(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0035608
(43) 공개일자 2023년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 333/38 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61K 31/4436* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 333/38 (2022.08)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7004094
(22) 출원일자(국제) 2021년07월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/040486
(87) 국제공개번호 WO 2022/010880
국제공개일자 2022년01월13일
(30) 우선권주장
63/048,335 2020년07월06일 미국(US)

(71) 출원인
프락시스 프리시젼 메디신즈, 인크.
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 하이 스트리트 99 30티에이치 플로어
(72) 발명자
그리핀 앤드류 마크
캐나다 에이치9씨2와이 퀘벡 릴르 비자호 뤼 바레트 232
마르티네즈 보텔라 가브리엘
미국 01778 매사추세츠 웨이랜드 파멘터 로드 17
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **KCNT1 억제제 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은, 부분적으로, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성, 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 관련한 질환 또는 병태의 예방 및/또는 치료에 유용한 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성, 및/또는 KCNT1과 같은 유전자에서의 기능 획득 돌연변이와 관련한 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4025 (2013.01)
A61K 31/4436 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 409/12 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 A의 화합물:



(A),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서, 식 중

A는 페닐 또는 피리딜이고;

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

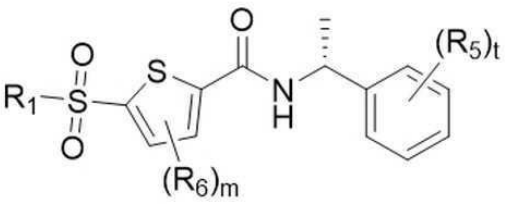
R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

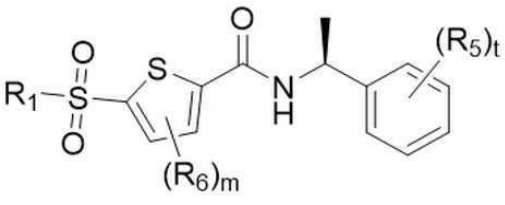
x는 0, 1 또는 2인, 약학적 조성물.

청구항 2

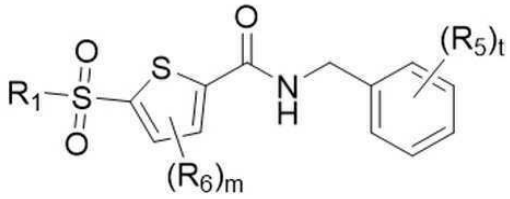
식 A-1, 식 A-2, 또는 식 A-3의 화합물:



(A-1),



(A-2), 또



는 (A-3),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서, 식 중

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 C_{1-6}알킬인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 $-NHR_a$인, 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, R_a는 C_{1-6}알킬인, 약학적 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, R_a는 메틸인, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 및 제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R_6은 수소인, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 및 제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 -F 또는 메틸인, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환되는, 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, -OH, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 13

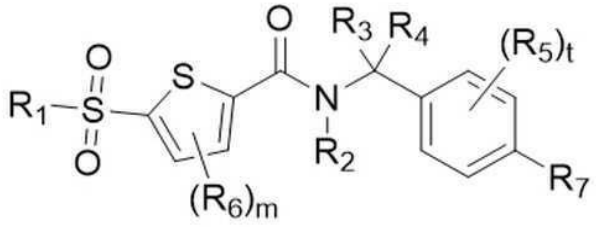
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1 또는 2인, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, m는 0인, 약학적 조성물.

청구항 15

식 II의 화합물:



(II)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

R_7은 할로겐, 시아노, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상

의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

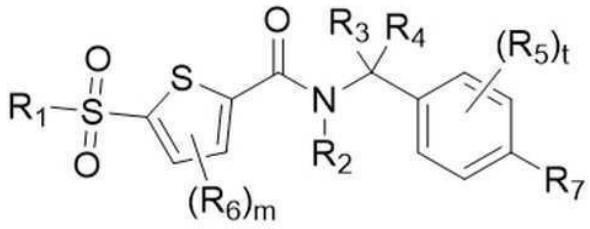
R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 16

식 II-b의 화합물:



(II-b)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬이고;

R_2는 수소이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-C_{1-6}$알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

R_7은 할로겐, 시아노, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8월 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$인, 화합물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필인, 화합물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 메틸인, 화합물.

청구항 21

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 $-NHR_a$인, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R_a는 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, R_a는 메틸인, 화합물.

청구항 24

제15항 또는 제16항에 있어서, R_1은 C_{3-8}시클로알킬인, 화합물.

청구항 25

제15항, 제16항, 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 시클로프로필인, 화합물.

청구항 26

제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 수소인, 화합물.

청구항 27

제15항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 수소 또는 메틸인, 화합물.

청구항 28

제15항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 및 R_4는 수소인, 화합물.

청구항 29

제15항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환되는, 화합물.

청구항 30

제15항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, -OH, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 31

제15항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 32

제15항 내지 제28항 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, -OH, 메틸, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 33

제15항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_7은 할로겐, 시아노, 시아노로 임의 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 및 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환된 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R_7은 클로로, 브로모, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 35

제15항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R_7은 4~8원 헤테로시클릴인, 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, 4~8원 헤테로시클릴은 하나의 질소를 포함하는, 화합물.

청구항 37

제15항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1 또는 2인, 화합물.

청구항 38

제15항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, t는 0인, 화합물.

청구항 39

제15항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1인, 화합물.

청구항 40

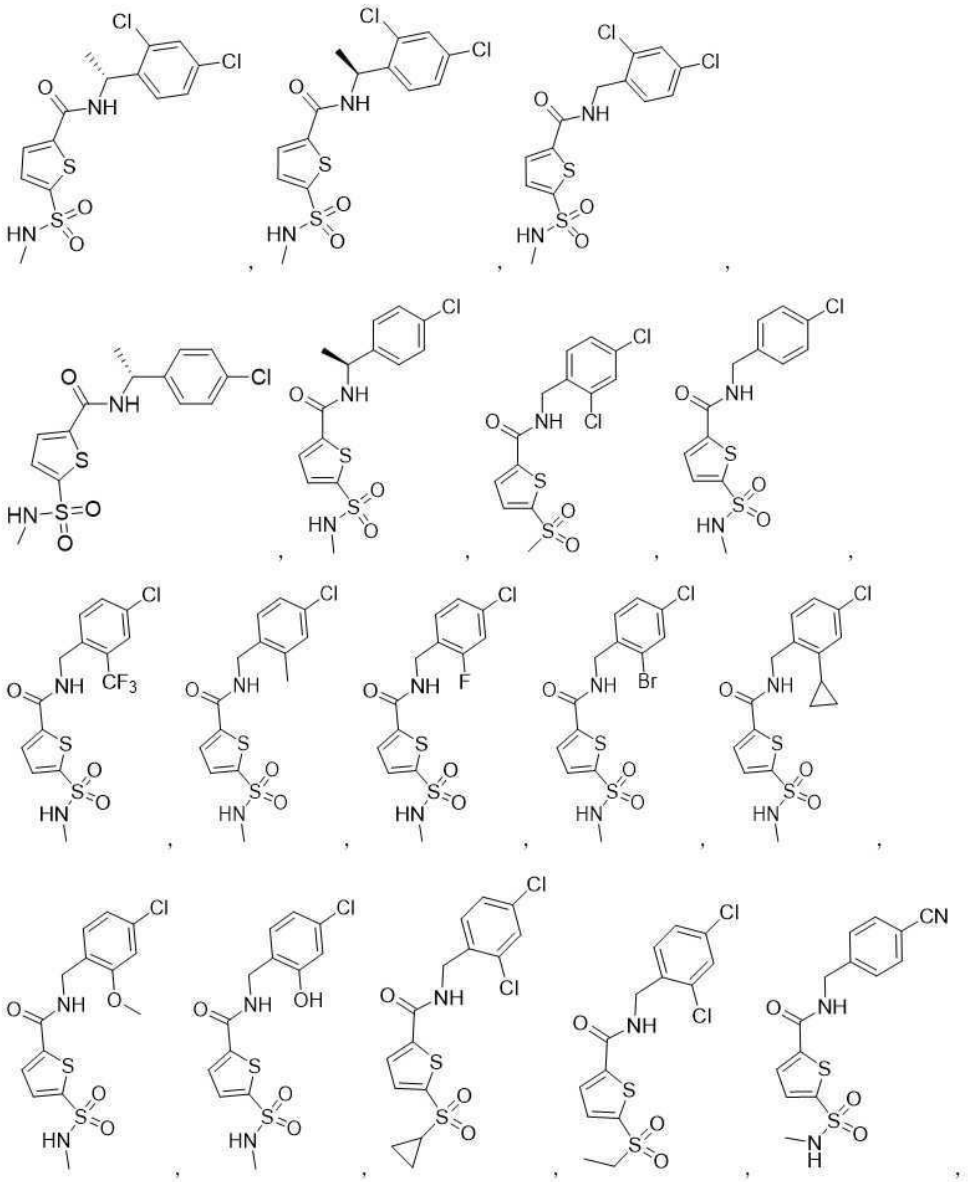
제15항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, t는 2인, 화합물.

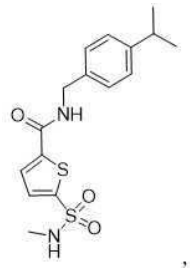
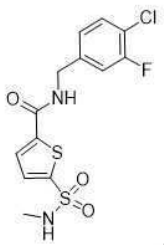
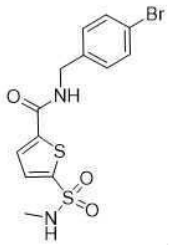
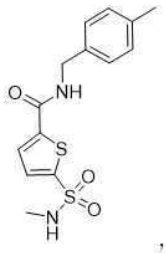
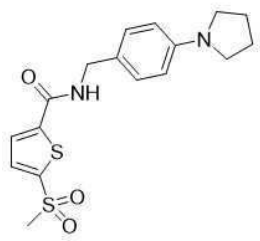
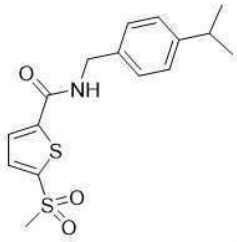
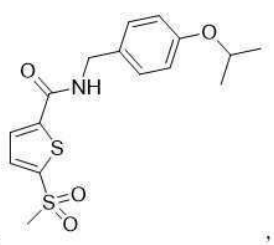
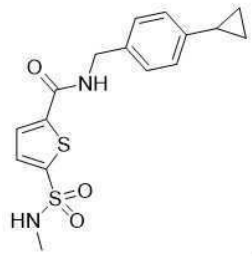
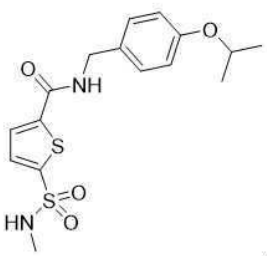
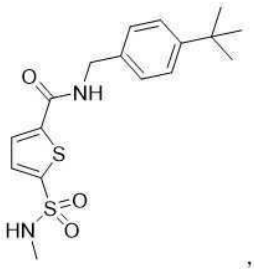
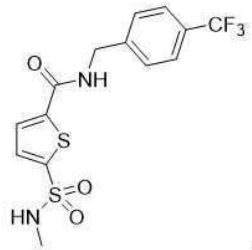
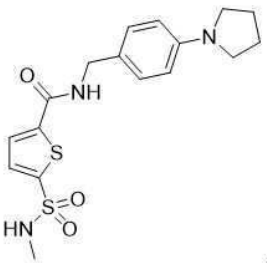
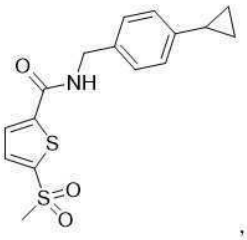
청구항 41

제15항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인, 화합물.

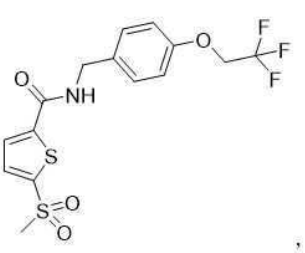
청구항 42

제15항에 있어서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

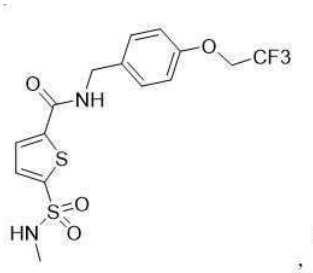
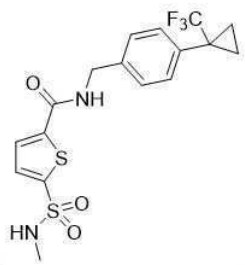
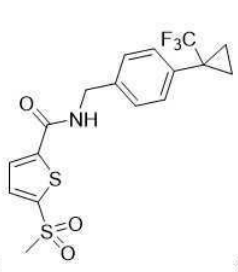
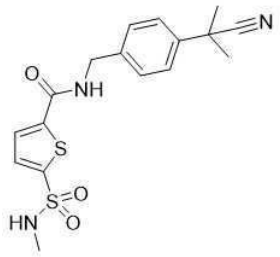
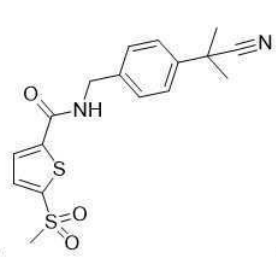
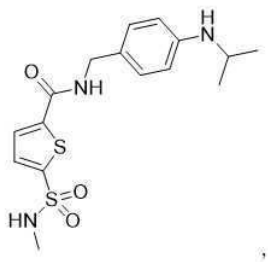
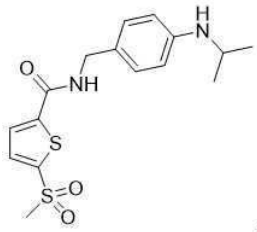
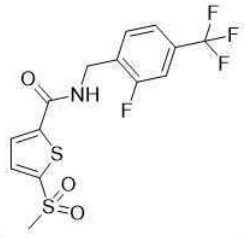
,

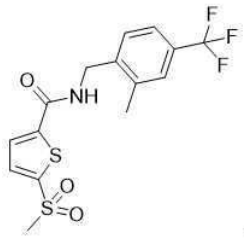
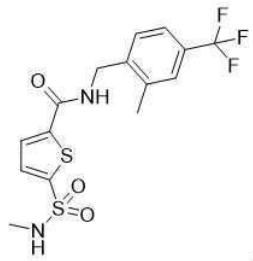
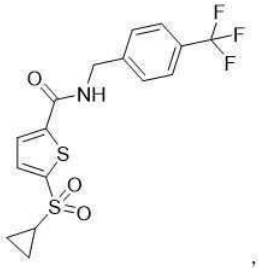
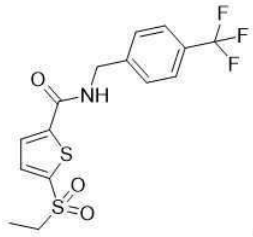
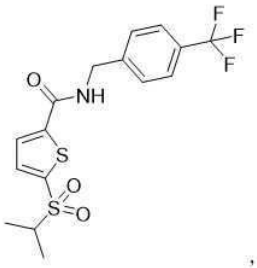
,

,

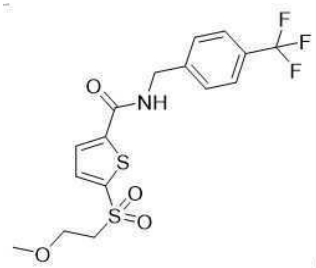
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

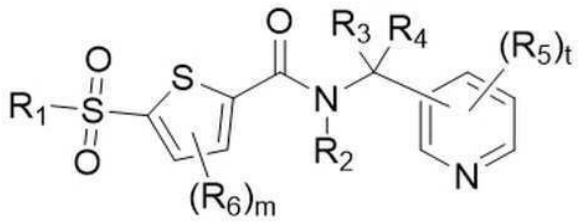
,

,

,

,

,

,

,

, 및

'또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

식 III의 화합물:



(III)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R_1은 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, R_1은 메틸인, 화합물.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R_3은 수소인, 화합물.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R_4는 수소인, 화합물.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환되는, 화합물

청구항 49

제43항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R_5는 $-CF_3$인, 화합물.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, t는 1인, 화합물.

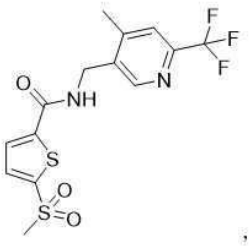
청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, m은 0인, 화합물.

청구항 52

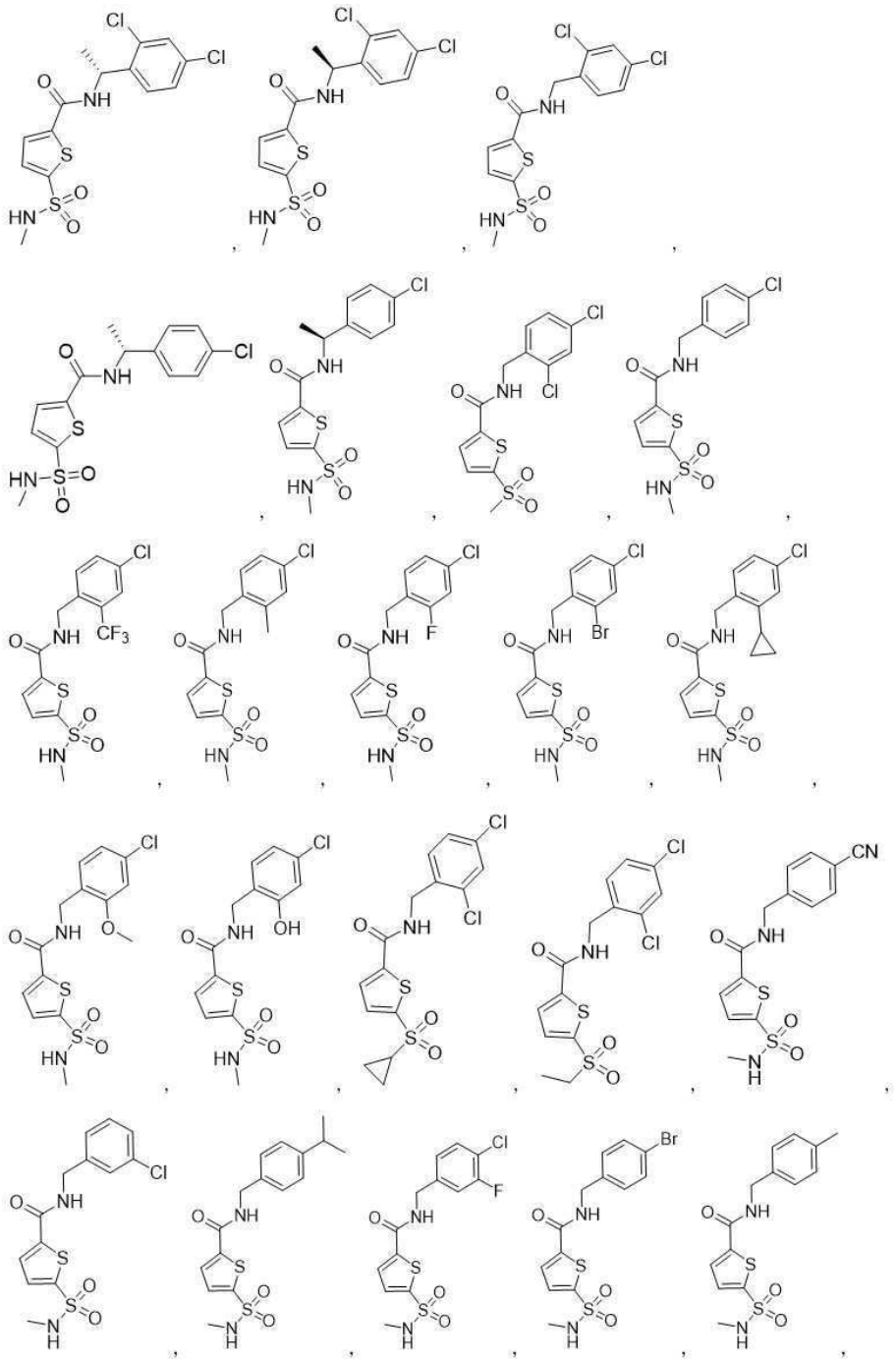
제43항에 있어서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

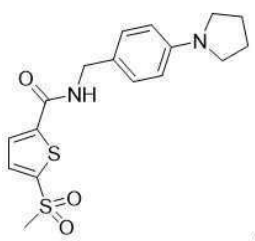
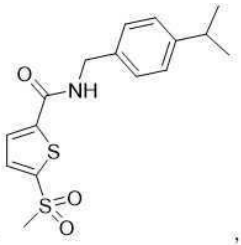
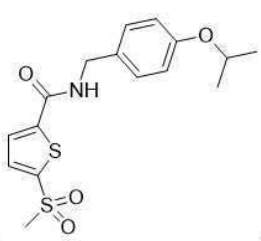
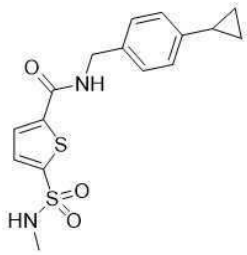
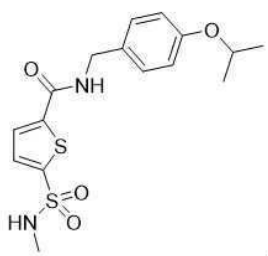
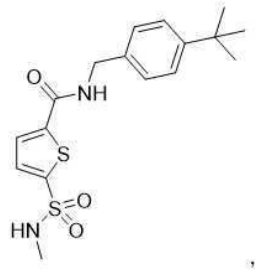
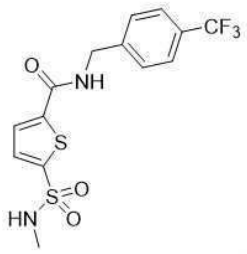
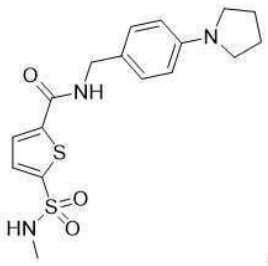
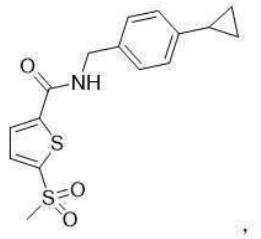
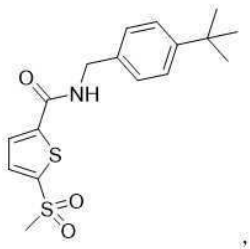
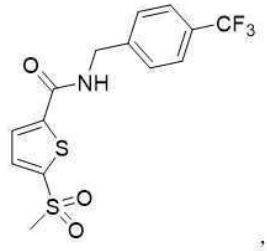
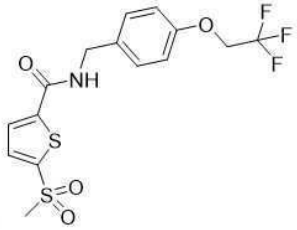
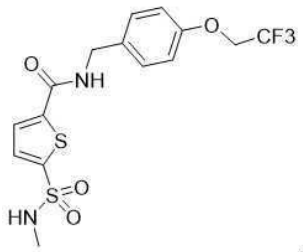
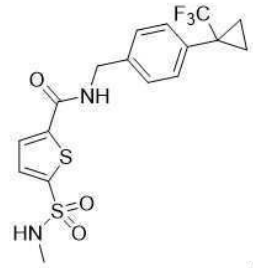
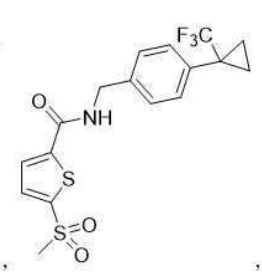

,

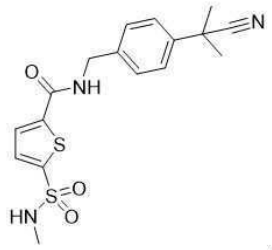
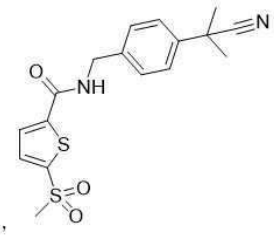
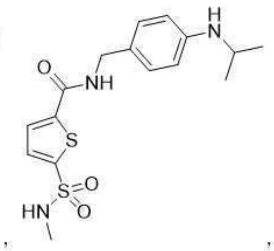
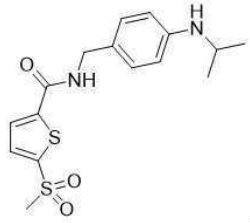
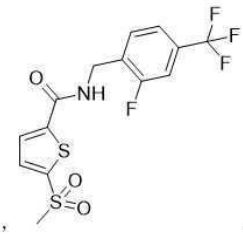
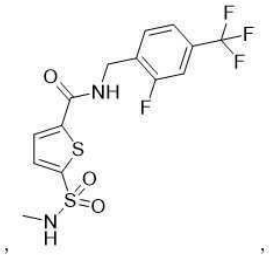
, 및

, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

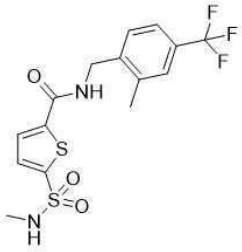
청구항 53

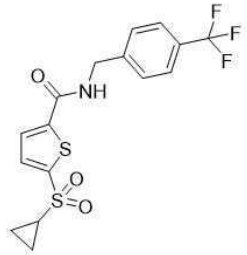
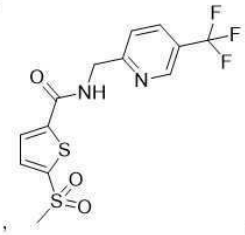
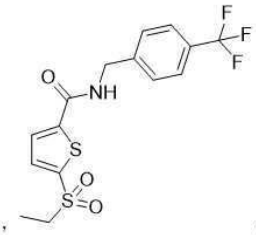
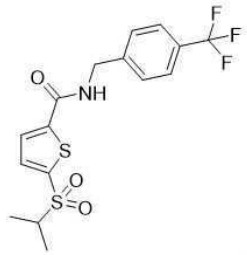
다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

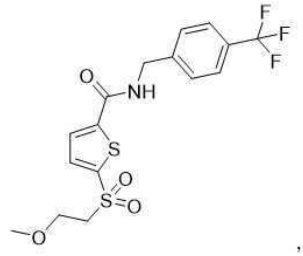


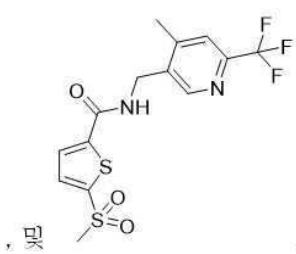

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제15항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

신경 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 식 A의 화합물:



(A),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 식 중

A는 페닐 또는 피리딜이고;

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 방법.

청구항 56

과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 식 A의 화합물:



(A),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 식 중

A는 페닐 또는 피리딜이고;

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

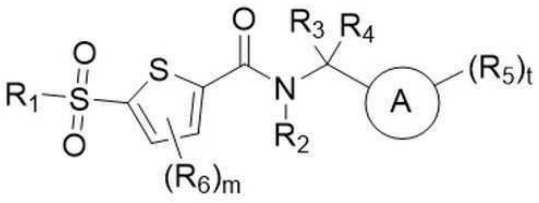
R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 방법.

청구항 57

유전자의 기능 획득 돌연변이(예: KCNT1)와 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 식 A의 화합물:



(A),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 식 중

A는 페닐 또는 피리딜이고;

R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_2는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 방법.

청구항 58

신경 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제15항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제1항 내지 제14항 및 제54항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제15항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제1항 내지 제14항 및 제54항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

유전자(예: KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제15항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제1항 내지 제14항 및 제54항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 뇌전증, 뇌전증 증후군, 또는 뇌병증인, 방법.

청구항 62

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 유전성 또는 소아 뇌전증 또는 유전성 또는 소아 뇌전증 증후군인, 방법.

청구항 63

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 심장 기능 장애인, 방법.

청구항 64

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경 질환 또는 장애, 상기 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 상기 유전자(예: KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 뇌전증 및 기타 뇌병증(예: 영아 이동성 부분 발작뇌전증 (MMFSI, EIMFS, epilepsy of infancy with migrating focal seizures), 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증 (ADNFLE, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy), 웨스트 증후군(West syndrome), 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라 증후군(Ohtahara syndrome), 발달 및 뇌전증 뇌병증, 레녹스 가스토 증후군(Lennox Gastaut syndrome), 발작(예: 전신 강직성 간대성 발작(Generalized tonic clonic seizures), 비대칭 강직성 발작(Asymmetric Tonic Seizures)), 백질이영양증(leukodystrophy), 백질뇌병증(leukoencephalopathy), 지적 장애, 다발성 뇌전증(Multifocal Epilepsy), 약물 내성 뇌전증(Drug resistant epilepsy), 측두엽 뇌전증(Temporal lobe epilepsy), 소뇌 실조증(cerebellar ataxia))으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 심장 부정맥, 뇌전증에서의 돌연사, 브루가다 증후군, 및 심근경색으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또

는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 통증 및 관련 병태(예를 들어, 신경병성 통증, 급성/만성 통증, 편두통 등)로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 근육 장애(예를 들어, 근긴장증, 신경근긴장증, 근육 연축, 경직)인, 방법.

청구항 68

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 가려움증 및 소양증, 실조 및 소뇌 실조증으로부터 선택되는, 방법.

청구항 69

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예: KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 정신과 장애(예를 들어, 주요 우울증, 불안, 양극성 장애, 조현병)로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 학습 장애, 유약 X, 신경 가소성, 및 자폐 스펙트럼 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 71

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이를 갖는 뇌전증 뇌병증, 조기 영아 뇌전증 뇌병증, 드라베 증후군, SCN1A 돌연변이를 갖는 드라베 증후군, 열성 발작을 수반한 전신성 뇌전증, 전신 강직-간대성 발작을 수반한 난치성 아동 뇌전증, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 뇌전증 뇌병증, SCN3A 돌연변이를 갖는 국소 뇌전증, SCN3A 돌연변이를 갖는 잠재성 소아 부분 뇌전증, SCN8A 뇌전증 뇌병증, 뇌전증에서의 돌연사, 라스무센 뇌염, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증, 뇌전증에서의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 뇌전증 뇌병증, 및 KCNT1 뇌전증 뇌병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 7월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/048,335호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0003] KCNT1은 Slack(칼슘-활성화 K^+ 채널 유사 서열)으로 알려진 나트륨-활성화 칼륨 채널을 암호화한다. 이 채널은 뇌 전체에 걸쳐 뉴런에서 발견되며 나트륨-활성화 칼륨 전류 I_{KNa}를 매개할 수 있다. 이렇게 지연된 외향 전류는 신경세포 흥분성 및 자극 유지에 대한 반응으로 적응 속도를 조절할 수 있다. 비정상적 Slack 활성은 조기 발병 뇌전증 및 지적 장애의 발생과 연관이 있었다. 따라서, 나트륨-활성화 칼륨 채널, 예를 들어, 비정상적 KCNT1, 비정상적 I_{KNa}을 선택적으로 조절하는 약제학적 화합물은, 신경 질환 또는 장애, 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 KCNT1 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 데 유용하다.

발명의 내용

[0004] 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 신경 질환, 장애 또는 병태, 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자, 예를 들어 KCNT1에서 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 화합물 및 조성물이 본원에 기술된다.

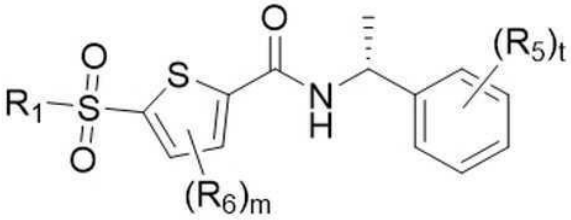
[0005] 따라서, 일 양태에서, 본 개시는 식 (A)의 화합물:



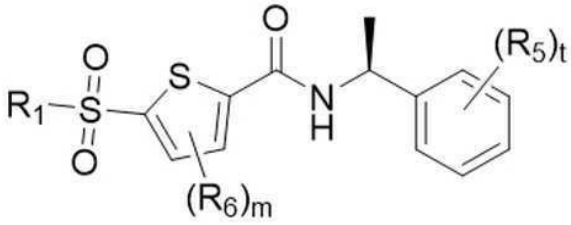
[0006] (A),

[0007] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

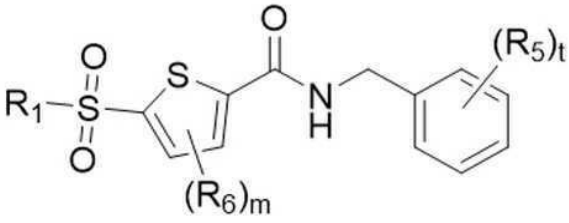
[0008] 또 다른 양태에서, 본 개시는 식 (A-1), 식 (A-2), 또는 식 (A-3)의 화합물:



[0009] (A-1),



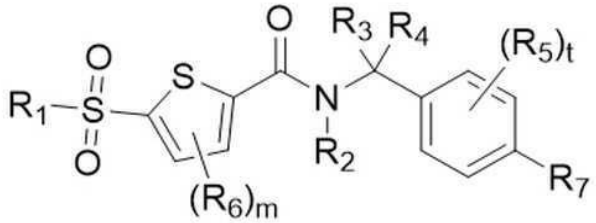
(A-2), 또는



(A-3),

[0010] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

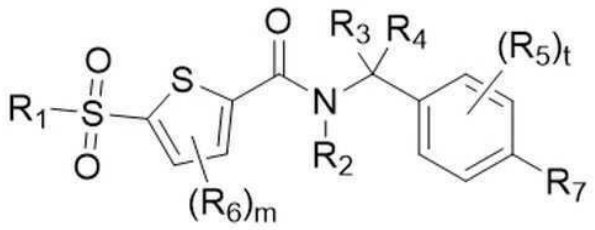
[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시는 식 (II)의 화합물:



[0012] (II),

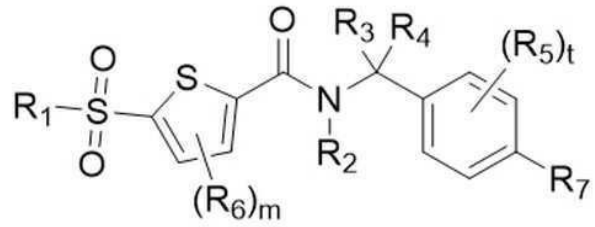
[0013] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 개시는 식 (II-a)의 화합물:

[0015]  (II-a),

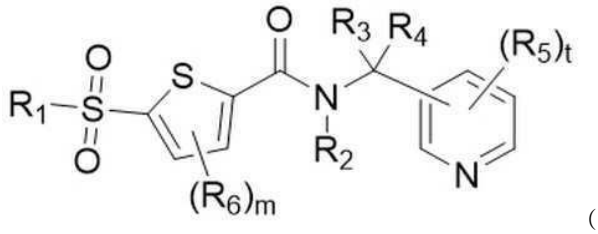
[0016] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 개시는 식 (II-b)의 화합물:

[0018]  (II-b),

[0019] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 개시는 식 (III)의 화합물:

[0021]  (III)

[0022] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (II), (II-a), (II-b), 또는(III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 개시는 신경 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 개시는 과도한 신경세포 흥분성(excessive neuronal excitability)과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시는 유전자(예: KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능

한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 뇌전증, 뇌전증 증후군, 또는 뇌병증이다.

[0028] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 유전성 또는 소아 뇌전증 또는 유전성 또는 소아 뇌전증 증후군이다.

[0029] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 심장 기능 장애이다.

[0030] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이는 뇌전증 및 기타 뇌병증(예를 들어, 영아 이동성 부분 발작뇌전증 (MMFSI, EIMFS), 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증 (ADNFLE), 웨스트(West) 증후군, 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라(Ohtahara) 증후군, 발달 및 뇌전증 뇌병증, 레녹스 가스토(Lennox Gastaut) 증후군, 발작(예를 들어, 전신 강직성 간대성 발작, 비대칭 강직성 발작), 백질이영양증, 백질뇌병증, 지적 장애, 다발성 뇌전증, 약물 내성 뇌전증, 측두엽 뇌전증, 소뇌 실조증)으로부터 선택된다.

[0031] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 심장 부정맥, 뇌전증에서의 돌연사, 브루가다(Brugada) 증후군, 및 심근경색으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0032] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 통증 및 관련 병태(예를 들어, 신경병성 통증, 급성/만성 통증, 편두통 등)로부터 선택된다.

[0033] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 근육 장애(예를 들어, 근긴장증, 신경근긴장증, 근육 연축, 경직)이다.

[0034] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 가려움증 및 소양증, 실조 및 소뇌 실조증으로부터 선택된다.

[0035] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 정신과 장애(예를 들어, 주요 우울증, 불안, 양극성 장애, 조현병)로부터 선택된다.

[0036] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 학습 장애, 유약 X(Fragile X), 신경 가소성, 및 자폐 스펙트럼 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환 또는 병태, 또는 유전자(예를 들어, KCNT1)의 기능 획득 돌연변이는 SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이를 갖는 뇌전증 뇌병증, 조기 영아 뇌전증 뇌병증, 드라베(Dravet) 증후군, SCN1A 돌연변이를 갖는 드라베 증후군, 열성 발작을 수반한 전신성 뇌전증, 전신 강직-간대성 발작을 수반한 난치성 아동 뇌전증, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 뇌전증 뇌병증, SCN3A 돌연변이를 갖는 국소 뇌전증, SCN3A 돌연변이를 갖는 잠재성 소아 부분 뇌전증, SCN8A 뇌전증 뇌병증, 뇌전증에서의 돌연사, 라스무센(Rasmussen) 뇌염, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증, 뇌전증에서의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 뇌전증 뇌병증, 및 KCNT1 뇌전증 뇌병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] 다른 목적 및 이점은, 후속하는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예, 및 청구범위를 고려하여 당업자에게 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, 본 발명은 본원에 기술된 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 질환, 장애 또는 병태, 및/또는 KCNT1에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환, 장애 또

는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 화합물 및 조성물을 제공한다. 예시적인 질환, 장애, 또는 병태는 뇌전증 및 기타 뇌병증(예: 영아 이동성 부분 발작뇌전증 (MMFSI, EIMFS), 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증(ADNFLE), 웨스트 증후군(West syndrome), 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라 증후군(Ohtahara syndrome), 발달 및 뇌전증 뇌병증, 및 레녹스 가스토 증후군(Lennox Gastaut syndrome), 발작, 백질이영양증(leukodystrophy), 백질뇌병증(leukoencephalopathy), 지적 장애, 다발성 뇌전증(Multifocal Epilepsy), 전신 강직성 간대성 발작(Generalized tonic clonic seizures), 약물 내성 뇌전증(Drug resistant epilepsy), 측두엽 뇌전증(Temporal lobe epilepsy), 소뇌 실조증(cerebellar ataxia), 비대칭 강직성 발작(Asymmetric Tonic Seizures)) 및 심장 장애(예: 심장 부정맥, 브루가다 증후군(Brugada syndrome), 뇌전증에서의 돌연사(sudden unexpected death in epilepsy), 심근경색(myocardial infarction), 통증 및 관련 병태(예: 신경병성 통증, 급성/만성 통증, 편두통 등), 근육 장애(예: 근긴장증, 신경근긴장증, 근육 연축, 경직), 가려움증 및 소양증, 실조 및 소뇌 실조증, 정신과 장애(예: 주요 우울증(major depression), 불안, 양극성 장애, 조현병), 학습 장애, 유약 X(Fragile X), 및 자폐 스펙트럼 장애를 포함한다.

[0040] 정의

[0041] *화학적 정의*

[0042] 특정 작용기 및 화학적 용어의 정의는 아래에서 보다 상세히 설명된다. 화학 원소들은 원소 주기율표, CAS 버전, *Handbook of Chemistry and Physics*, 제75판, 커버 내측에 따라 확인되고, 특정 작용기들은 일반적으로 그 안에 기술된 바와 같이 정의된다. 또한, 유기 화학뿐만 아니라 특정 기능적 모이어티 및 반응성의 일반적인 원리는 Thomas Sorrell의 문헌[*Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999]; Smith 및 March의 문헌[*March's Advanced Organic Chemistry*, 제5판, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; Larock의 문헌[*Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 Carruthers의 문헌[*Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 제3판, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기술되어 있다.

[0043] 본원에 기술된 화합물들은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 이에 따라 다양한 이성질체 형태, 예를 들어, 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 화합물들은 개별 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 하나 이상의 입체 이성질체에 풍부한 라세미 혼합물 및 혼합물들을 포함하는, 입체 이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있고; 또는 바람직한 이성질체들은 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques 등의 문헌[*Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)]; Wilen 등의 문헌[*Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; Eliel의 문헌[*Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 Wilen의 문헌[*Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel(Ed.), Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서, 본원에 기술된 화합물을 추가적으로 포함한다.

[0044] 본원에서 사용되는 순수 거울상 이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상 이성질체 과잉). 즉, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 없고, 따라서, 거울상 이성질체 과량의 "R" 형태이다. 용어 "거울상으로 순수한" 또는 "순수 거울상 이성질체"는 화합물이 75 중량% 초과, 80중량% 초과, 85중량% 초과, 90중량% 초과, 91중량% 초과, 92중량% 초과, 93중량% 초과, 94중량% 초과, 95중량% 초과, 96중량% 초과, 97중량% 초과, 98중량% 초과, 98.5중량% 초과, 99중량% 초과, 99.2중량% 초과, 99.5중량% 초과, 99.6중량% 초과, 99.7중량% 초과, 99.8중량% 초과 또는 99.9중량% 초과의 거울상 이성질체를 포함한다는 것을 나타낸다. 소정의 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0045] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상 이성질체 순수 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체 순수 R-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상 이성질체 순수 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조성물 중 거울상 이성질체 순수 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량 기준, 적어도 약 95중량%의 R-화합물 및 최대 약 5중량%의 S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체 순수 S-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상 이성질체 순수 S-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 이러한 조

성물 중 거울상 이성질체 순수 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량 기준, 적어도 약 95중량%의 S-화합물 및 최대 약 5중량%의 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 없거나 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0046] 본원에 기술된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H (D 또는 중수소), 및 ^{3}H (T 또는 삼중수소)를 포함하는, 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하는, 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는, 임의의 동위원소 형태일 수 있고; F는 ^{18}F 및 ^{19}F를 포함하는, 임의의 동위원소 형태일 수 있고; 다른 유사한 것일 수 있다.

[0047] 다음의 용어들은 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도되며, 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하는 데 유용하다. 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 포함할 수 있는, 본 발명을 설명할 때, 다음의 용어들은, 존재하는 경우, 달리 명시되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기술될 때, 후술하는 임의의 모이어티는 다양한 치환기로 치환될 수 있고, 각각의 정의는 후술하는 바와 같이 이들의 범위 내에 이러한 치환된 모이어티를 포함하도록 의도된다는 것을 이해해야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치환된"은 아래에 기재된 바와 같이 정의되어야 한다. 용어 "기" 및 "라디칼"은 본원에서 사용될 때 상호교환 가능한 것으로 간주될 수 있음을 추가로 이해해야 한다. 단수형("a" 및 "an")은 단수형의 문법적 대상 중 하나 또는 둘 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하도록 본원에서 사용될 수 있다. 예시로서, "유사체"는 하나의 유사체 또는 둘 이상의 유사체를 의미한다.

[0048] 값의 범위를 나열할 때, 범위 내의 각각의 값과 하위 범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6} 알킬을, 포함하도록 의도된다.

[0049] 본원에서 사용되는 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기의 라디칼을 지칭하며, 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다 ("C_{1-20} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-10} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-9} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-8} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-7} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-6} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-5} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-4} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-3} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-2} 알킬"). 일부 구현예에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 선택적으로 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다 ("C_{2-20} 알케닐"). 소정의 구현예에서, 알케닐은 어떠한 삼중 결합도 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알케닐"). 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알케닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대 2-부테닐) 또는 말단(예컨대 1-부테닐)일 수 있다. C_{2-4} 알케닐기의 예는 에테닐(C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐(C_4), 2-부테닐(C_4), 부타디에닐(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4} 알케닐기뿐만 아니라 펜테닐(C_5), 펜타디에닐(C_5), 헥세

닐(C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예는 헵테닐(C_7), 옥테닐(C_8), 옥타트리에닐(C_8) 등을 포함한다.

[0051] 본원에서 사용되는 "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 선택적으로 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다 ("C_{2-20} 알키닐"). 소정의 구현예에서, 알키닐은 어떠한 이중 결합도 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알키닐"). 일부 구현예에서, 알키닐기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알키닐"). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나(예컨대 2-부티닐), 말단에 있을 수 있다(예컨대 1-부티닐). C_{2-4} 알키닐기의 예는, 제한 없이, 에티닐(C_2), 1-프로피닐(C_3), 2-프로피닐(C_3), 1-부티닐(C_4), 2-부티닐(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4} 알키닐기뿐만 아니라 펜티닐(C_5), 헥시닐(C_6) 등을 포함한다. 알키닐의 추가 예는 헵티닐(C_7), 옥티닐(C_8) 등을 포함한다.

[0052] 본원에서 사용되는 "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌"은 알킬, 알케닐 및 알키닐기의 2가 라디칼을 각각 지칭한다. 특정 "알킬렌", "알케닐렌" 또는 "알키닐렌" 기에 대해 일정 범위 또는 수의 탄소가 제공되는 경우, 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬에서의 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것으로 이해된다. "알킬렌", "알케닐렌" 및 "알키닐렌" 기는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

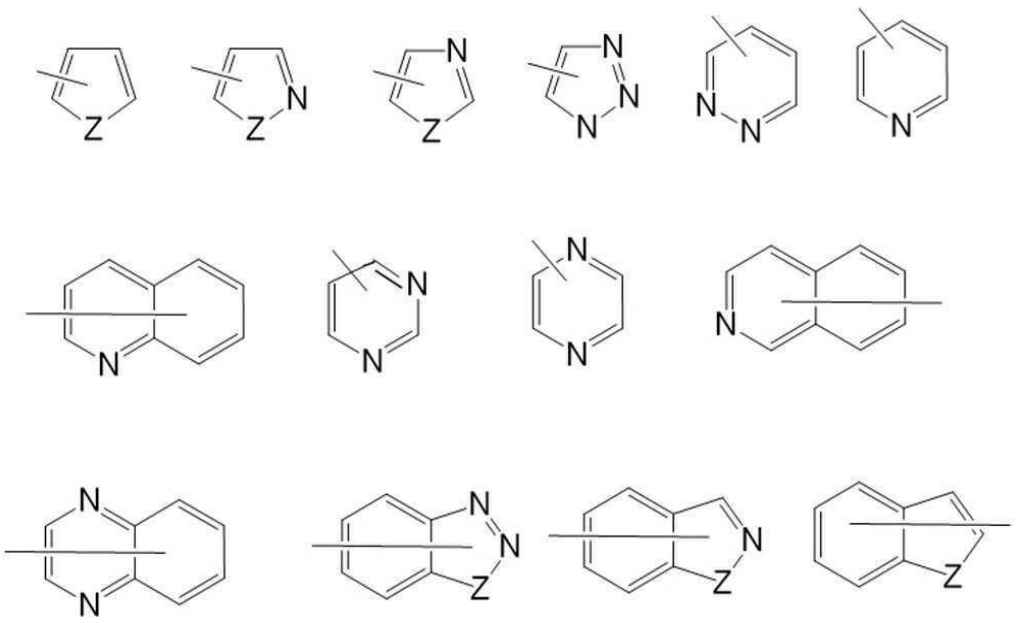
[0053] 본원에서 사용되는 "아릴"은 방향족 고리 시스템 내에 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자가 제공되는 모노시클릭 또는 다환(예를 들어, 이환 또는 삼환) 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 고리 배열에서 6, 10 또는 14 ð 전자가 공유됨)의 라디칼을 지칭한다 ("C_{6-14} 아릴"). 일부 구현예에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_6 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10} 아릴"; 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구현예에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{14} 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 위에서 정의된 바와 같이, 아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기에서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 탄소 원자의 수는 아릴 고리 시스템 내의 탄소 원자의 수를 계속 지정한다. 통상적인 아릴기는, 이에 제한되지 않지만, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥사렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌을 포함한다. 특히 아릴기는 페닐, 나프틸, 인데닐, 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다.

[0054] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템에 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자가 제공되는 5-10원 모노시클릭 또는 이환 4n+2 방향족 고리 시스템(예를 들어, 고리 배열에서 6개 또는 10개의 전자가 공유됨)의 라디칼을 지칭하며, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다 ("5-10원 헤테로아릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은, 허용되는 원자가에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환 고리 시스템은 하나 또는 둘 모두의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은, 전술한 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기에서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 고리 구성원의 수는 헤테로아릴 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 계속 지정한다. "헤테로아릴"은 또한, 전술한 바와 같이, 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기에서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 고리 구성원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 지정한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 이환 헤테로아릴기는 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등) 부착 지점이 고리, 즉 헤테로원자를 지니는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0055] 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원 방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-10원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8원 방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-8원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리 시스템에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-6원 헤테로아릴"). 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0056] 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 피롤릴, 푸라닐 및 티오페닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는 테트라졸릴을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 피리디닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는 트리아지닐 및 테트라지닐을 각각 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 5,6-바이시클릭 헤테로아릴기는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤지옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨라닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 6,6-이환 헤테로아릴기는 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0057] 대표적인 헤테로아릴의 예는 다음을 포함한다:

[0058] 

[0059] 여기서 각각의 Z는 카르보닐, N, NR^{65}, O, 및 S로부터 선택되고; R^{65}는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 카르보시클릴, 4-10원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴이다.

[0060] 본원에서 사용되는 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리 시스템에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 고리 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 일부

구현예에서, 카르보시클릴기는 3개 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 카르보시클릴"). 일부 구현예에서, 카르보시클릴기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 카르보시클릴"). 일부 구현예에서, 카보시클릴기는 5개 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 카보시클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카보시클릴기는 시클로프로필 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실 (C_6), 시클로헥세닐 (C_6), 시클로헥사디에닐 (C_6) 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 C_{3-8} 카보시클릴기는 전술한 C_{3-6} 카보시클릴기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C_7), 시클로헵테닐 (C_7), 시클로헵타디에닐 (C_7), 시클로헵타트리에닐 (C_7), 시클로옥틸 (C_8), 시클로옥테닐 (C_8), 바이시클로[2.2.1]헵타닐 (C_7), 바이시클로[2.2.2]옥타닐 (C_8) 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 예시적인 C_{3-10} 카보시클릴기는 전술한 C_{3-8} 카보시클릴기뿐만 아니라 시클로노닐 (C_9), 시클로노네닐 (C_9), 시클로데실 (C_{10}), 시클로데세닐 (C_{10}), 옥타하이드로-1H-인데닐 (C_9), 데카하이드로나프탈레닐 (C_{10}), 스피로[4.5]데카닐 (C_{10}) 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 전술한 예에서 예시된 바와 같이, 소정의 구현예에서, 카보시클릴기는 모노환("단환 카보시클릴")이거나, 이환 시스템("이환 카보시클릴")과 같은 융합된, 가교된, 또는 스피로 고리 시스템을 함유하며, 포화될 수 있거나, 부분적으로 불포화될 수 있다. "카보시클릴"은 상기 정의된 것과 같은 카보시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 또한 포함하는데, 여기에서 부착 지점은 카보시클릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 탄소의 수는 카르보시클릭 고리 시스템 내의 탄소의 수를 계속 지정한다.

[0061] 용어 "시클로알킬"은 시클로알칸으로부터 유도되고, 탄소 수가 3~12, 3~8, 4~8, 또는 4~6인 1가 포화된 환형, 이환형, 또는 가교된 환형(예를 들어 아다만틸) 탄화수소기(예를 들어, "C_{4-8}시클로알킬"로서 본원에서 지칭됨)를 지칭한다. 예시적인 시클로알킬기는 시클로헥산, 시클로펜탄, 시클로부탄 및 시클로프로판을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 시클로알킬기는 하나 이상의 고리 위치에서, 예를 들어, 알카노일, 알콕시, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미디노, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카르바메이트, 카보네이트, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로겐, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 하이드록실, 이미노, 케톤, 니트로, 포스페이트, 포스포나토, 포스피나토, 설페이트, 설파이드, 설폰아미도, 설포닐 또는 티오카르보닐로 선택적으로 치환된다. 시클로알킬기는 다른 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴기에 융합될 수 있다. 소정의 구현예에서, 시클로알킬기는 치환되지 않으며, 즉 미치환된 것이다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 실리콘으로부터 독립적으로 선택된다("3-10원 헤테로시클릴"). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴기에서, 부착 지점은, 허용되는 원자가에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나 또는 이환 시스템("이환 헤테로시클릴")과 같은 융합, 가교 또는 스피로 고리 시스템일 수 있고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 이환 고리 시스템은 하나 또는 둘 모두의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 고리 시스템(여기에서 헤테로시클릴 고리는, 위에서 정의된 바와 같이, 하나 이상의 카르보시클릴기와 융합되며, 여기에서 부착 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리 상에 있음), 또는 고리 시스템(여기에서 헤테로시클릴 고리는, 위에서 정의된 바와 같이, 하나 이상의 아릴기 또는 헤테로아릴기와 융합되고, 여기에서 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있고, 이러한 경우, 고리 구성원의 수는 헤테로시클릴 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 계속해서 지정함)을 포함한다.

[0063] 일부 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 실리콘으로부터 독립적으로 선택된다("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-8원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-8원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 헤테로시클릴기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-6원 비-방향족 고리 시스템이고, 여기에서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다("5-6원 헤테로시클릴"). 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 구현예에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나

의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0064] 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 아지르디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 디하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 디옥솔라닐, 옥사설푸라닐, 디설푸라닐, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피리디닐, 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 트리아지나닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴기는, 제한 없이, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴기(본원에서 5,6-이환 헤테로시클릭 고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 벤즈옥사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴기(본원에서 6,6-바이시클릭 헤테로시클릭 고리로도 지칭됨)는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, "헤테로실렌(heterocylene)"은 헤테로고리의 2가 라디칼을 지칭한다.

[0066] 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 설명하기 위해 사용될 때 "헤테로(hetero)"는 화합물 또는 기 중의 하나 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자로 대체되었음을 의미한다. 헤테로는 알킬, 예를 들어, 헤테로알킬; 카르보시클릴, 예를 들어, 헤테로시클릴; 아릴, 예를 들어, 헤테로아릴; 및 1 내지 5, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 기타 등등과 같은, 전술한 하이드로카르빌기 중 어느 하나에 적용될 수 있다.

[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0068] 본원에서 사용되는 바와 같이, "할로" 또는 "할로겐"은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 및 요오드(I)를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 할로기는 불소 또는 염소이다.

[0069] 본원에서 사용되는 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, "니트로"는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "옥소"는 -C=O를 지칭한다.

[0072] 대체적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 선행하는지 여부에 관계없이, 기(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)에 존재하는 적어도 하나의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어, 치환시, 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응과 같은 것에 의해 자발적으로 변환을 거치지 않는 화합물을 생성하는 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 하나보다 많은 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다.

[0073] 질소 원자는 원자가가 허용하는 대로 치환되거나 미치환될 수 있으며, 일차, 이차, 삼차 및 사차 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는, 수소, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3~14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5~14원 헤테로아릴을 포함하거나(이들로 한정되지 않음), 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3~14원 헤테로시클릴 또는 5~14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기에서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며, 여기에서 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 위에서 정의된

바와 같다.

[0074] 이들 및 다른 예시적인 치환기는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세하게 기술되어 있다. 본 발명은 어떠한 방식으로도 치환기들의 전술한 예시적인 목록에 의해 제한되도록 의도되지 않는다.

[0075] 기타 정의

[0076] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은, 올바른 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율로 상응하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, Berge 등의 문헌[J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19], 및 Gould의 문헌[Salt selection for basic drugs, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986) 201-217]에는 약학적으로 허용 가능한 염이 상세히 기술되어 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가 염의 예는, 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산으로 형성되거나 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 당 기술분야에 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환에 의해 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오드화물, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}$알킬$)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 할로겐화물, 수산화물, 카르복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같이, 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인)) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 포유동물, 예컨대 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 소정의 구현예에서, 대상체는 인간이다. 소정의 구현예에서, 대상체는 비인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0078] 질환, 장애 및 병태는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0079] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 동안 발생하는 조치를 고려하며, 이는 질환, 장애 또는 병태의 중증도를 감소시키거나, 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키거나 느리게 한다("치료적 치료").

[0080] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 당 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료 중인 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 병태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0081] 본원에서 사용되는, 화합물의 "치료적 유효량"은, 달리 명시되지 않는 한, 질환, 장애 또는 병태의 치료에 치료적 이익을 제공하거나 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 치료적 유효량의 화합물은, 질환, 장애 또는 병태의 치료에 치료적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 요법과 조합한, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 피하거나, 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0082] 대안적인 구현예에서, 본 발명은 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 예방적으로, 본 발

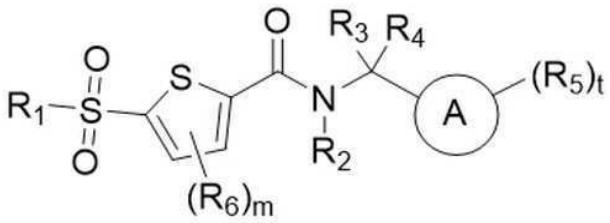
명의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물의 투여를 고려한다. 본원에서 사용되는 "예방적 치료"는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 발생하는 조치를 고려한다. 본원에서 사용되는, 화합물의 "예방적 유효량"은, 달리 명시되지 않는 한, 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 예방적 유효량의 화합물은, 질환, 장애 또는 병태의 예방에 있어서 예방적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 제제와 조합하는, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 다른 예방적 제제의 전반적인 예방을 개선하거나 예방적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0083] 본원에서 사용되는, "KCNT1에서 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태"는 기능 획득 표현형을 초래하는 KCNT1의 돌연변이와 연관되거나, 이에 의해 부분적으로 또는 완전히 야기되거나, 이에 의해 부분적으로 또는 완전히 야기되는 하나 이상의 증상을 갖는, 즉 KCNT1에 의해 암호화된 칼륨 채널의 활성의 증가로 인해 전체 세포 전류의 증가를 초래하는, 질환 또는 병태를 지칭한다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, "기능 획득 돌연변이"는 KCNT1에 의해 암호화된 칼륨 채널의 활성을 증가시키는 KCNT1에서의 돌연변이이다. 활성은, 예를 들어, 이온 플럭스 검정 또는 전기생리학에 의해 평가될 수 있다(예를 들어, 전체 세포 패치 클램프 기술을 사용함). 통상적으로, 기능 획득 돌연변이는 야생형 KCNT1에 의해 암호화된 칼륨 채널의 활성과 비교하여 적어도 또는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400% 이상의 증가를 초래한다.

[0085] 화합물 및 조성물

[0086] 일 양태에서, 본 개시는 식 (A)의 화합물:



[0087] (A),

[0088] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 식 중

[0089] A는 페닐 또는 피리딜이고;

[0090] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0091] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0092] R_2는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0093] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0094] R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

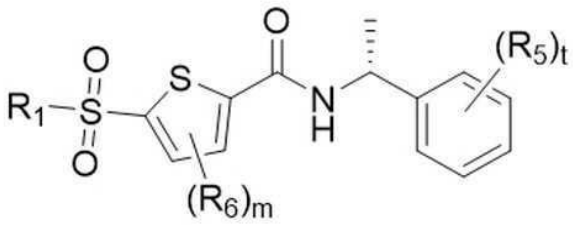
[0095] R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0096] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

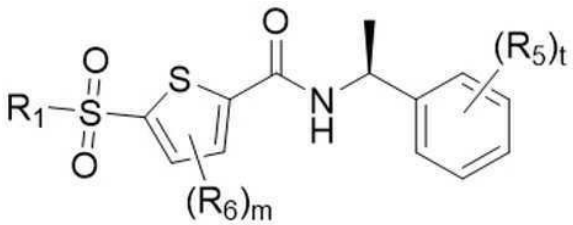
[0097] t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0098] m은 0, 1, 또는 2이다.

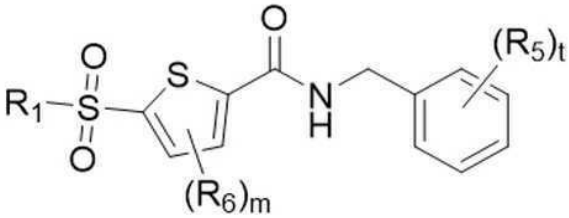
[0099] 일 양태에서, 본 개시는 식 (A-1), 식 (A-2), 또는 식 (A-3)의 화합물:



[0100] (A-1),



[0101] (A-2), 또는



[0102] (A-3),

[0103] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 식 중

[0104] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0105] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0106] R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

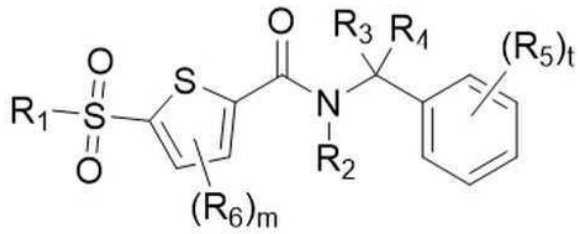
[0107] R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0108] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0109] t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0110] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0111] 일 양태에서, 본 개시는 식 (I)의 화합물:



[0112] (I)

[0113] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며, 식 중

[0114] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0115] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0116] R_2는 수소이고;

[0117] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

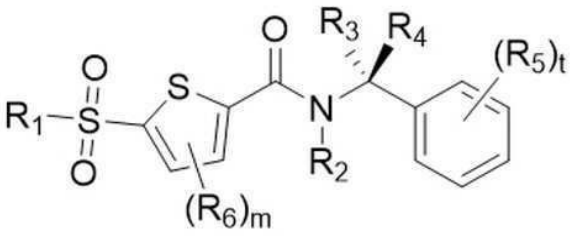
[0118] R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

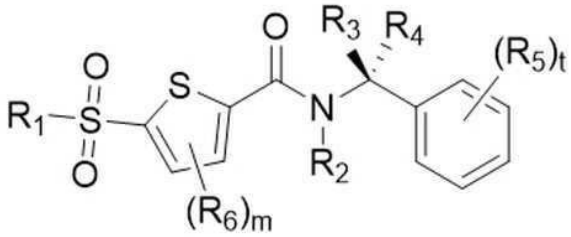
[0119] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0120] t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0121] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0122] 일 양태에서, 식 (I-a) 또는 식 (I-b)의 화합물:

[0123]  (I-a) 또는

[0124]  (I-b)

[0125] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며, 식 중

[0126] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0128] R_2는 수소이고;

[0129] R_3은 수소이고;

[0130] R_4는 C_{1-6}알킬이고;

[0131] R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0132] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0133] t는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0134] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0135] 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다.

[0136] 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-NHR_a$이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 C_{1-6}알킬이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{3-8}시클로알킬이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 시클로프로필이다. 식 (A), (A-1), (A-2), 또는 (A-3)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 식 (A), (A-1), (A-2), 또는 (A-3)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-OCH_3$으로 치환된 C_{1-6}알킬이다.

[0137] 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 일부 구현예에서, R_3은 수소이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 일부 구현예에서, R_4는 수소이다. 식 (A), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 일부 구현예에서, R_4는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 식 (A), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 일부 구현예에서, R_4은 메틸이다.

[0138] 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환된다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, -OH, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH-_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0139] 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1 또는 2이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1이다. 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 2이다.

[0140] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$이다. 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬이다. 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸이다.

[0141] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-NHR_a$이다.

[0142] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 C_{1-6}알킬이다. 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸이다.

[0143] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_3은 수소이다.

[0144] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 수소 또는 메틸이다.

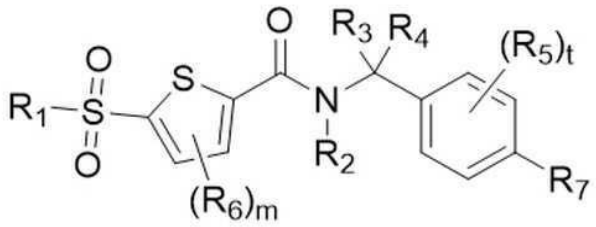
[0145] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}

알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, -OH, 메틸, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0146] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1 또는 2이다.

[0147] 식 (I), (I-a), 또는 (I-b)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다.

[0148] 또 다른 양태에서, 식 II의 화합물:

[0149] 
(II)

[0150] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중

[0151] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0152] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0153] R_2는 수소이고;

[0154] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0155] R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0156] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

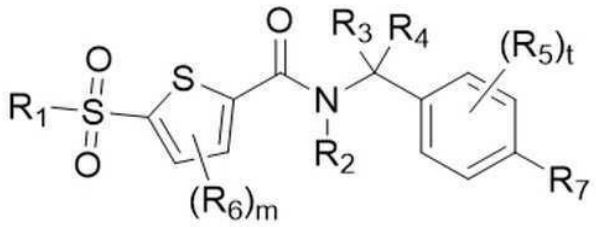
[0157] R_7은 할로겐, 시아노, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0158] R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0159] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0160] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0161] 또 다른 양태에서, 식 (II)의 화합물:

[0162] 
(II)

[0163] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며, 식 중

[0164] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0165] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0166] R_2는 수소이고;

[0167] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0168] R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

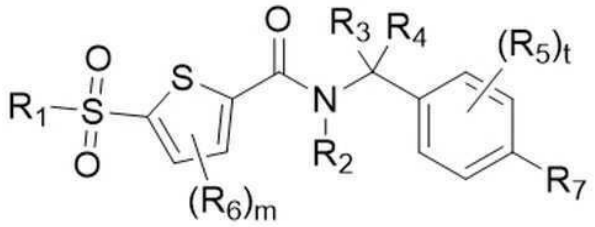
[0169] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0170] R_7은 할로겐이고;

[0171] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0172] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0173] 또 다른 양태에서, 식 (II-a)의 화합물:

[0174] 

(II-a)

[0175] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며, 식 중

[0176] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0178] R_2는 수소이고;

[0179] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0180] R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

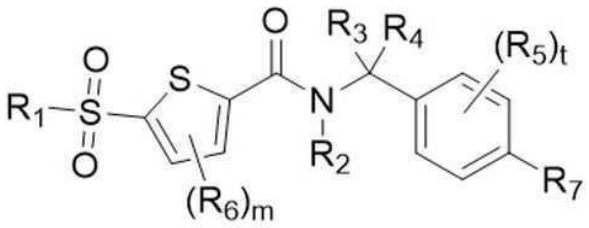
[0181] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0182] R_7은 할로겐이고;

[0183] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0184] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0185] 또 다른 양태에서, 식 (II-b)의 화합물:

[0186] 

(II-b)

[0187] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공되며, 식 중

[0188] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0189] R_a는 C_{1-6}알킬이고;

[0190] R_2는 수소이고;

[0191] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0192] R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0193] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0194] R_7은 할로겐, 시아노, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8월 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 4~8원 헤테로시클릴은 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0195] R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0196] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0197] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0198] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-NHR_a$이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a은 C_{1-6}알킬이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{3-8}시클로알킬이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 시클로프로필이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알콕시로 치환된 C_{1-6}알킬이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-OCH_3$으로 치환된 C_{1-6}알킬이다.

[0199] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_3은 수소이다.

[0200] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 수소 또는 메틸이다. 식 (II), (II-a), 또는

(II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 수소이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 메틸이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 수소이다.

[0201] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환된다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, 시아노, -OH, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH-_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0202] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, -OH, 메틸, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0203] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_7은 할로겐, 시아노, $-NR_cR_d$, 시아노로 임의 치환된 C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, $C-_{1-6}$알콕시, C_{1-6}할로알콕시, 및 C_{1-6}할로알콕시로 임의 치환된 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_7은 클로로, 브로모, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 터트-부틸, $-CHCF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, 및 $-CF_3$으로 임의 치환된 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, R_7은 4~8원 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, 4~8원 헤테로시클릴은 하나의 질소를 포함한다.

[0204] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1 또는 2이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 0이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1이다. 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 2이다.

[0205] 식 (II), (II-a), 또는 (II-b)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다.

[0206] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬 또는 $-NHR_a$이다. 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬이다. 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸이다. 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 $-NHR_a$이다.

[0207] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 C_{1-6}알킬이다. 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_a는 메틸이다.

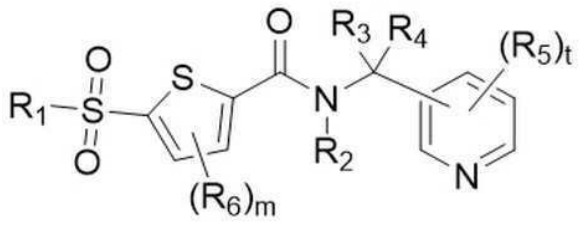
[0208] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_3은 수소이다.

[0209] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 수소 또는 메틸이다.

[0210] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 클로로, 플루오로, 브로모, -OH, 메틸, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0211] 식 (II) 또는 (II-a)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1 또는 2이다.

[0212] 또 다른 양태에서, 식 (III)의 화합물:



[0213] (III)

[0214] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중

[0215] R_1은 C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 $-NHR_a$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬은 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0216] R_a는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{3-8} 시클로알킬 또는 페닐은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0217] R_2는 수소이고;

[0218] R_3 및 R_4는 수소, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0219] R_5는 할로겐, 시아노, -OH, $-NR_cR_d$, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6}알콕시, C_{1-6}할로알콕시, C_{1-6}알킬렌-O-C_{1-6}알킬, C_{3-8}시클로알킬, 및 4~8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬, C_{3-8} 시클로알킬 또는 4~8원 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 시아노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, 또는 C_{1-6}알콕시로 임의 치환되고;

[0220] R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0221] R_6은 C_{1-6}알킬 또는 C_{1-6}알콕시이고;

[0222] t는 0, 1, 2, 또는 3이고;

[0223] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0224] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C_{1-6}알킬이다. 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 메틸이다.

[0225] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_3은 수소이다.

[0226] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_4는 수소이다.

[0227] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 할로겐, 시아노, -OH, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시, 및 C_{3-8}시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6}알킬 또는 C_{3-8}시클로알킬은 할로겐, 시아노, 또는 C_{1-6}할로알킬로 임의 치환된다. 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, R_5는 $-CF_3$이다.

[0228] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 1이다. 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 2이다. 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, t는 0이다.

[0229] 식 (III)의 화합물의 일부 구현예에서, m은 0이다.

[0230] 또 다른 양태에서, 식 (A)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0231] 또 다른 양태에서, 식 (A-1), 식 (A-2), 또는 식 (A-3)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0232] 또 다른 양태에서, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제

를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0233] 또 다른 양태에서, 식 (I-a) 또는 식 (I-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0234] 또 다른 양태에서, 식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

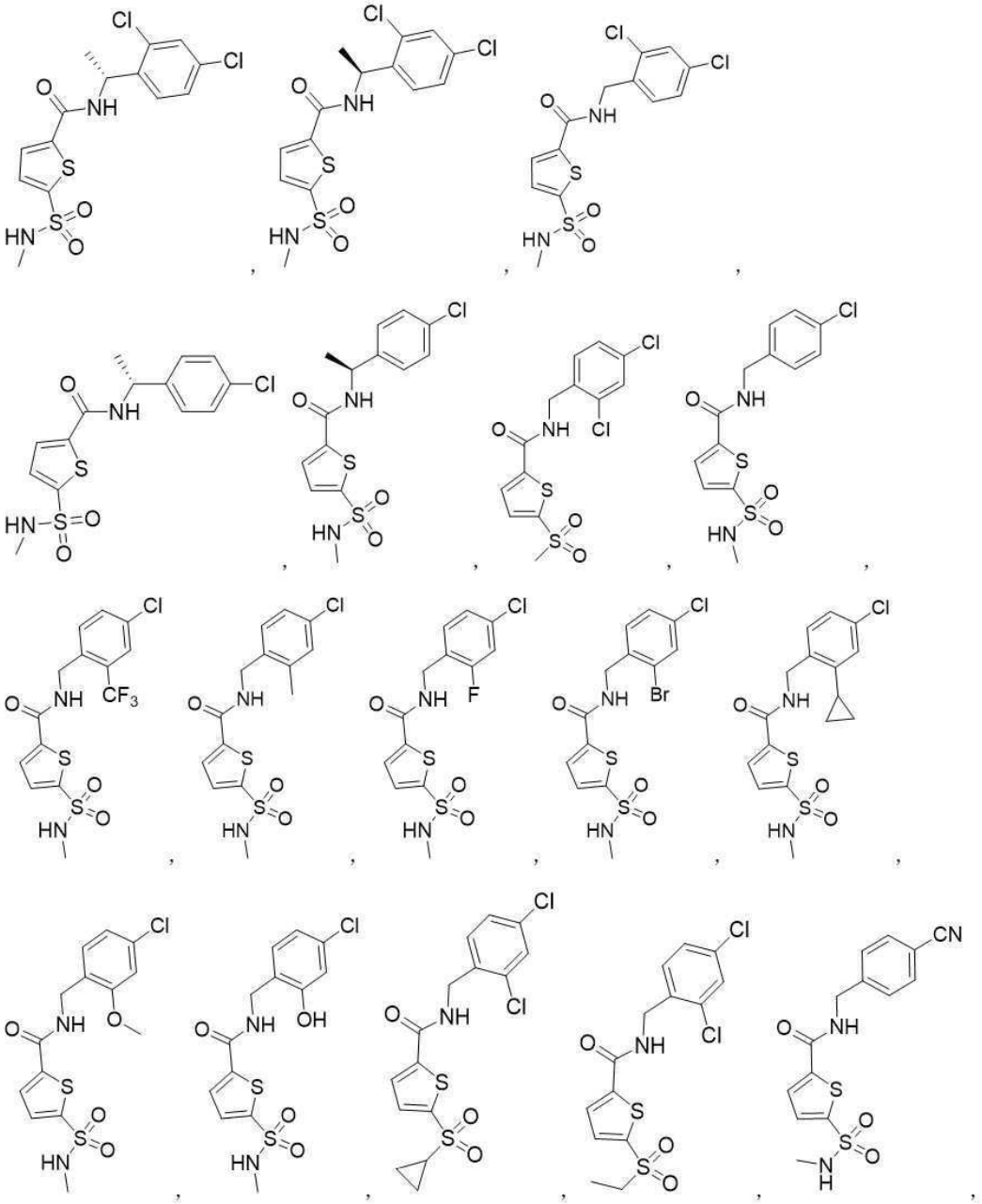
[0235] 또 다른 양태에서, 식 (II-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0236] 또 다른 양태에서, 식 (II-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

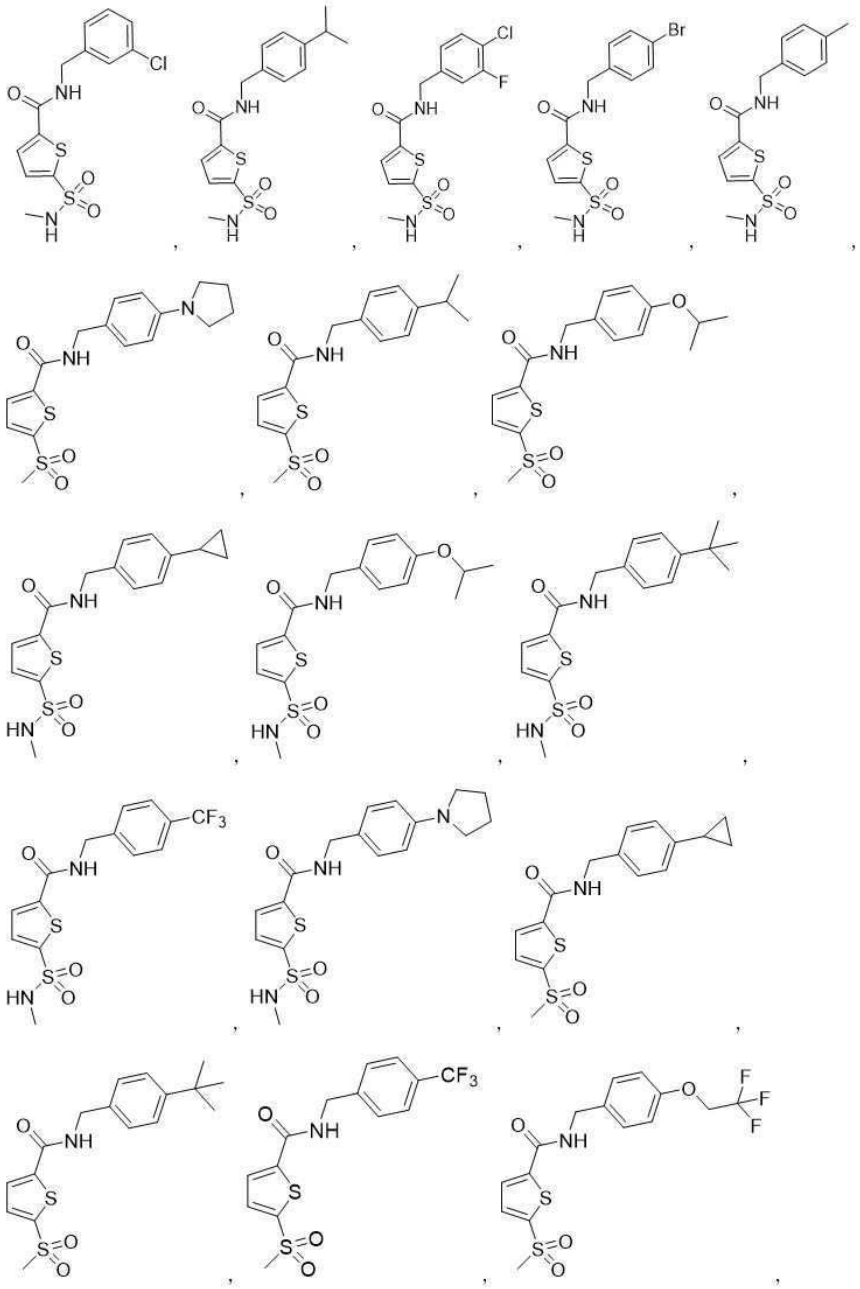
[0237] 또 다른 양태에서, 식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0238] 일반적인 실시예에서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물, 및 이러한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 호변이성질체 형태, 다형체, 및 프로드러그를 포괄하도록 의도된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물, 예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 부가염, 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 부가염의 용매화물(예: 수화물), 호변이성질체 형태, 다형체(수화물 및 용매화물의 다형체 포함), 거울상 이성질체, 거울상 이성질체의 혼합물, 입체이성질체, 또는 입체 이성질체의 혼합물(순수 혼합물, 또는 라세미 또는 비-라세미 혼합물)을 포함한다.

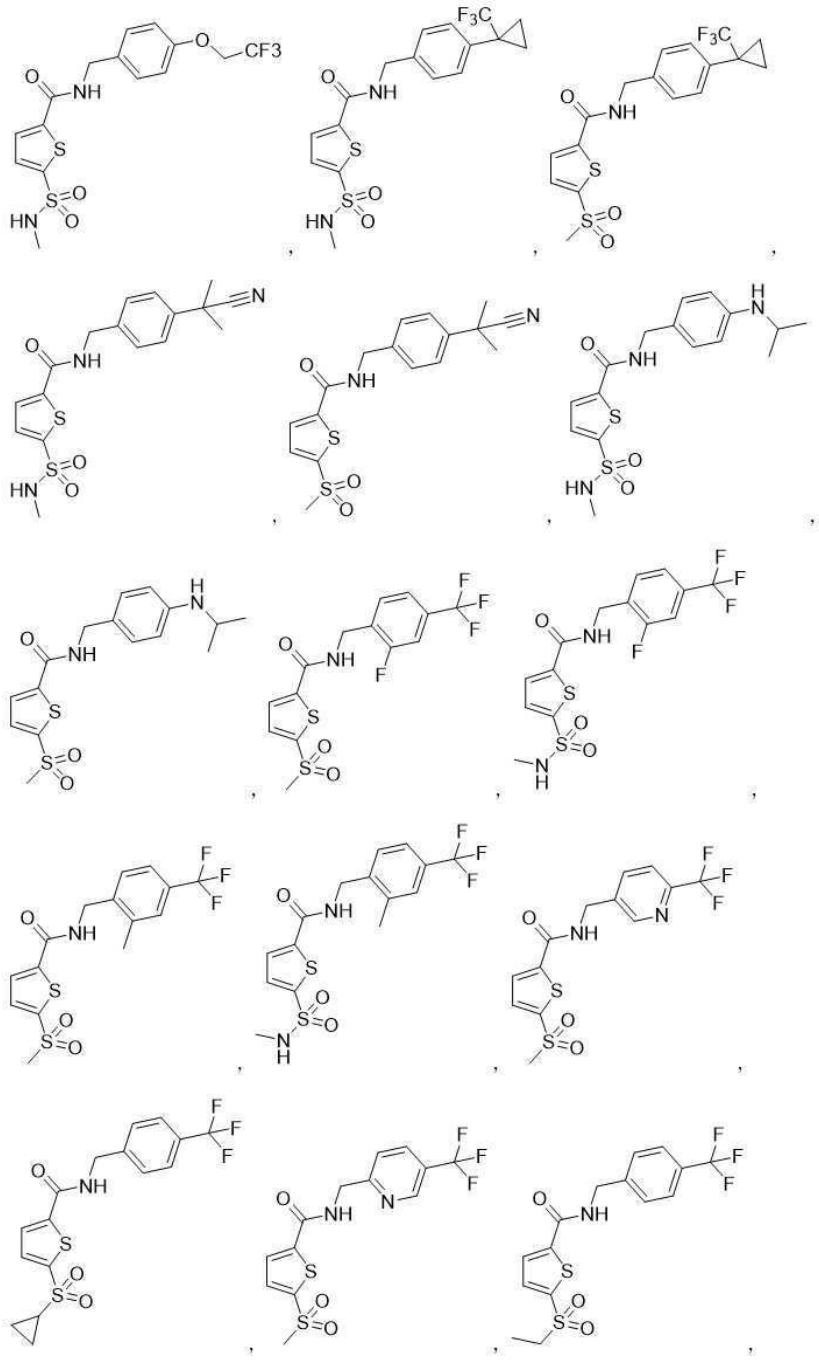
[0239] 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다:

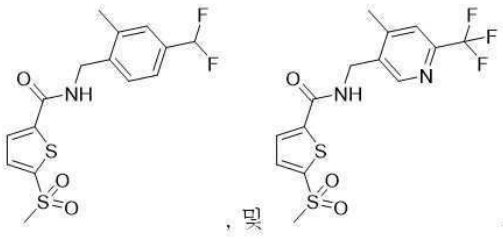


[0240]



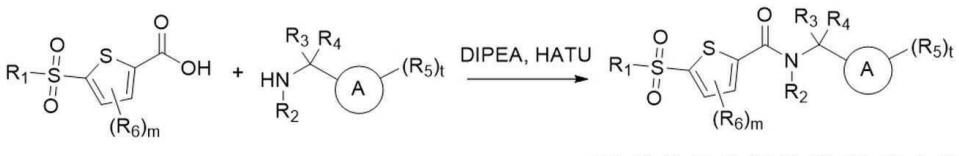
[0241]

[0242] 

[0243] 

[0244] 일반 합성 반응식

[0245] 본원에 기술된 화합물들을 제조하기 위한 예시적인 방법이 다음의 합성 반응식들에 예시되어 있다. 이들 반응식들은 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 주어지며, 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주 또는 사상을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0246] 

[0247] 반응식 1

[0248] 반응식 1에 도시된 합성 경로는 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물을 제조하기 위한 예시적인 절차를 도시한다. 표준 펩티드 커플링 절차(예를 들어 DIPEA에 이어서 DCM 또는 DMF 중 HATU에 의한 커플링)를 사용하여 카르복시산 aa 및 아민 bb를 커플링시켜 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물을 수득한다.

[0249] 치료 방법

[0250] 위에서 기술되고 본원에서 기술되는 화합물 및 조성물은 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 질환, 장애, 또는 병태는 뇌전증 및 기타 뇌병증(예를 들어, 영아 이동성 부분 발작뇌전증(MMFSI, EIMFS), 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증 (ADNFLE), 웨스트 증후군, 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 발달 및 뇌전증 뇌병증(DEE), 조기 영아 뇌전증 뇌병증(EIEE), 전신성 뇌전증, 국소 뇌전증, 다발성 뇌전증, 측두엽 뇌전증, 오타하라 증후군, 조기 근간대성 뇌병증 및 레녹스 가스토 증후군, 약물 내성 뇌전증, 발작(예를 들어, 전두엽 강직성 간대성 발작, 전신 강직성 간대성 발작, 비대칭 강직성 발작, 국소 발작), 백질이영양증, 저수초화 백질이영양증, 백질뇌병증, 및 뇌전증에서의 돌연사, 심장 장애(예를 들어, 심장 부정맥, 브루가다 증후군, 심근경색), 폐동맥 혈관병증 / 출혈, 통증 및 관련 병태(예를 들어, 신경병성 통증, 급성/만성 통증 등), 근육 장애(예를 들어, 근긴장증, 신경근긴장증, 근육 연축, 경직), 가려움증 및 소양증, 운동 장애(예를 들어, 실조 및 소뇌 실조증), 정신과 장애(예를 들어, 주요 우울증, 불안, 양극성 장애, 조현병, 주의력결핍 과잉행동장애), 신경발달 장애, 학습 장애, 지적 장애, 유약 X, 신경 가소성, 및 자폐 스펙트럼 장애를 포함한다.

[0251] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 EIMFS, ADNFLE 및 웨스트 증후군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라 증후군, 발달 및 뇌전증 뇌병증 및 레녹스 가스토 증후군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 발작이다. 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 심장 부정맥, 브루가다 증후군, 및 심근경색으로부터 선택된다.

[0252] 일부 구현예에서, 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 유전자(예를 들어, KCNT1)에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태는 학습 장애, 유약 X, 지적 기능, 신경 가소성, 정신 장애, 및 자폐 스펙트럼 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0253] 따라서, 화합물 및 이의 조성물은 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 KCNT1와 같은 유전자에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, EIMFS, ADNFLE, 웨스트 증후군, 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라 증후군, 발달 및 뇌전증 뇌병증, 및 레녹스 가스토 증후군, 발작, 심장 부정맥, 브루가다 증후군, 및 심근경색)를 가진 대상체에게 투여될 수 있다.

[0254] EIMFS는 거의 지속적인 이질성 국소 발작의 조기 발병(생후 6개월 이전)을 특징으로 하는 드물고 쇠약해지는 유전 질환이며, 이때 발작은 한 가지 뇌 영역과 반구에서 다른 곳으로 이동하는 것처럼 보인다. EIMFS 환자는 일

반적으로 지적 장애, 말이 서툴고 보행이 불가하다. 현재까지 여러 유전자가 연관되어 있지만, EIMFS와 가장 흔히 연관된 유전자는 KCNT1이다. 다음을 포함하여, KCNT1에서의 여러 드 노보(de novo) 돌연변이가 EIMFS 환자에서 식별되었다: V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q, K1154Q (Barcia 등의 문헌[(2012) Nat Genet. 44: 1255-1260]; Ishii 등의 문헌[(2013) Gene 531:467-471]; McTague 등의 문헌[(2013) Brain. 136: 1578-1591]; Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project의 문헌[(2013) Nature 501:217-221]; Lim 등의 문헌[(2016) Neurogenetics]; Ohba 등의 문헌[(2015) Epilepsia 56:e121-e128]; Zhou 등의 문헌[(2018) Genes Brain Behav. e12456]; Moller 등의 문헌[(2015) Epilepsia. e114-20]; Numis 등의 문헌[(2018) Epilepsia. 1889-1898]; Madaan 등의 문헌[Brain Dev. 40(3):229-232]; McTague 등의 문헌[(2018) Neurology. 90(1):e55-e66]; Kawasaki 등의 문헌[(2017) J Pediatr. 191:270-274]; Kim 등의 문헌[(2014) Cell Rep. 9(5):1661-1672]; Ohba 등의 문헌[(2015) Epilepsia. 56(9):e121-8]; Rizzo 등의 문헌[(2016) Mol Cell Neurosci. 72:54-63]; Zhang 등의 문헌[(2017) Clin Genet. 91(5):717-724]; Mikati 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 78(6):995-9]; Baumer 등의 문헌[(2017) Neurology. 89(21):2212]; Dilena 등의 문헌[(2018) Neurotherapeutics. 15(4):1112-1126]). 이 돌연변이들은 우세한(즉, 한 개의 대립유전자에만 존재하는) 기능 획득, 미스센스 돌연변이이며 Xenopus 난모세포 또는 포유동물 발현 시스템에서 테스트할 때 전체 세포 전류의 현저한 증가를 유발하는 암호화된 칼륨 채널의 기능 변화를 초래한다(예를 들어, Milligan 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590]; Barcia 등의 문헌[(2012) Nat Genet. 44(11): 1255-1259]; 및 Mikati 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999] 참조).

[0255] ADNFLE은 일반적으로 아동기 중반에, EIMFS보다 나중에 발병하며, 일반적으로 덜 심각한 병태이다. 이는 야간 전두엽 발작을 특징으로 하며, 병태가 있는 환자에서 정신, 행동 및 인지 장애를 초래할 수 있다. ADNFLE은 여러 신경 니코틴성 아세틸콜린 수용체 서브유닛을 암호화하는 유전자와 연관되어 있지만 KCNT1 유전자의 돌연변이는 보다 심각한 질환 사례에서 연루되어 왔다(Heron 등의 문헌[(2012) Nat Genet. 44: 1188-1190]). ADNFLE와 연관된 돌연변이된 KCNT1 유전자의 기능 연구는 기저 돌연변이(M896I, R398Q, Y796H 및 R928C)가 우세한 기능 획득 돌연변이임을 보여주었다(Milligan 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590]; Mikati 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999]).

[0256] 웨스트 증후군은 영아 경련, 고부정뇌파라고 하는 발작간 뇌파(EEG) 패턴, 정신 지체의 세 가지 요소로 구성된 중증 형태의 뇌전증이지만, 이 요소 중 하나가 진단이 누락될 수 있다. G652V 및 R474H를 포함하는, KCNT1에서의 돌연변이는 웨스트 증후군과 연관되어 있었다(Fukuoka 등의 문헌[(2017) Brain Dev 39:80-83] 및 Ohba 등의 문헌[(2015) Epilepsia 56:e121-e128]). KCNT1 채널을 표적으로 하는 치료는 이들 돌연변이가 기능 획득 돌연변이임을 시사한다(Fukuoka 등의 문헌[(2017) Brain Dev 39:80-83]).

[0257] 일 양태에서, 본 발명은 신경 질환 또는 장애 또는 과도한 신경세포 흥분성 및/또는 KCNT1와 같은 유전자에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태(예를 들어, 뇌전증 및 기타 뇌병증(예를 들어, 영아 이동성 부분 발작뇌전증 (MMFSI, EIMFS), 상염색체 우성 야간 전두엽 뇌전증 (ADNFLE), 웨스트 증후군, 영아 경련, 뇌전증 뇌병증, 국소 뇌전증, 오타하라 증후군, 발달 및 뇌전증 뇌병증(DEE), 및 레녹스 가스토 증후군, 발작, 백질이영양증, 백질뇌병증, 지적 장애, 다발성 뇌전증, 전신 강직성 간대성 발작, 약물 내성 뇌전증, 측두엽 뇌전증, 소뇌 실조증, 비대칭 강직성 발작) 및 심장 장애(예를 들어, 심장 부정맥, 브루가다 증후군, 뇌전증에서의 돌연사, 심근경색), 통증 및 관련 병태(예를 들어, 신경병성 통증, 급성/만성 통증, 편두통 등), 근육 장애(예를 들어, 근긴장증, 신경근긴장증, 근육 연축, 경직), 가려움증 및 소양증, 실조 및 소뇌 실조증, 정신과 장애(예를 들어, 주요 우울증, 불안, 양극성 장애, 조현병), 학습 장애, 유약 X(Fragile X), 신경 가소성, 및 자폐 스펙트럼 장애) 를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어 본원에 개시된 화합물(예를 들어 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0258] 일부 예에서, KCNT1에서의 기능 획득 돌연변이와 연관될 수 있는 질환 또는 병태를 나타내는 대상체는 화합물 및 이의 조성물을 투여하기 전에 KCNT1에서의 공지된 기능 획득 돌연변이의 존재를 확인하기 위해 유전자형을 갖는다. 예를 들어, 대상체를 대상으로 전체 엑솜 시퀀싱이 수행될 수 있다. EIMFS와 연관된 기능 획득 돌연변

이는 V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q, 및 K1154Q를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 아니다. ADNFLE과 연관된 기능 획득 돌연변이는 M896I, R398Q, Y796H, R928C, 및 G288S를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 웨스트 증후군과 연관된 기능 획득 돌연변이는 G652V 및 R474H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 측두엽 뇌전증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 R133H 및 R565H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 레녹스-가스토와 연관된 기능 획득 돌연변이는 R209C를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 발작과 연관된 기능 획득 돌연변이는 A259D, G288S, R474C, R474H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 백질이영양증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 G288S 및 Q906H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 다발성 뇌전증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 V340M을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. EOE와 연관된 기능 획득 돌연변이는 F346L 및 A934T를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 조기 발병 뇌전증 뇌병증(EOEE)과 연관된 기능 획득 돌연변이는 R428Q를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 발달 및 뇌전증 뇌병증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 F346L, R474H, 및 A934T를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 뇌전증 뇌병증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 L437F, Y796H, P924L, R961H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 조기 영아 뇌전증 뇌병증(EIEE)과 연관된 기능 획득 돌연변이는 M896K를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 약물 내성 뇌전증 및 전신 강직성 간대성 발작과 연관된 기능 획득 돌연변이는 F346L을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 영아 이동성 부분 발작뇌전증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 R428Q를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 백질뇌병증과 연관된 기능 획득 돌연변이는 F932I를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. NFLE와 연관된 기능 획득 돌연변이는 A934T 및 R950Q를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 오타하라 증후군과 연관된 기능 획득 돌연변이는 A966T를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 영아 경련과 연관된 기능 획득 돌연변이는 P924L을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 브루가다 증후군과 연관된 기능 획득 돌연변이는 R1106Q를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 브루가다 증후군과 연관된 기능 획득 돌연변이는 R474H를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0259] 다른 예에서, 대상체는 먼저 KCNT1에서의 돌연변이의 존재를 식별하기 위해 유전자형 분석을 받고, 그런 다음 이 돌연변이는 Milligan 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590]에 기술된 것들과 같은 표준 시험관 내 검정을 사용하여 기능 획득 돌연변이인 것으로 확인된다. 통상적으로, 전세포 전기생리학(예컨대, Milligan 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590]; Barcia 등의 문헌[(2012) Nat Genet. 44(11): 1255-1259]; Mikati 등의 문헌[(2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999]; 또는 Rizzo 등의 문헌[Mol Cell Neurosci. (2016) 72:54-63]에 기술됨)을 이용하여 평가시 기능 획득 돌연변이의 존재는 돌연변이된 KCNT1 대립유전자의 발현이 야생형 KCNT1의 발현으로 인한 전체 세포 전류에 비해 전체 세포 전류의 증가를 초래할 때 확인된다. 이러한 전체 세포 전류의 증가는, 예를 들어 적어도 또는 약 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400% 이상의 증가일 수 있다. 그런 다음, 대상체는 KCNT1에서의 기능 획득 돌연변이와 연관된 질환 또는 병태를 갖는 것으로 확인될 수 있다.

[0260] 특정 예에서, 대상체는 기능 획득 돌연변이(예를 들어, V271F, G288S, R398Q, R428Q, R474Q, R474H, R474C, G652V, I760M, Y796H, M896I, P924L, R928C 또는 A934T)를 함유하는 KCNT1 대립유전자를 갖는 것으로 확인된다.

[0261] 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III),, (II-j), (II-k)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)은 과도한 신경세포 흥분성과 연관된 병태에 대해 치료적으로 사용될 수도 있으며, 여기에서 과도한 신경세포 흥분성은 반드시 KCNT1에서의 기능 획득 돌연변이의 결과일 필요는 없다. 질환이 KCNT1 발현 및/또는 활성의 증가의 결과가 아닌 경우에도, KCNT1 발현 및/또는 활성의 억제는 그럼에도 불구하고 신경세포 흥분성의 감소를 초래하여, 치료 효과를 제공할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염) 또는 본원에 개시된 약학적 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물)은, 질환 또는 장애가 KCNT1에서의 기능 획득 돌연변이와 연관되는지 여부와는 무관하게, 과도한 신경세포 흥분성, 예를 들어, 간질 및 다른 뇌병증(예를 들어, 이동성 국소 발작을 동반한 유아기 간질(EIMFS), 상염색체 우성 야간 전두엽

간질(ADNFLE), 웨스트 증후군, 유아 경련, 간질성 뇌병증, 국소성 간질, 오타하라 증후군, 발달성 및 간질성 위뇌병증 증후군, 레녹스 가스토 증후군, 발작) 또는 심장 기능 장애(예를 들어, 심장 부정맥, 브루가다 증후군, 심근 경색증)과 연관된 병태를 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0262] 약학적 조성물 및 투여 경로

[0263] 본 발명에 따라 제공된 화합물, 예를 들어, 식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명은 기술된 화합물 중 하나 이상, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테르를 활성 성분으로서 함유하고, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체(불활성 고형 희석제 및 필러를 포함함), 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함함), 침투 강화제, 가용화제, 및 보조제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 단독으로 투여되거나 다른 치료제와 병용 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 분야에 주지된 방식으로 제조된다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 제17판(1985); 및 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 제3판(G. S. Banker & C. T. Rhodes 편집) 참조).

[0264] 약학적 조성물은, 예를 들어, 참조로서 통합된 특허 및 특허 출원에 기술된 바와 같이, 유사한 유용성을 갖는 제제의 임의의 허용된 투여 방식에 의해 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있으며, 직장, 구강, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 스텐트와 같은 함침되거나 코팅된 장치를 통해, 예를 들어, 또는 동맥 삽입 원통형 고분자를 포함한다.

[0265] 한 가지 투여 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 비경구 투여이다. 본 발명의 신규한 조성물이 주사에 의해 투여되도록 혼입될 수 있는 형태는, 참기름, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유를 갖는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 유화액 뿐만 아니라 엘릭서, 만니톨, 덱스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클을 포함한다. 식염수 중의 수용액 또한 통상적으로 주사에 사용되지만, 본 발명의 맥락에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적절한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 흐름성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해, 유지될 수 있다. 미생물의 작용을 예방하는 것은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0266] 멸균 주사가능 용액은, 필요에 따라, 위에서 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 적정 용매에 필요한 양으로 본 발명에 따른 화합물을 혼입한 다음, 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산액 매질 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 + 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 원하는 추가 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

[0267] 경구 투여는 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위한 또 다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 정제 등을 통해 이루어질 수 있다. 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 일반적으로 부형제에 의해 희석되고/되거나 캡슐, 봉지, 종이 또는 다른 용기 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 담긴다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는, 고체, 반고체 또는 액체 물질(상기와 같음)의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 캔디, 봉지, 교갑, 엘릭서, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 용액, 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.

[0268] 적절한 부형제의 일부 예는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 상기 제형은 추가적으로 다음을 포함할 수 있다: 윤활제, 예컨대 활석, 스테아린산 마그네슘, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제.

[0269] 본 발명의 조성물은 당 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속한 지속 방출 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여용 서방형 약물 전달 시스템은 삼투압 펌프 시스

템 및 고분자-코팅된 저장소 또는 약물-고분자 매트릭스 제형을 함유하는 용해 시스템을 포함한다. 서방형 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제4,326,525호; 제4,902,514호; 및 제5,616,345호에 기술되어 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 다른 제형은 경피 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 불연속적으로 주입하는 데 사용될 수 있다. 약학적 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 이러한 패치는 약학적 제제의 연속적, 맥동성, 또는 주문형 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0270] 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제형화된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 개별 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적절한 약학적 부형제와 연계하여, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다(예를 들어, 정제, 캡슐, 앰플). 화합물은 일반적으로 약학적으로 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여의 경우, 각각의 투여 단위는 1 mg 내지 2 g의 본원에 기술된 화합물을 함유하고, 비경구 투여의 경우, 바람직하게는 0.1 내지 700 mg의 본원에 기술된 화합물을 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 보통 치료 대상 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물 및 이의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하여, 관련 상황에 비추어, 의사가 결정할 것임을 이해할 것이다.

[0271] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 지칭할 때, 활성 성분은 조성물 전체에 균일하게 분산되어서 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있음을 의미한다.

[0272] 본 발명의 정제 또는 알약은 장기간 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하거나, 위의 산 상태로부터 보호하기 위해 코팅되거나 그렇지 않으면 화합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자에 비해 봉투의 형태이다. 두 성분은 위장 내 붕해에 내성이 있고 내부 성분이 십이지장 내로 온전하게 통과하거나 방출이 지연될 수 있도록 작용하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 재료가 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 재료로는 다수의 고분자 산 및 셸락, 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 재료와 고분자 산의 혼합물을 포함한다.

[0273] 흡입 또는 취입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 전술한 바와 같이 적절한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 분무 장치는 안면마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적정한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0274] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0275] **실시예**

[0276] 본원에 기술된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 다음의 실시예가 제시된다. 본 출원에 기술된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약학적 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로도 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0277] 본원에서 제공된 화합물은 다음의 일반적인 방법 및 절차를 사용하여 쉽게 이용 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 통상적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건도 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화에 의해 당 기술분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다.

[0278] 추가적으로, 당 기술분야의 숙련자에게 명백한 바와 같이, 특정 작용기가 원하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 종래의 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기를 위한 적절한 보호기 뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건의 선택은 당 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts의 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, 제2판, Wiley, New

York, 1991], 및 그 안에 인용된 참고문헌들에 기술되어 있다.

[0279] 본원에 제공된 화합물들은 공지된 표준 절차에 의해 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 절차들은 재결정화, 여과, 플래시 크로마토그래피, 분쇄, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 또는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함한다. 플래시 크로마토그래피는 수동으로 또는 자동화된 시스템을 통해 수행될 수 있음을 참고한다. 본원에 제공된 화합물은 핵 자기 공명 분광법(NMR) 또는 액체 크로마토그래피 질량 분광법(LCMS)과 같은, 공지된 표준 절차를 이용하여 특징지어질 수 있다. NMR 화학적 천이는 백만분율(ppm)로 보고되고 당 기술 분야의 숙련자에게 주지된 방법을 사용하여 생성된다.

[0280] 약어 목록

[0281] TEA 트리에틸아민

[0282] THF 테트라하이드로푸란

[0283] ACN 아세토니트릴

[0284] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0285] DCM 디클로로메탄

[0286] TFA 트리플루오로아세트산

[0287] HATU 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우라늄

[0288] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

[0289] DMSO 디메틸설폭시드

[0290] RT 실온

[0291] EtOAc 아세트산 에틸

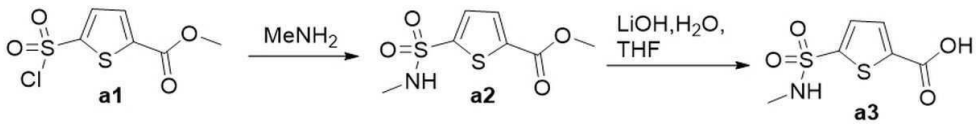
[0292] mCPBA 메타-클로로페록시벤조산

[0293] DAST 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드

[0294] LAH 수소화 알루미늄 리튬

[0295] $Pd(PPh_3)_4$ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

[0296] **실시예 1. 5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복시산(a3)의 합성**

[0297] 

[0298] **메틸 5-(클로로설포닐)티오펜-2-카르복실레이트(a1)의 합성**

[0299] 화합물 a1을 미국 특허 출원 공개 제20160200719호에 개시된 절차에 따라 합성하였다.

[0300] 메틸 5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복실레이트(a2)의 합성

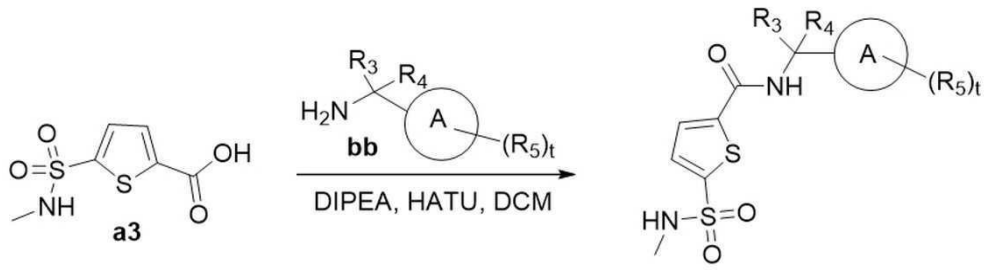
[0301] THF(150 mL) 중 a1(15 g, 62.32 mmol)의 교반 용액에 TEA(26.1 mL, 186.97 mmol) 및 메탄아민(THF 중 1 M, 5.81 g, 186.97 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 아세트산에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 용리제로서 100~200 실리카 및 DCM을 사용해 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 a2를 액체로서 수득하였다(10 g, 39.3 mmol, 63% 수율).

[0302] 5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복시산(a3)의 합성

[0303] THF 중 a2(1 mg, 4.25 mmol)의 교반 용액에 LiOH(267.51 mg, 6.38 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고 디에틸 에테르(3 x 5 mL)로 추출하였다. 수성층을 분리하고; 0℃로 냉각시키고 2N HCl로 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과

에 의해 수집하고 감압 하에 건조시켜 a3을 수득하였다(700 mg, 3.12 mmol, 74% 수율).

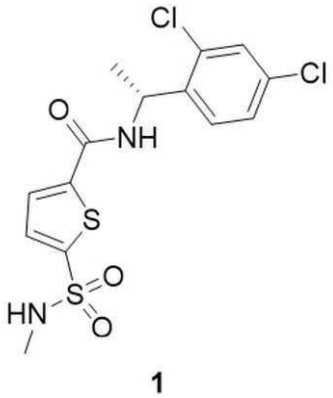
[0304] **실시예 2. 일반적인 아미드화 절차:**



[0305]

[0306] DMF/DCM 중 산성 a3(1 당량) 및 상응하는 아민 bb(1.1 당량)의 교반 용액에 DIPEA(2 당량)에 이어서 HATU(1.5 당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피/분취 HPLC에 의해 정제하여 원하는 화합물(식 (A), (A-1), (A-2), (A-3), (I), (I-a), (I-b), (II), (II-a), (II-b), 또는 (III)의 화합물)을 수득하였다.

[0307] **실시예 3. (R)-N-(1-(2,4-디클로로페닐)에틸)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 1)의 합성**

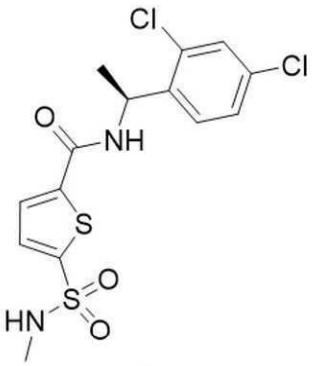


1

[0308]

[0309] 화합물 1을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 58 mg, 0.145 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.52분, 98.1%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 393.10 (M+H), Rt 1.93분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.24 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 3H는 용매 피크에 병합됨. 키랄 HPLC: Rt 5.36분, 100%; 방법 84076, SFC 컬럼: DIACEL CHIRALPAK-IG (150 x 4.6 mm, 5 um), - 이동상: A) CO_2 B) MeOH+0.1% NH_3, 구배: 5분 동안 20~40% B; 9분까지 40% B 유지; 10분까지 40~20% B; 12분까지 20% B 유지. 파장: 271 nm, 유속: 3 mL/분.

[0310] **실시예 4. (S)-N-(1-(2,4-디클로로페닐)에틸)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 2)의 합성**

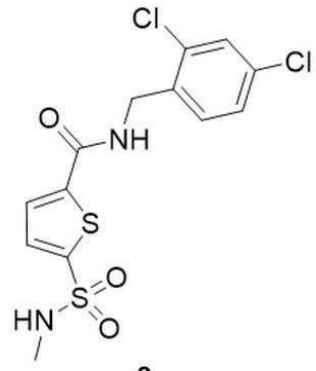


2

[0311]

[0312] 화합물 2를 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 53 mg, 0.135 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.52분, 99.9%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 393.10 (M+H), Rt 1.95분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.25 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 3H는 용매 피크에 병합됨. 키랄 HPLC: Rt 6.62분, 99.67%; 방법: 84076, SFC 컬럼: DIACEL CHIRALPAK-IG (150 x 4.6 mm, 5 um), - 이동상: A) CO_2 B) MeOH+0.1% NH_3, 구배: 5분 동안 20~40% B; 9분까지 40% B 유지; 10분까지 40~20% B; 12분까지 20% B 유지. 파장: 271 nm, 유속: 3 mL/분.

[0313] **실시예 5. N-(2,4-디클로로벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 3)의 합성**

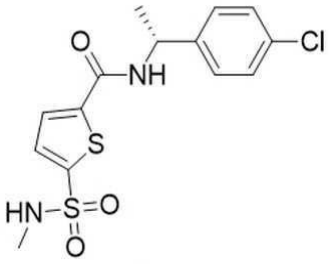


3

[0314]

[0315] 화합물 3을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 25 mg, 0.065 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.46분, 98.7%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 379.00 (M+H), Rt 1.87분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.38-9.32 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 2.51 (s, 3H).

[0316] **실시예 6. (R)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 4)의 합성**

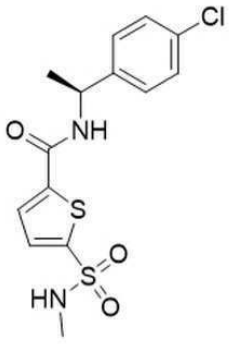


4

[0317]

[0318] 화합물 4를 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 80 mg, 0.208 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.22분, 93.5% 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물:ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 359.05 (M+H), Rt 1.82분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.12 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 5.12-5.08 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0319] **실시예 7. (S)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 5)의 합성**

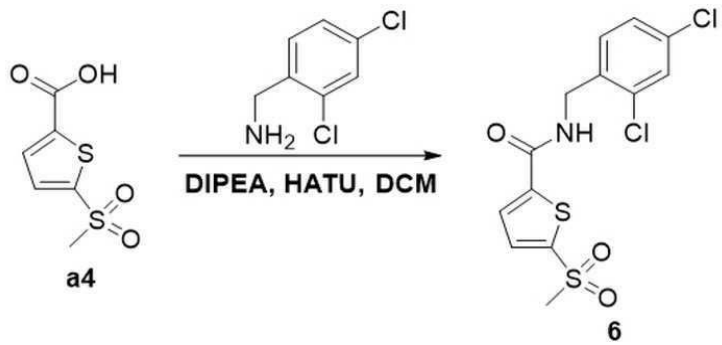


5

[0320]

[0321] 화합물 5를 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 92.8 mg, 0.257 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.04분, 99.7%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분; LCM: 358.95 (M+H), Rt 1.83분 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 5.12-5.06 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.47 (d, 3H).

[0322] **실시예 8. N-(2,4-디클로로벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 6)의 합성**



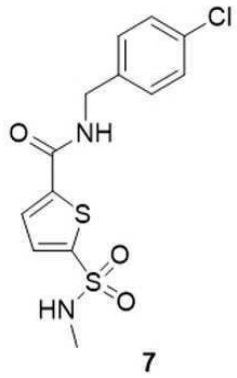
a4 6

[0323]

[0324] 5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복시산(a4)을 WO 2000/058277에 기술된 프로토콜에 따라 합성하였다. 실시예 2의 일반 절차를 따라, 화합물 6을 고형분으로서 수득하였다(57.5 mg, 0.157 mmol(60 mg의 a4로부터)). HPLC: Rt 8.48 min, 99.6 %; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 364.00 (M+H), Rt 1.97분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μ

m. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.42 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.39 (s, 3H).

[0325] **실시예 9. N-(4-클로로벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 7)의 합성**

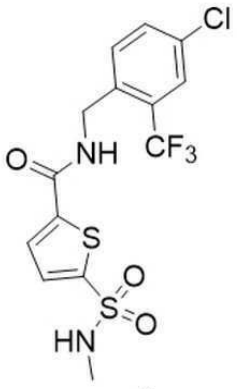


7

[0326]

[0327] 화합물 7을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 97.1 mg, 0.275 mmol (200 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 7.99분, 98.0%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. LCMS: 344.95 (M+H), Rt 1.95분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.37 (t, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.45 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0328] **실시예 10. N-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 8)의 합성**

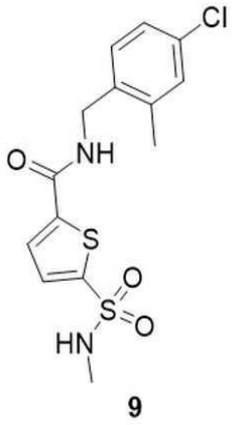


8

[0329]

[0330] 화합물 8을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 60 mg, 0.143 mmol, 고형분으로서 32% 수율(100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.66분, 98.1%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. LCMS: 413.05 (M+H), Rt 2.02분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.48-9.40 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.61 (d, 2H), 2.53 (s, 3H).

[0331] **실시예 11. N-(4-클로로-2-메틸벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 9)의 합성**

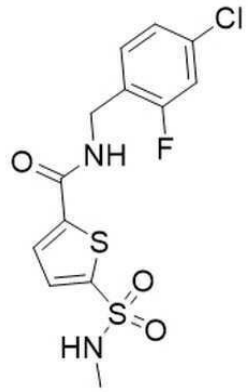


9

[0332]

[0333] 화합물 9를 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 40.0 mg, 0.110 mmol (100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.33분, 98.5%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. LCM: 358.90 (M+H), Rt 1.91분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.23 (t, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 4.40-4.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3H는 용매 피크에서 병합됨.

[0334] **실시예 12. N-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 10)의 합성**



10

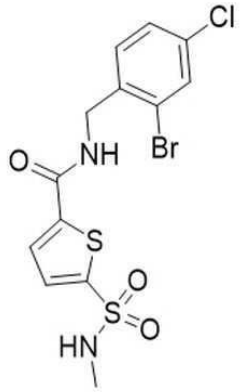
[0335]

[0336] 화합물 10을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 35 mg, 0.095 mmol (100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 7.94 min, 98.4%;

[0337] 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. LCMS: 362.85 (M+H), Rt 1.89분;

[0338] 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.35 (t, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.28 (d, 1H)4.47 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0339] **실시예 13. N-(2-브로모-4-클로로벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 11)의 합성**

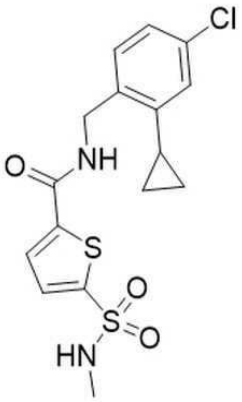


11

[0340]

[0341] 화합물 11을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 35 mg, 0.082 mmol (100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 7.08분, 97.4%; 컬럼: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물 중 0.1% NH_3 B: ACN; 유속: 1.2 mL/분. **LCMS**: 424.95 (M+3), Rt 1.97분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.38 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 2.52-2.46 (m, 3H).

[0342] **실시예 14. N-(4-클로로-2-시클로프로필벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 12)의 합성**

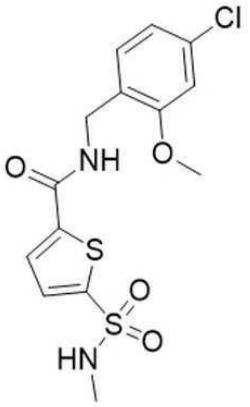


12

[0343]

[0344] 화합물 12를 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 45 mg, 0.111 mmol (100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.54분, 95.0%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 384.7 (M+H), Rt 1.90분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.26 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.61 (d, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.72-0.067 (m, 2H).

[0345] **실시예 15. N-(4-클로로-2-메톡시벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 13)의 합성**

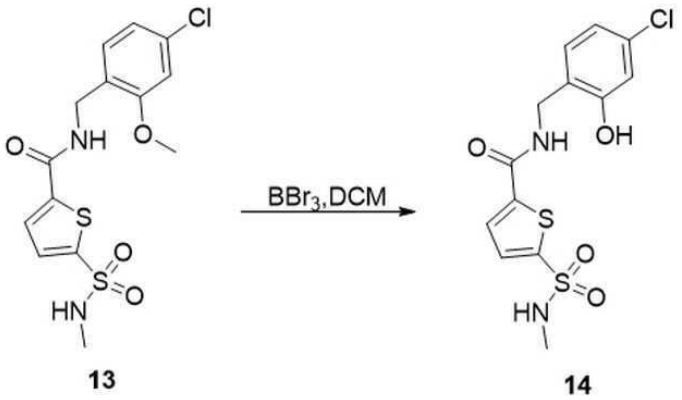


13

[0346]

[0347] 화합물 13을 실시예 2에 기술된 절차에 따라 합성하였다. 수율: 55 mg, 0.144 mmol (100 mg의 a3으로부터). HPLC: Rt 8.10분, 98.8%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 375.10 (M+H), Rt 1.83분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 9.19 (t, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3H는 용매에서 병합됨.

[0348] **실시예 16. N-(4-클로로-2-하이드록시벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 14)의 합성**

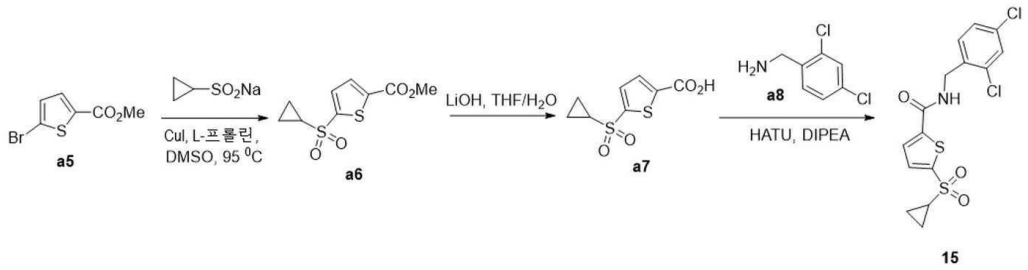


13 14

[0349]

[0350] DCM 중 화합물 **13**(100 mg, 0.2700 mmol)의 교반 용액에 BBr_3(DCM 중 1M, 0.8 mL, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 메탄올(2 mL)로 퀀칭시키고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 용리제로서 100~200 실리카 및 30~80% EtOAc/헥산을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 14를 고형분으로서 수득하였다(40 mg, 0.108 mmol, 41% 수율). HPLC: Rt 7.79분, 97%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 360.95 (M+H), Rt 1.95분; 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ_H 10.13 (s, 1H), 9.25-9.15 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0351] **실시예 17. 5-(시클로프로필설포닐)-*N*-(2,4-디클로로벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 15)의 합성:**



[0352]

[0353] 메틸 5-(시클로프로필설포닐)티오펜-2-카르복실레이트(a6)의 합성:

[0354] DMSO(20 mL) 중 a5(1.5 g, 6.79 mmol) 및 나트륨 시클로프로판설피네이트(1.3 g, 10.18 mmol)의 교반 용액에 요오드화구리(0.13 g, 0.68 mmol), L-프롤린(0.16 g, 1.36 mmol), 및 수산화나트륨(0.054 g, 1.35 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 용리제로서 20~40% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 a6을 고형분으로서 수득하였다(0.4 g, 1.54 mmol, 23% 수율).

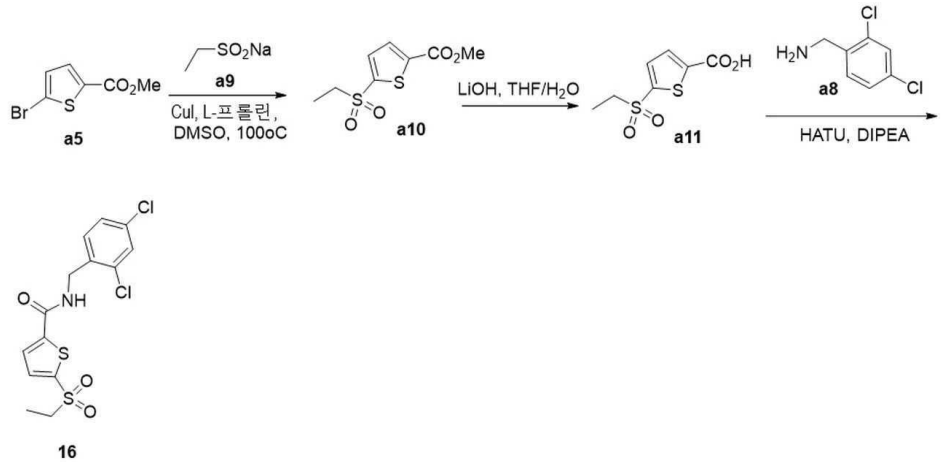
[0355] **5-(시클로프로필설포닐)티오펜-2-카르복시산(a7)의 합성:**

[0356] THF:물(10 mL:3 mL) 중 a6(0.4 g, 1.62 mmol)의 교반 용액에 $LiOH.H_2O$(0.102 g, 2.44 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고 수성 층을 1N HCl로 산성화시켰다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 감압 하에 건조시켜 a7을 고형분으로서 수득하였다(0.23 g, 0.95 mmol, 58% 수율).

[0357] 5-(시클로프로필설포닐)-*N*-(2,4-디클로로벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 15)의 합성:

[0358] 0℃의 DCM(10 mL) 중 a7(105.45 mg, 0.45 mmol) 및 a8(0.06 mL, 0.45 mmol)의 교반 용액에 HATU(207.14 mg, 0.54 mmol) 및 DIPEA(0.16 mL, 0.91 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 용리제로서 100~200 실리카 및 30~80% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 15를 수득하였다(30 mg, 0.077 mmol, 17% 수율). HPLC: Rt 8.64분, 99.81%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분, **LCMS**: 391.8 (M+2), Rt 1.967분, 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 4H).

[0359] **실시예 18. *N*-(2,4-디클로로벤질)-5-(에틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 16)의 합성:**



[0360]

[0361] 메틸 5-(에틸설포닐)티오펜-2-카르복실레이트(a10)의 합성:

[0362] DMSO(10 mL) 중 a5(1 g, 4.52 mmol)의 교반 용액에 a9(630.26 mg, 5.43 mmol), 요오드화 구리 (85.95 mg, 0.45 mmol), 수산화나트륨 (36.19 mg, 0.90 mmol), 및 L-프롤린(104.16 mg, 0.90 mmol)을 RT에서 첨가하고, 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(5 x 25 mL)로 추출하였다. 그렇게 수득한 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 8~10% EtOAc/헥산을 용리제로서 사용하는 100-200 실리카에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 a10을 고형분으로서 수득하였다(300 mg, 1.21 mmol, 26% 수율).

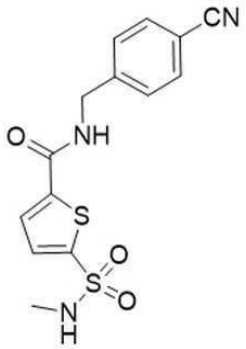
[0363] 5-(에틸설포닐)티오펜-2-카르복시산(a11)의 합성:

[0364] THF(5 mL) 중 a10(300 mg, 1.28 mmol)의 교반 용액에 물(1 mL) 중 수산화리튬(46 mg, 1.92 mmol)을 0℃에서 첨가하고 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 이렇게 수득한 미정제 생성물을 냉수(10 mL)로 희석하고, 2N HCl 수용액으로 약 pH 4로 산성화하고 DCM(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고 Na_2SO_4로 건조시켜 a11을 고형분으로서 수득하였다(220 mg, 0.60 mmol, 46% 수율, 60% 순도).

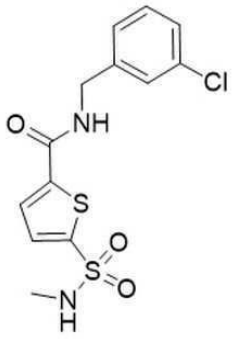
[0365] *N*-(2,4-디클로로벤질)-5-(에틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 16)의 합성:

[0366] DCM(10 mL) 중 a11(100 mg, 0.45 mmol) 및 a8(0.06 mL, 0.45 mmol)의 교반 용액에 HATU(207.14 mg, 0.54 mmol) 및 DIPEA(0.16 mL, 0.91 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 반응물 덩어리를 용리제로서 30~80% EtOAc/헥산을 사용해 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 16을 고형분으로서 수득하였다(30 mg, 0.0791 mmol, 17% 수율). HPLC: Rt 8.48분, 99.70%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분, **LCMS**: 379.7 (M+2), Rt 1.936분, 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.44 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

[0367] **실시예 19. *N*-(4-시아노벤질)-5-(*N*-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 17)의 합성 및 *N*-(3-클로로벤질)-5-(*N*-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 18)의 합성:**



17



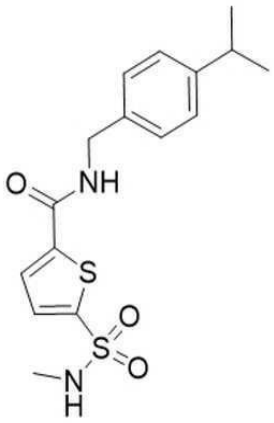
18

[0368]

[0369] 화합물 17 및 18은 실시예 2에 기술된 합성 방법에 따라 제조하였다. 화합물 17: 수율: 20 mg, 0.0586 mmol, 13%, HPLC: Rt 7.33분, 98.28%, 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 335.90 (M+H), Rt 1.909분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.44 (t, 1H), 7.84-7.79 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨. 키랄 방법: Rt: 9.329분, 99.47%; 컬럼: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250 x 4.6 mm, 5 u), 이동상: A) n-헥산+0.1% TFA, B) DCM:MeOH(50:50), 등용매: 35% B; 파장: 267 nm, 유속: 1.0 mL/분, 화합물 18: 수율: 25 mg, 0.072 mmol, 16%, HPLC: Rt 8.075분, 98.91%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 344.85 (M+H), Rt 2.088분, 컬럼: X-select CSH C18(3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-

d6) δ 9.40-9.35 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 4.46 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨. 키랄 방법: Rt 6.757분, 99.69%; 컬럼: YMC CHIRAL ART CELLULOSE-SC (250 x 4.6 mm, 5 u), 이동상: A) n-헥산+0.1% TFA, B) DCM:MeOH(50:50), 등용매: 35% B; 파장: 268 nm, 유속: 1.0 mL/분.

[0370] **실시예 20. N-(4-이소프로필벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 19)의 합성:**

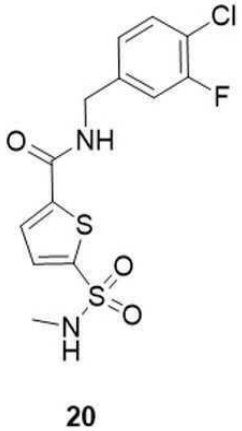


19

[0371]

[0372] DCM (4 mL) 중 (4-이소프로필페닐)메탄아민(80.94 mg, 0.54 mmol) 및 a3(100 mg, 0.45 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.24 mL, 1.36 mmol) 및 HATU(257.78 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 10을 고형분으로서 수득하였다(15 mg, 0.04 mmol, 9% 수율). HPLC: Rt 8.321분, 95.32%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 352.9 (M+H), Rt 1.985분, 컬럼: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32-9.25 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 4.46 (d, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 1.18 (d, 6H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0373] **실시예 21. N-(4-클로로-3-플루오로벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 20)의 합성:**



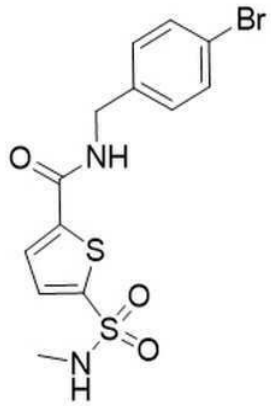
20

[0374]

[0375] DCM(5 mL) 중 a3(100 mg, 0.45 mmol) 및 상응하는 아민(86.56 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.16 mL, 0.90 mmol)에 이어서 HATU(206.23 mg, 0.54 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 용리제로서 30~80% EtOAc/헥산을 사용해 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 20을 고형분으로서 수득하였다(48 mg, 0.13 mmol, 29% 수율). HPLC: Rt 8.065분, 98.75%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 362.8 (M+H), Rt 1.923분, 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 2.5 μm; ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.42-9.35 (m,

1H), 7.824-7.80 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0376] **실시예 22. N-(4-브로모벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 21)의 합성:**

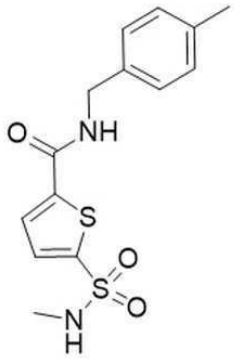


21

[0377]

[0378] DCM(5 mL) 중 a3(100 mg, 0.45 mmol) 및 상응하는 아민(100.91 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.16 mL, 0.90 mmol)에 이어서 HATU(206.23 mg, 0.54 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 용리제로서 30~80% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 21을 고형분으로서 수득하였다(20 mg, 0.05 mmol, 11% 수율). HPLC: Rt 7.822분, 96.13%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 388.8 (M+H), Rt 2.079분, 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 2.5 μm. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.38-9.35 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0379] **실시예 23. N-(4-메틸벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 22)의 합성:**



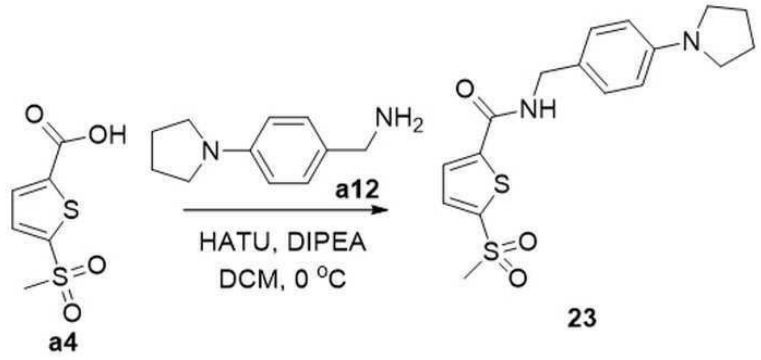
22

[0380]

[0381] DCM(5 mL) 중 a3(100 mg, 0.45 mmol) 및 상응하는 아민(65.7 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.16 mL, 0.90 mmol)에 이어서 HATU(206.2 mg, 0.54 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 화합물을 수득하였다. 미정제 화합물을 용리제로서 30~80% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 22를 고형분으로서 수득하였다(30 mg, 0.09 mmol, 20% 수율). HPLC: Rt 7.588분, 99.01%; 컬럼: X-Select CSH C18(4.6 X 150) mm, 3.5 μm; 이동상: A: 물: ACN (95:05) 중 0.1% 포름산, B: ACN; 유속: 1.0 mL/분. **LCMS**: 324.9 (M+H), Rt

1.877분, 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6 X 150) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 - 9.25 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 4.41 (d, 2H), 2.28 (s, 3H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

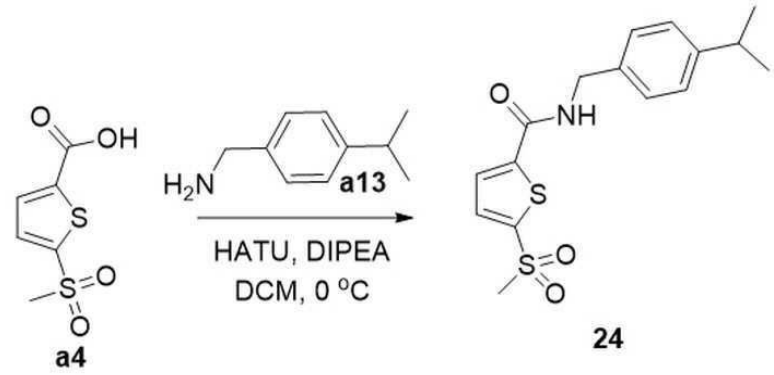
[0382] **실시예 24. 5-(메틸설포닐)-N-(4-(피롤리딘-1-일)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 23)의 합성:**



[0383]

[0384] DCM(20 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(200 mg, 0.9697 mmol) 및 a12(205.11 mg, 1.1637 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(553.09 g, 1.4546 mmol)에 이어서 DIPEA(376.02 mg, 2.9092 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 점성 액체로서 수득하였다(220 mg). 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 23을 고형분으로서 수득하였다(75.4 mg, 0.2012 mmol, 20% 수율). LCMS: 365.1 (M+H), R_t = 2.206분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃HPLC: R_t = 6.138분, 97.26%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 0.05%TFA:아세토니트릴(95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B%: 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.33 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.18 (t, 4H), 1.98 - 1.89 (m, 4H).

[0385] **실시예 25. N-(4-이소프로필벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 24)의 합성:**

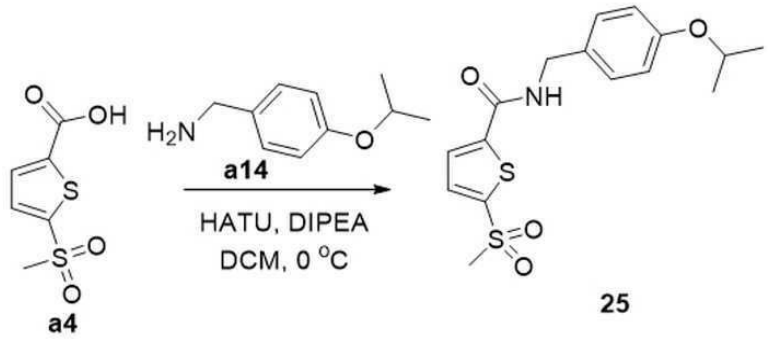


[0386]

[0387] DCM (25 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(200 mg, 0.9697 mmol) 및 a13(217.07 mg, 1.4546 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(553.09 mg, 1.4546 mmol)에 이어서 DIPEA(376.02 mg, 2.9092 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 점성 액체로서 수득하였다(220 mg). 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 24를 고형분으로서 수득하였다(183.1 mg, 0.54 mmol, 55% 수율). LCMS : 338.1 (M+H), R_t = 2.335분, 컬럼: X-Bridge BEH C-

18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ HPLC: R_t = 10.841분, 99.22%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 0.05%TFA:아세토니트릴(95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B%: 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 4.43 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 1.18 (d, 6H).

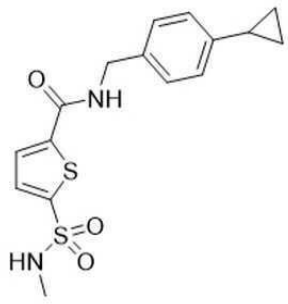
[0388] **실시예 26. N-(4-이소프로폭시벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 25)의 합성:**



[0389]

[0390] DCM (5.00 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(200 mg, 0.9697 mmol) 및 a14(240.35 mg, 1.4546 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(553.09 mg, 1.4546 mmol)에 이어서 DIPEA(376.02 mg, 2.9092 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 무색 점성 액체로서 수득하였다(220 mg). 수득된 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 25를 고형분으로서 수득하였다(161.19 mg, 0.4537 mmol, 46% 수율). LCMS: 354.1 (M+H), R_t = 2.184분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃HPLC: R_t = 10.56분, 99.48%; 컬럼; X SELECT CSH C18 (150X4.6mm,3.5u); 이동상 A; 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B %;; 0.01/20,5/80, 12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN; 물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.24 (d, 6H).

[0391] **실시예 27. N-(4-시클로프로필벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 26)의 합성:**



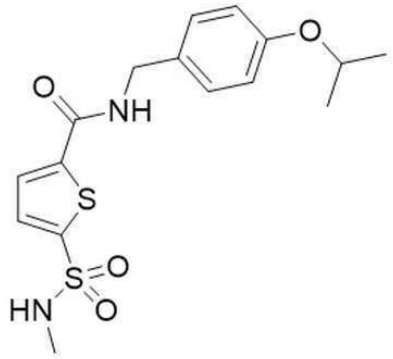
26

[0392]

[0393] DMF(10 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(323 mg, 2.499 mmol), HATU(443 mg, 1.1651 mmol)에 이어서 상응하는 아민(244 mg, 1.6574 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물 덩어리를 물로 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 26을 수득하였다(52.2 mg, 0.1453

mmol, 16% 수율). **LCMS** : 349.15 (M-H), R_t = 2.059분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%).HPLC: R_t = 9.09분, 97.55%; 이동상 A: 5mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN:물. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (t, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 0.97 - 0.81 (m, 2H), 0.67 - 0.55 (m, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0394] **실시예 28. N-(4-이소프로폭시벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 27)의 합성:**

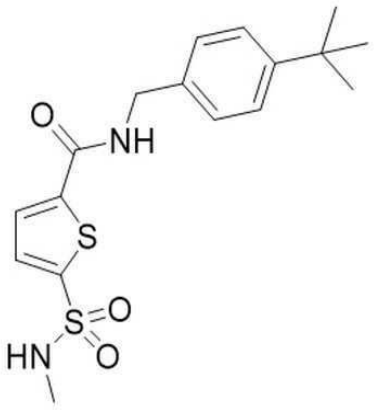


27

[0395]

[0396] DMF(15 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(323 mg, 2.499 mmol) 및 HATU(443 mg, 1.1651 mmol)에 이어서 상응하는 아민(234 mg, 1.4162 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 27을 수득하였다(41 mg, 0.1112 mmol, 12% 수율). **LCMS**: 366.8 (M-H), R_t = 3.214분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 2.5 mM 중탄산암모늄, B: ACN; 구배 T/B%: 0.01/10,3/90,5/90,5.5/10,6/10; 유속: 0.8ml/분, HPLC: R_t = 9.17분, 99.95%; 이동상 A: 5mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN:물. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 4.38 (d, 2H), 1.24 (d, 6H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0397] **실시예 29. N-(4-(터트-부틸)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 28)의 합성:**



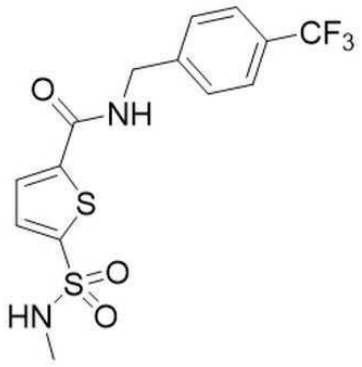
28

[0398]

[0399] DMF(10 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 HATU(443 mg, 1.1651 mmol) 및 DIPEA(323 mg, 2.499

mmol)에 이어서 상응하는 아민(244 mg, 1.4945 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 28을 수득하였다(50.3 mg, 0.13 mmol, 15%). **LCMS** : 365.25 (M-H), R_t = 2.066분; 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%).HPLC: R_t = 10.160분, 97.04%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 0.05% TFA:아세토니트릴(95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B% : 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (t, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0400] **실시예 30. 5-(N-메틸설파모일)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 29)의 합성:**

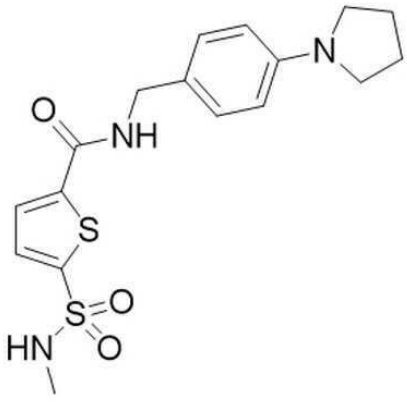


29

[0401]

[0402] DMF(15 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 HATU(443 mg, 1.1651 mmol) 및 DIPEA(323 mg, 2.499 mmol)에 이어서 상응하는 아민(274 mg, 1.5644 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제물을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 29를 수득하였다(31 mg, 0.0802 mmol, 9%). **LCMS** : 379.0 (M+H), R_t = 2.066분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ HPLC: R_t = 8.200분, 97.94%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 0.05% TFA:아세토니트릴(95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B% : 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (t, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0403] **실시예 31. 5-(N-메틸설파모일)-N-(4-(피롤리딘-1-일)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 30)의 합성:**

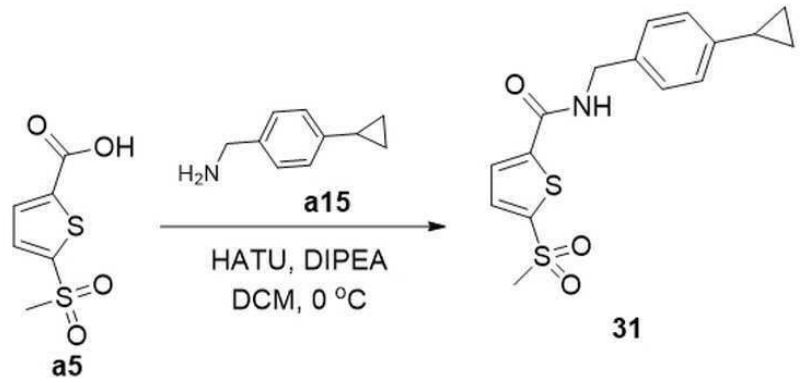


30

[0404]

[0405] DMF(10 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 HATU(443 mg, 1.1651 mmol) 및 DIPEA(323 mg, 2.499 mmol)에 이어서 상응하는 아민(244 mg, 1.3843 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2 X 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 30을 수득하였다(27.6 mg, 0.0802 mmol, 9%). LCMS: 380.2 (M+H), R_t = 3.389분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5㎛); 이동상: A: 2.5 mM 중탄산암모늄, B: ACN; (구배) T/B%:0.01/10,3/90,5/90,5.5/10,6/10; 유속: 0.8ml/분, HPLC: R_t = 9.58분, 97.12%; 이동상 A: 5mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN:물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.16 (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.14 (t, 4H), 1.93 (t, 4H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0406] **실시예 32. N-(4-시클로프로필벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 31)의 합성:**



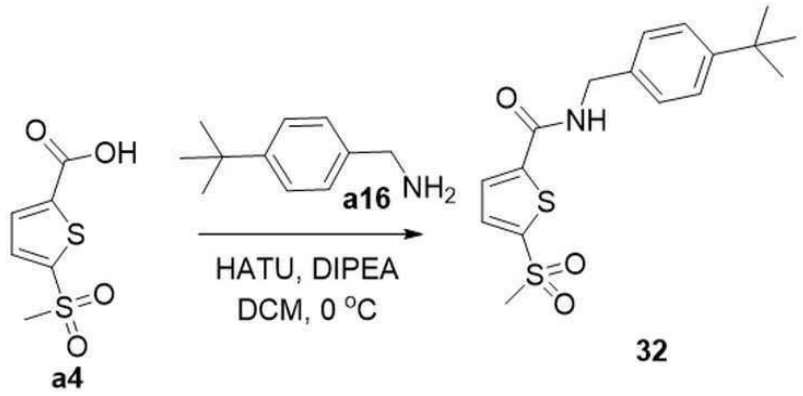
a5 31

[0407]

[0408] DCM(20 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(200 mg, 0.9697 mmol) 및 a15(214.15 mg, 1.4546 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(553.09 mg, 1.4546 mmol)에 이어서 DIPEA(376.02 mg, 2.9092 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 무색 점성 액체로서 수득하였다(220 mg). 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 31을 고형분으로서 수득하였다(102.3 mg, 0.3033 mmol, 31% 수율). LCMS: 336.1 (M+H), R_t = 2.192분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5㎛); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃HPLC: R_t = 10.164분, 99.46%; 이동상-A: 0.05% TFA:아세토니트릴(95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B%: 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/

분 희석제: ACN : 물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.41 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H).

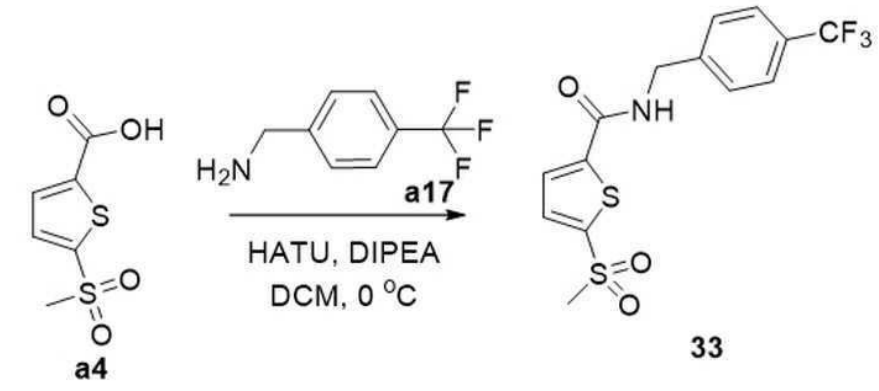
[0409] **실시예 33. N-(4-(터트-부틸)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 32)의 합성:**



[0410]

[0411] DCM(5.00 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(0.15 g, 0.7300 mmol) 및 a16(0.18 g, 1.12 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(0.41 g, 1.09 mmol)에 이어서 DIPEA(0.25 mL, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 무색 점성 액체로서 수득하였다(220 mg). 수득된 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 32를 고형분으로서 수득하였다(114 mg, 0.32 mmol, 43% 수율). LCMS : 350.20 (M-H), R_t = 2.004분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%). HPLC: R_t = 10.56분, 98.42%; 이동상 A: 5mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: 물:ACN. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.43 (d, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

[0412] **실시예 34. 5-(메틸설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 33)의 합성:**

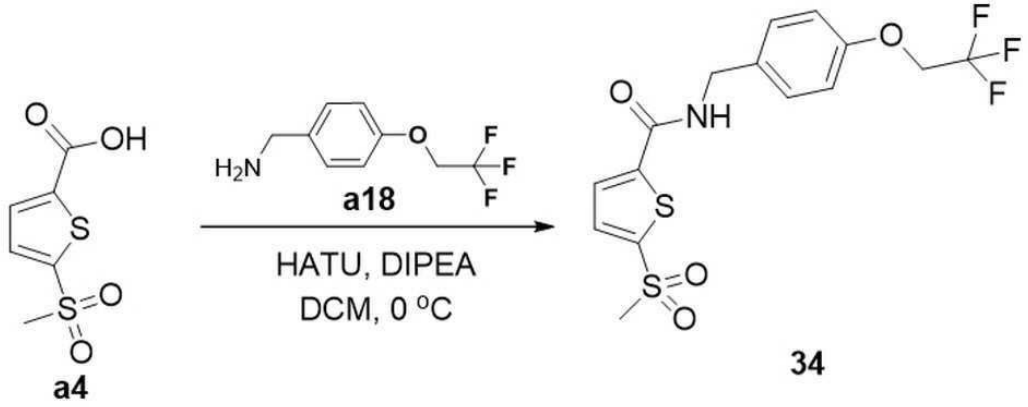


[0413]

[0414] DCM(5 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(0.15 g, 0.7273 mmol) 및 a17(0.18 g, 1.04 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(0.41 g, 1.09 mmol)에 이어서 DIPEA(0.1880 mg, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 점성 액체로서 수득하였다(250 mg). 수득된 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 33을 고형분으로서 수득하였다(121 mg, 0.33 mmol, 45% 수율). LCMS : 362.10 (M-H), R_t = 2.206분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이

동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%). HPLC: R_t = 10.211분, 98.63%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 0.05% TFA:아세토니트릴 (95:05); 이동상-B: 아세토니트릴:0.05% TFA(95:05); 프로그램: T/B%: 0.01/10,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN : 물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 4.57 (d, 2H), 3.39 (s, 3H).

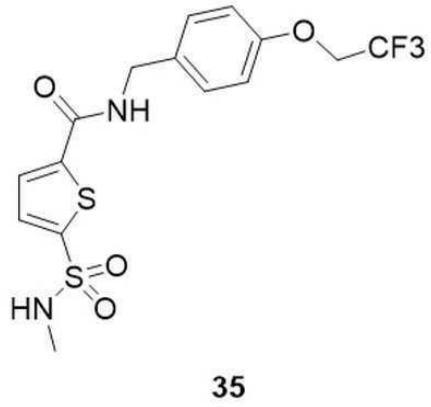
[0415] **실시예 35. 5-(메틸설포닐)-N-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 34)의 합성:**



[0416]

[0417] DCM(20 mL) 중 5-메틸설포닐티오펜-2-카르복시산(0.15 g, 0.7273 mmol) 및 a18(0.1829 g, 0.8914 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(0.41 g, 1.09 mmol)에 이어서 DIPEA(0.1880 mg, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 물(10.0 mL)을 첨가하여 희석한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2x25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 점성 액체로서 수득하였다(270 mg). 수득된 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 컬럼 크로마토그래피(100-200 실리카 겔)에 의해 정제하여 34를 고형분으로서 수득하였다(211 mg, 0.52 mmol, 72% 수율). LCMS: 392.15 (M-H), R_t = 1.891분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%). HPLC: R_t = 8.084분, 97.87%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상 A ; 물 중 0.1% 포름산; 이동상-B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% : 0.01/5,1.0/5,8.0/100,12.0/100,14.0/5,18.0/5; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.73 (q, H), 4.42 (d, 2H), 3.38 (s, 3H).

[0418] **실시예 36. 5-(N-메틸설파모일)-N-(4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 35)의 합성:**

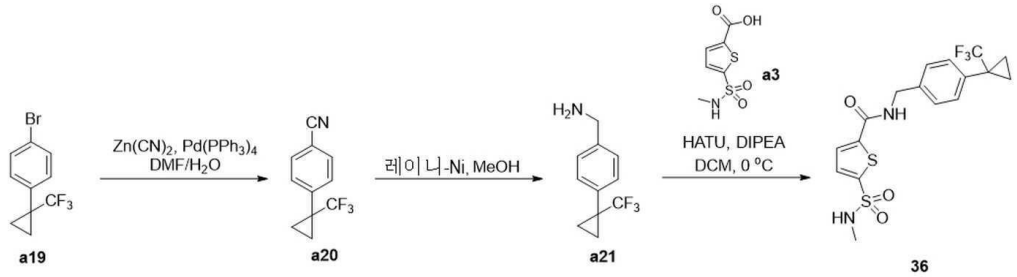


[0419]

[0420] DMF(10 mL) 중 a3(200 mg, 0.9040 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(323 mg, 2.499 mmol), HATU(443 mg, 1.1651

mmol)에 이어서 상응하는 아민(244 mg, 1.1892 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물 덩어리를 물로 퀀칭시키고, EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물과 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-35%-90% 구배)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 35를 수득하였다(95 mg, 0.23 mmol, 25% 수율). **LCMS**: 409.00 (M+H), R_t = 2.066분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%). HPLC: R_t = 9.51분, 97.73%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 u); 이동상 A; 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B %;;0.01/2, 2/2, 12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN; 물. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.79 - 4.67 (m, 2H), 4.41 (d, 2H), 3H는 용매 피크에 병합됨.

[0421] **실시예 37. 5-(N-메틸설파모일)-N-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 36)의 합성:**



[0422]

[0423] 4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)벤조니트릴(a20)의 합성:

[0424] 아르곤 대기 하에, DMF(15 mL) 중 a19(3 g, 11.32 mmol)의 교반 용액에 시안화 아연(0.9256 g, 7.9111 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.78 g, 0.6800 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, $ZnCN_2$(0.93 g, 7.91 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.78 g, 0.6800 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 DMF로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 아세트산에틸을 첨가하고, 2 M 수성 암모니아 용액으로 2회 세척한 다음, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 a20을 수득하였다(1 g, 4.69 mmol, 41% 수율).

[0425] (4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)메탄아민(a21)의 합성:

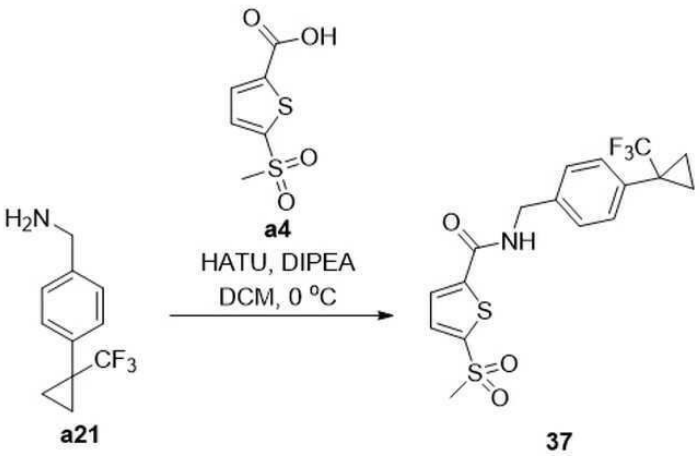
[0426] MeOH(16 mL) 중 a20(800 mg, 3.79 mmol)의 교반 용액에 레이니 니켈(659 mg, 11.36 mmol)을 첨가하고 실온에서 3시간 동안 수소화(100 psi)시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 분취 HPLC로 정제하여 a21을 수득하였다(244 mg, 1.13 mmol, 29% 수율).

[0427] 5-(N-메틸설파모일)-N-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)벤질)-티오펜-2-카르복스아미드(화합물 36)의 합성:

[0428] DCM(15 mL) 중 a3(160 mg, 0.72 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.44 mL, 2.5 mmol), HATU(443 mg, 1.17 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, 동일한 온도에서 a21(244 mg, 1.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-90% 구배)를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 36을 수득하였다(67.4 mg, 0.1567 mmol, 22% 수율). HPLC: Rt 10.491분, 97.29%; 이동상 A; 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN:물. **LCMS** : 417.15 (M-H), Rt 2.088분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구

배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (t, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.46 (d,2H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.09 (br s, 2H).

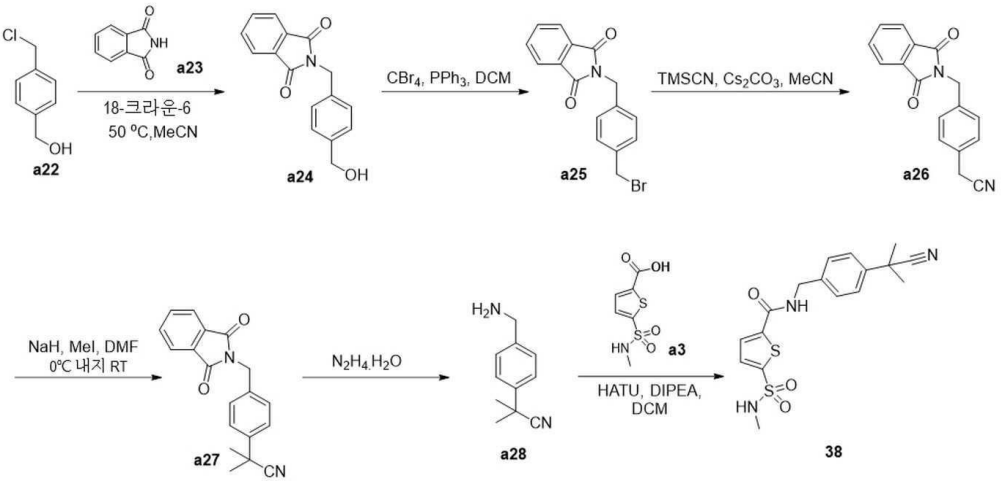
[0429] **실시예 38. 5-(메틸설포닐)-N-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 37)의 합성:**



[0430]

[0431] DCM(5 mL) 중 a4(50 mg, 0.2400 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.08 mL, 0.48 mmol), HATU(118 mg, 0.31 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, 동일한 온도에서 a21(52 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-90% 구배)를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 37을 수득하였다(27.31 mg, 0.0647 mmol, 28% 수율). HPLC: Rt 10.143분, 95.60% ; 이동상 A; 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/20, 12/90, 16/90; 유속: 1.0 mL/분; 희석제: ACN:물.LCMS : 402.30 (M-H), Rt 2.106분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (t, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.46 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H).

[0432] **실시예 39. N-(4-(2-시아노프로판-2-일)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 38)의 합성:**



[0433]

[0434] 2-(4-(하이드록시메틸)벤질)이소인돌린-1,3-디온(a24)의 합성:

[0435] MeCN(80 mL) 중 a22(1 g, 6.39 mmol)의 교반 용액에 a23(1.32 g, 8.94 mmol) 및 18-크라운-6(0.24 g, 0.89

mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 아세트산에틸(50 mL)로 세척한 다음, 여액 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중 20~30% 아세트산에틸을 사용해 컬럼 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제하여 a24를 고형분으로서 수득하였다(1 g, 3.704 mmol, 58% 수율).

[0436] 2-(4-(브로모메틸)벤질)이소인돌린-1,3-디온(a25)의 합성:

[0437] DCM(20 mL) 중 a24(1 g, 3.74 mmol)의 교반 용액에 PPh_3(1.963 g, 7.48 mmol) 및 CBr_4(1.58 mL, 7.48 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2x20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 물질을 용리제로서 헥산 중 20~30% 아세트산에틸을 사용해 컬럼 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제하여 a25를 고형분으로서 수득하였다(600 mg, 1.7627 mmol, 47% 수율).

[0438] 2-(4-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)페닐)아세토니트릴(a26)의 합성:

[0439] MeCN(10 mL) 중 a25(500 mg, 1.51 mmol)의 교반 용액에 TMSCN(0.21 mL, 1.67 mmol) 및 Cs_2CO_3(986.8 mg, 3.03 mmol)을 실온에서 첨가한 다음, 80℃에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고 아세트산 에틸(2x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 물질을 용리제로서 헥산 중 20~30% 아세트산에틸을 사용해 컬럼 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제하여 a26을 고형분으로서 수득하였다(350 mg, 1.2034 mmol, 79% 수율).

[0440] 2-(4-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴(a27)의 합성:

[0441] DMF(2 mL) 중 a26(200 mg, 0.72 mmol)의 교반 용액에 NaH(34.75 mg, 1.45 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, 요오드메탄(0.09 mL, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 아세트산 에틸(2 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 물질을 용리제로서 헥산 중 30~40% 아세트산에틸을 사용해 컬럼 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제하여 a27을 고형분으로서 수득하였다(70 mg, 0.1656 mmol, 23% 수율).

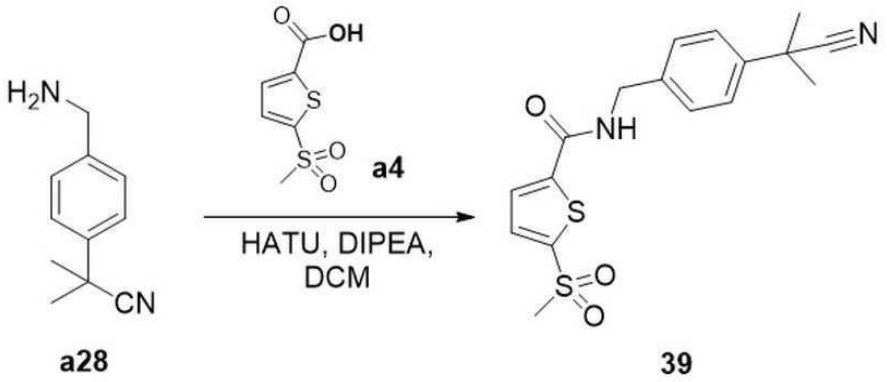
[0442] 2-(4-(아미노메틸)페닐)-2-메틸프로판니트릴(a28)의 합성:

[0443] 에탄올(0.2 mL)/DCM(1 mL) 중 a27(70 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 $N_2H_4.H_2O$(12.65 mg, 0.25 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 물질을 수성 NaOH(2 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르(5 mL)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 a28을 액체로서 수득하였다(20 mg, 0.07 mmol, 30% 수율).

[0444] N-(4-(2-시아노프로판-2-일)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 38)의 합성:

[0445] DCM(2 mL) 중 a3(190.47 mg, 0.86 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.2 mL, 1.15 mmol), HATU(327 mg, 0.86 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, a28(100 mg, 0.57 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중 30%~50% 아세트산 에틸을 사용하여 플래시 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 38을 수득하였다(70 mg, 0.183 mmol, 32% 수율). HPLC: Rt 7.693분, 98.70%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 물 중 0.1% FA; 이동상-B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% : 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속: 1.2 mL/분, **LCMS** : 378.90 (M+H), Rt 1.874분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 45℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98 % B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. **^{1}H NMR** (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.53 (d, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 2.78 (d, 3H), 1.72 (s, 6H).

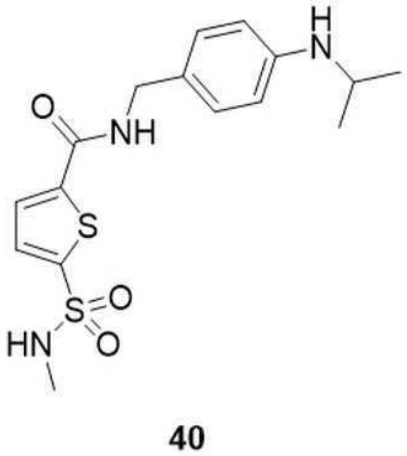
[0446] **실시예 40. N-(4-(2-시아노프로판-2-일)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 39)의 합성:**



[0447]

[0448] DCM(2 mL) 중 a4(190.47 mg, 0.92 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.2 mL, 1.15 mmol), HATU(327 mg, 0.86 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, a28(100 mg, 0.5700 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중 30%~50% 아세트산 에틸을 사용하여 플래시 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 39를 수득하였다(60 mg, 0.1654 mmol, 29% 수율). HPLC: Rt 7.660분, 99.94%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 물 중 0.1% FA; 이동상-B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속: 1.2 mL/분.**LCMS** : 363.1 (M+H), Rt 1.928분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2.2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ **^{1}H NMR** (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.65 (d, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

[0449] **실시예 41. N-(4-(이소프로필아미노)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 40)의 합성:**



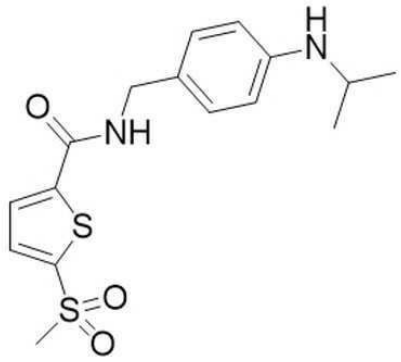
40

[0450]

[0451] DCM(15 mL) 중 a3(160 mg, 0.7200 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.44 mL, 2.5 mmol), HATU(443 mg, 1.17 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음, 동일한 온도에서 상응하는 아민(244 mg, 1.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%-90% 구배)를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 40을 수득하였다(35 mg, 0.093 mmol, 13% 수율). HPLC: Rt 8.43분, 97.47%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ; 이동상 A : 5mM 중탄산암모늄; 이동상 B : 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :0.01/10,12/90, 16/90; 유속: 1.0mL/분; 희석제: 물:ACN:DMSO. **LCMS** : 368.1 (M+H), Rt 1.505분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN;

T/B%:0.01/2,0.2/2,2.2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2ml/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (br t, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.26 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 2.52 (br s, 3H), 1.10 (d, 6H).

[0452] **실시예 42. N-(4-(이소프로필아미노)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 41)의 합성:**

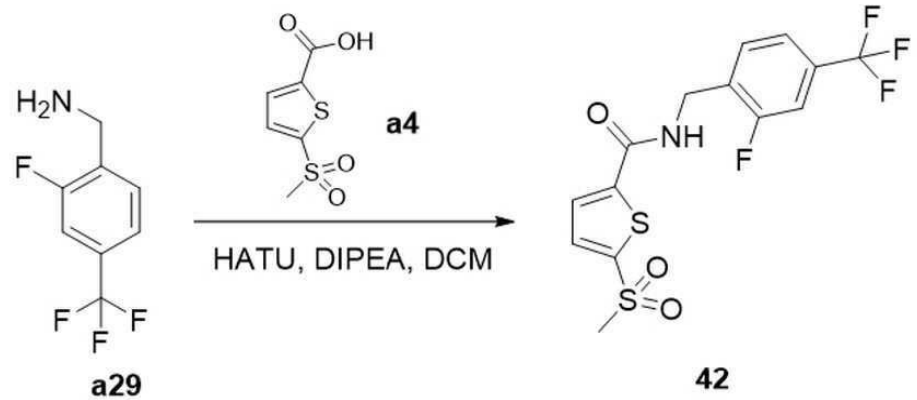


41

[0453]

[0454] DCM(15 mL) 중 a4(160 mg, 0.7800 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.44 mL, 2.5 mmol), HATU(443 mg, 1.17 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 10분 동안 교반한 다음 상응하는 아민(244 mg, 1.49 mmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헥산 중 0%~90% EtOAc를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 분취-HPLC로 정제하여 41을 수득하였다(60 mg, 0.16 mmol, 21% 수율). HPLC: Rt 8.451분, 96.42%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ); 이동상 A: 5 mM 중탄산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% :.0.01/20,12/90,16/90; 유속: 1 mL/분 희석제: 물:ACN. LCMS : 353.0 (M+H), Rt 1.747분, 컬럼: X-SELECT CSH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 45℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (br t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 5.27 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.10 (d, 6H).

[0455] **실시예 43. N-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 42)의 합성:**



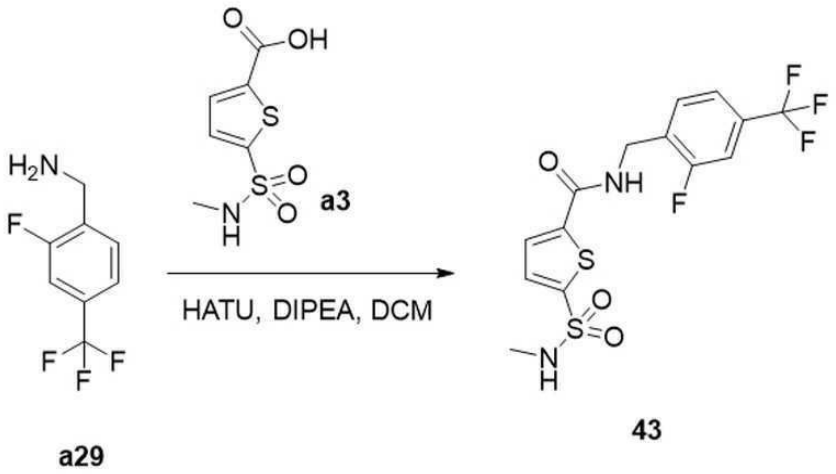
a29 **42**

[0456]

[0457] DCM(10 mL) 중 a4(300 mg, 1.45 mmol) 및 a29(337.13 mg, 1.75 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.38 mL, 2.18 mmol) 및 HATU(829.63 mg, 2.18 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 물(10 mL)에 이어서 포화 염수 용액(10 mL)으

로 세척하고, MgSO4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 그런 다음, 미정제물을 60% EtOAc/헵탄으로 용리하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 42를 수득하였다(208 mg, 0.54 mmol, 37% 수율). HPLC: Rt 8.270분, 99.99%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 물 중 0.1% FA; 이동상-B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B% : 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속: 1.2 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 4.58 (d, 2H), 3.38 (s, 3H).

[0458] **실시예 44. N-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 43)의 합성:**

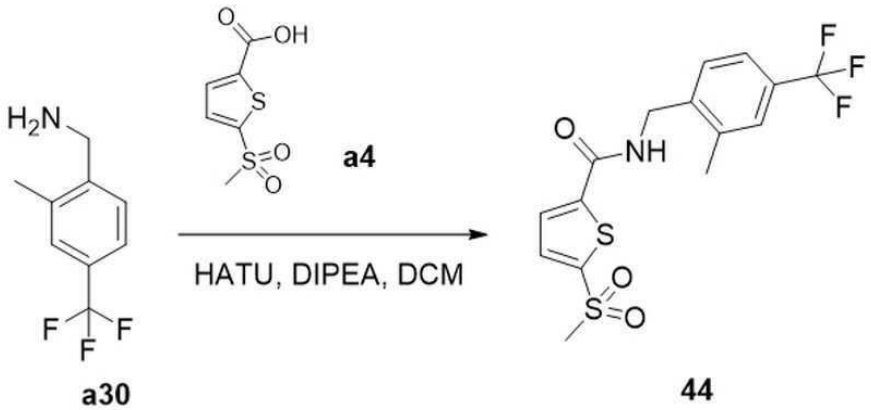


a29 43

[0459]

[0460] DCM(10 mL) 중 a3(300 mg, 1.36 mmol) 및 a29(314.26 mg, 1.63 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.35 mL, 2.03 mmol) 및 HATU(773.35 mg, 2.03 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고 물(10 mL)에 이어서 포화 염수 용액(10 mL)으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 그런 다음, 미정제물을 60% EtOAc/헵탄으로 용리하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 43을 수득하였다(139.34 mg, 0.3503 mmol, 25.8% 수율). HPLC: Rt 8.266분, 99.67%; 컬럼: XSELECT CSH C18 (150 X 4.6 mm, 3.5 μ); 이동상-A: 물 중 0.1% FA; 이동상-B: 아세토니트릴; 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속: 1.2 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (t, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 4.57 (d, 2H), 2.52 (br d, 3H).

[0461] **실시예 45. N-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 44)의 합성:**



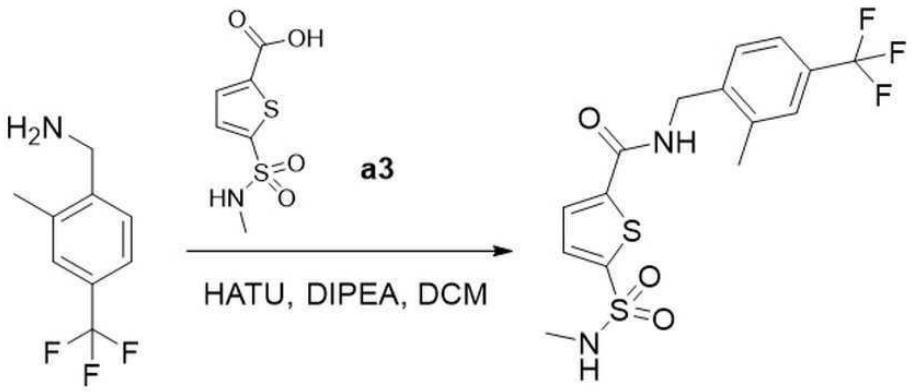
a30 44

[0462]

[0463] DCM(5 mL) 중 a4(245.29 mg, 1.19 mmol) 및 a30(150.mg, 0.79 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.41 mL, 2.38 mmol) 및 HATU(452.22 mg, 1.19 mmol)를 첨가하고, 반응물 덩어리를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(50 mL)과 염수(20 mL)로

세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중 30~50% EtOAc를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 44를 수득하였다(130 mg, 0.33 mmol, 41% 수율). HPLC: Rt 7.799분, 95.115%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ); 이동상 A: 물 중 0.1% FA:ACN(95:05); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속:1.2 ml/분, **LCMS** : 378.0 (M+H), Rt 1.806분, 컬럼: X-Select CSH (3.0*50) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 0.05% 포름산:ACN (95:5); B: ACN 중 0.05% 포름산; 주입 부피: 2.0 μL; 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도: 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (t, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 4.57 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

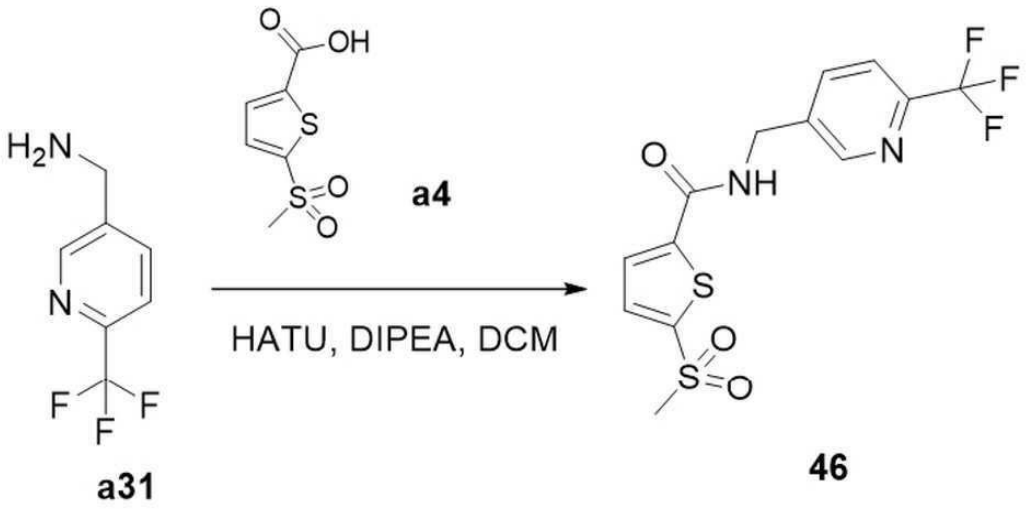
[0464] **실시예 46. N-(2-메틸-4-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(N-메틸설파모일)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 45)의 합성:**



[0465]

[0466] DCM(5 mL) 중 a30(150 mg, 0.7900 mmol) 및 a3(263.14 mg, 1.19 mmol)의 교반 용액에 HATU(452.22 mg, 1.19 mmol)에 이어서 DIPEA(0.41 mL, 2.38 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(50 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 용리제로서 헥산 중 50~90% EtOAc를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 45를 수득하였다(90 mg, 0.22 mmol, 28% 수율). HPLC: Rt 7.804분, 96.260%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ); 이동상 A: 물 중 0.1% FA:ACN(95:05); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속:1.2 ml/분. **LCMS** : 3931 (M+H), Rt 2.559분, 컬럼: X-Bridge BEH C-18(3.0X50mm,2.5μm); 이동상: A: 물 중 0.025% FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2.2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ ^{1}**H NMR** (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

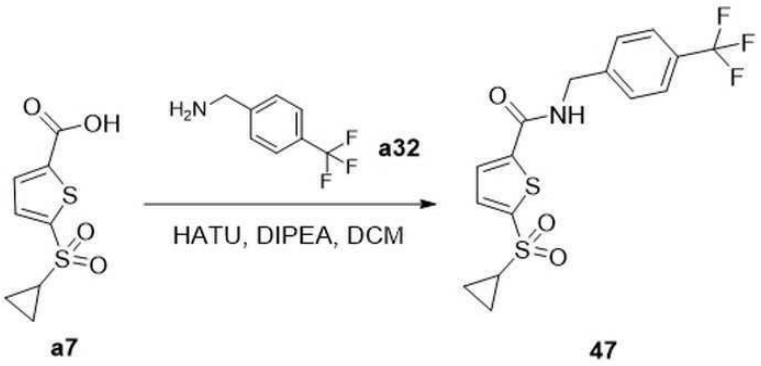
[0467] **실시예 47. 5-(메틸설포닐)-N-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 46)의 합성:**



[0468]

[0469] DCM(10 mL) 중 a4(300 mg, 1.45 mmol) 및 a31(307.46 mg, 1.75 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.51 mL, 2.91 mmol) 및 HATU(829.63 mg, 2.18 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 같은 온도에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헥산 중 0~40% EtOAc를 사용해 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 46을 고형분으로서 수득하였다(253 mg, 0.69 mmol, 47% 수율). HPLC: Rt 6.612분, 99.62%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5μ); 이동상 A: 물 중 0.1% FA:ACN(95:05); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속:1.2 ml/분. **LCMS** : 365.0 (M+H), Rt 1.694분, 이동상: A: 물 중 0.025%FA, B: ACN; T/B%:0.01/2,0.2/2,2.2/98,3/98,3.2/2,4/2; 유속: 1.2 mL/분(구배); 컬럼 오븐 온도: 50℃ ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.52 (t, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 3H), 4.61 (d, 2H), 3.38 (s, 3H).

[0470] **실시예 48. 5-(시클로프로필설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 47)의 합성:**

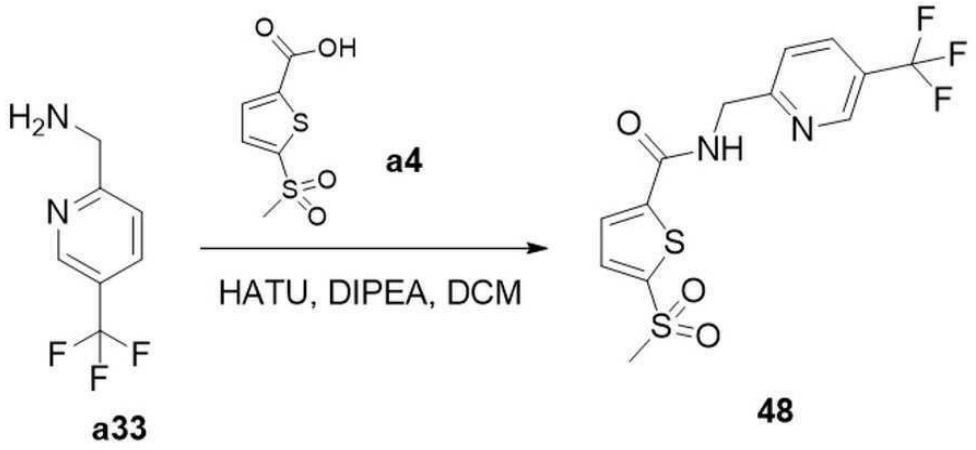


[0471]

[0472] DCM(10 mL) 중 a7(250 mg, 1.08 mmol) 및 a32(226.21 mg, 1.29 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(818.47 mg, 2.15 mmol)에 이어서 DIPEA(0.56 mL, 3.23 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고, 수성층을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔(100~200 메시) 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%~60%)를 사용해 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 47을 고형분으로서 수득하였다(348 mg, 0.8803 mmol, 81% 수율). HPLC: Rt 7.264분, 98.52%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6*150) mm 3.5u; 이동상: A - 물 중 0.1% 포름산:아세토니트릴 (95:05); B - 아세토니트릴; 유속: 1.0 mL/분; 구배 프로그램: 시간(분)/B 농도 : 0.01/10, 6.0/90, 10.0/100, 12.0/100, 14/10, 18.0/10. **LCMS** : 388.05 (M-H), Rt 1.873분, 컬럼: X-Bridge BEH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98 % B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.53

(t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (br d, 2H), 4.57 (br d, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 4H).

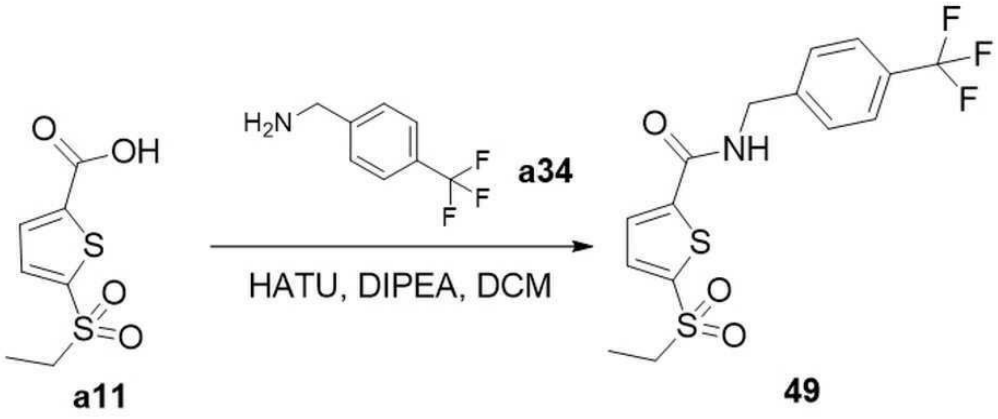
[0473] **실시예 49. 5-(메틸설포닐)-N-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 48)의 합성:**



[0474]

[0475] DCM(10 mL) 중 a4(250 mg, 1.21 mmol) 및 a33(255 mg, 1.45 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(921.81 mg, 2.42 mmol)에 이어서 DIPEA(0.63 mL, 3.64 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고, 수성층을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔(100~200 메시) 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%~80%)를 사용해 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 48을 고형분으로서 수득하였다(437 mg, 1.19 mmol, 97% 수율). HPLC: Rt 6.106분, 98.81%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6*150) mm 3.5u; 이동상: A - 물 중 0.1% 포름산:아세토니트릴 (95:05); B - 아세토니트릴; 유속: 1.0 mL/분; 구배 프로그램: 시간(분)/B 농도 : 0.01/10, 6.0/90, 10.0/100, 12.0/100, 14/10, 18.0/10. **LCMS** : 364.90 (M+H), Rt 1.713분, 컬럼: X-Bridge BEH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 µL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.62 (br t, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (dd,, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.67 (br d, 2H), 3.40 (s, 3H).

[0476] **실시예 50. 5-(에틸설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 49)의 합성:**

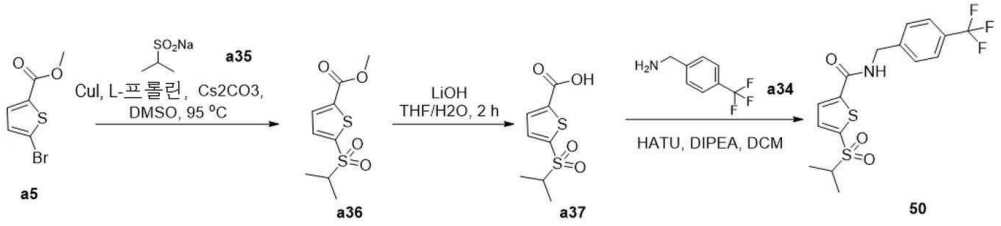


[0477]

[0478] DCM(3 mL) 중 a11(180 mg, 0.8200 mmol)의 교반 용액에 a34(143.13 mg, 0.82 mmol) 및 HATU(310.72 mg, 0.82 mmol)에 이어서 DIPEA(0.28 mL, 1.63 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2x25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL)과 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제

로서 헥산 중 0~40% EtOAc를 사용해 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 49를 고형분으로서 수득하였다(70 mg, 0.18 mmol, 22% 수율). HPLC: Rt 7.879분, 98.28%; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6*150) mm 5u; 이동상: A - 물 중 0.1% TFA; B - 아세토니트릴; 주입 부피; 5.0 μL, 유속: 1.2 mL/분; 구배 프로그램: 시간(분)/B 농도 : 0.01/5, 1.0/5, 8.0/100, 12.0/100, 14.0/5, 18.0/5. **LCMS** : 376.2 (M-H), Rt 2.037분, 컬럼: X-Bridge BEH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 μL, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.44 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

[0479] **실시예 51. 5-(이소프로필설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 50)의 합성:**

[0480] 

[0481] 메틸 5-(이소프로필설포닐)티오펜-2-카르복실레이트(a36)의 합성:

[0482] DMSO(30 mL) 중 a5(1 g, 4.52 mmol)의 교반 용액에 a35(1 g, 7.8 mmol), L-프롤린(208.31 mg, 1.81 mmol), 요오드화구리(343.78 mg, 1.81 mmol)에 이어서 Cs_2CO_3(294.77 mg, 0.9000 mmol)을 실온에서 첨가한 다음, 추가로 95℃에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물(30 mL) 및 EtOAC(30 mL)로 희석하고, 수득한 미정제 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 분리하고, 수성층을 EtOAc(30 mL)로 세척하고, 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다. 수득한 미정제 물질을 헥산 중 20% EtOAc로 용리시켜 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 a36을 고형분으로서 수득하였다(100 mg, 0.40 mmol, 9% 수율).

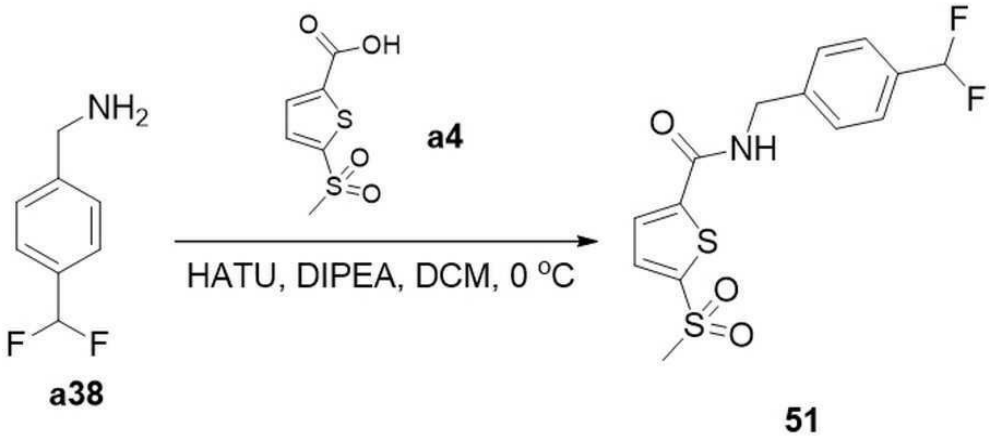
[0483] 5-(이소프로필설포닐)티오펜-2-카르복시산(a37)의 합성:

[0484] THF(4 mL) 및 물(1 mL) 중 a36(100 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 LiOH(48 mg, 1.2 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 2M HCl로 산성화시키고 아세트산 에틸(2x10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 a37을 수득하고(75 mg, 0.32 mmol, 79% 수율), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0485] 5-(이소프로필설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 50)의 합성:

[0486] DCM(5 mL) 중 a37(70 mg, 0.3 mmol) 및 a34(62.8 mg, 0.36 mmol)의 교반된 반응 혼합물에 HATU(227.2 mg, 0.6 mmol)에 이어서 DIPEA(0.16 mL, 0.90 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 추가로 동일한 온도에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고, 수성층을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔(100~200 메시) 상에서 용리제로서 헵탄 중 EtOAc(0%~60%)를 사용해 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 50을 고형분으로서 수득하였다(38 mg, 0.095 mmol, 31% 수율). HPLC: Rt 10.47분, 98.21%; 컬럼: X SELECT ; 프로그램: T/B% :0.01/20,12/90,16/90; 유속: 1.0 mL/분 희석제: ACN:물 (80:20). **LCMS** : 391.90 (M+H), Rt 2.055분, 컬럼: X-Select CSH C18 (3.0*50) mm 2.5um; 이동상: A: 물 중 0.05% 포름산:ACN (95:05); B: ACN; 주입 부피: 2.0 μL; 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도: 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.53 (quin, 1H), 1.23 (d, 6H).

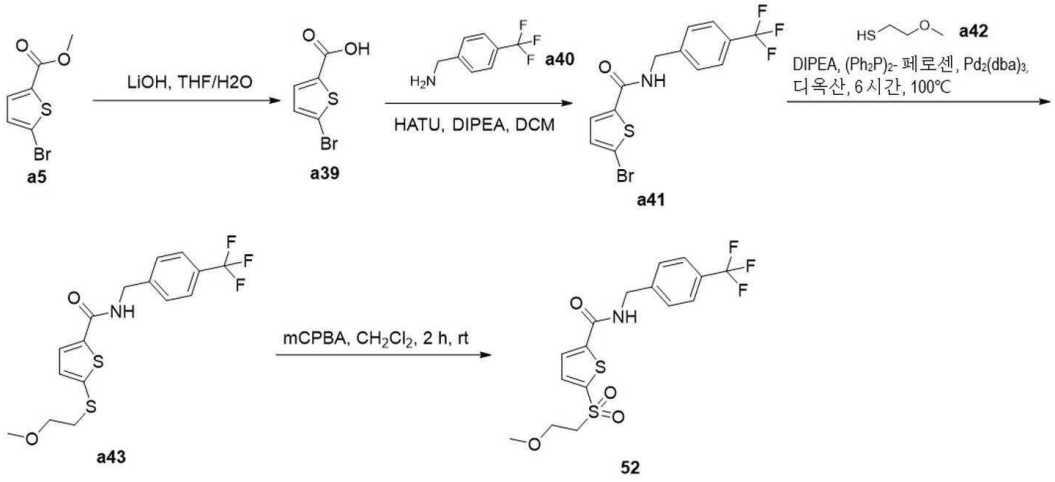
[0487] **실시예 52. N-(4-(디플루오로메틸)벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 51)의 합성:**



[0488]

[0489] DCM(5 mL) 중 a4(200 mg, 0.97 mmol) 및 a38(167.65 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 HATU(553.09 mg, 1.45 mmol)에 이어서 DIPEA(0.51 mL, 2.91 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 동일한 온도에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(2x25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 용리제로서 헵탄 중 30~40% EtOAc를 사용해 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 51을 고형분으로서 수득하였다(180 mg, 0.52 mmol, 53% 수율). HPLC: Rt 7.047분, 99.416%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5㎛); 이동상 A: 물 중 0.1% FA:ACN(95:05); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속:1.2 ml/분. **LCMS** : 345.80 (M+H), Rt 1.692분, 컬럼: X-Select CSH (3.0*50) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 0.05% 포름산:ACN (95:5); B: ACN; 주입 부피: 2.0 µL; 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도: 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98% B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.40 (s, 3H).

[0490] **실시예 53. 5-((2-메톡시에틸)설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 52)의 합성:**



[0491]

[0492] 5-브로모티오펜-2-카르복시산(a39)의 합성

[0493] THF(45 mL) 및 물(20 mL) 중 a5(5 g, 22.62 mmol)의 교반 용액에 $LiOH.H_2O$(1.9 g, 45.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 아세트산 에틸(20 mL)로 희석하였다. 수성층을 DCM(20 mL)으로 세척하고, 2N HCl(20 mL)을 사용하여 산성화시켰다. 수득한 침전물을 여과하고 건조시켜 a39를 고형분으로서 수득하였다(4.9 g, 20.826 mmol, 92% 수율).

[0494] 5-브로모-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(a41)의 합성

[0495] DCM(50 mL) 중 a39(1.5 g, 7.24 mmol) 및 a40(1.52 g, 8.69 mmol)의 교반 용액에 HATU(4.13 g, 10.87 mmol)에 이어서 DIPEA(2.52 mL, 14.49 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2x50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 물질을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 크로마토그래피(100~200 실리카)에 의해 정제하여 a41을 고형분으로서 수득하였다(2.32 g, 6.37 mmol, 87% 수율).

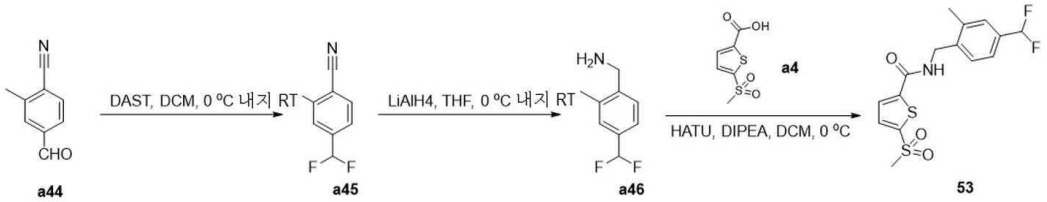
[0496] 5-((2-메톡시에틸)티오)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(a43)의 합성

[0497] 1,4-디옥산(10 mL) 중 a41(600 mg, 1.65 mmol)의 교반 용액에 a42(303.67 mg, 3.3 mmol) 및 DIPEA(0.86 mL, 4.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20분 동안 탈기한 다음, 트리스(디벤질리덴-아세톤)디팔라듐(0)(150.87 mg, 0.16 mmol) 및 1,1'-페로센디일-비스(디페닐포스핀(182.67 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 물질을 용리제로서 10~20% EtOAc/헥산을 사용해 콤비-플래시로 정제하여 a43을 고형분으로서 수득하였다(510 mg, 1.3584 mmol, 82% 수율).

[0498] 5-((2-메톡시에틸)설포닐)-N-(4-(트리플루오로메틸)벤질)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 52)의 합성:

[0499] DCM(10 mL) 중 a43(400 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 m-CPBA(551.59 mg, 3.2 mmol)를 0℃에서 나누어 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 DCM(2x25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득한 미정제 생성물을 헥산 중 0~40% EtOAc로 용리시켜 콤비-플래시 크로마토그래피(100~200 실리카 겔)에 의해 정제하여 52를 고형분으로서 수득하였다(303.33 mg, 0.7428 mmol, 69% 수율). HPLC: Rt 9.378분, 99.77%; 컬럼: X Select CSH C18(150 x4.6)mm,3.5㎛; 이동상 A: 5 mM NH_4HCO_3; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%:0.01/20,12/90,16/90; 유속: 1 mL/분; 희석제: ACN:물 (20:80). **LCMS** : 406.20 (M-H), Rt 2.242분, 컬럼: X-Bridge BEH C18 (50*3) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 2.5 mM 중탄산암모늄; B: 아세토니트릴; 주입 부피: 2 ㎕, 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도 45℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98 % B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.49 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 4.56 (d, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

[0500] **실시예 54. N-(4-(디플루오로메틸)-2-메틸벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 53)의 합성:**

[0501] 

[0502] 4-(디플루오로메틸)-2-메틸벤조니트릴(a45)의 합성:

[0503] DCM(4 mL) 중 a44(400 mg, 2.76 mmol)의 교반 용액에 DAST(1.84 mg, 13.78 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $NaHCO_3$ 용액과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 물질을 이소헥산 중 8% EtOAc로 용리시켜 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 a45를 액체로서 수득하였다(410 mg, 1.96 mmol, 71% 수율).

[0504] (4-(디플루오로메틸)-2-메틸페닐)메탄아민(a46)의 합성:

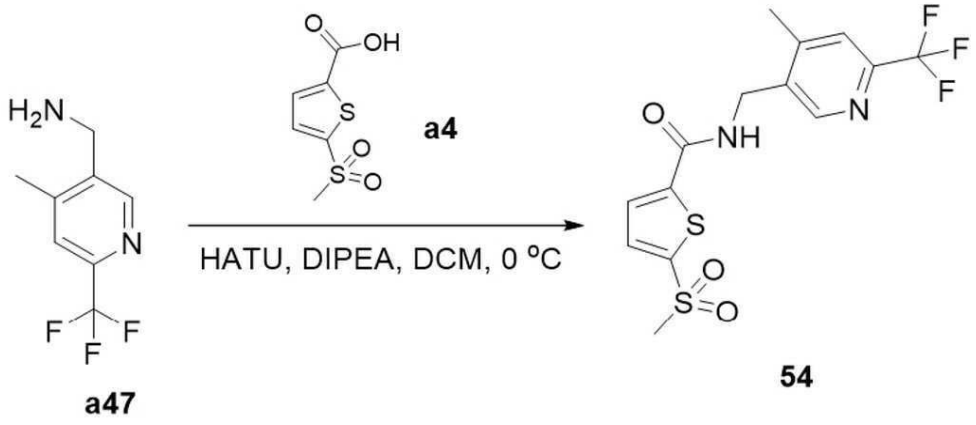
[0505] THF(5 mL) 중 a45(380 mg, 1.82 mmol)의 교반 용액에 LAH(2.73 mL, 5.46 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15% NaOH 용액(5 mL)으로 퀀칭시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 a46을 고형분으로서 수득하였다(310 mg, 0.52 mmol, 29%

수율).

[0506] N-(4-(디플루오로메틸)-2-메틸벤질)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 53)의 합성:

[0507] DCM(3 mL) 중 a46(300 mg, 0.510 mmol) 및 a4(83 mg, 0.41 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.27 mL, 1.52 mmol) 및 HATU(232 mg, 0.61 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 같은 온도에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 용리제로서 헥산 중 30% EtOAc를 사용해 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 53을 고형분으로서 수득하였다(75 mg, 0.20 mmol, 40% 수율). HPLC: Rt 6.672분, 97.783%; 방법 파일: HPLC-FORMIC ACID-XSELECT-10-90-100.1cm; 컬럼: X-Select CSH C18 (4.6*150) mm 3.5u; 이동상: A - 물 중 0.1% 포름산:아세토니트릴(95:05) B - 아세토니트릴; 유속: 1.0 mL/분; 구배 프로그램: 시간(분)/ B 농도: 0.01/10, 6.0/90, 10.0/100, 12.0/100, 14/10, 18.0/10. **LCMS**: 359.90 (M+H), Rt 1.716분, 컬럼: X-Select CSH (3.0*50) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 0.05% 포름산:ACN (95:5); B: ACN; 주입 부피: 2.0 µL; 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도: 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98 % B; 3.0분까지 유지; 3.2분에서 4.0분까지 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.33 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 3H), 7.13 - 6.83 (m, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0508] **실시예 55. N-((4-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)-5-(메틸설포닐)티오펜-2-카르복스아미드(화합물 54)의 합성:**



[0509]

[0510] DCM(3 mL) 중 a4(117.13 mg, 0.57 mmol) 및 a47(90 mg, 0.47 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.25 mL, 1.42 mmol) 및 HATU(269.92 mg, 0.71 mmol)를 0℃에서 첨가한 다음, 같은 온도에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀀칭시키고 아세트산 에틸(2 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL)과 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 수득한 미정제 생성물을 실리카겔 상에서 용리제로서 헥산 중 0~40% EtOAc를 사용해 콤비-플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 54를 고형분으로서 수득하였다(80 mg, 0.2067 mmol, 43% 수율). HPLC: Rt 6.959분, 97.8%; 컬럼: X SELECT CSH C18 (150 X 4.6mm, 3.5µ); 이동상 A: 물 중 0.1% FA:ACN(95:05); 이동상 B: 아세토니트릴; 구배 프로그램: T/B%: 0.01/5,1/5,8/100,12/100,14/5,18/5; 유속:1.2 ml/분. **LCMS** : 378.75 (M+H), Rt 1.668분; 컬럼: X-Select CSH (3.0*50) mm 2.5u; 이동상: A: 물 중 0.05% 포름산:ACN (95:5); B: ACN; 주입 부피: 2.0 µL; 유속: 1.2 mL/분; 컬럼 오븐 온도: 50℃ 구배 프로그램: 2.0분 동안 0% B에서 98 % B; 3.0분 까지 유지; 3.2에서 B 농도 0%. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.35 (br t, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.58 (br d, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0511] **실시예 55. KCNT1의 억제에 있어서 예시적인 화합물의 효능**

[0512] *KCNT1 - 패치 클램프 검정*

[0513] 테트라사이클린 유도성 세포주(HEK-TREX)를 사용하여 KCNT1(KNa1.1, Slack)의 억제를 평가하였다. SyncroPatch 384PE 자동화, 패치 클램프 시스템을 사용하여 전류를 기록하였다. PatchController384 V1.3.0 및 DataController384 V1.2.1(Nanion Technologies)로 펄스 생성 및 데이터 수집을 수행하였다. 접근 저항 및 겉

보기 막 정전용량은 빌트-인 프로토콜을 사용하여 추정하였다. 세포 집단으로부터 천공된 패치 모드(10 μM escin)로 전류를 기록하였다. 세포를 들어올리고, 분쇄하고, 800,000 세포/ml로 재현탁하였다. 실험 전에 세포 호텔에서 세포들이 복구되게 했다. 실온에서 전류를 기록하였다. 외부 용액은 다음을 함유하였다 (mM 단위): NaCl 105, NMDG 40, KCl 4, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 5 및 HEPES 10(pH = 7.4, 삼투농도 ~300 mOsm). 세포외 용액을 세척, 기준 및 화합물 전달 용액으로서 사용하였다. 내부 용액은 다음을 함유하였다 (mM 단위): NaCl 70, KF 70, KCl 10, EGTA 5, HEPES 5 및 Escin 0.01 (pH = 7.2, 삼투농도 ~295 mOsm). Escin은 물 중 5mM 스톡에서 제조되고, 분취되고, -20° C에서 보관된다. 화합물 플레이트를 세포외 용액에서 2x 농축하여 생성하였다. 기록 웰에 첨가했을 때 화합물을 1:2로 희석하였다. 세포외 용액 중의 DMSO의 양은 시험된 최고 농도에 대해 사용된 수준으로 일정하게 유지되었다. 0 mV까지 100ms 단계로 -80 mV의 유지 전위를 사용하였다. 평균 전류는 0 mV까지 단계 동안 측정하였다. 100 μM Bepridil을 사용해 KCNT1 전류를 완전히 억제하여 비-KCNT1 전류의 오프라인 차감을 허용하였다. 3회 스위프로부터의 평균 전류를 계산하고 각 화합물의 억제 %를 계산하였다. 화합물 농도의 함수로서의 억제 %는 IC_{50}, 구배, 최소 및 최대 파라미터를 유도하기 위해 Hill 방정식으로 적합화되었다. 시험된 최고 농도에서 KCNT1 억제가 50% 미만이거나 IC_{50}을 계산할 수 없는 경우라면, IC_{50} 대신에 억제 백분율을 기록하였다.

[0514] 이 검정의 결과가 아래 표 1에 요약되어 있다. 이 표에서, "A"는 1 μM 이하의 IC_{50}을 나타내고; "B"는 1 μM 내지 20 μM의 억제를 나타내고; 및 "C"는 20 μM 이상의 억제를 나타낸다.

표 1

[0515]

특허 화합물 번호	KCNT1-WT IC_{50} (μM)
1	B
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	B
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	C
24	A
25	C
26	A
27	C
28	A
29	A
30	C
31	A
32	A
33	A
34	B

35	B
36	A
37	A
38	B
39	B
40	C
41	C
42	A
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	B
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	B

[0516] 균등물 및 범위

[0517] 청구범위에서, "일", "한" 및 "하나"와 같은 단수형은 문맥으로부터 반대로 또는 달리 명백하게 표시되지 않는 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 간에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 문맥으로부터 반대로 또는 달리 명백하게 표시되지 않는 한, 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 경우, 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 구현예를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 구현예를 포함한다.

[0518] 또한, 본 발명은 열거된 청구범위 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 설명 용어가 다른 청구범위에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어, 마쿠쉬 그룹 포맷으로 제시되는 경우, 요소의 각각의 하위그룹이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있다. 대체적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양태가 특정 요소 및/또는 특징부를 포함하는 것으로 기술되는 경우, 본 발명의 소정의 구현예 또는 본 발명의 양태는 이러한 요소 및/또는 특징부를 구성하거나 필수적으로 구성되는 것으로 이해되어야 한다. 간략화를 위해, 이들 구현예는 본원에 있는 그대로(*in haec verba*) 구체적으로 기술되지는 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적인 것으로 의도되고 추가 요소 또는 단계들을 포함할 수 있게 한다는 것을 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 또한, 당 기술분야의 숙련자의 문맥 및 이해로부터 달리 표시되거나 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현되는 값은 본 발명의 상이한 구현예에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를, 문맥이 달리 명시하지 않는 한, 범위의 하한 단위의 10분의 1까지 가정할 수 있다.

[0519] 본 출원은 다양한 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 학술지 논문, 및 기타 간행물을 지칭하며, 이들 모두는 본원에 참조로서 통합된다. 통합된 참조들 중 어느 하나와 본 명세서 간에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 소정의 구현예는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 구현예는 당 기술분야의 숙련자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에 명시적으로 명시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 소정의 구현예는 선행기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 상관없이, 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[0520] 당 기술분야의 숙련자는 본원에 기술된 소정의 구현예와 많은 균등물을 통상적인 실험 정도를 이용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 본 구현예의 범주는 상기 설명에 한정되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 당 기술분야의 숙련자는, 다음의 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 사상 또는 범주를 벗어나지 않고서 본 설명에 대한 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을

이해할 것이다.