 공지된 약물은 동기부여의 결여, 사회적 기능의 손상 및 특히, 인지 손상을 포함하는 질병의 다른 증상에는 거의 영향을 미치지 않는다. 인지기능 장애는 주의력, 기억력 및 문제 해결에 어려움을 겪고, 환자가 "브레인 포그(brain fog)"를 경험하게 한다. 이러한 대부분의 치료되지 않은 증상은 영향을 받는 개체에게 완전히 기능적인, "정상적인" 삶을 재개하는 데 대한 커다란 장애물인 채로 남아 있다.

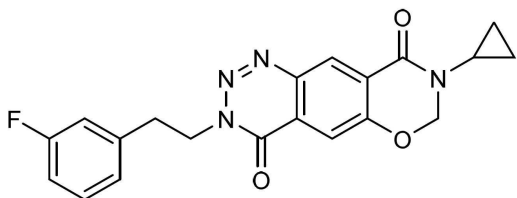
[0014] 조현병의 충족되지 않은 임상적 필요(clinical need)의 인식은 조현병과 관련된 인지기능 장애(cognitive impairment associated with schizophrenia, CIAS)의 치료를 위한 조절 경로를 설계하는, NIH 및 FDA 후원의 조현병에서의 인지 개선을 위한 측정 및 치료 연구(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, MATRICS) 계획을 촉발하였다. 조현병에서 인지기능 손상의 치료에 대한 대부분의 치료적 접근법은 NMDA 수용체 기능을 직접 또는 간접적으로 증가시키는 것을 목적으로 하는 글루타메이트 시스템에 중점을 두었다(Field et al., 2011, Trends Mol. Med., 17:689-98). NMDA 수용체 기능을 증가시키기 위한 직접적인 접근법은 글리신 수송체 1형(glycine transporter type 1, GlyT1) 억제제(예를 들어, R1678, Roche)를 포함한다. 간접적인 접근법은 mGluR2 양성 알로스테릭 조절 인자(PAM), mGluR5 PAM, mGluR2/3 작용제(예를 들어, 포마글루메타드 메티오닐, LY2140023 Lilly) 및 D-아미노산 산화효소 억제제를 포함한다. 그러나 조현병 및 기타 CNS 질환을 앓는 대상체에서 인지 수행능력(cognitive performance)을 개선하는 새로운 치료법에 대한 필요성이 남아있다.

[0015] 임상 연구는 케타민이 종종 수 분 이내에 우울증의 증상을 신속하게 완화함을 보여주었다. SSRI와 같은 기존의 항우울제는 항우울 효과를 나타내기까지 종종 몇 주 또는 심지어 몇 달이 소요되기 때문에, 연구 결과는 상당한 연구 관심을 불러 일으켰다. 초기 연구는 또한, 심각한 치료 저항성(treatment resistant) 우울증 환자의 치료가 전통적으로 어려운 경우에도, 케타민이 강력한 신속 작용성 항우울 효과를 제공할 잠재력을 가질 수 있음을 시사한다(Berman et al.; Antidepressant effects of ketamine in depressed patients; Biol. Psychiatry. 2000;47(4):351-354). 그러나 케타민은 환각 유발성 및 약물 남용을 유발할 가능성이 높은 중독 특성을 포함하는 몇몇의 부작용이 있다. 따라서, 케타민이 우울증을 위한 치료제로 널리 채택될 가능성은 적다.

[0016] 최근 케타민으로 관찰된 항우울 효과가 케타민의 대사 산물인 (2R,6R)-하이드록시노르케타민에 기인하며, 이 대사 산물이 AMPA 수용체 강화제로서 작용한다는 점이 밝혀졌다. 마우스 모델에서, 대사 산물은 적어도 3일 동안 지속되는 신속한 항우울 유사 효과를 제공한다(Zanos et al. NMDA receptor inhibition-independent antidepressant actions of a ketamine metabolite. Nature, May 4, 2016).

[0017] 따라서, AMPA 수용체 강화제는 예를 들어, 우울 장애(예를 들어, 주요 우울 장애, 지속 우울 장애(기분 부전증(dysthymia)) 또는 물질/약물 유도성 우울 장애), 불안 또는 양극성 장애의 치료에 유용할 수 있다. AMPA 수용체 강화제는 특히 저항성 우울 장애의 치료, 예를 들어 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant)인 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 및/또는 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)를 포함하나 이에 한정되지 않는 기존의 항우울 요법에 저항성인 우울증의 치료에 유용할 수 있다.

[0018] S47445는 다음 화학식의 삼환계 AMPA-PAM이다:



S47445

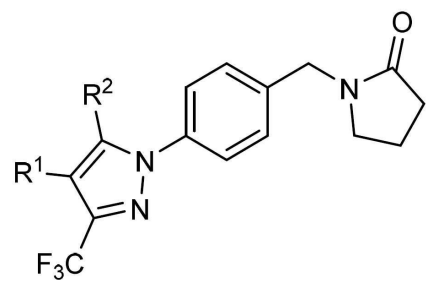
[0019]

[0020] S47445는 선택적 AMPA-PAM인 것으로 기술되어 있으며, 신경보호 효과를 제공할뿐만 아니라 설치류 모델에서 인지 촉진(pro-cognitive) 효과를 나타낸다. 이 화합물은 주요 우울 장애 및 알츠하이머병의 치료를 위한 임상 시험 중에 있는 것으로 언급되었다(Bretin et al.; Pharmacological characterisation of S 47445, a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors; PLoS ONE. 2017;12(9)).

- [0021] Goffin 등은 AMPA-PAM으로서 특정 7-페녹시-치환 3,4-디하이드로-2H-1,2,4-벤조티아디아진 1,1-디옥사이드를 기술하고 있다(J. Med. Chem., 2018, 61 (1), pp 251-264).
- [0022] WO2009/147167은 AMPA 수용체의 강화제로서 기술되는 특정 인단(indane) 유도체를 개시하고 있다.
- [0023] WO2007/107539, WO2008/053031, WO2008/148832, WO2008/148836 및 문헌[Ward et al., British Journal of Pharmacology; 160 181-190, 2010]; 및 문헌[Ward et al., J. Med. Chem. 2011, 54(1), 78-94]는 AMPA 수용체의 강화제로서, 피라졸 유도체를 포함하는 특정 화합물을 개시하고 있다.
- [0024] WO2010/150192는 AMPA 수용체의 강화제로서 특정 아이소프로필설펜아미드 유도체를 기술하고 있다. 이 특허 출원은 화합물 PF-4958242를 실시예 4로서 개시하고 있다. PF-4958242는 인지촉진 효과 및 경련촉진(pro-convulsant) 활성 사이에 비교적 좁은 치료 범위(therapeutic window)를 제공하였다고 보고된 바 있다(J. Med Chem 2015, 58 (10), 4291-4308).
- [0025] 인지촉진 효과를 제공하기 위하여 AMPA 수용체를 강화하는 화합물에 대한 필요성은 여전히 있다. 또한, 바람직한 인지촉진 효과와 바람직하지 않은 부작용, 특히 경련촉진 활성의 발병(onset) 사이에 넓은 치료 범위를 갖는 AMPA 수용체의 강화제가 필요하다.
- [0026] 본 발명의 목적은 AMPA 수용체를 강화하는 화합물을 제공하는 것이다. 이러한 화합물은 주요 우울 장애, 양극성 장애 또는 알츠하이머병의 치료에서의 화합물의 용도를 포함하나 이에 한정되지 않는, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 글루타메이트성 장애와 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다. 이 화합물은 특히 중추신경계(CNS) 장애와 관련될 때, 인지 기능 및/또는 시냅스 가소성 및/또는 흥분성/억제성 신경전달의 불균형을 증진시키는데 유용할 수 있다. 특히, 이 화합물은 신경 또는 신경정신질환의 치료에 유용할 수 있다. 더욱 상세하게는, 이 화합물은 신경질환 또는 신경정신질환과 관련된 인지기능 손상의 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0027] 본 발명의 일 양태에 따르면, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며:



(I)

- [0028]
- [0029] 여기에서,
- [0030] R¹은 C₁₋₄ 알킬 및 -(CH₂)_aOR^A로부터 선택되고, 여기에서 a는 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이며, R^A는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0031] R²는 -CN, C₁₋₄ 알킬, 사이클로프로필, -C₁₋₄ 알킬OC₁₋₄ 알킬 및 -(CR³R⁴)_bOH로부터 선택되고;
- [0032] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₄ 알킬로부터 선택되며, 다만 -(CR³R⁴)_bOH 기에서 적어도 하나의 R³ 또는 R⁴는 C₁₋₄ 알킬이고;
- [0033] b는 1, 2, 3 및 4로부터 선택되는 정수이고;
- [0034] 다만, R¹ 및 R² 둘 다 C₁₋₄ 알킬인 것은 아니다.
- [0035] 일 구현예에서, R¹은 C₁₋₃ 알킬 및 -(CH₂)_aOR^A로부터 선택되고, 여기에서 a는 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수(예

를 들어, 1 또는 2)이며, R^A는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이다.

[0036] 일 구현예에서, R¹은 C₁₋₃ 알킬, -CH₂OR^A 및 -CH₂CH₂OR^A로부터 선택되며, 여기에서 R^A는 H 또는 메틸이다.

[0037] 일 구현예에서, R¹은 C₁₋₃ 알킬, 하이드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택된다.

[0038] 일 구현예에서, R¹은 메틸, 에틸, 하이드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택된다.

[0039] 일 구현예에서, R¹은 메틸 및 하이드록시메틸로부터 선택된다.

[0040] 일 구현예에서, R¹은 C₁₋₃ 알킬이며, 예를 들어 R¹은 메틸 또는 에틸이다.

[0041] 일 구현예에서, R¹은 메틸이다.

[0042] 일 구현예에서, R¹은 -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃ 및 -CH₂CH₂OCH₃으로부터 선택된다.

[0043] 일 구현예에서, R¹은 -CH₂OH 및 -CH₂CH₂OH로부터 선택된다.

[0044] 일 구현예에서, R¹은 -CH₂OH이다.

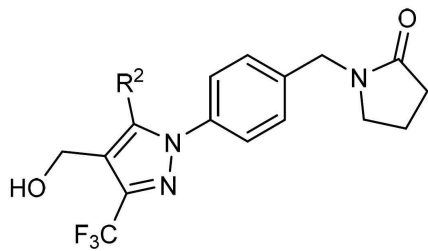
[0045] 일 구현예에서, R¹은 -CH₂OCH₃ 및 -CH₂CH₂OCH₃으로부터 선택된다.

[0046] 일 구현예에서, a는 1 또는 2이다.

[0047] 일 구현예에서, b는 1 또는 2이다.

[0048] 일 구현예에서, b는 1 또는 2이고; R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되며, 다만 -(CR³R⁴)_bOH 기에서 적어도 하나의 R³ 또는 R⁴는 C₁₋₂ 알킬이다.

[0049] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물이다:



(II)

[0050]

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이 제공되며, 여기에서:

[0051]

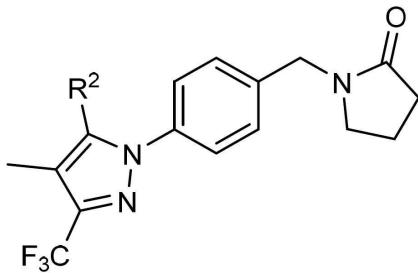
[0052] 1. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬, 사이클로프로필, -C₁₋₃ 알킬OC₁₋₂ 알킬 및 -(CR³R⁴)_bOH로부터 선택되며, 여기에서 b는 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수(예를 들어, 1 또는 2)이고, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되며, 다만 -(CR³R⁴)_bOH 기에서 적어도 하나의 R³ 또는 R⁴는 C₁₋₂ 알킬이고;

[0053] 2. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬, 사이클로프로필, -C₁₋₂ 알킬OC₁₋₂ 알킬, -CH(R³)OH 및 -CH₂CH(R³)OH로부터 선택되며, 여기에서, R³은 메틸 또는 에틸이고;

[0054] 3. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬, -C₁₋₂ 알킬OC₁₋₂ 알킬, -CH(R³)OH 및 -CH₂CH(R³)OH로부터 선택되며, 여기에서 R³은 메틸 또

는 에틸이고;

- [0055] 4. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬, 사이클로프로필, -C₁₋₂ 알킬OCH₃ 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되고;
 - [0056] 5. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬, 사이클로프로필, 메톡시메틸, -CH(CH₃)OCH₃ 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되고;
 - [0057] 6. R²는 -CN, C₁₋₃ 알킬 및 사이클로프로필로부터 선택되고;
 - [0058] 7. R²는 -CN, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되고;
 - [0059] 8. R²는 -CN, 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되고;
 - [0060] 9. R²는 메틸, 에틸, 아이소프로필 및 사이클로프로필로부터 선택되고; 그리고
 - [0061] 10. R²는 메틸, 에틸 및 아이소프로필로부터 선택된다.
- [0062] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물이다:

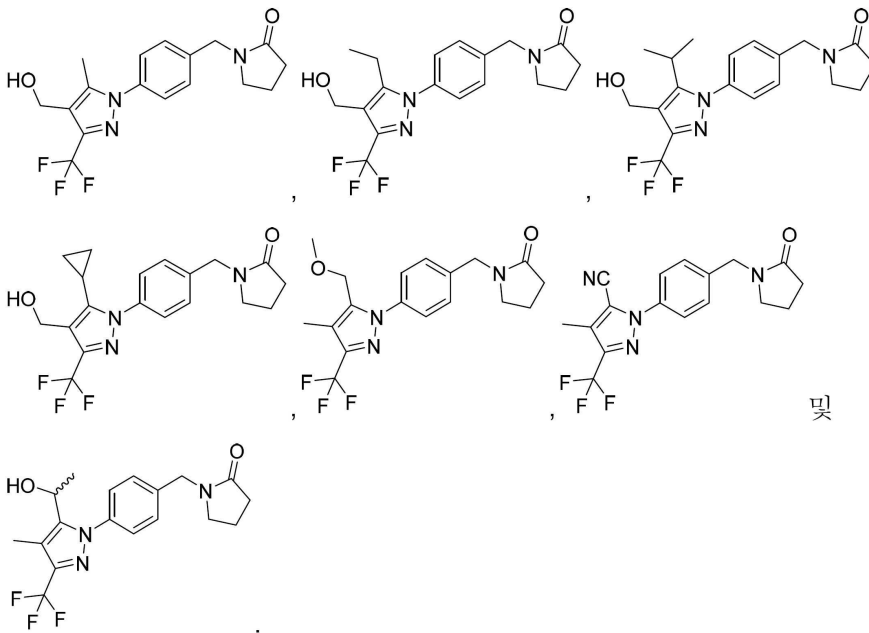


(III)

- [0063] .
 - [0064] 화학식 (III)의 화합물이 제공되며, 여기에서:
 - [0065] 1. R²는 -CN, 사이클로프로필, -C₁₋₃ 알킬OC₁₋₂ 알킬 및 -(CR³R⁴)_bOH로부터 선택되며, 여기에서 b는 1, 2 및 3으로부터 선택되는 정수(예를 들어, 1 또는 2)이고, R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₂ 알킬로부터 선택되며, 다만 -(CR³R⁴)_bOH 기에서 적어도 하나의 R³ 또는 R⁴는 C₁₋₂ 알킬이거나; 또는
 - [0066] 2. R²는 -CN, 사이클로프로필, -C₁₋₂ 알킬OC₁₋₂ 알킬, -CH(R³)OH 및 -CH₂CH(R³)OH로부터 선택되며, 여기에서, R³은 메틸 또는 에틸이거나; 또는
 - [0067] 3. R²는 -CN, -C₁₋₂ 알킬OC₁₋₂ 알킬, -CH(R³)OH 및 -CH₂CH(R³)OH로부터 선택되며, 여기에서 R³은 메틸 또는 에틸이거나; 또는
 - [0068] 4. R²는 -CN, 사이클로프로필, -C₁₋₂ 알킬OCH₃ 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되거나; 또는
 - [0069] 5. R²는 -CN, 사이클로프로필, -CH(CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₃, 메톡시메틸 및 2-메톡시에틸로부터 선택되거나; 또는
 - [0070] 6. R²는 -CN, 사이클로프로필, 메톡시메틸 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되거나; 또는
 - [0071] 7. R²는 -CN, 메톡시메틸 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택되고;
 - [0072] 8. R²는 메톡시메틸 및 -CH(CH₃)OH로부터 선택된다.
- [0073] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기에서,

- [0074] R^1 은 C_{1-3} 알킬, 하이드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0075] R^2 는 $-CN$, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, $-CH(OH)CH_3$ 및 메톡시메틸로부터 선택되고;
- [0076] 다만, R^1 이 C_{1-3} 알킬일 때, R^2 는 C_{1-3} 알킬 또는 사이클로프로필이 아니다.
- [0077] 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기에서
- [0078] R^1 은 C_{1-2} 알킬 및 하이드록시메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0079] R^2 는 $-CN$, C_{1-3} 알킬, 사이클로프로필, $-CH(OH)CH_3$ 및 메톡시메틸로부터 선택되고;
- [0080] 바람직하게는, 이 구현예에서 R^1 이 C_{1-2} 알킬일 때, R^2 는 C_{1-3} 알킬 또는 사이클로프로필이 아니다.
- [0081] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기에서:
- [0082] R^1 은 메틸, 하이드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0083] R^2 는 $-CN$, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, 사이클로프로필, 메톡시메틸 및 $-CH(OH)CH_3$ 로부터 선택되며;
- [0084] 다만, R^1 이 메틸일 때, R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필 또는 사이클로프로필이 아니다.
- [0085] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기에서:
- [0086] R^1 은 메틸, 하이드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되고; 그리고
- [0087] R^2 는 $-CN$, 메틸, 에틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, 메톡시메틸 및 $-CH(OH)CH_3$ 으로부터 선택되며;
- [0088] 다만, R^1 이 메틸일 때, R^2 는 메틸, 에틸, 아이소프로필 또는 사이클로프로필이 아니다.
- [0089] 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기에서:
- [0090] R^1 은 메틸이고, R^2 는 $-CN$, 메톡시메틸 및 $-CH(OH)CH_3$ 로부터 선택되거나; 또는
- [0091] R^1 은 메톡시메틸 또는 하이드록시메틸이고, R^2 는 메틸이다.

[0092] 또 다른 구현예에서, 다음으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



[0093]

[0094] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0095] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제형을 제공한다.

[0096] 일 구현예에서, 약학 조성물은 추가의 치료제를 포함하는 조합 제품(combination product)일 수 있다. 추가의 치료제는 CNS 질환, 예를 들어 신경학적 상태 또는 정신의학적 상태의 치료에 사용되는 하나 이상의 제제(agent), 특히 조현병 및 관련 상태와 같은 정신병적 상태의 치료에 사용되는 치료제일 수 있다. 추가의 치료제는 우울 장애(예를 들어, 주요 우울 장애)의 치료에 사용되는 하나 이상의 제제일 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 추가의 치료제는 아래 본 발명의 상세한 설명에 기재된다.

[0097] 또 다른 양태에 따르면, 글루타메이트성 장애, 특히 AMPA 수용체에 의해 조절되는 글루타메이트성 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0098] 또 다른 양태에 따르면, AMPA 수용체에 의해 조절되는 상태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0099] 또한, 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 AMPA 수용체에 의해 조절되는 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0100] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체 기능이 손상된 상태의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0101] 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 강화가 유익한 상태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 대상체에서 시냅스 가소성을 증진시키는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은 대상체에서 흥분성/억제성 신경전달의 불균형의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0102] 본 발명의 화합물은 인지 기능, 시냅스 가소성 또는 흥분성/억제성 신경전달의 불균형 중 하나 이상의 변화(alteration)와 관련된 중추신경계(CNS) 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 신경장애 또는 신경정신 장애를 포함하는 본원에 개시된 중추신경계(CNS) 장애 중 임의의 것, 예를 들어 조현병(schizophrenia), 양극성 장애(bipolar disorder), 주의력 결핍 과잉활동 장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), 우울증(depression), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 파킨슨병(Parkinson's disease), 다운 증후군(Down syndrome), 및 기타 신경발달장애(neurodevelopmental disorder), 근위축 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 운동실조(ataxia), 호흡 곤란(respiratory depression)과 같은 운동신경세포병(motor neuron disease) 및 청력 장애(hearing disorder)(예를 들어, 청력 소실(hearing loss) 및 이명(tinnitus))로부터 선택되는 상태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은 강박 장애(obsessive-compulsive disorder), 중독(addiction) 또는 기

본 장애(mood disorder)(주요 우울 장애 및 양극성 장애를 포함함)의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 우울 장애의 치료, 예를 들어 기존의 항우울 치료법에 저항성인 우울 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 우울 장애 또는 기분 장애(예를 들어, 주요 우울 장애, 불안 장애, 파괴적 기분 조절곤란 장애(disruptive mood dysregulation disorder), 무쾌감증(anhedonia) 또는 자살성 사고(자살 생각))의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0103] 또한, 대상체의 인지 기능의 변화에 사용하기 위한, 특히 인지 기능의 증진을 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 더욱 상세하게는, 인지기능 손상의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 훨씬 더 상세하게는, 질병 또는 상태와 관련된 인지기능 손상의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 본 발명의 화합물은 정신장애 또는 신경장애, 예를 들어 임의의 본원에 기술된 정신장애 또는 신경장애와 관련된 인지기능 손상의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0104] 특정 구현예에서, 조현병과 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.

[0105] **상세한 설명**

[0106] 본 출원에 사용된 용어의 정의를 아래에 제공한다. 본원에 정의되지 않은 임의의 용어는 당업자가 이 용어를 이해하는 바와 같은 보통의 의미를 갖는다.

[0107] 본원에서 "본 발명의 화합물"에 대한 언급은 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물을 포함하는, 본원에 개시된 임의의 화합물에 대한 언급이다.

[0108] 용어 "할로"는 주기율표의 17족인 할로젠 중 하나를 지칭한다. 특히, 이 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다. 바람직하게는, 이 용어는 불소 또는 염소를 지칭한다.

[0109] 용어 " C_{1-4} 알킬"은 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, *iso*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸을 지칭한다.

[0110] 용어 " $-(CH_2)_aOR^A$ "는 말단 OR^A 기를 가지는 $-(CH_2)_a-$ 기를 지칭한다. 예를 들어, $-CH_2OH$ (또한, "하이드록시메틸"), $-CH_2OMe$ (또한, "메톡시메틸"), $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2OMe$ 이다.

[0111] 용어 " $-C_{1-4}$ 알킬 OC_{1-4} 알킬"은 C_{1-4} 알콕시 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭한다. $-C_{1-4}$ 알킬 OC_{1-4} 알킬 기는 예를 들어, $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH(OMe)CH_3$ 또는 $-CH_2CH(OMe)CH_3$ 을 포함한다.

[0112] R^2 가 $-(CR^3R^4)_bOH$ 일 때, $-(CR^3R^4)_b$ 기는 $-OH$ 기(바람직하게는, 말단 $-OH$ 기)를 가지고, R^3 또는 R^4 중 적어도 하나는 $-C_{1-4}$ 알킬이며, 즉 R^3 및 R^4 기는 모두 H가 아니다. $-(CR^3R^4)_bOH$ 의 예는 $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_2CH_3)OH$ 및 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 를 포함한다.

[0113] 본 발명은 본 발명의 화합물이 염을 형성할 수 있는 한, 이러한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 고려한다. 이들은 화합물의 산 부가 염 및 염기 염을 포함할 수 있다. 이들은 화합물의 산 부가 및 염기 염일 수 있다. 적합한 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, Stahl 및 Wermuth의 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use"(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)에 기술되어 있다. 염은 주지의 방법을 이용하여 형성될 수 있다.

[0114] 본 발명의 화합물은 비용매화된(unsolvated) 형태 및 용매화된(solvated) 형태 둘 다로 존재할 수 있다. 용어 '용매화물(solvate)'은 본원에서 본 발명의 화합물 및 화학량론적 양(stoichiometric amount)의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매 분자, 예를 들어 에탄올을 포함하는 분자 복합체(molecular complex)를 설명하기 위하여 사용된다. 용어 '수화물(hydrate)'은 상기 용매가 물일 때 사용된다.

[0115] 본 발명의 범위 내에는 전술된 용매화물과 대조적으로, 약물 및 숙주가 화학량론적 또는 비화학량론적(non-stoichiometric)으로 존재하는 약물-숙주 내포 복합체(drug-host inclusion complex)인 포접 화합물(clathrate)과 같은 복합체가 포함된다. 또한, 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 존재할 수 있는 두 개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 약물의 복합체가 포함된다. 생성된 복합체는 이온화, 부분적으로 이온화 또는 비이온화될 수 있다. 이러한 복합체에 대한 리뷰는 Haleblan의 J. Pharm. Sci, 64 (8), 1269-1288(August 1975) 참조한다.

- [0116] 이하, 본 발명의 화합물에 대한 모든 언급은 이의 염, 용매화물 및 복합체, 그리고 이의 용매화물 및 복합체 및 염에 대한 언급을 포함한다.
- [0117] 본 발명의 화합물은 단일 결정형(crystal form)으로 또는 결정형의 혼합물로 존재할 수 있거나 비정질(amorphous)일 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 발명에 포함된다. 따라서, 제약 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비정질 제품으로서 투여될 수 있다. 그것들은 침전, 결정화, 동결 건조 또는 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들어 고체 플러그(solid plug), 분말 또는 필름으로서 얻어질 수 있다. 이를 위해 마이크로웨이브 또는 무선 주파수 건조(radio frequency drying)가 사용될 수 있다.
- [0118] 본 발명의 특정 화합물은 입체 이성질체 형태(stereoisomeric form)로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 광학 이성질체의 사용을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 화합물이 입체중심(stereocentre)을 갖는 경우, (R) 및 (S) 입체 이성질체 모두 본 발명에 의해 고려되며, 동등하게 입체 이성질체의 혼합물 또는 라세미 혼합물이 본 출원에 의해 고려된다. 화합물이 단일 입체 이성질체인 경우, 화합물은 불순물로서 다른 거울상 이성질체(enantiomer)를 여전히 함유할 수 있다. 그러므로 단일 입체 이성질체는 반드시 거울상 이성질체 초과량(enantiomer excess, e.e.)이 100%일 필요는 없지만, 약 적어도 85%의 e.e. 또는 d.e.일 수 있다. 거울상 이성질적으로 순수한(enantiomerically pure) 형태는 본 발명의 특정 양태이다. 필요한 경우 개별적인 거울상 이성질체의 제조/분리를 위한 종래의 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC)를 이용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해(resolution)를 포함한다.
- [0119] 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 0 내지 50 부피%의 아이소프로판올, 전형적으로 2 내지 20 부피% 및 0 내지 5 부피%의 알킬아민, 전형적으로 0.1% 디에틸아민을 함유하는 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 이루어지는 이동상을 이용하는 비대칭 수지상에서의 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 이용하여, 거울상 이성질적으로 농축된(enantiomerically enriched) 형태로 수득될 수 있다. 용출물의 농축은 농축된 혼합물을 제공한다.
- [0120] 임의의 라세미체가 결정화될 경우, 두 가지 상이한 유형의 결정이 가능하다. 첫 번째 유형은 상기 언급된 라세미 화합물(진정한(true) 라세미체)로서, 여기에서 두 거울상 이성질체를 등 몰량(equimolar amount)으로 함유하는 하나의 균일한 형태의 결정이 생성된다. 두 번째 유형은 각각 단일 거울상 이성질체를 포함하는 두 가지 형태의 결정이 등 몰량으로 생성되는 라세미 혼합물 또는 집합체(conglomerate)이다.
- [0121] 라세미 혼합물에 존재하는 결정 형태 모두 동일한 물리적 특성을 갖지만, 진정한 라세미체와 비교하여 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 라세미 혼합물은 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, E. L. Eliel 및 S. H. Wilen의 "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley, 1994)를 참조.
- [0122] 본 발명은 또한 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 모든 약학적으로 허용 가능한 동위원소 표지(isotopically-labelled) 화합물을 포함하며, 여기에서 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연계에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 교체된다.
- [0123] 본 발명의 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소의 예로는 ^2H 및 ^3H 와 같은 수소의 동위원소, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C 와 같은 탄소의 동위원소, ^{36}Cl 과 같은 염소의 동위원소, ^{18}F 와 같은 불소의 동위원소, ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 요오드의 동위원소, ^{13}N 및 ^{15}N 과 같은 질소의 동위원소, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O 와 같은 산소의 동위원소, ^{32}P 와 같은 인의 동위원소 및 ^{35}S 와 같은 황의 동위원소를 포함한다.
- [0124] 특정 동위원소 표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직(substrate tissue) 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소인 트리튬, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 혼입(incorporation)의 용이성 및 준비된 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.
- [0125] 중수소(deuterium), 즉 ^2H , (D)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 용량 요구조건에서 기인한 특정한 치료적 장점을 제공할 수 있으므로, 일부 환경에서 바람직할 수 있다.
- [0126] 양전자 방출 동위원소(positron emitting isotope), 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유율(occupancy)을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET) 연구에서 유용할

수 있다.

- [0127] 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비 표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 기술된 방법과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0128] 본 발명의 화합물의 전구 약물 또한, 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 전구 약물은 대상체에 투여 시, 대사적 또는 기타 화학적 프로세스에 의한 전환을 거쳐 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 생성하는 약물 전구체로서 작용하는 화합물이다. 예를 들어, -OH 기는 에스테르 또는 카바메이트로 전환될 수 있으며, 이는 대상체에 투여 시, 다시 유리 하이드록실 기로의 전환을 거칠 것이다. 전구 약물의 예 및 이의 용도는 잘 알려져 있다(예를 들어, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). 전구 약물은 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 현장에서(*in situ*) 제조될 수 있거나, 또는 정제된 화합물을 적합한 에스테르화제와 별도로 반응시켜 제조될 수 있다.
- [0129] 용어 "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예컨대 경감(abatement); 관해(remission); 증상의 감소 또는 환자가 손상(injury), 병태(pathology) 또는 상태(condition)를 더 잘 견딜 수 있게 함; 퇴행(degeneration) 또는 쇠퇴(decline) 속도의 둔화; 퇴행의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선을 포함하는, 상처, 질병, 병리 또는 상태의 치료 또는 개선에서의 임의의 유의한 효과를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체검사, 신경정신 검사 및/또는 정신 평가의 결과를 포함하는, 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다. 용어 "치료하는" 및 이의 활용형은 손상, 병리, 상태 또는 질병의 예방을 포함한다.
- [0130] "유효량(effective amount)"은 언급된 목적을 달성(예를 들어, 그것이 투여되는 효과를 달성하거나, 질병을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상을 감소시키는 것)하기에 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질병의 증상의 치료, 예방 또는 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"으로 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량(prophylactically effective amount)"은 대상체에 투여 시, 의도했던 예방적 효과, 예를 들어 손상, 질병, 병태 또는 상태의 발병(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질병, 병태 또는 상태 또는 이들의 증상의 발병(또는 재발) 가능성의 감소를 나타낼 수 있는 약물의 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 발생하는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 후에만 발생할 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 치료의 목적에 의존할 것이며, 공지된 기술을 이용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예를 들어, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참조).
- [0131] 본 발명의 화합물의 치료적 유효량은 처음에 세포 배양 분석으로부터 추정될 수 있다. 대상 농도는 본원에 기술되거나 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 측정되는 바와 같은, 본원에 기술된 치료적 효과를 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도일 것이다.
- [0132] 인간에 사용하기 위한 치료적 유효량은 또한 공지된 방법을 이용하여 동물 모델에서 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량(dose)은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간의 용량은 상기 기술된 바와 같이 화합물의 효과를 모니터링하고, 용량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기술된 방법 및 기타 방법에 기초하여 인간에서 최대 효능을 달성하도록 용량을 조절하는 것은 당업자의 능력 범위 내에 있다.
- [0133] 투여량(dosage)은 환자 및 사용되는 화합물의 요건에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 환자에 투여되는 용량은 시간의 경과에 따라 환자에서 유의한 치료적 반응을 가져오기에 충분해야 한다. 용량의 규모 또한, 임의의 부작용의 존재, 특성 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 의사의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은 소량의 투여량으로 개시된다. 이후, 투여량은 상황에 따라 최적 효과에 도달할 때까지 소량씩 증가된다.
- [0134] 투여량 및 간격은 치료될 특정 임상 적응증(clinical indication)에 효과적인 투여 화합물의 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질병 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0135] 예방적 또는 치료적 치료 요법은 적합하게는, 실질적인 독성을 유발하지 않지만, 특정 환자에 의해 입증된 임상

증상을 치료하는 데 효과적인 것이다. 투여량 요법의 결정은 일반적으로 화합물 효능, 상대적인 생체 이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식 및 선택된 약제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려하여 활성 화합물의 평가에 기초한다.

[0136] 이론에 얽매이지 않고, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 양성 알로스테릭 조절 인자(PAM)로서 작용하여 AMPA 수용체를 강화시키는 것으로 여겨진다. "알로스테릭 조절 인자(allosteric modulator)"는 수용체에서 작용제 또는 역작용제(inverse agonist)의 효과를 간접적으로 조절하는 작용제이다. 알로스테릭 조절 인자는 오르토스테릭(orthosteric) 작용제 결합 부위와는 완전히 다른 부위에 결합한다. 일반적으로, 알로스테릭 조절 인자는 수용체의 단백질 구조 내에서 입체형태적(conformational) 변화를 유도한다. "양성 알로스테릭 조절 인자"(PAM)는 표적 수용체에 대한 오르토스테릭 작용제의 결합 친화도 또는 기능적인 효능을 증진시켜 오르토스테릭 작용제 효과의 증폭을 유도한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 내인성 글루타메이트가 방출될 때, AMPA 수용체의 효과를 강화시킬 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 채널 전류 그 자체에는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않고, 오로지 내인성 글루타메이트 리간드의 존재 하에 수용체를 통하여 이온 흐름을 증진시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들어, (i) 글루타메이트의 지속적인 존재하에 수용체가 탈감작되는 속도를 늦추고/늦추거나; (ii) 글루타메이트의 제거 후 수용체가 비활성되는 속도를 늦추고/늦추거나; (iii) 글루타메이트성 시냅스 전류를 증가 또는 연장시켜 시냅스 전달 및 가소성을 촉진(예를 들어, 시냅스의 장기 강화(long term potentiation, LTP))시키는 것에 의해 AMPA 수용체를 강화시킬 수 있다. 바람직한 화합물은 공간적 및 시간적 정보를 크게 손상시키지 않으면서 AMPA 수용체 효과(예를 들어, 인지 증진)를 강화시킨다.

[0137] 본 발명의 화합물은 각각의 리간드 결합 도메인(ligand binding domain, LBD)의 두 개의 구조적 도메인 사이에서 '힌지(hinge)'로서 작용하는 잔기에 의해 형성되는 GluA2 LBD 이량체의 이중 축(twofold axis) 상에 결합하는 것으로 여겨진다. 이 부위에 결합하는 조절 인자는 클램셸형(clamshell) 이량체를 그것의 밀폐된 틈새 글루타메이트 결합 형태(closed cleft glutamate bound conformation)로 안정화시켜 수용체 비활성화를 늦추고/늦추거나, 이량체 계면(interface)을 안정화시켜 탈감작을 늦추도록 작용할 수 있다(Ward et al. British Journal of Pharmacology; 160 181-190, 2010).

[0138] 글루타메이트에 의한 AMPA 수용체의 활성화는 이온 채널의 공극을 열어 나트륨의 내향 흐름(inward flow)을 허용하여, 신경 세포막의 탈분극화(depolarization)를 초래한다. 이러한 세포 내 전하의 변화는 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 수용체 채널로부터 Mg^{2+} 양이온을 방출하여, NMDA 수용체 공극을 통해 Ca^{2+} 가 시냅스 후 뉴런 내로 통과할 수 있게 하여 Ca^{2+} 의존성 신호 전달 캐스케이드를 유발하고, 시냅스 외(extra-synaptic) AMPA 수용체 및 고 전도성 GluA1 호모머를 시냅스 후 치밀질(postsynaptic density)로 수송하여 시냅스 가소성 형태의 유도를 초래한다(Passafaro et al.; Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons. Nat Neurosci 4: 917-926, 2001).

[0139] 본 발명의 화합물에 의한 AMPA 수용체의 강화는 테스트 화합물의 존재하에 글루타메이트에 의한 수용체의 노출 시 AMPA 수용체를 통한 칼슘이온 흐름을 측정함으로써 평가될 수 있다. 하나의 이러한 분석법은 기능적 호모사량체 AMPA 수용체를 형성하는 인간 GluR2 플립(GluA2 플립) AMPA 수용체 서브유닛을 발현하는 세포를 이용하는, 실시예에 기술된 칼슘 이온 흐름 분석법이다. GluA2 플립 서브유닛은 피질(cortical) 및 피질 하부(sub-cortical)의 뇌 조직에서 고도로 발현된다(Ward et al. 2010, 동일 문헌). 실시예는 본 발명의 화합물이 AMPA 수용체의 강력한 강화제임을 보여준다.

[0140] 본 발명의 화합물은 인지를 증진시킬 것으로 기대된다. 인지에 미치는 영향은 행동 인지(behavioural cognition)의 공지된 모델을 이용하여 생체 내(*in-vivo*)에서 평가될 수 있다. 예를 들어, Ennaceur 등(Behav. Brain Res.1988, 31, 47-59)에 기술된 바와 같은 신규한 사물에 대한 인지(novel object recognition, NOR) 모델. 시험은 랫트의 새로움을 탐색하는 자연스러운 경향에 의존하며, 2번의 실험을 수반한다. 첫 번째 실험(T1)에서, 랫트는 짧은 시간(3분) 동안 두 개의 동일한 물체에 노출된다. 잠시 지체(delay)(실험 간 간격(inter trial interval): ITI) 후, 랫트를 첫 번째 단계에서 마주쳤던 친숙한 물체 중 하나와 추가의 새로운 물체가 있는 챔버에 다시 위치시킨다(T2). 설치류는 전형적으로 친숙한 물체보다는 새로운 물체를 탐색하는 데 더 많은 시간을 보내며, 이는 친숙한 물체에 대한 설치류의 기억 및 새로운 물체를 탐색하고자 하는 욕구를 반영하는 것으로 해석된다. 과제는 설치류의 새로움에 대한 선호도에 의존하기 때문에, 임의의 규칙 학습을 필요로 하지 않으므로, 사전 훈련을 전혀 필요로 하지 않는다. T1과 T2 사이의 지체 시간을 증가시킴으로써 과제 난이도를 증가시킬 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 화합물은 경구 투여 시 NOR 시험에서 최소 유효 용량이 10 mg/kg 미만이다.

- [0141] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 바람직한 인지촉진 효과 및 바람직하지 않은 부작용, 특히 AMPA 수용체의 과활성화로부터 유래할 수 있는 경련촉진 효과 사이에 넓은 치료 범위를 제공한다.
- [0142] 화합물이 경련 효과를 유도할 가능성은 다양한 모델을 이용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 시험관 내(*in-vitro*) 경련촉진 경향성(liability)은 설치류의 신경 전기생리학적 해마 박편(slice)을 이용하여 평가하여, 상이한 농도의 화합물의 경련 효과를 잠재적으로 평가할 수 있다.
- [0143] 생체 내에서의 잠재적인 경련촉진 효과는 예를 들어, 최대 전기충격 역치(maximum electroshock threshold, MEST) 시험을 이용하여 평가될 수 있다. MEST 시험에서, 랫트에서 전류의 각막 적용(대략 60 내지 70 mA의 CC, 0.1 ms 지속 시간)은 강직성(tonic) 및 완전 강직-간대성(full tonic-clonic) 발작을 유도한다. 발작 역치 활성을 감소시키는 것에 대한 화합물의 잠재력을 평가하기 위하여, 시험 30분 전에 화합물, 식염수 비히클, 또는 양성 대조군으로서 피크로톡신(picROTOXIN)으로 랫트를 사전 처리하였다. 화합물의 경련유발 효과를 평가하기 위한 모델은 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Ward et al., J. Med. Chem. 2011, 54(1), 78-94] 및 [Loscher et al. Epilepsy Res. 1991, 8: 79-84]에 기술되어 있다.
- [0144] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 NOR 시험에서 최소 유효 용량(efficacious dose)보다 적어도 50배 더 많은 용량으로 MEST 시험에서 어떠한 경련촉진 활성도 나타내지 않는다. 예를 들어, NOR 시험에서의 최소 유효 용량의 75배 초과, 또는 바람직하게는 100배를 초과하는 용량의 MEST 시험에서 경련촉진 효과는 전혀 관찰되지 않는다.
- [0145] 본 발명의 화합물은 적합하게는 유리한(favourable) 약물 대사 및 약동학적(drug metabolism and pharmacokinetic, DMPK) 프로파일, 예를 들어 낮은 청소율(clearance), 높은 경구 생체이용률, 높은 뇌 투과 및 화합물의 투약 후 합리적인 작용 지속기간을 제공하는 반감기를 갖는다.
- [0146] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 랫트, 개 및/또는 인간의 간 마이크로솜(microsome)의 존재하에 낮은 시험관 내 고유 청소율(intrinsic clearance, CL_i)을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 랫트 및 인간 마이크로솜에서 100 μL/분/mg 미만의 CL_i를 갖는다. CL_i는 공지된 방법, 예컨대 실시예에 기술된 방법을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0147] 인간 P-당단백질(P-gp, MDR1)은 혈액 뇌 장벽에서 고도로 발현되며, P-gp 기질의 뇌 투과에 대한 장벽을 제시한다. 높은 P-gp 유출 경향성을 갖는 화합물은 혈액 뇌 장벽의 낮은 투과를 나타내어 화합물의 낮은, 가능하게는 치료 용량 이하의(sub-therapeutic) 뇌 농도를 초래할 수 있다.
- [0148] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 문헌[Feng et al. Drug Metabolism and Disposition; The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 36 (2), 2008, 268-275]에 기술된 바와 같이, 인간 MDR1로 형질감염된 Madin-Darby 개 신장(Madin-Darby canine kidney, MDCK) 세포주를 이용한 유출 분석에서 측정 시, 5 미만, 바람직하게는 2 미만의 유출 비율(efflux ratio)을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 적합하게는 Feng 등에 기술된 분석법, 예를 들어 PAMPA에서 높은 막 투과성을 나타낸다.
- [0149] 화합물의 생물학적 특성은 실시예를 포함한 본원에 기술된 방법을 이용하여 평가될 수 있다. 또한, 화합물의 특성은 Ward et al. 2010(동일 문헌), 예를 들어 도 6에 기술된 방법 및 스크리닝 캐스캐이드를 이용하여 평가될 수 있다.
- [0150] **약학 조성물**
- [0151] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0152] 적합한 약학 조성물의 선별 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어, 문헌["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]; 및 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000]에 기술되어 있다.
- [0153] 본 발명의 조성물은 경구용(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서로서), 국소용(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입 투여용(예를 들어, 미세 분할 분말 또는 액체 에어로졸로서), 취입(insufflation) 투여용(예를 들어, 미세 분할 분말로서) 또는 비경구 투여용(예를 들어, 정맥 내, 피하, 근육 내, 복강 내 또는 근육 내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다. 적합하게는, 본 발명의 화합물은 경구로, 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립 또는 분말 투여 형태로 투여된다.

- [0154] 본 발명의 조성물은 당해 분야에 주지된, 통상적인 약학적 부형제를 이용하여 통상적인 절차에 의해 수득될 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 충전제, 결합제, 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다. 투여 형태의 제조에 적합한 약학적 부형제는 예를 들어, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, Seventh Edition, Rowe et al]에 기술된 바와 같이 잘 알려져 있다.
- [0155] 하나 이상의 부형제와 조합되어 단일 투여 형태를 생성하는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 반드시 달라질 것이다. 예를 들어, 인간 경구 투여용으로 의도된 제형은 일반적으로, 예를 들어 전체 조성물의 약 5 내지 약 98 중량 퍼센트까지 다양할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 배합된, 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(더욱 적합하게는, 0.5 내지 100 mg, 예를 들어 1 내지 30 mg)를 함유할 것이다.
- [0156] **치료적 용도 및 적용**
- [0157] 본원의 배경 섹션은 AMPA 수용체의 강화 및 이로부터 생겨날 것으로 예상되는 잠재적인 치료적 이익에 관한 정보를 제공한다. 이 개시 또한 본 발명의 상세한 설명의 일부로 고려된다는 점을 이해하여야 한다.
- [0158] 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체를 강화한다. 따라서, AMPA 수용체에 의해 조절되는 상태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다.
- [0159] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체 기능이 손상된 상태의 치료에 사용하기 위한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체의 강화가 유익한 상태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0160] 적합하게는, 본 발명의 화합물은 글루타메이트성 신경전달이 제대로 기능하지 않는 상태의 치료에 사용하기 위한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 글루타메이트 기능장애와 관련된 신경학적 상태 또는 정신의학적인 상태의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 이러한 글루타메이트성 장애는 공지되어 있으며, 본원에 기술된 상태 중 하나 이상을 포함한다.
- [0161] 본 발명의 화합물은 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 인지기능 장애는 예를 들어, 노화의 결과로서, 또는 질병 또는 상태의 영향으로 발생할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 신경정신병과 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0162] 본 발명의 화합물은 인지 기능, 시냅스 가소성 또는 흥분성/억제성 신경전달의 불균형 중 하나 이상의 변형과 관련된 중추신경계(CNS) 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0163] 본 발명의 화합물은 신경학적 장애 또는 신경정신의학적인 상태와 관련된 인지기능 장애, 예를 들어 글루타메이트성 장애와 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0164] "인지기능 장애(cognitive dysfunction)" 또는 "인지기능 손상(cognitive impairment)"에 대한 언급은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 기억(memory), 추리(reasoning), 문제 해결(problem solving), 언어적 기억(verbal recall), 집중(concentration), 주의(attention), 처리 속도(speed of processing), 집행 기능(executive function), 사회 인지(social cognition), 언어 학습(verbal learning), 시각적 학습(visual learning) 및 지각(perception) 중 하나 이상을 포함하나 이에 한정되지 않는, 지적 기능의 상실 또는 손상을 지칭한다.
- [0165] 본 발명의 화합물은 인지기능 손상, 예를 들어 주의, 방향(orientation), 기억의 손상, 기억 장애, 기억상실(amesia), 기억상실 장애, 연령 관련 인지기능 손상, 연령 관련 기억 손상, 언어 기능 학습 장애 및 주의 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0166] AMPA 수용체 조절 인자는 다른 질환, 예를 들어 우울 장애(Quirk et al.: a novel positive allosteric modulator of AMPA receptors; CNS Drug Rev 8: 255-282, 2002; 및 O' Neill et al., AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease; Curr Drug Targets 8: 603-620, 2007); 헌팅턴병(Simmons et al., Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. Proc Natl Acad Sci USA 106: 4906-4911, 2009); 뇌졸중(Dicou et al. Positive allosteric modulators of AMPA receptors are neuroprotective against lesions induced by an NMDA agonist in neonatal mouse brain. Br Res 970: 221-225, 2003) 및 파킨슨병(Bloss et al., Behavioural and biological effects of chronic S18986, a positive AMPA receptor modulator, during aging. Exp Neurol 210: 109-117, 2008)의 전임상 모델에서 유익한 것으로 밝혀졌다.
- [0167] 본 발명의 화합물은 아래에 열거된 상태 중 하나 이상, 예를 들어 아래의 5개 중요 항목에 열거된 상태의 치료

에 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 인지 기능 및/또는 시냅스 가소성 및/또는 다음 상태 중 하나 이상과 관련된 흥분성/억제성 신경전달 인지기능 손상의 불균형을 증진시키는 하나 이상의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다:

- [0168] ● 정신병 및 정신증적 장애, 예를 들어 조현병, 분열정동 장애(schizo-affective disorder), 정신분열형 질병(schizophreniform diseases), 단기반응성 정신병(brief reactive psychosis), 소아기 발병 조현병(child onset schizophrenia), "조현병-스펙트럼(schizophrenia-spectrum)" 장애, 예컨대 분열성(schizoid) 또는 분열형 인격장애(schizotypal personality disorders), 급성 정신병(acute psychosis), 알코올 정신병(alcohol psychosis), 약물 유발 정신병(drug-induced psychosis), 자폐증(autism)(아스퍼거 장애(Asperger's disorder) 및 레트 장애(Rett's disorder) 포함), 섬망(delirium), 조증(mania)(급성 조증 포함), 조울정신병(manic depressive psychosis), 환각(hallucination), 내인 정신병(endogenous psychosis), 기질성 정신증후군(organic psychosyndrome), 편집증(paranoid) 및 망상장애(delusional disorder), 산후 정신병(puerperal psychosis) 및 알츠하이머병과 같은 신경변성질환과 관련된 정신병;
- [0169] ● 물질 관련 장애; 예를 들어, 물질 남용(substance abuse), 물질 의존(substance dependence), 물질 중독(substance intoxication), 물질 금단(substance withdrawal), 알코올 관련 장애(alcohol-related disorder), 암페타민 관련 장애(amphetamine related disorder), 대마초 관련 장애(cannabis related disorder), 코카인 관련 장애(cocaine related disorder) 및 니코틴 관련 장애(nicotine-related disorder), 오피오이드 관련 장애(opioid related disorder)(예를 들어, 오피오이드 의존, 오피오이드 남용, 오피오이드 중독, 오피오이드 금단 또는 오피오이드 유발성 정신증적 장애)로부터 선택되는 물질 관련 장애;
- [0170] ● 예를 들어, 알츠하이머병; 근위축 측삭 경화증; 운동신경세포병; 운동성 장애; 파킨슨병; 파킨슨병에서의 치매; 헌팅턴병에서의 치매; 신경이완제 유발성(neuroleptic-induced) 파킨슨증 및 지연 이상운동증(tardive dyskinesia); 뇌졸중, 심정지, 폐 우회술, 외상성 뇌 손상, 척수 손상 또는 분만기 저산소증(perinatal hypoxia) 후의 신경변성(neurodegeneration); 및 다발 경화증(multiple sclerosis) 및 근위축 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)과 같은 탈수초성 질환(demyelinating disease) 으로부터 선택되는 신경변성 질환;
- [0171] ● 우울증, 예를 들어 양극성 우울증(I형 및 II형을 포함), 단극성 우울증, 정신병적 양상(psychotic feature), 긴장증적 양상(catatonic feature), 멜랑콜리형 양상(melancholic feature), 비전형성 양상(atypical feature)(예를 들어, 졸음증(lethargy), 과식(over-eating)/비만(obesity), 과다수면(hypersomnia)) 또는 산후 발병(postpartum onset)이 있거나 없는 단일 또는 재발성 주요 우울증 삽화(depressive episode), 계절성 정동 장애(seasonal affective disorder) 및 기분부전증(dysthymia), 우울증 관련 불안(depression-related anxiety), 정신병적 우울증(psychotic depression); 및
- [0172] ● 외상 후 스트레스 증후군, 주의력 결핍 과잉활동 장애, 약물 유발성 장애(예를 들어, 펜시클리딘, 케타민, 아편제제, 대마초, 암페타민, 해리성 마취제, 암페타민, 코카인 및 기타 정신자극제(psychostimulant)에 의해 유발되는 장애); 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea); 지연 이상운동증; 근육긴장이상(dystonia); 간대성근경련(myoclonus); 경직(spasticity); 비만; 뇌졸중; 성기능장애(sexual dysfunction); 기면증(narcolepsy) 및 기타 수면장애로부터 기인한 상태를 포함하는 수면장애(sleep disorder); 편두통(migraine); 삼차 신경통(trigeminal neuralgia), 청력 소실(hearing loss); 이명(tinnitus), 안구 손상(ocular damage), 망막증(retinopathy), 황반 변성(macular degeneration); 및 통증(급성 및 만성 통증, 중증 통증, 난치성 통증, 신경병성 통증 및 외상 후 통증을 포함) 으로부터 선택되는 장애.
- [0173] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 상기 열거된 상태 중 임의의 상태와 관련된 인지기능 손상의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 뇌졸중, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 픽병(Pick disease), 에이즈 관련 치매(Aids-related dementia), 다경색 치매(Multiinfarct dementia), 알코올성 치매(alcoholic dementia), 갑상선기능저하증 관련 치매(hypothyroidism-related dementia) 및 소뇌 위축증(cerebellar atrophy)과 근위축 측삭 경화증과 같은 기타 퇴행성 장애와 관련된 치매, 섬망, 우울증 외상, 두부 외상, 노화, 신경변성, 약물 유발성 상태, 신경독성제, 자폐증, 다운증후군, 정신병, 전기경련요법 후(post-electroconvulsive) 치료와 관련이 있거나 또는 이로부터 기인한 인지기능 손상; 불안 장애(범불안 장애, 사회불안 장애, 초조, 긴장, 정신병 환자의 사회적 또는 감정적 위축, 공황장애(panic disorder) 및 강박장애 포함), 물질 유발성 지속성 치매(substance-induced persisting dementia), 물질 유발성 지속성 기억장애(substance-induced persisting amnesic disorder) 또는 물질 유발성 정신증적 장애(substance induced psychotic disorder)의 치료에 사용하

기 위한 것일 수 있다.

- [0174] 따라서, 일 구현예는 신경학적 또는 신경정신의학적 질병 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨증, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 조현병, 강박장애, 중독 및 기분 장애(주요 우울 장애 및 양극성 장애를 포함함)의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 임의의 이러한 상태와 관련된 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0175] 특정 구현예에서, 조현병의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 편집증형(paranoid type), 붕괴형(disorganised type), 긴장형(catatonic type), 미분화형(undifferentiated type) 및 잔류형(residual type) 조현병으로부터 선택되는 조현병의 아형(subtype)의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0176] 조현병을 앓고 있는 인간에서 화합물의 인지 효과의 평가는 공지된 방법을 이용하여, 예를 들어 조현병 성인에 사용하기 위한 표준화된 배터리인 MCCB(MATRICES 컨센서스 인지 배터리)(Buchanan et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. Schizophr. Bull. 2005;31(1):5-19)를 이용하여 평가될 수 있다.
- [0177] **우울 장애**
- [0178] 배경기술 섹션에 개시된 바와 같이, 케타민은 우울증의 치료에 효과적이며, 케타민의 효과는 케타민의 대사 산물에 의한 AMPA 수용체 강화에 기인하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우울 장애, 특히 주요 우울 장애의 치료에 유용할 것으로 예상된다.
- [0179] 주요 우울 장애(Major depressive disorder, MDD)(임상적 우울증, 주요 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애 또는 재발성 우울증으로도 알려짐)은 국제 질병 및 관련 건강 문제의 통계적 분류(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)(ICD-10)에서 낮은 자존감(low self-esteem)과 일반적으로 즐길 수 있는 활동에서의 관심 또는 즐거움의 상실을 동반하는 광범위하고 지속적인 가라앉은 기분을 특징으로 하는 정신 장애로서 정의된다. 우울 장애는 또한 예를 들어, 기분 장애를 포함하는 보다 경도(milder) 형태의 우울증을 포함한다. 우울 장애는 유전적 우울 장애 및/또는 환경적 또는 생물학적 스트레스 인자, 예를 들어 급성 생활 사건, 의학적 상태의 징후 또는 증상에 의해 유발되는 역경 또는 스트레스에 대한 소아기 노출에 의해 유발된 우울 장애, 예를 들어 대상체의 통증으로부터 발생한 우울증일 수 있다. 우울 장애는 또한 기타 의학적 상태, 예를 들어 정신증적 장애, 인지 장애, 섭식 장애, 불안 장애 또는 인격 장애와 관련이 있거나 이에 의해 유발될 수 있다. 우울 장애는 급성 우울 장애, 재발성 우울 장애 또는 만성 우울 장애일 수 있다.
- [0180] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 주요 우울 장애, 기분 부전증(지속적 우울 장애), 비정형 우울증, 멜랑콜리형 우울증, 정신병적 우울증, 긴장형 우울증, 산후 우울증(postpartum depression, PPD), 월경 전 증후군(premenstrual syndrome), 월경 전 불쾌장애(premenstrual dysphoric disorder, PMDD), 계절성 정동장애(SAD), 이중 우울증(double depression), 우울성 인격장애(depressive personality disorder, DPD), 재발성 단기 우울증(recurrent brief depression, RBD), 경도 우울 장애(minor depressive disorder), 양극성 장애, 양극성 우울증, 물질/의약 유발성 우울 장애(알코올 유발성 및 벤조디아제핀 유발성을 포함함), 조현병 후 우울증 및 또 다른 의학적 상태에 의해 유발되거나 이와 관련된 우울 장애(예를 들어, 치매, 대사 이상, 다발성 경화증, 암, 만성 통증, 화학요법 및/또는 만성 스트레스로 인한 또는 이와 관련된 우울증)로부터 선택되는 우울 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 관련된 불안 요소가 있는 우울 장애 또는 불안 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 관련된 불안장애(예를 들어, 공황장애, 광장공포(agoraphobia), 사회공포(social phobia), 특정 공포(예를 들어, 동물 또는 환경 공포)를 수반하는 공황장애, 외상 후 고통 장애(post-traumatic distress disorder), 급성 스트레스성 장애(acute stress disorder), 강박장애(obsessive compulsive disorder, OCD) 및 공황 발작(panic attack)으로부터 선택됨)와 함께, 본원에 기술된 우울 장애의 치료.
- [0181] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 기분 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 기분 장애는 환자의 기분이 우울증(중증 관련된 불안을 수반함) 및/또는 들뜸(elation)으로 변화하는 상태이다. 기분 장애는 급성 또는 재발성일 수 있고, 종종 스트레스성 사건 또는 상황에 의해 촉발된다. 기분 장애의 예는 조증 삽화(manic episode)(예를 들어, 경조증(hypomania), 정신병 증상을 수반하는 조증 또는 정신병 증상을 수반하지 않는 조증); 양극성 정동장애(bipolar affective disorder)(예를 들어, 조울병(manic depression) 또는 조울증(manic depressive illness), 정신병 또는 반응); 우울 삽화(depressive episode)(예를 들어, 경도, 중등도 또

는 중증의 우울 삽화); 재발성 우울 장애(recurrent depressive disorder); 지속적 기분 장애(persistent mood disorder)(예를 들어, 순환증(cyclothymia) 또는 기분 저하증(dysthymia)); 또는 무쾌감증(anhedonia)을 포함한다.

[0182] 예를 들어, 지속적 불안 또는 슬픈 감정, 무력함, 절망, 비판, 무가치의 감정, 낮은 에너지, 안절부절, 과민성, 피로, 즐길 수 있는 활동 또는 취미에서 흥미의 상실, 과도한 수면, 과식, 식욕 상실, 불면, 자살 생각 및 자살 시도의 다양한 증상이 우울 장애 및 기분 장애, 예컨대 MDD와 관련이 있다. 이러한 증상의 존재, 중증도, 빈도 및 지속시간은 경우에 따라 다르다. 일부 구현예에서, 환자는 이러한 증상 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개의 증상을 나타낼 수 있다.

[0183] 우울 장애 또는 기분 장애에 미치는 본 발명의 화합물의 효과는 공지된 방법을 이용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 우울증 증상 평가 척도(rating scale)와 같은 적합한 임상적 스코어링(scoring) 또는 순위 평가 시스템(rating system)을 이용한 환자의 증상의 개선. "우울증 증상 평가 척도"에 대한 언급은 우울 장애에서 증상 및 증상의 중증도를 측정하는 데 사용되는 다수의 표준화된 설문지, 임상 기기 또는 증상 목록 중 임의의 하나를 지칭한다. 이러한 평가 척도는 종종 임상 시험에서 사용되어 연구의 시작점(들)에서 중점(들)까지의 변화에 기초하여 치료 결과를 정의하기 위해 사용된다. 우울 증상 평가 척도의 예는 자기 보고형 우울 증상 평가 척도(The Quick Inventory of Depressive-Symptomatology Self- Report, QIDS-SR16), HRSDn(17개 항목의 해밀턴 우울증 평가 척도), IDS-C30(30개 항목의 우울 증상 평가 척도), MADRS(몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도) 또는 벡 우울 척도를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 평가 척도는 환자 자기 보고를 수반할 수 있거나 임상가 평가형일 수 있다.

[0184] 일반적으로, 임상 시험을 하는 동안(시작점에서 중점까지) 우울증 평가 척도 점수의 50% 이상 감소는 종종 대부분의 우울 증상 평가 척도의 경우 바람직한 반응인 것으로 생각되지만, 더 낮은 % 감소는 유익을 제공할 수 있어, 본원에서 고려된다. 일반적으로, 우울증의 임상 연구에서 "관해"는 우울 증상 평가 척도에서 특정 수치의 평가 점수 이하(예를 들어, HRSD17에서 7 이하; QIDS-SR16에서 5 이하; 또는 MADRS에서 10 이하)에 도달함을 지칭한다.

[0185] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (예컨대, 본원에서 기술된 바와 같이) 우울증 상태 또는 기분 장애의 치료에 사용하기 위한 것으로, 여기에서, 이 화합물은 우울증 상태 또는 기분 장애에 신속한 효과를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 화합물을 대상체에 투여한 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간 또는 36시간 이내에 상태 또는 장애에 대하여 임상적으로 의미 있는 효과를 제공한다. 화합물의 임상적 효과는 적합한 우울 증상 평가 척도를 이용하여 평가할 수 있다.

[0186] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 (예컨대, 본원에서 기술된 바와 같이) 우울증 상태 또는 기분 장애의 치료에 사용하기 위한 것으로, 여기에서, 이 화합물은 화합물을 대상체에 투여한 후 상태 또는 장애에 지속된 효과를 제공한다. 예를 들어, 이 화합물은 화합물을 대상체에 투여한 후 1주일, 2주일, 3주일, 4주일, 6주일, 8주일 또는 12주일 지속되는, 상태 또는 장애에 대한 임상적으로 의미 있는 효과를 제공한다. 화합물의 임상적 효과는 적합한 우울 증상 평가 척도를 이용하여 평가할 수 있다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 치료 저항성 우울 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 이 구현예에서, 우울 장애는 본원에 기술된 우울 장애 중 임의의 것일 수 있다.

[0188] 때때로 난치성 우울증이라고 지칭되는 치료 저항성 우울증(TRD)은 우울 장애에 대한 표준적인 약학적 치료에 대해 저항성인 우울 장애를 앓는 대상체에서 발생한다. 우울 장애에 대한 표준적인 약학적 치료의 예는 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제(MAOI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 케타민, 에스케타민 또는 기타 NMDA 조절 인자, 이중 및 삼중 흡수 억제제, 불안완화제, 비정형 항우울제 및/또는 항정신병 치료를 포함한다. 또한, TRD는 우울 장애의 비약학적 치료(예컨대, 정신요법, 전기경련 요법, 미주신경 자극법 및/또는 경두개 자기 자극법)에 저항적이거나 비반응적인 우울 장애를 앓는 대상체에서 발생할 수 있다.

[0189] 치료 저항성 대상체는 하나 이상의 표준적인 약학적 또는 비약학적 치료, 예컨대, 2종, 3종, 또는 4종의 상이한 항우울제에도 불구하고, 1가지 이상의 우울증 증상(예컨대, 지속적인 불안 또는 슬픈 감정, 무력함, 절망, 비판의 감정)의 개선을 경험하지 못하는 대상체로 확인할 수 있다. 또한, 치료 저항성 대상체는 우울 장애를 위한 표준적인 약학적 치료의 2개 과정 후에 우울 증상의 50% 감소를 겪지 않는 대상체일 수 있다.

[0190] 자살 관념

- [0191] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 자살 관념의 치료에 사용하기 위한 것이다. 자살 행동은 전 세계적으로 부상 및 사망의 대표적인 원인 중 하나이다. 자살 관념, 또는 자살 생각은 종종 우울 장애 및 기분 장애와 관련이 있거나 이로 인해 유발된다. 따라서, 특정 구현예에서, 자살 관념의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 본 발명의 화합물은 우울 장애 또는 기분 장애를 앓는 대상체에서 자살 관념의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 우울증 상태 또는 기분 장애의 예는 본원에 기술된 바와 같다.
- [0192] 본 발명의 화합물의 효과는 적합한 임상적 평점 시스템, 예를 들어, 자살 관념의 중증도 측정을 위한 적합한 자살 관념 평가 척도를 이용하여 평가할 수 있다. 이러한 자살 관념 증상 평가 척도는 자살 관념 척도(Scale for Suicidal Ideation, SSI), 자살 상태 양식(Suicide Status Form, SSF), 또는 콜럼비아 자살 중증도 평가 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0193] **불안**
- [0194] 구현예에서, 본 발명의 화합물은 불안장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 불안은 개체의 지속적이고 끊임없는 스트레스 지각으로 인하여 계속되는 걱정 또는 공포의 감정이다. 불안은 전형적으로 경련, 떨림, 근육 긴장, 두통, 발한(예컨대, 야간 발한), 입안 건조, 또는 연하 곤란을 포함한 다양한 신체적 증상을 동반한다. 어떤 사람은 불안할 때 어지럼증, 빠르거나 불규칙한 심박수, 호흡 곤란, 증가된 호흡 속도, 피로, 구역, 설사, 또는 잦은 소변 욕구를 보고한다. 피로, 짜증스런 기분, 수면 곤란, 감소된 집중력, 성 문제, 또는 악몽 또한 흔하다. 어떤 사람은 스트레스에 더 민감하므로, 불안장애를 일으킬 가능성이 더 높다. 불안 발작에 굴복하는 경향은 유전적 소인으로 인하거나 과거의(예컨대, 소아기) 특정 스트레스에 대한 노출에 의한 것일 수 있다. 또한, 불안은 의학적 상태, 특히 만성 통증 환자에서, 예를 들어, 통증에 의해 유발되거나 이와 관련이 있을 수 있다.
- [0195] 불안장애의 예는 분리불안장애, 선택적 항구증, 특정 공포, 사회 불안장애(사회공포), 공황장애, 공황 발작, 광장공포, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 범불안장애, 물질/의약 유발성 불안장애, 또 다른 의학적 장애(예컨대, 우울증)로 인한 불안장애, 기타 특이성 불안장애, 또는 비특이성 불안장애를 포함한다. 위에 언급된 바와 같이, 불안장애는 우울 장애와 관련이 있거나 우울 장애에 의해 유발될 수 있다.
- [0196] 불안장애의 치료에서 본 발명의 화합물의 효과는 적합한 불안 증상 평가 척도를 이용하여 평가할 수 있다. 이러한 척도는 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 표준화된 설문지, 임상 기기, 또는 불안에서 증상 및 증상 중증도를 측정하는 데 사용되는 증상 목록을 포함한다. 불안 증상 평가 척도의 예는 상태 특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI), 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A), 벡 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI) 및 병원 불안 및 우울 척도-불안(Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety, HADS-A)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 평가 척도는 환자 자기 보고를 수반할 수 있거나 임상가 평가형일 수 있다. 일반적으로, 임상 시험을 하는 동안(시작점에서 종점까지) 불안 평가 척도 점수의 50% 이상 감소는 전형적으로 바람직한 반응인 것으로 생각되지만, 더 낮은 감소 또한, 유의할 수 있고, 고려된다.
- [0197] 우울 장애, 기분 장애 및 불안장애의 치료에서 본 발명의 화합물의 효과 또한, 적합한 전임상 모델을 이용하여 평가할 수 있다. 예를 들어, 설치류에서의 강제 수영 시험; 새로운 환경 내 섭식 제한(novelty-suppressed feeding) 모델, 학습된 무기력 모델 또는 만성 가벼운 스트레스 및 사회적 상호 작용 모델에서 평가할 수 있다. 이러한 모델은 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[Wang et al The Recent Progress in animal models of depression Prog. Neuro-Psychopharm. Biol Psych. 2017, vol. 77, 99-109]; [Duman, Vit. Horm. 2010, vol. 82, 1-21] 또는 W02017/165877에 기술되어 있다.
- [0198] **호흡 저하**
- [0199] AMPA 수용체 강화제는 전임상 모델에서 호흡 저하의 치료에 유용한 것으로 나타났다(Dai et al; A brain-targeted ampakine compound protects against opioid-induced respiratory depression. Eur. J. Pharmacol, 2017, 809:122-9). 따라서, 또 다른 구현예에서, 대상체의 호흡 저하의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물이 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 호흡 저하의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있으며, 여기에서, 호흡 저하는 대상체에 미치는 알코올, 아편제, 오피오이드(예컨대, 펜타닐), 또는 바르비투르염의 효과와 관련이 있다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 중추 수면 무호흡, 뇌졸중 유발성 중추 수면 무호흡, 폐쇄 수면 무호흡, 파킨슨병으로 인한 수면 무호흡, 선천성 저환기 증후군, 영아 돌연사 증후군, 레트 증후군, 체인-스토크스 호흡, 온딘 재앙(Ondines Curse), 척수근위축증, 근위축 축삭 경화증, 프래더 윌리 증후군, 척수 손상, 외상성 뇌 손상 또는 의사와 관련된 상태와 관련이 있는 호흡 저하의 치료 또는 예방에 사용하기 위

한 것이다.

- [0200] 또한, 유효량의 본 발명의 화합물을 대상체에 투여함으로써, 이를 필요로 하는 대상체에서 전술한 상태 중 임의의 상태를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0201] 또한, 전술한 상태 중 임의의 상태용 의약 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0202] 상태 치료법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 대상체, 특히 인간에서, 상태의 증상을 증상적으로 완화하거나 상태의 진행을 늦추기에 충분한 양이다.
- [0203] 본원에서 "대상체" 또는 "환자"에 대한 언급은 예를 들어, 온혈 포유동물, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 소, 말, 돼지, 염소, 양, 개, 고양이, 토끼, 마우스 또는 랫트를 지칭한다. 바람직하게는 대상체는 인간이다.
- [0204] 본 발명의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 용량의 규모는 상태의 속성 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라, 주지된 의학 원칙에 따라, 자연스럽게 다를 것이다.
- [0205] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 이용하는 데 있어서, 일반적으로, 분할된 용량으로 필요한 경우를 고려하여, 범위 내의 1일 용량, 예를 들어, 0.001 mg/kg 내지 20 mg/kg, 0.005 mg/kg 내지 15 mg/kg 또는 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중으로부터 선택된 1일 용량을 받도록 투여될 것이다. 비경구 경로가 이용될 경우, 일반적으로 더 낮은 용량이 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어, 정맥 내 또는 복강 내 투여의 경우, 범위 내의 용량, 예를 들어, 0.001 mg/kg 내지 1 mg/kg 체중이 일반적으로 사용될 것이다. 경구 투여되는 1일 용량은 예를 들어, 0.1 mg 내지 1000 mg, 0.5 mg 내지 1000 mg, 1 mg 내지 500 mg 또는 1 mg 내지 250 mg으로부터 선택된 총 1일 용량일 수 있다. 전형적으로, 단위 투여 형태는 약 0.5 mg 내지 1000 mg, 예를 들어, 0.5 mg 내지 500 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0206] **조합**

- [0207] 본 발명의 화합물은 대상체에 단독으로 투여될 수 있거나 또 다른 치료제와 함께 공동 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 질병 치료에 유용하다고 알려져 있는 하나 이상의 다른 활성제(예컨대, CNS 상태와 같은, 본원에 기술된 질병 또는 상태 중 하나의 치료에 유용한 약물)와 공동 투여되어 사용될 수 있다.
- [0208] "공동 투여"는 본 발명의 화합물이 하나 이상의 추가 치료제의 투여와 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 투여됨을 의미한다. 공동 투여는 화합물 및 추가 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 포함하고자 한 것이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 원하는 경우, 다른 치료제와 조합될 수 있다. 동시적 투여의 경우, 본 발명의 화합물 및 치료제는 단일 약학 조성물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물 및 추가 치료제는 두 개의 별도의 약학 조성물에 포함될 수 있으며, 이들은 동시에 또는 순차적으로 대상체에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제는 동일한 투여 경로를 이용하여 또는 상이한 투여 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 추가 치료제는 단일한 약학 조성물로서 또는 2종의 별도의 조성물로서 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 대상체에 경구로 투여될 수 있고, 이 치료제는 상이한 투여 경로에 의해, 예컨대, 비경구로 투여될 수 있다. 대상체 투여는 실질적으로 동시적으로 또는 순차적으로 일어날 수 있다.

- [0209] 공동 투여는 제2 활성제의 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48시간 또는 1주일 이내의 하나의 활성제의 투여를 포함한다. 공동 투여는 2종의 활성제를 동시적으로, 대략 동시적으로(예컨대, 각각의 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30분 이내), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0210] **추가 치료제**

- [0211] 추가 치료제는 본원에 기술된 상태 중 임의의 상태의 치료 또는 예방에 사용하기에 적합한 임의의 치료제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 신경학적, 정신의학적인 상태, 우울 장애 또는 기분 장애의 치료에 사용하기 위한 것일 때, 본 발명의 화합물은 항우울제, 항정신병제, 알츠하이머 약 및 항불안제로부터 선택 μ 하나 이상의 추가 치료제와 공동 투여될 수 있다.
- [0212] 따라서, 본 발명의 화합물은 다음으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 공동 투여될 수 있다:
- [0213] 전형적인 항정신병제, 예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 플루페나진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오티신, 할로페리돌, 몰린돈, 또는 록사핀;
- [0214] 비전형적인 항정신병제, 예를 들어, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 지프라시돈, 아

미של프리트, 지프라시돈, 팔리페리돈 또는 비페프루녹스;

- [0215] 항콜린제, 예를 들어, 벤즈트로핀, 비페리덴, 프로시클리딘 또는 트리헥시페니딜;
- [0216] 니코틴 아세틸콜린 작용제, 예를 들어, 이스포로니클린, 바레니클린 및 MEM 3454;
- [0217] 콜린에스테라아제 억제제, 예를 들어, 도네페질 및 갈란타민
- [0218] 항히스타민제, 예를 들어, 디펜히드라민;
- [0219] 도파민제, 예를 들어, 아만타딘;
- [0220] 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린 또는 벤라팍신;
- [0221] 이중 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 예를 들어, 벤라팍신, 데스벤라팍신, 돌록세틴, 밀나시프란 또는 레보밀나시프란;
- [0222] 삼중 재흡수 억제제(세로토닌, 노르에피네프린, 도파민 재흡수 억제제(SNDRI)), 예를 들어, 마진돌, 네파조돈 또는 시부트라민; 노르아드레날린(노르에피네프린) 재흡수 억제제, 예를 들어, 레복세틴;
- [0223] NK-1 수용체 길항제, 예를 들어, 아프레피탄트 또는 마로피탄트,
- [0224] 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제,
- [0225] α -아드레노수용체 길항제;
- [0226] 삼환계 항우울제, 예를 들어, 아미트립틸린, 클로미프라민, 이미프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 또는 트리미프라민, 독세핀, 트리미프라민, 도티에핀, 부트립틸린, 이프린돌, 로페프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 아목사핀 또는 데시프라민;
- [0227] 모노아민 산화효소 억제제, 예를 들어, 아이소카르복사지드, 모클로베미드, 페넬진, 셀레질린, 또는 트라닐시프로민;
- [0228] 비전형적인 항우울제, 예를 들어, 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 또는 빌록사진;
- [0229] 기타 항우울제, 예를 들어, 부프로피온, 미안세린, 미르타자핀 또는 트라조돈;
- [0230] 불안완화제, 예를 들어, 벤조디아제핀(예컨대, 알프라졸람 또는 로라제팜 및 아래의 기타), 바르비투르염(예컨대, 세코바르비탈, 메포바르비탈, 펜토바르비탈, 부타바르비탈, 페노바르비탈, 또는 아모바르비탈);
- [0231] 인지기능 활성제, 예를 들어, 콜린에스테라아제 억제제(예컨대, 타크린, 도네페질, 리바스티그민 또는 갈란타민);
- [0232] 자극제, 예를 들어, 메틸페니데이트, 암페타민 제형 또는 페몰린;
- [0233] 기분 안정제, 예를 들어, 리튬, 나트륨 발프로에이트, 발프로산, 디발프로엑스, 카바마제핀, 라모트리진, 가바펜틴, 토피라메이트 또는 티아가빈;
- [0234] NMDA 수용체 길항제, 예를 들어, 메만틴, 케타민 및 에스케타민;
- [0235] 벤조디아제핀, 예를 들어, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 또는 프라제팜; 및
- [0236] 5-HT1A 수용체 작용제 또는 길항제, 예를 들어, 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 이프사피론.
- [0237] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, AMPA 수용체에 의해 조절되는 상태의 공동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 또 다른 치료제가 제공된다.
- [0238] 또 다른 치료제와 본 발명의 화합물의 공동 투여는 이 다른 치료제와 관련된 부정적인 부작용을 예방 또는 감소시키는 데 있어서 유익할 수 있다. 예를 들어, 특정 치료제는 대상체의 인지 기능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가 양태는 또 다른 치료제의 대상체 투여로 인한 인지기능 장애의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0239] 이들 마지막 두 가지 구현예에서, 치료제는 본원에 기술된 본 발명의 화합물 이외의 치료제 중 임의의 치료제,

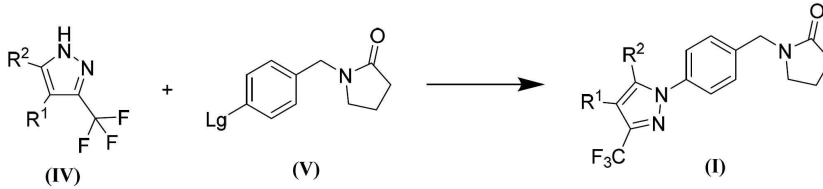
예를 들어, 항정신병제일 수 있다.

- [0240] 특정 구현예에서, 조현병의 공동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 또 다른 치료제가 제공되는데, 여기에서, 이 다른 치료제는 전형적인 항정신병제(예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 플루페나진, 페리페나진, 프로클로르페라진, 트리플루오페라진, 티오티신, 할로페리돌, 몰린돈, 또는 록사핀) 또는 비전형적인 항정신병제(예를 들어, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 지프라시돈, 아미실 프리드, 지프라시돈, 팔리페리돈, 비페프루녹스 또는 탈네탄트)이다. 이 구현예에서, 공동 치료는 조현병과 관련된 인지기능 손상의 치료를 제공한다.
- [0241] 또 다른 구현예에서, 우울증 상태(예컨대, 주요 우울 장애)의 공동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 항우울제가 제공된다. 항우울제는 본 발명의 AMPA 수용체 조절 인자 이외의 임의의 항우울제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 우울 장애의 공동 치료에서 항우울제와 사용하기 위한 것일 수 있으며, 여기에서, 항우울제는 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제, NMDA 조절 인자, 이중 또는 삼중 흡수 억제제, 불안안화제 및 비전형적인 항우울제로부터 선택된다.
- [0242] 또한, 우울증 상태(예컨대, 주요 우울 장애)의 공동 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 및 우울증 상태의 비약학적 치료가 고려된다. 우울증 상태의 비약학적 치료는 예를 들어, 정신요법, 전기경련 요법, 미주신경 자극법 및/또는 경두개 자기 자극법일 수 있다.
- [0243] 본 명세서의 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 "함유하다" 및 이들의 변이형은 "포함하나 이에 한정되지 않는"을 의미하며, 다른 모이어티, 부가물, 구성성분, 정수 또는 단계를 배제하고자 한 것이 아니다(그리고 배제하지 않는다). 본 명세서의 설명 및 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단수형은 복수형을 포괄한다. 특히, 부정 관사가 사용되는 경우, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 명세서는 단수형뿐만 아니라 복수형도 고려하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0244] 본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 실시예와 함께 기술된 특징, 정수, 특성, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는, 서로 양립할 수 없지 않는 한, 본원에 기술된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. (임의의 첨부되는 청구범위, 요약서 및 도면을 포함한) 본원에 개시된 모든 특징 및/또는 이렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특징 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 경우의 조합을 제외하고는 임의의 조합으로 결합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 세부 사항에 한정되지 않는다. 본 발명은 (임의의 첨부되는 청구범위, 요약서 및 도면을 포함한) 본원에 개시된 특징 중 임의의 신규한 특징, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 이렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 단계, 또는 임의의 신규한 조합까지 미친다.
- [0245] 독자의 주의는 이 출원과 관련하여 이 명세서와 동시에 또는 이전에 제출되고 이 명세서와 함께 공공 열람에 공개되는 모든 서류 및 문서로 향하며, 이러한 모든 서류 및 문서의 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0246] **합성**
- [0247] 당업자는 당해 분야에 공지된 방법의 조정이 본 발명의 화합물의 제조에 적용될 수 있음을 인정할 것이다.
- [0248] 예를 들어, 당업자는 안내서로서 표준 교과서, 예컨대, "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 또는 이후 판), "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (제5판 또는 이후 판) "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 또는 이후 판), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 또는 이후 판), "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 또는 이후 판), "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie and DM Smith (Longman) (1982 또는 이후 판) 등 및 그 안의 참고문헌에 즉시 익숙할 것이다.
- [0249] 숙련된 화학자는 주어진 표적 화합물의 합성을 위한 가장 효율적인 반응 순서에 따라 판단 및 기술을 수행할 것이며, 필요에 따라 보호기를 사용할 것이다. 이는 그 중에서도 특정 기질에 존재하는 다른 작용기의 속성과 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 명백하게, 관련된 화학의 유형은 상기 합성 단계에서 사용되는 시약의 선택, 사용되는 보호기의 필요성 및 유형, 및 보호/탈보호 단계를 달성하기 위한 순서에 영향을 미칠 것이다. 이러한 반응 파라미터 및 기타 반응 파라미터는 표준 교과서 및 본원에 제공된 실시예를 참조함으로써 당업자에게 명백할

것이다.

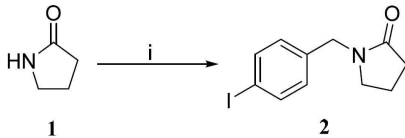
[0250] 민감한 작용기는 본 발명의 화합물을 합성하는 동안 보호 및 탈보호될 필요가 있을 수 있다. 이는 예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999) 및 그 안의 참고문헌에 기술된 바와 같은 통상적인 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0251] 화학식 (I)의 화합물은 울만(Ullmann) 조건하에 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물과 결합시켜 제조될 수 있다:



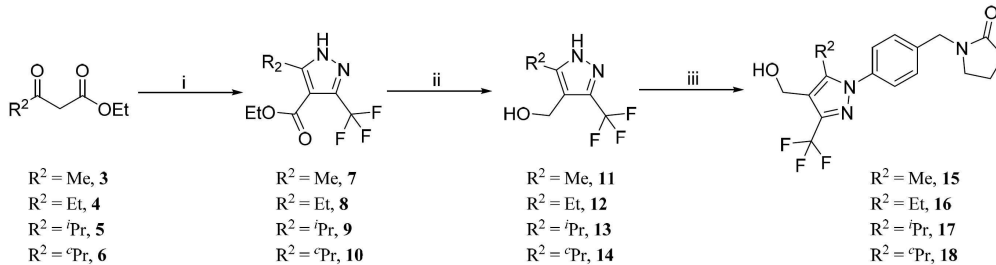
[0252] 여기서, Lg는 적합한 이탈기, 예를 들어 요오드이다. 반응은 적합하게는 염기, 예를 들어 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 요오드화구리(I) 및 적합한 용매, 예를 들어 디메틸설폭사이드 중의 N,N-디메틸글리신의 존재하에 수행된다. 반응은 적합하게는 상승된 온도, 예를 들어 약 100°C 내지 180°C에서, 적합하게는 약 130°C에서 수행된다.

[0254] 본 발명의 화합물은 다음의 반응식에 따라 제조될 수 있다:



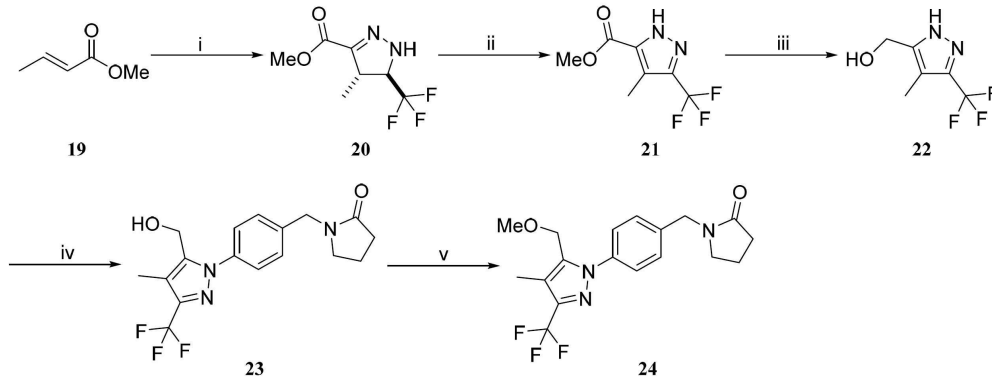
반응식 1

[0255] **반응식 1:** 시약 및 조건: (i) a) NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액), DMF, 0°C, 30분; b) 1-(브로모메틸)-4-요오도-벤젠, 0°C에서 실온, 18시간, 91%.



반응식 2

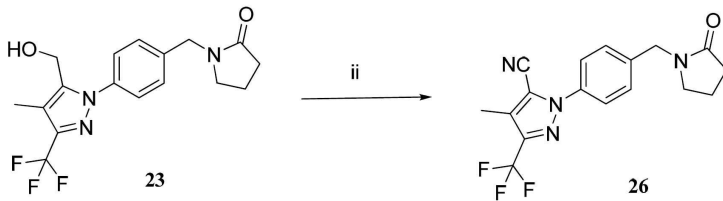
[0257] **반응식 2:** 시약 및 조건: (i) a) MgCl₂, 피리딘, 무수 트리플루오로아세트산, DCM, 0°C에서 실온, 18시간; b) 하이드라진 모노하이드레이트, EtOH, 78°C, 18시간, (R² = Me, 22%; R² = Et, 15%; R² = ⁱPr, 42%; R² = ^cPr, 3%); (ii) LiAlH₄, THF, 0°C에서 실온, 24시간, (R² = Me, 99%; R² = Et, 95%; R² = ⁱPr, 94%; R² = ^cPr, 73%); (iii) 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2), N,N-디메틸글리신, 산화구리(I), 탄산세슘, DMSO, 130°C, 18시간, (R² = Me, 77%; R² = Et, 70%; R² = ⁱPr, 66%; R² = ^cPr, 63%).



반응식 3

[0259]

[0260] **반응식 3:** 시약 및 조건: (i) 2,2,2-트리플루오로에틸아민 염산염, 아질산나트륨, DCM:H₂O (2:1), 0°C에서 실온, 1주일, 70%; (ii) 브롬, Et₂O, 0°C에서 실온, 20시간, 93%; (iii) LiAlH₄, THF, 0°C에서 실온, 24시간, 88%; (iv) 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2), *N,N*-디메틸글리신, 산화구리(I), 탄산세슘, DMSO, 130°C, 18시간, 48%; (v) NaH(미네랄 오일 중 60% 분산액), 요오도메탄, THF, 0°C에서 실온, 72시간, 93%.



반응식 4

[0261]

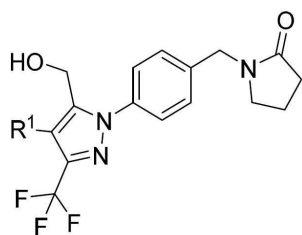
[0262] **반응식 4:** 시약 및 조건: (ii) 암모늄 아세테이트, (디아세톡시요오도)벤젠, TEMPO, MeCN:H₂O (9:1), 실온, 18시간, 22%.

[0263]

[0264] **반응식 5:** 시약 및 조건: (i) MnO₂, THF, 실온, 40시간, 99% (ii) MeMgBr(Et₂O 중 3 M), THF, 0°C에서 실온, 24시간, 73% (iii) 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2), *N,N*-디메틸글리신, 산화구리(I), 탄산세슘, DMSO, 130°C, 18시간, 64%.

[0265]

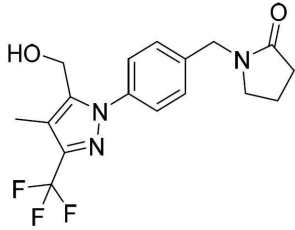
본원에 개시된 특정 중간체는 신규하며, 본 발명의 추가 양태를 형성한다. 특정 구현예에서, 신규한 중간체는 화학식 (IV)의 화합물이며:



(IV)

[0266]

[0267] 여기에서, R¹은 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, R¹은 C₁₋₄ 알킬이다. 화학식 (IV)의 특정 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이다:



(IVa)

[0268]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0269]

실시예

[0270]

본 명세서 전반에 걸쳐, 이들 약어는 다음의 의미를 갖는다:

[0271]

Aq. = 수성 DCM = 디클로로메탄

[0272]

DMF = N,N-디메틸포름아미드 DMSO = 디메틸 설펍사이드

[0273]

Et = 에틸 EtOAc = 에틸 아세테이트

[0274]

h = 시간 HBSS = 헵크 균형 염 용액

[0275]

HEPES = 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산

[0276]

Me = 메틸 min = 분

[0277]

mol = 몰 ^cPr = 사이클로프로필

[0278]

ⁱPr = 아이소프로필 R_t = 체류 시간

[0279]

RT = 실온 Sat. = 포화

[0280]

TEMPO = (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실

[0281]

THF = 테트라하이드로퓨란 T3P = 프로필포스폰 무수물

[0282]

용매, 시약 및 출발 물질은 상업적 판매사로부터 구입하였고, 달리 지시되지 않는 한 구입한 대로 사용하였다. 모든 반응은 달리 언급되지 않는 한 실온에서 수행하였다.

[0283]

Waters 2487 UV 검출기 및 Thermo LCQ ESI-MS를 이용하여 LCMS 데이터를 Waters 2695 HPLC 상에 기록하였다. 1.5 mL/분에서 물 및 0.1% 포름산에 의해 산성화된 아세트니트릴을 이용하여 Phenomenex Luna 3μ C18 50 mm × 4.6 mm 컬럼 사이로 샘플을 용출시키고, 254 nm에서 검출하였다.

[0284]

사용된 구배는 다음과 같다:

시간(분)	% 물 + 0.1% 포름산	% MeCN + 0.1% 포름산
0.0	70	30
5.0	10	90
6.0	10	90
6.5	70	30
7.0	70	30

[0285]

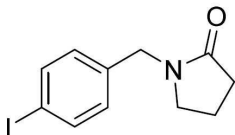
[0286] 또한, NMR을 이용하여 최종 화합물의 특성을 분석하였다. 내부 기준(internal reference)으로서 잔류 동위원소 용매(CHCl_3 , $\delta_{\text{H}} = 7.27$ ppm, DMSO $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, MeOH $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm)를 이용하여, (30°C에서) Varian VNMRs 500 MHz 분광분석기로 500 MHz에서 NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동(chemical shift)은 백만분률(ppm)로 제시하였다. 결합 상수(Coupling constants)(J)는 헤르츠로 기록하였다.

[0287] **일반 절차 A:** DCM 중 염화마그네슘(1몰 당량)의 현탁액에 적절한 케토에스테르(1몰 당량)를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 피리딘(2몰 당량)을 5 내지 10분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 0°C에서 추가 30분 후, 무수 트리플루오로아세트산(1.1몰 당량)을 점적 첨가하고, 반응 온도를 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 2 M HCl 수용액(10 mL)을 조심스럽게 첨가하여 반응을 퀘칭하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고(3 × 20 mL), 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공 내에서 농축하여, 미정제(crude) 황색 액체를 수득하였다. 미정제 액체를 EtOH 중에 희석하고, 하이드라진 모노하이드레이트(1몰 당량)를 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 78°C에서 18시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0288] **일반 절차 B:** 0°C로 냉각시킨, THF 중 적절한 피라졸 에스테르(1몰 당량)에 수소화알루미늄리튬 펠릿(1.5몰 당량)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 포화 수성 로셀 염(15 mL)을 조심스럽게 첨가하여 퀘칭하고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고(3 × 20 mL), 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0289] **일반 절차 C:** DMSO 중 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2)(1몰 당량), *N,N*-디메틸글리신(1몰 당량), 탄산 세슘(2몰 당량) 및 산화구리(I)(0.2몰 당량)에 적절한 피라졸을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 5분 동안 질소로 탈기시킨 다음, 130°C에서 18시간 동안 가열하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 EtOAc(15 mL)로 희석하고, 염수로 세척하고(2 × 15 mL), MgSO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

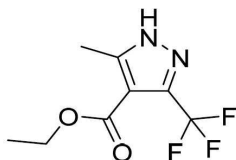
[0290] 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온, (2)



[0291]

[0292] 문헌 절차에 따라 표제 화합물을 합성하였고(Ward et al. Integration of Lead Optimization with Crystallography for a Membrane-Bound Ion Channel Target: Discovery of a New Class of AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators. J. Med. Chem. 2011, 54 (1), 78-94), 상기 반응식 1에 도시하였다; $R_1 = 0.29$ (petrol:EtOAc - 1:1); ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.91 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). $R_1 = 0.77$ 분 및 ES^+ m/z 301.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0293] 에틸 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트, (7)

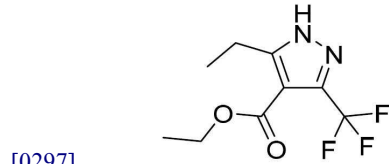


[0294]

[0295] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 A에 따라 화합물 7을 합성하였다: 염화마그네슘(732 mg, 7.7 mmol), 에틸 아세토아세테이트 (3)(0.97 mL, 7.7 mmol), 피리딘(1.24 mL, 15.4 mmol), 무수 트리플루오로아세트산(1.17 mL, 8.4 mmol), DCM(10 mL), 하이드라진 모노하이드레이트(0.41 mL, 8.45 mmol) 및 EtOH(15 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였

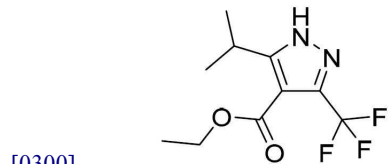
다(377 mg, 22%); $R_f = 0.34$ (petrol:EtOAc - 8:2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform-*d*) δ 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); $R_t = 2.70$ 분 및 ES^+ m/z 223.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0296] 에틸 5-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트, (8)



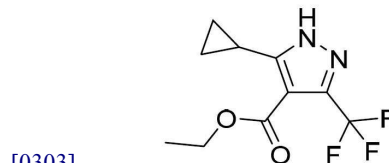
[0298] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 A에 따라 화합물 8을 합성하였다: 염화마그네슘(647 mg, 6.8 mmol), 에틸 3-옥소펜타노에이트 (4)(1.0 mL, 6.8 mmol), 피리딘(1.1 mL, 13.6 mmol), 무수 트리플루오로아세트산(1.04 mL, 7.5 mmol), DCM(15 mL), 하이드라진 모노하이드레이트(0.36 mL, 7.5 mmol) 및 EtOH(15 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 85:15)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(243 mg, 15%); $R_f = 0.28$ (petrol:EtOAc - 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.91 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); $R_t = 0.59$ 분 및 ES^+ m/z 237.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0299] 에틸 5-아이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트, (9)



[0301] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 A에 따라 화합물 9를 합성하였다: 염화마그네슘(590 mg, 6.2 mmol), 에틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트 (5)(1.0 mL, 6.2 mmol), 피리딘(1.0 mL, 12.4 mmol), 무수 트리플루오로아세트산(0.95 mL, 6.8 mmol), DCM(15 mL), 하이드라진 모노하이드레이트(0.33 mL, 6.8 mmol) 및 EtOH(15 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 85:15)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 제공하였다(652 mg, 42%); $R_f = 0.31$ (petrol:EtOAc - 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22 - 1.32 (m, 9H), 3.63 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 13.79 (s, 1H); $R_t = 2.28$ 분 및 ES^+ m/z 251.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

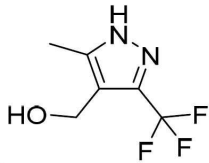
[0302] 에틸 5-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1*H*-피라졸-4-카복실레이트, (10)



[0304] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 A에 따라 화합물 10을 합성하였다: 염화마그네슘(1.29 g, 13.5 mmol), 에틸 3-사이클로프로필-3-옥소-프로파노에이트 (6)(2.0 mL, 13.5 mmol), 피리딘(2.19 mL, 27.1 mmol), 무수 트리플루오로아세트산(2.07 mL, 14.9 mmol), DCM(15 mL), 하이드라진 모노하이드레이트(0.72 mL, 14.9 mmol) 및 EtOH(15 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(95 mg, 3%); $R_f = 0.35$ (petrol:EtOAc - 8:2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform-*d*) δ 0.86 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.16 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.56 (ddd, $J = 14.0, 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H). $R_t = 3.31$ 분 및 ES^+ m/z 249.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS

산물

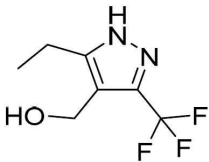
[0305] [5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올, (11)



[0306]

[0307] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 B에 따라 화합물 11을 합성하였다: 에틸 5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (7)(580 mg, 2.61 mmol), 수소화알루미늄리튬(149 mg, 3.92 mmol) 및 THF(8 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(465 mg, 99%); $R_f = 0.29$ (petrol:EtOAc - 1:1; KMnO_4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.26 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.79 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 13.14 (s, 1H); $R_t = 0.70$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 181.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

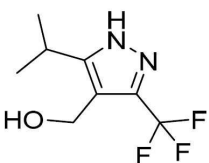
[0308] [5-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올, (12)



[0309]

[0310] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 B에 따라 화합물 12를 합성하였다: 에틸 5-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (8)(700 mg, 2.96 mmol), 수소화알루미늄리튬 펠릿(169 mg, 4.45 mmol) 및 THF(15 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(548 mg, 95%); $R_f = 0.35$ (petrol:EtOAc - 1:1; 인몰리브덴산); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.81 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 13.18 (s, 1H); $R_t = 0.60$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 195.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

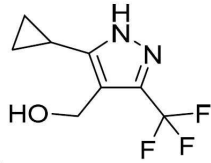
[0311] [5-아이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올, (13)



[0312]

[0313] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 B에 따라 화합물 13을 합성하였다: 에틸 5-아이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (9)(1.3 g, 5.2 mmol), 수소화알루미늄리튬 펠릿(0.30 g, 7.79 mmol) 및 THF(20 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(1.02 g, 94%); $R_f = 0.38$ (petrol:EtOAc - 1:1; 인몰리브덴산); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.17 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.80 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 13.17 (s, 1H); $R_t = 0.88$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 209.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

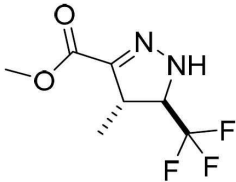
[0314] [5-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올, (14)



[0315]

[0316] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 B에 따라 화합물 14를 합성하였다: 에틸 5-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (10)(90 mg, 0.36 mmol), 수소화알루미늄리튬 펠릿(21 mg, 0.54 mmol) 및 THF(2 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(55 mg, 73%); $R_f = 0.28$ (petrol:EtOAc - 6:4; KMnO_4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.80 - 0.85 (m, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 2H), 1.98 (tt, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.83 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 12.97 (s, 1H); $R_t = 0.85$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 207.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

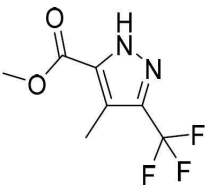
[0317] 메틸 4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-카복실레이트, (20)



[0318]

[0319] 실온에서 DCM(10 mL) 중 메틸 크로토네이트 (19)(1.0 mL, 9.43 mmol)에 물(5 mL) 중 아질산나트륨(0.98 g, 14.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 불균일 용액을 0°C로 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 염산염(1.92 g, 14.1 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 격렬하게 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 1주일 후, 반응물을 물(10 mL)로 희석하고, 수성 층을 DCM으로 추출하고(3 × 20 mL), 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공 내에서 농축하여, 미정제 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로 수득하였다(1.41 g, 70%); $R_f = 0.31$ (petrol:EtOAc - 8:2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{chloroform-}d$) δ 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.51 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H); $R_t = 1.60$ 분의 LCMS 산물, 원하는 생성물의 m/z 는 검출되지 않았다

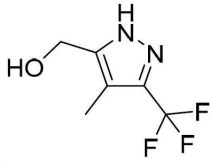
[0320] 메틸 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트, (21)



[0321]

[0322] 0°C로 냉각된 디에틸 에테르(100 mL) 중 메틸 4-메틸-5-(트리플루오로메틸)-4,5-디하이드로-1H-피라졸-3-카복실레이트 (20)(8.2 g, 39.0 mmol)에 브롬(2.4 mL, 46.8 mmol)을 점적 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 오렌지색 잔류물을 EtOAc(40 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL), 포화 수성 NaHCO_3 (30 mL) 및 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여, 황색 오일을 수득하였다. 미정제 황색 오일을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 85:15)로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로 수득하였다(7.65 g, 93%); $R_f = 0.26$ (petrol:EtOAc - 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); $R_t = 0.48$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 208.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

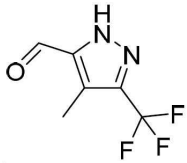
[0323] [4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]메탄올, (22)



[0324]

[0325] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 B에 따라 화합물 **22**를 합성하였다: 메틸 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카복실레이트 (**21**)(400 mg, 1.92 mmol), 수소화알루미늄리튬 펠릿(109 mg, 2.88 mmol) 및 THF(5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(305 mg, 88%); $R_f = 0.34$ (petrol:EtOAc - 1:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (s, 3H), 4.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 13.28 (s, 1H); $R_t = 1.20$ 분 및 ES^+ m/z 180.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

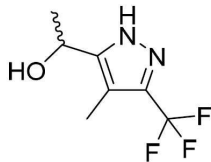
[0326] 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카브알데하이드, (27)



[0327]

[0328] 실온에서 THF(80 mL) 중 [4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]메탄올 (**22**)(800 mg, 4.44 mmol)에 산화망간(IV)(5.79 g, 66.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 불균일한 반응 혼합물을 이 온도에서 40시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 사이를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 8:2)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(755 mg, 95%); $R_f = 0.33$ (petrol:EtOAc - 85:15); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3H), 9.94 (s, 1H); $R_t = 1.17$ 분의 LCMS 산물 및 원하는 생성물의 m/z 는 검출되지 않았다

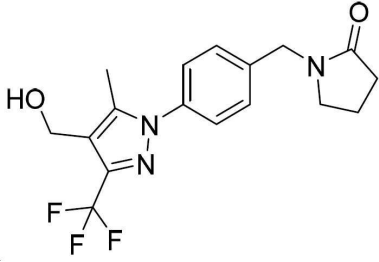
[0329] 1-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]에탄올, (29)



[0330]

[0331] 0°C로 냉각된 THF(14 mL) 중 4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카브알데하이드 (**27**)(750 mg, 4.21 mmol)에 메틸마그네슘 브롬화물 용액(디에틸 에테르 중 3 M)(5.61 mL, 16.8 mmol)을 점적 첨가하였다. 15분 후, 용액을 실온으로 가온하고, (편의상) 72시간 동안 추가 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(15 mL)을 첨가하여 킨칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고(3 × 20 mL), 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 백색 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 6:4)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(600 mg, 73%); $R_f = 0.32$ (petrol:EtOAc - 6:4; KMnO_4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 4.85 (qd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 13.19 (s, 1H).

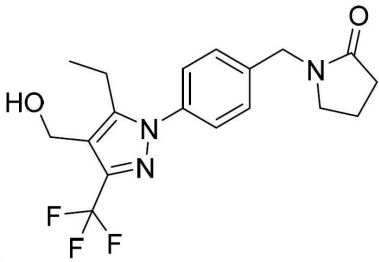
[0332] 실시예 1: 1-[[4-[4-(하이드록시메틸)-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (15)



[0333]

[0334] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 화합물 15를 합성하였다: [5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올 (11)(48 mg, 0.27 mmol), 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2)(80 mg, 0.27 mmol), *N,N*-디메틸글리신(25 mg, 0.24 mmol), 탄산세슘(157 mg, 0.48 mmol), 산화구리(I)(7 mg, 0.05 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 97:3)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(72 mg, 77%); $R_f = 0.33$ (EtOAc - 100%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92 - 1.98 (m, 2H), 2.28 - 2.34 (m, 5H), 3.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.01 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $R_t = 1.41$ 분 및 ES^+ m/z 354.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

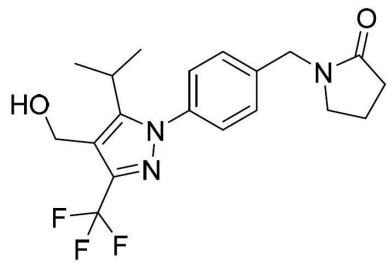
[0335] 실시예 2: 1-[[4-[5-에틸-4-(하이드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (16)



[0336]

[0337] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 화합물 16을 합성하였다: 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온(80 mg, 0.27 mmol)(2), [5-에틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올 (12)(52 mg, 0.27 mmol), 산화구리(I)(8 mg, 0.05 mmol), *N,N*-디메틸글리신(27 mg, 0.27 mmol), 탄산세슘(173 mg, 0.53 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(68 mg, 70%); $R_f = 0.31$ (EtOAc - 100%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $R_t = 0.47$ 분 및 ES^+ m/z 368.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0338] 실시예 3: 1-[[4-[4-(하이드록시메틸)-5-아이소프로필-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (17)

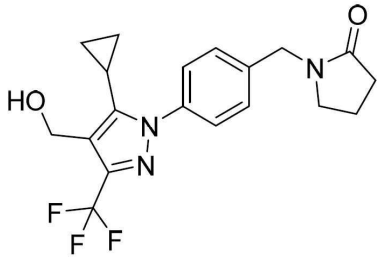


[0339]

[0340] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 화합물 17을 합성하였다: 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2)(80 mg, 0.27 mmol), [5-아이소프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올 (13)(55 mg, 0.27

mmol), 산화구리(I)(8 mg, 0.05 mmol), *N,N*-디메틸글리신(27 mg, 0.27 mmol), 탄산세슘(173 mg, 0.53 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로 수득하였다(67 mg, 66%); $R_f = 0.35$ (EtOAc - 100%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.92 - 2.01 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.99 (dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.27 - 3.30 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 5.03 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 4H); $R_t = 0.49$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z 382.14$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

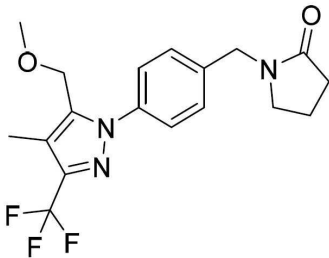
[0341] 실시예 4: 1-[[4-[5-사이클로프로필-4-(하이드록시메틸)-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (18)



[0342]

[0343] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 화합물 18을 합성하였다: [5-사이클로프로필-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일]메탄올 (14)(55 mg, 0.27 mmol), 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (2)(80 mg, 0.27 mmol), *N,N*-디메틸글리신(25 mg, 0.24 mmol), 탄산세슘(157 mg, 0.48 mmol), 산화구리(I)(7 mg, 0.05 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 투명한 오일로 수득하였다(63 mg, 63%); $R_f = 0.33$ (EtOAc - 100%) $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.55 - 0.60 (m, 2H), 0.79 - 0.84 (m, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 3H), 2.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.96 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); $R_t = 2.67$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z 380.11$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0344] 실시예 5: 1-[[4-[5-(메톡시메틸)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (24)

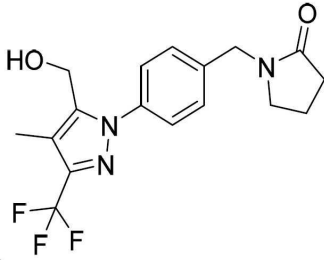


[0345]

[0346] 실온에서 THF(1mL) 중 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온 (23)(70 mg, 0.20 mmol)에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(12 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 요오도메탄(62 μL , 0.99 mmol)을 점적 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 (편의상) 72시간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 염수(15 mL)를 첨가하여 키펅팅하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하고(3×20 mL), 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 황색 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:1 내지 5:95)로 정제하여 표제 화합물을 황백색 고체로 수득하였다(68 mg, 93%); $R_f = 0.29$ (petrol:EtOAc - 5:95); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91 - 2.01 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); $R_t = 3.66$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z 367.91$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0347] 다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 출발 물질인 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (23)을 제조하

였다:



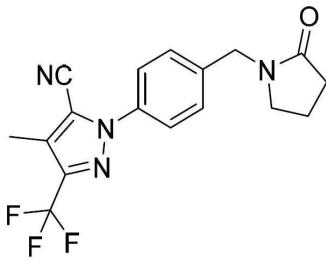
[0348]

[0349]

[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]메탄올 (**22**)(48 mg, 0.27 mmol), 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온 (**2**)(80 mg, 0.27 mmol), *N,N*-디메틸글리신(25 mg, 0.24 mmol), 탄산세슘(157 mg, 0.48 mmol), 산화구리(I)(7 mg, 0.05 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:MeOH - 1:0 내지 97:3)로 정제하여 표제 화합물 (**23**)을 백색 고체로 수득하였다(45 mg, 48%); $R_f = 0.27$ (EtOAc - 100%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91 - 1.98 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.27 - 3.29 (m, 4H), 4.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.49 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); $R_t = 2.58$ 분 및 ES^+ m/z 353.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0350]

실시예 6: 4-메틸-2-[4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)메틸]페닐]-5-(트리플루오로메틸)피라졸-3-카보니트릴, (**26**)



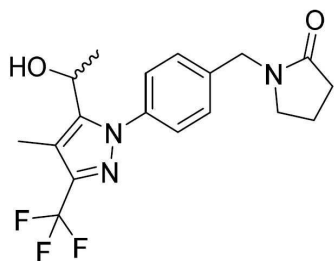
[0351]

[0352]

아세트니트릴(1.8 mL)과 물(0.2 mL) 중 1-[[4-[5-(하이드록시메틸)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온 (**23**)(110 mg, 0.31 mmol)에 (디아세톡시요오도)벤젠(221 mg, 0.68 mmol), TEMPO(2 mg, 0.02 mmol) 및 암모늄 아세테이트(96 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:0 내지 0:1)로 정제하였다. 원하는 분획을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 연노란색 오일로서 수득하였다(25 mg, 22%); $R_f = 0.48$ (petrol:EtOAc - 1:4); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H); $R_t = 2.95$ 분 및 ES^+ m/z 349.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 LCMS 산물

[0353]

실시예 7: 1-[[4-[5-(1-하이드록시에틸)-4-메틸-3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]페닐]메틸]피롤리딘-2-온, (**31**)



[0354]

[0355]

다음 시약을 이용하여 일반 절차 C에 따라 화합물 **31**을 합성하였다: 1-[(4-요오도페닐)메틸]피롤리딘-2-온

(2)(80 mg, 0.27 mmol), 1-[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일]에탄올 (29)(52 mg, 0.27 mmol), 산 화구리(I)(8 mg, 0.05 mmol), *N,N*-디메틸글리신(27 mg, 0.27 mmol), 탄산세슘(173 mg, 0.53 mmol) 및 DMSO(0.5 mL). 미정제 생성물을 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(petrol:EtOAc - 1:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합 물을 백색 고체로 수득하였다(63 mg, 64%); $R_f = 0.28$ (EtOAc - 100%); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.96 (dt, $J = 15.2, 6.5$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.74 (dt, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $R_t = 3.17$ 분 및 $\text{ES}^+ m/z$ 350.06 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 의 LCMS 산물

[0356] 생물학적 데이터

[0357] AMPA 칼슘 이온 흐름 분석법

[0358] 형광 칼슘-표지자 염료를 이용하여 본 발명의 화합물의 글루타메이트 수용체 매개성 반응을 강화하는 능력을 결정하였다.

[0359] 인간 GluR2 플립 (비편집) AMPA 수용체 서브유닛을 안정적으로 발현하는 HEK 293 세포(GlaxoSmithKline으로부터 입수)의 킨플루오르 단층을 함유하는 96웰 플레이트를 준비하였다. 이들 세포는 기능적 호모사량체 AMPA 수용체를 형성한다. 웰 안의 조직 배양 배지를 버리고, 웰을 각각 세포주를 위한 표준 완충액(145 μM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , 20 mM N-[2-하이드록시에틸]-피페라진-N-[2-에탄설폰산](HEPES), 5.5 mM 글루코 오스, pH 7.3)으로 3회 세척하였다. 그런 다음, 플레이트를 2 μM 칼슘 6 염료(Molecular Devices)와 함께 암 소(dark)에서 60분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 각 웰을 완충액(80 μl)으로 3회 세척하였다.

[0360] 본 발명의 화합물을 10 mM의 스톱 농도로 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시켰다. 이들 용액을 DMSO로 더 희석하였다. 각 희석액(4 μl)을 또 다른 화합물 플레이트 및 완충액(200 μl)에 첨가하였다. 작용제 자극 플레이트(글루타메이트)를 글루타메이트 나트륨을 물에 용해시켜 100 mM의 농도가 되도록 제조하였다. 이 용액을 완충액으로 희석하여 최종 농도 500 μM 가 되게 하고, 또 다른 96웰 플레이트로 분주하였다(200 μl /웰).

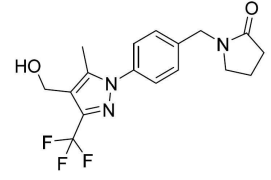
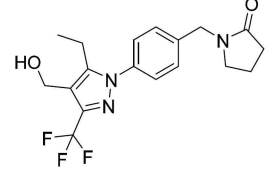
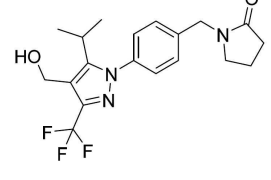
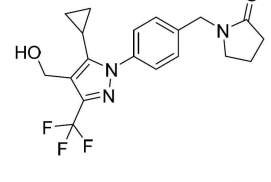
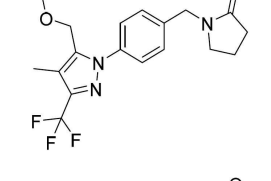
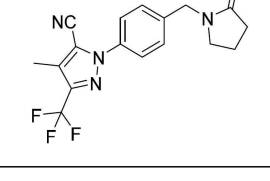
[0361] 그런 다음, 세포 플레이트를 Flexstation 3(Molecular Devices)과 같은 형광 영상화 플레이트 판독기로 옮겼다. 10 내지 240초에 걸쳐 기저치 형광(baseline fluorescence)을 측정 한 다음, 표준 완충 용액 중에 제조된 본 발명의 화합물을 함유하는 각 플레이트로부터 40 μl 를 첨가하였다. 40 μM 내지 4 pM의 최종 농도 범위가 되도록 부피를 선택하였다. 그런 다음, 4분에 걸쳐 형광을 판독하였다. 마지막 첨가 후 피크 형광을 측정함으로써 화합물의 활성을 결정하였다. 활성은 또한 최대 반응(즉, 40 μM 초과)에서의 사이클로티아자이드(cyclothiazide)에 의해 유도된 형광 증가와 비교하여 나타낼 수 있다.

[0362] 고유 청소율(Intrinsic Clearance, CLi)

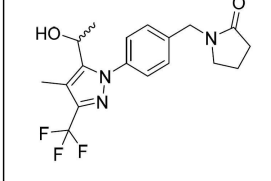
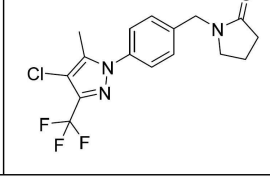
[0363] 화합물의 시험관 내 고유 청소율을 다음의 분석법을 이용하여 랫트 및 인간 간세포에서 측정하였다.

[0364] 0.2% DMSO를 함유하는 95 μL PBS(pH 7)에 희석된 5 μL 마이크로솜(20 mg/ml, Corning BV) 및 4 μM 시험 제품을 1000 rpm에서 진탕하면서 37°C에서 항온처리한 후, PBS 중 사전 가온된(pre-warmed) 4 mM NADPH 100 μL 를 첨가하였다(최종 농도: 0.5 mg/mL 마이크로솜, 2 μM 시험 제품, 0.1% DMSO 및 2 mM NADPH). 충분히 혼합한 후, T = 0 샘플(40 μL)을 2 μM 내부 표준물질(카바마제핀)을 함유하는 얼음 냉각된 메탄올 내로 즉시 퀘칭하였다. 3, 9 및 30분에 동일한 방식으로 3개의 추가 샘플을 퀘칭하였다. 샘플을 얼음에서 30분 동안 항온처리한 후, 4000 rpm+에서 200분 동안 원심분리하였다. 상청액을 LCMS를 통해 분석하고, 시험 제품:카바마제핀 피크 면적 비율을 계산하여 기질 고갈(substrate depletion)의 속도를 결정하였다.

[0365] 생물학적 데이터

실시예 (화합물 #)	구조	40 μ M에서의 평균 반응%	CLi(μ l/분/mg) 랫트, 인간
실시예 1 (15)		50	8.4, 4.3
실시예 2 (16)		75	3.7, 2.6
실시예 3 (17)		75	2.2, 7.9
실시예 4 (18)		93	NT
실시예 5 (24)		51	87.4, 47.4
실시예 6 (26)		83	70, 26.2

[0366]

실시예 7 (31)		66	37.7, 31.1
비교예*		7	878, 71

[0367]

[0368] *비교예는 WO 2008/148836의 실시예 3으로서 개시된 화합물이다.

[0369] NOR 분석

[0370] 예시된 특정 화합물을 신규한 사물에 대한 인지(Novel Object Recognition, NOR) 분석으로 시험하였고, 경구 투여 후 10 mg/kg 미만의 최소 유효 용량을 나타낸다.