

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0159531

(43) 공개일자 2023년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 271/28 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 271/28 (2013.01)

A61K 31/216 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7035814

(22) 출원일자(국제) 2022년03월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년10월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/021059

(87) 국제공개번호 WO 2022/198116

국제공개일자 2022년09월22일

(30) 우선권주장

63/163,470 2021년03월19일 미국(US)

(71) 출원인

자이자젠, 인크.

미국 27312 노스캐롤라이나 피츠보로 힐스보로 스트리트 480 스위트 140

(72) 발명자

크린, 크리스토퍼 에스.

미국 27312 노스캐롤라이나 피츠보로 힐스보로 스트리트 480 스위트 140

브라운, 에드워드 지.

미국 27519 노스캐롤라이나 캐리 코너스톤 드라이브 92 스위트 198

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 KV7 통로 개방제의 전구약물

(57) 요약

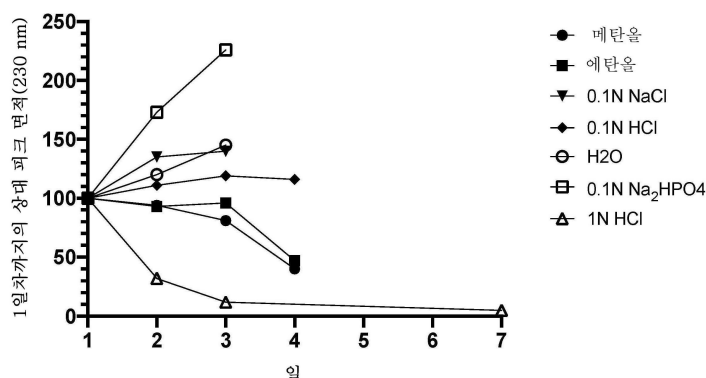
하기 기본 화학식 I의 약리학적 활성 1,2,4-트리아미노벤젠 유도체의 전구약물:

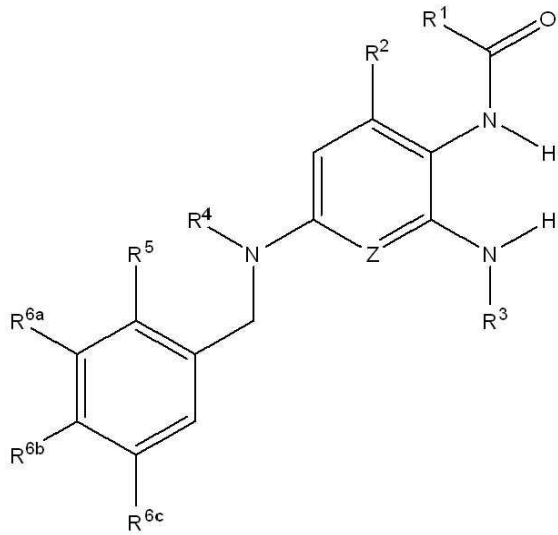
(뒷면에 계속)

대표도

3 내지 7일차 화합물 3 안정성, 용해도

용액 내 화합물 3의 안정성





화학식 I

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 식에서 기호 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^{6a} , R^{6b} , 그리고 R^{6c} 그리고 기호 Z가 정의된다. Kv7 이온 통로에서 약리학적 활성 제제의 전구약물로서 합성, 정제, 시험 및 사용하기 위한 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

C07D 213/74 (2013.01)

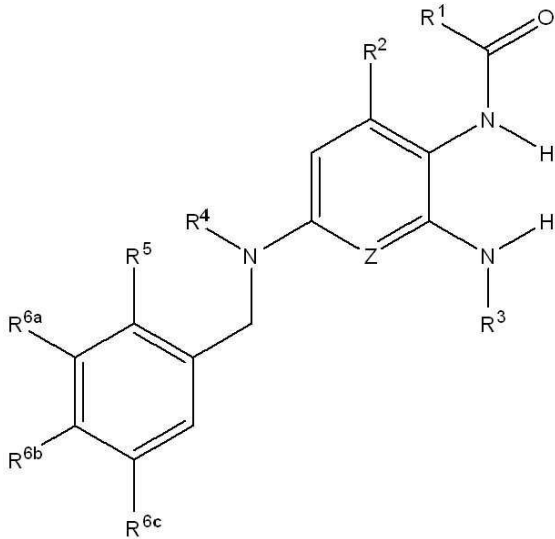
C07B 2200/07 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물로서:



화학식 I

상기 식에서

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

Z는 N 또는 CH이고,

R^3 은 “프로(Pro)” 이되, 여기에서 “프로”는 $C(O)R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되며,

R^{10} 은 구조식 $C(O)OL^1OC(O)R^{11}$ 의 가수분해성 전구약물 부분이고,

R^{11} 은 비치환된 또는 치환된 $C_1 - C_{10}$ 알킬, 아릴, $C_1 - C_{10}$ 아랄킬이며;

L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 알킬렌이며, 상기 L^1 에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

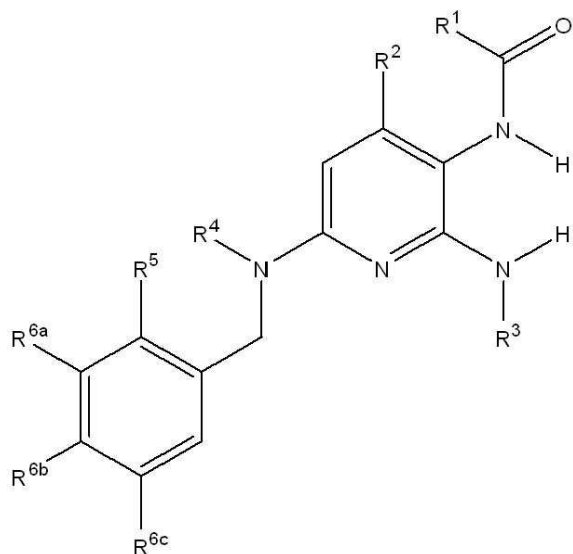
R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함 하며,

R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

화학식 II의 화합물로서:



화학식 II

상기 식에서

R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬이고,

R²는 H, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로젠, C₁₋₃ 할로알콕시이고,

R³은 “프로(Pro)” 이되, 여기에서 “프로”는 C(O)R¹⁰으로 구성된 군에서 선택되며,

R¹⁰은 구조식 C(O)OL¹OC(O)R¹¹의 가수분해성 전구약물 부분이고,

R¹¹은 비치환된 또는 치환된 C₁ - C₁₀ 알킬, 아릴, C₁ - C₁₀ 아랄킬이며;

L¹은 C₁ - C₁₀ 알킬렌이며, 상기 L¹에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L¹ 내의 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

R⁴ 및 R⁵ 각각은 독립적으로 H이거나,

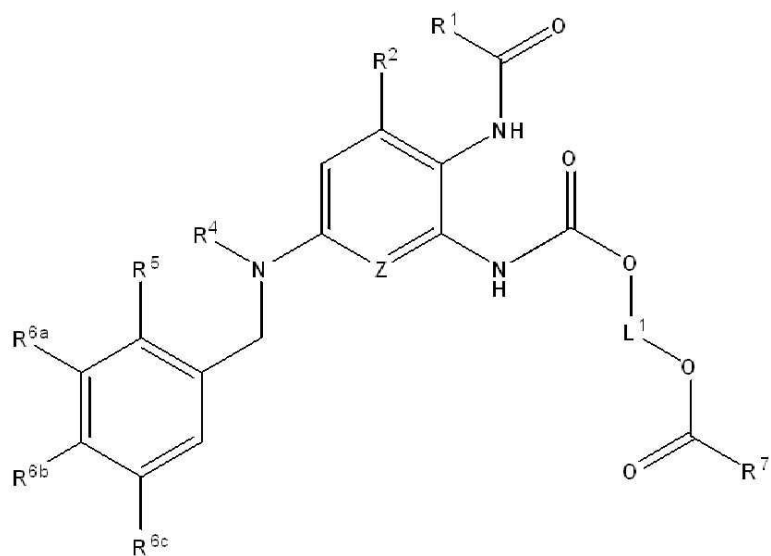
R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

하기 화학식 III의 화합물:



화학식 III

상기 식에서

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

Z는 N 또는 CH이고,

R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

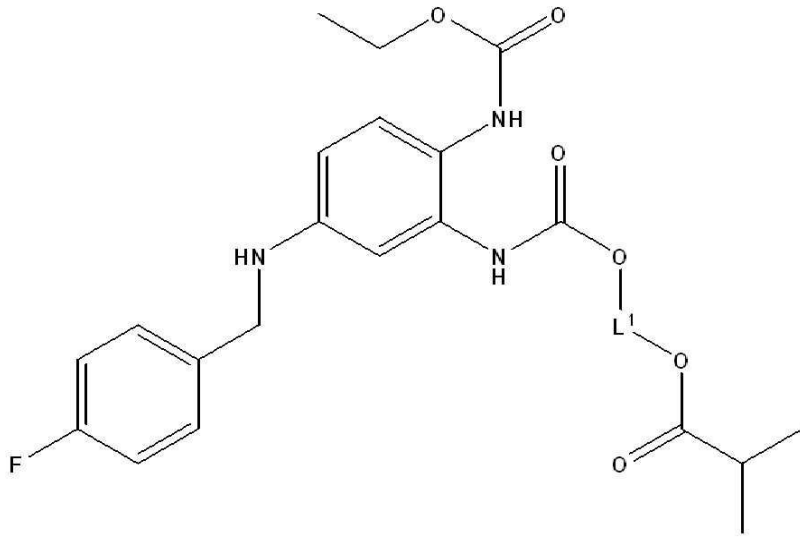
R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H이고,

R^7 은 C_{1-6} 알킬, 페닐, 또는 C_{1-2} 알킬-페닐인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III-A으로 표현되며,



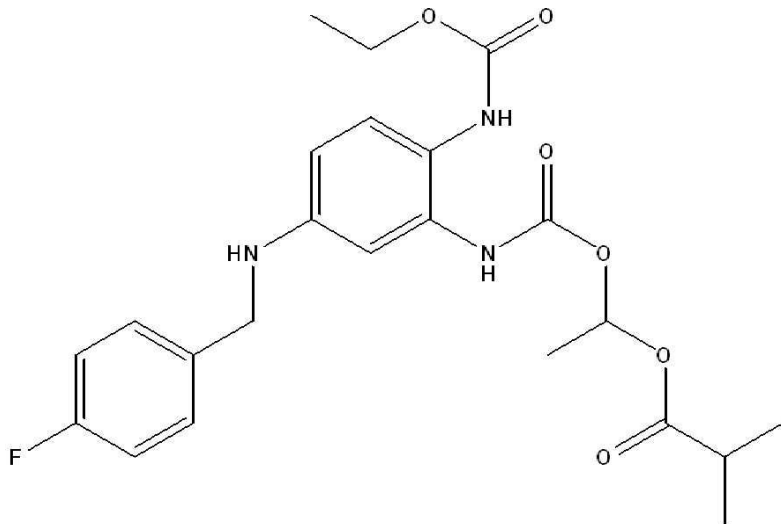
화학식 III-A

상기 식에서

L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 은 알킬렌이며, 상기 기재된 L^1 의 두 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자상에 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

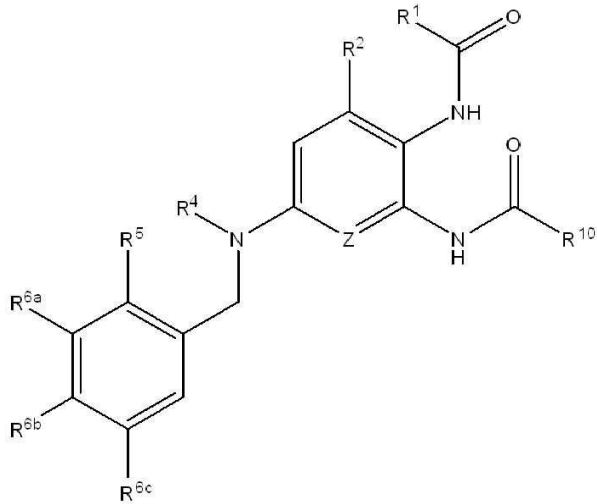
하기식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화합물 3

청구항 6

화학식 IV의 화합물로서:



화학식 IV

상기 식에서

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

Z는 N 또는 CH이고,

R^{10} 은 구조식 $C(O)OL^1OC(O)R^{11}$ 의 가수분해성 전구약물 부분이고,

R^{11} 은 비치환된 또는 치환된 $C_1 - C_{10}$ 알킬, 아릴, $C_1 - C_{10}$ 아랄킬이며;

L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 알킬렌이며, 상기 L^1 에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 8

항간질, 근육 이완, 해열, 말초신경 작용 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 이를 필요로 하는 환자에게 유발하는 방법으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아 증후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있는 조울증을 포함하는 조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II 또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분 부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을 포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제, 페노바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨 병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 감정 둔마; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 행동 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 긴장염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조 증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고 갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하는 방법으로서 제1항 내지 제6항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 10

발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상 과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중 추신경계(CNS) 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 편병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 크로이츠펔트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 첼모탈락증, 철침 착증, 규폐증, 연초폐증 및 청색증과 같은 진폐증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압으로 구성된 군에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하는 방법으로서 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 발작성 비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 발작성 운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근과동증, 신경근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

광범위 스펙트럼 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계로 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 민감 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 활성 분자의 방출은

증가된 흡수로 강화하기,

치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및

순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써
변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 무효화하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 항간질, 근육 이완, 해열, 말초신경 작용 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 이룰 필요로 하는 환자에게 유발하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도.

청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아증후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있는 조울증을 포함하는 조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II 또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을 포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제, 페도바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 금단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 감정 둔마; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 행동 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경 퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중추신경계(CNS) 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴 병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 크로이츠펔트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 식면증, 식분증, 철평탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증 및 청색증과 같은 진폐증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압으로 구성된 군에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 발작성 비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 발작성 운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근과동증, 신경근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 광범위 스펙트럼 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계에 전달하고

상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 민감 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 활성 분자의 방출은
증가된 흡수로 강화하기,
치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및
순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써
변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 무효화하는 것인 용도.

청구항 20

간질, 근육 이완, 해열, 말초신경 작용 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 이룰 필요로 하는 환자에게 유
발하는 데 사용하기 위한 것으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 21

암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색 후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아
증후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아
동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적
우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있는 조울증을 포함하는
조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II 또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분
부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을
포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제,
페노바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신활성 물질에 대한 중독을
포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨
병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 감정 둔마; 양극성
장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 행동 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장
애, 긴장염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조
증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고
갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자
및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하는 데 사용하기 위한 것으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느
한 항의 화합물.

청구항 22

발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 및 말초신경손상
과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중
추신경계(CNS) 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억
장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장
애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손
상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증근육무력증, 편두통, 긴장성 두통,
장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 크로이츠펠트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명,
발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 첵모탈락증, 철침
착증, 규폐증, 연초폐증 및 청색증과 같은 진폐증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압으
로 구성된 군에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것으로서, 제1
항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 23

원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴
장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성
근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상,

틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 발작성 비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 발작성 운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근과동증, 신경근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하기 위한 것으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 24

광범위 스펙트럼 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계에 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 민감 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 것으로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 활성 분자의 방출은

증가된 흡수로 강화하기,

치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및

순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써

변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 무효화하는 것인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2021년 03월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/163,470의 우선권을 주장하며, 상기 출원의 내용이 본원에 참조로 원용된다.

[0002] 본 발명은 약리학적 활성 약물을 위한 전구약물 분야에 관한 것이며, 특히 Kv7 칼륨 이온 통로에서 활성을 띠는 약물의 전구약물 분야에 관한 것이다. 본 발명의 전구약물은 에조가빈(ezogabine), 플루피르틴(flupirtine)과 같은 약리학적 활성 약물 또는 화합물 또는 Kv7 칼륨 이온 통로에서 활성을 띠는 기타 화합물과 예를 들면 아미노산에서 유래한 카보닐 포함 전구약물 측기(side group), 또는 예를 들면 그 자체로는 Kv7 칼륨 이온 통로에서 활성을 띠지 않는 가바펜틴 에나카르빌(gabapentin enacarbil)로 대표되는 전구약물 측기와 같은 다양한 아세틸 디에스터 유도체 또는 케탈 디에스터 유도체에서 발견되는 것과 같은 카보닐 포함 측기 사이에 하나 이상의 가수분해성 결합을 포함한다. 본 발명의 전구약물의 가수분해성 결합은 포유동물의 체내에서 개열(cleaved)되어 약리학적 활성 약물을 생성한다.

배경 기술

[0003] 전구약물:

[0004] 전구약물은 약물 분자의 생체내가역성 유도체로서 활성 모약물을 방출하기 위해 생체내에서 효소적 및/또는 화학적 변형을 반드시 거쳐야 하며 그럼으로써 의도하는 약리학적 효과를 발휘하게 된다.

[0005] 일반적으로 전구약물은 투여 후 약리학적 활성 형태로 활성화되는 생물학적 불활성 화합물이다. 종종 전구약물은 낮은 용해도 및 흡수, 광범위한 초회통과효과, 뇌 침투 결여 또는 빠른 배설과 같은 약동학적 장벽, 그리고 낮은 안정성, 원치 않는 분해 산물 또는 불순물과 같은 물리화학적 장벽, 그리고 독성, 내약성, 부작용 및 효능 저하와 같은 약력학적 장벽을 극복하도록 제형화된다. 전구약물의 활성화는 일반적으로 시토크롬 효소, 에스테라제 및 아미다제에 의한 것과 같은 효소적 과정이나 가수분해 및 산화와 같은 화학적 과정(분자간 또는 분자내)을 통해 이루어진다.

[0006] 전구약물의 개발은 현재 약리학적으로 효능이 있는 화합물의 물리화학적, 생물약제학적 또는 약동학적 특성을 개선하여 약물의 개발 가능성 및 유용성에 대한 장벽을 극복하기 위한 전략으로 잘 확립되어 있다.

[0007] Kv7 칼륨 이온 통로에서 활성을 띠는 화합물:

[0008] 전압개폐성 Kv7(또는 KCNQ) 통로는 막 흥분성을 제어하는 데서 중추적인 역할을 한다. 전압개폐성 칼륨 통로의

Kv7 아과(subfamily)는 각각 특징적인 조직 분포와 생리학적 역할을 보여주는 5개의 구성원(Kv7.1 내지 5)을 포함한다. 기능적 이질성을 고려할 때 Kv7 통로는 신경, 신경근, 심혈관 및 대사 질환을 위한 신약 개발에서 중요한 약리학적 표적이 된다. 일반적인 전압개폐성 이온 통로와 마찬가지로 Kv7 통로는 막 전위의 변화를 감지하여 폐쇄-개방 전환을 거치고 이에 따라 역제성 K(+) 전류를 조성하여 막 흥분성을 줄이게 된다. 유전적 돌연변이의 결과로 인한 Kv7 통로 활성의 감소는 뇌전증, 부정맥 및 청각 장애를 비롯한 막 과다흥분성으로 인한 다양한 인간 질병의 원인이 된다. 결과적으로 전압개폐성 이온 통로를 활성화하는 저분자 화합물을 발견하는 것은 이러한 장애에 대한 임상적 개입을 위한 중요한 전략이다. 리간드 결합은 입체형태의 변화를 유도하고 이는 역치하(subthreshold) 통로 개방으로 이어질 수 있기 때문에 이러한 '기능 획득' 분자의 분자 기반을 이해하는 것이 상당한 관심을 받고 있다. 양이온 통로의 저분자 활성제는 드물지만 Kv7 전압개폐성 통로를 활성화하는 몇 가지 새로운 화합물이 발견되었다.

- [0009] 에조가빈(ezogabine)(USAN 또는 레티가빈[INN])과 플루피르틴(flupirtine)은 Kv7 K^+ 통로에서 활성을 띠고 약물로 개발되었지만 더 이상 치료제로 시판되지 않는 화합물의 두 가지 예이다.
- [0010] 에조가빈은 성인의 부분 발작(뇌의 한 부분에만 관련된 발작) 및 국소 발작을 조절하기 위해 다른 약물과 함께 사용되며 말초 및 중추 신경계의 신경 과다흥분성을 감소시켜 효과를 발휘한다. 전반적으로, Valeant Pharmaceuticals North America의 등록상표인 POTIGA®라는 브랜드명으로 제공되는 에조가빈을 투여 받은 환자에서 가장 자주 보고된 이상반응($\geq 4\%$, 위약 발생률의 약 2배)은 현기증(23%), 졸음(22%), 피로(15%), 혼돈 상태(9%), 현기증(8%), 떨림(8%), 협응 이상(7%), 복시(7%), 주의력 장애(6%), 기억 장애(6%), 무력증(5%), 시력 흐림(5%), 보행 장애(4%), 실어증(4%), 구음 장애(4%), 균형 장애(4%)였다. 대부분의 경우 반응은 경증 또는 중등도 강도였다(Potiga 라벨, 2016년 5월 개정).
- [0011] 에조가빈은 이러한 표적의 위치와 관련된 다양한 세포, 조직, 동물 모델 및 임상 시험에서 효과를 나타냈다. 발작을 차단하는 것 외에도 에조가빈은 진통제로서, 신경보호제로서, 청각 장애 치료에서, 유기인산염 중독과 연관된 뇌전증지속증의 치료에서(Barker 2021, Neuroscience), 그리고 다발성 경화증 및 근위축성측색경화증(루게릭병)과 같은 탈수소성 질환의 치료에서의 용도에 부합하는 약리학적 특성을 입증하였다. 에조가빈은 뉴런의 과다흥분성을 수반하는 다양한 임상 질환의 치료에서 새로운 기전적(mechanistic) 방법에 대한 중요한 정보와 단서를 제공하고 있다.
- [0012] 플루피르틴은 아편유사제 및 비스테로이드성 항염증제의 특징적인 부작용 없이 다양한 급성 및 지속성 통증 상태를 가진 환자에게 중추작용 진통제로 사용되어 왔으며 대다수의 환자 집단이 양호한 내약성을 보이고 있다. 플루피르틴이 나타내는 약리학적 특성은 Kv7 통로, G 단백질 내향정류성 K 통로 및 γ -아미노부티르산 유형 A 수용체를 포함한 여러 세포 표적에 대한 작용을 포함하지만, 플루피르틴의 효과에 수반되는 아직 확인되지 않은 추가적인 작용 기전에 관련된 증거도 있다.
- [0013] 플루피르틴은 이러한 표적의 위치와 관련된 다양한 세포 및 조직에서 효과를 나타내고 있다. 진통제 외에도 플루피르틴은 항경련제, 신경보호제, 골격 및 평활근 이완제로서, 청각 및 시각 장애 치료, 그리고 기억 및 인지 장애 치료에서의 용도에 부합하는 약리학적 특성을 입증하였다. 플루피르틴은 세포의 과다흥분성을 수반하는 다양한 임상 질환의 치료에서 새로운 기전적 방법에 관한 중요한 정보와 단서를 제공하고 있다. 그러나 플루피르틴에는 메스꺼움, 구토, 현기증, 가려움증, 발진 형성, 복통, 팽만감, 떨림, 구강 건조, 특발성 간독성 및 피로 등 일부 원치 않는 부작용이 있다.
- [0014] 보다 구체적으로 Kv7.2 통로 아형(subtype)과 상호 작용하는 약리학적 활성 화합물도 연구되었으며(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2932606/>), 미래에 약물로 개발될 수 있는 화합물로서 유용할 수 있지만, 현재까지 승인된 치료법으로 인간에게 투여된 약물은 에조가빈과 플루피르틴 두 가지 약물뿐이다.
- [0015] Kv7 통로는 뇌전증, 신경병증성 통증 및 편두통과 같은 신경 과흥분성으로 인한 질병의 새로운 치료 방법을 위한 흥미로운 표적을 제시하고 있다. 레티가빈에 의한 Kv7 활성화의 분자 기전은 Kv7 통로의 구멍(pore) 영역과의 결합에 의한 개방 구조(open conformation)의 안정화인 것으로 밝혀졌다(J Physiol, Maljevic. 2008).
- [0016] 연구 문헌은 레티가빈과 같은 Kv7 통로 개방제 또는 Kv72-5 아형의 개방 상태를 개선하는 약리학적 작용이 신경학적 징후 및 통증과 관련된 질병군에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 개선 또는 예방하는 것으로 또는 그에 대한 잠재적인 효과가 있는 것으로 입증하였다. 한 예에서 통로 개방은 안정 막 역치를 설정하는 기저 M-전류에 영향을 받는 것으로 입증되었다. Kv7.2(S559A) 녹인(knock-in) 생쥐의 발작 뉴런에서의 막 역치를 높

인 결과 정상적인 기저 M-전류가 확인되었다. 녹인 생쥐는 무스카린 작용제인 옥소트레모린-M을 투여 받았을 때 M-전류 억제에 감소한 것으로 나타났다. Kv7.2(S559A) 생쥐는 화학경련제 유도 발작에 저항성을 보였으며 사망은 발생하지 않았다. Kv7.2 차단제인 XE991을 투여하면 녹인 생쥐의 발작이 일시적으로 악화되었으며 이는 야생형 생쥐와 대등한 것이었다. 뇌전증지속증을 경험한 후 Kv7.2(S559A) 녹인 생쥐는 발작으로 인한 세포 사멸이나 자발적인 재발 발작을 나타내지 않았다. (L Greene, *Epilepsia* 2018) 이 예는 통로 개방이 어떻게 발작과 신경 보호를 차단하는지 보여준다. Kv7.2 통로 개방제인 ICA-105665를 100(4명 중 1명), 400(4명 중 2명), 500 mg(6명 중 4명)의 단일 용량을 투여한 결과 환자의 SPR이 감소되었다. 이는 감광성 개념증명 모델을 통한 Kv7 칼륨 통로 활성화 효과에 대한 첫 번째 평가이다. 이 환자 집단에서 SPR의 감소는 ICA-105665에 의한 중추신경계(CNS) 침투의 증거를 제공하며, 신경 Kv7 칼륨 통로의 관여에 항발작 효과가 있다는 예비적 증거를 제시한다. (*Epilepsia*, Trenite, 2013).

[0017] 통증, 보다 구체적으로는 신경병증성 통증 및 만성 두통 모델에서, 과클리탁셀 유도 말초신경병증 및 관련 신경병증성 통증은 증세가 심각하고 치료적 개입에도 저항하였다. 설치류 모델의 결과는 레티가빈/에조가빈이 과클리탁셀 유도 말초 신경병증의 발생을 약화시키는 데 사용될 수 있음을 입증하였다. (J Pain, Li. 2019).

[0018] 플루피르틴 및 레티가빈을 비롯한 여러 약물은 주로 전압 개폐에서의 과분극 이동을 통해 신경 Kv7/M-통로 활성을 높인다. 결과적으로 이들 약물은 신경 흥분성을 감소시키고 통각 자극과 전달을 억제할 수 있다. 플루피르틴은 시장에서 철수되기 전까지 중추신경계 진통제로 작용하는 유럽에서 가장 잘 팔리는 비-아편유사제 진통제 중 하나였다. 레티가빈은 플루피르틴의 유사체이며 부분 발병 발작의 보조 요법으로 승인되었으며 동물에 사용되는 광범위한 항경련제이자, 만성 염증성 및 신경병성 통증, 중추신경계 통증, 당뇨병성 신경병증 관련 통증에서 대장포진후 신경통 그리고 말초 신경 손상에 이르는 동물 모델에서 효과적인 진통제이다(Brown Br J Pharmacology, 2009).

[0019] Czuczwar는 레티가빈/에조가빈이 신경병성 통증 및 약물 중독 및 정동 장애와 같은 정동 장애가 있는 환자에게 적용될 수 있음을 시사하는 전임상 데이터를 추가로 요약하였다. 초기 임상 데이터는 레티가빈이 알츠하이머병이나 뇌졸중에도 효과적일 수 있음을 시사한다. (Czuczwar, *Pharmacological Reports* 2010).

[0020] Kv7 통로 개방이 불안, 신경퇴행성 질병이나 질병 또는 부상으로 인한 CNS 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증과 같은 많은 신경학적 치료의 표적에서 효과적이라는 점을 시사하는 많은 논문들이 있다. 레티가빈/에조가빈 및 플루피르틴은 인간에서 내약성이 양호한 만큼 dtsz 돌연변이 생쥐에서의 현저한 항-근긴장 효능에 대한 본원의 발견은 신경 Kv7 통로 활성제가 근긴장이상 관련 운동이상증 및 아마도 다른 유형의 근긴장이상 치료를 위한 흥미로운 후보임을 시사한다. Kv7 통로 개방제의 확립된 진통 효과는 종종 고통스러운 근육 경련을 동반하는 이러한 장애의 개선에 기여할 수 있을 것이다(Richter, Br J Pharmacology 2006).

[0021] 최근의 한 논문에 따르면 레티가빈은 최대 이하의 OGD 자극 후 탈분극 개시 확산을 지연시킬 수 있다. (Aiba, *Brain* 2021). 흥미롭게도 Kv7.2 활성제는 실험적 허혈 및 뇌 외상 연구에서 신경을 보호할 수 있으며, 상기 활성제의 탈분극 확산 방지 특성은 이러한 신경보호 효과에 기여할 수 있다. 최근 연구에 대한 추가 검토는 내재적 및 시냅스 가소성에서 Kv7 통로의 새로운 역할과 인지 및 행동에 대한 기여를 뒷받침한다. KV7 계열의 전압 개폐성 칼륨 통로(KV7.2-5)는 신경 흥분성을 조절하는 데 중요한 역할을 하므로 과흥분성과 관련된 CNS 장애 및 인지 장애, 기억 장애와 같은 과흥분성과 관련된 질병의 치료를 위한 매력적인 표적이다. (예를 들면, Boehm, Pain 2019; Maghera, *Epilepsia* 2020; De Jong, *Physiological Reports* 2018; Jakubowski, *Epilepsy Behav* 2013; Zizhen Wu, *J Pharmacol Exp Ther* 2020; J E Larsson, *In Physiology* 2020; Yadav, *Saudi J Anaesth* 2017; Garakani, *Front Psychiatry* 2020; Maljevic, *J Physiol* 2008; R. Brant, *Gastroenterology* 2017; Hui Sun, *JCI Insight* 2019; R Brant, *Gastroenterology* 2017; Ravi Misra, *Gastroenterology* 2017; Parreno, *Front Physiol* 2020; Blom, *PLoS One*.2014) (Feng *Neuroscience* 2019) (E Redford, *Physiol Biochem* 2021) (J Gunthrope, *Epilepsia* 2012; *Epilepsia*, Villalba. 2018) (*Frontal Physiol*, Baculis. 2020; *Frontal Physiol*, Vigil. 2020 참조).

[0022] Kv7 통로가 신생아 뇌의 발달과 억제에 중요하다는 점을 고려할 때(Peters 등, 2005; Soh 등, 2014), 이러한 유전 모델의 기억 손상은 비정상적인 해마 형태 및/또는 과다흥분성에 따른 것일 수 있다(Peters 등, 2005; Milh 등, 2020). Kv7 통로는 또한 여러 행동을 규제한다. 전체적 또는 조건적 동형접합성 KCNQ2 녹아웃 생쥐의 행동 표현형 분석은 각각 초기 출생 후 치사율 또는 조기 사망으로 인해 불가능했다(Watanabe 등, 2000; Soh 등, 2014). 그러나 이형접합성 KCNQ2 녹아웃 생쥐는 생존 가능하며 증가된 운동 활성 및 탐색 행동을 나타내는데

(Kim 등, 2020), 이는 Kv7 전류의 형질전환 억제(Peters 등, 2005)와 암페타민 및 XE991(Sotty 등, 2009)에 의해 유도된 행동 과잉과 일맥상통하는 것이다. 이들 생쥐는 또한 감소된 사회성 및 증가된 반복적 및 강박적 행동을 나타내는데(Kim 등, 2020), 이는 우성 KCNQ2 돌연변이가 있는 일부 EE 환자에서 볼 수 있는 자폐증을 연상시킨다(Weckhuysen 등, 2012, 2013; Milh 등, 2013).

- [0023] 최근 동물 연구에 따르면 M 전류(Kv7 개방)를 높이는 것이 TBI, 정신자극제 중독, 운동 장애(Lee, J Neurophysiol 2017), 동작 장애, 신경퇴행성 질환, 파킨슨병, 파킨슨형 운동 장애와 같이 현재 치료법이 없는 장애를 포함해서 복수의 뇌질환에서의 치료 표적이 될 수 있다는 점을 시사한다 (Jama Neurol, Wainger. 2021; Neurosci Bull, chen. 2017; Neural Plast, Ramirez. 2015) 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, (Frontal Physiol, Vigil. 2020).
- [0024] 척수 손상은 KCNQ/Kv7 통로를 열어 뉴런의 활동을 감소시켜 척수 손상 후 척수 뉴런과 축삭이 퇴화되지 않도록 하고 운동 및 감각 기능의 회복을 촉진함으로써 치료할 수 있다. We 등의 한 연구는 손상의 급성 단계에서 이들 통로를 열기 위해 레티가빈을 반복적으로 적용하면 척수 손상 후 신경행동 회복이 촉진된다는 것을 입증하였다(Wu, J Pharmacol 2020).
- [0025] 생리학에서의 중요한 역할로 인해 기능 장애가 있는 Kv7 통로는 종종 심장 부정맥, 청력 손상, 뇌전증, 통증 및 고혈압을 포함하여 비정상적인 칼륨 이온 전도도를 특징으로 하는 장애와 연관된다(Front Physiol, Larsson.2020; J Physiol, Maljevic. 2008).
- [0026] Lee 등의 연구는 생쥐 Kv7 통로가 대뇌 및 관상 동맥의 기능적 특성을 조절하는 데서 서로 다른 기여를 할 수 있다는 증거를 제시하고 있다. 이러한 이질성은 심혈관 기능 장애에 대한 새로운 치료법 개발에 대한 중요한 함의를 갖는다. (Lee, Microcirculation, 2015).
- [0027] 마지막으로 Kv7 통로는 뇌전증, 신경병증성 통증 및 편두통과 같은 신경 과다흥분성으로 인한 질병의 새로운 치료 방법에서의 흥미로운 표적을 제시한다. 레티가빈에 의한 Kv7 활성화의 분자 기전은 구멍(pore) 영역과의 결합에 의한 개방 구조(open conformation)의 안정화인 것으로 밝혀졌는데 이는 편두통 및 긴장성 두통의 치료에 중요할 수 있을 것이다. (J Physiol, Maljevic. 2008).
- [0028] 추가 실험은 M 전류 억제에는 세포기질 Ca^{2+} 농도 그리고 막 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트(PIP2) 고갈의 동시 상승이 필요하다는 점을 입증하였다. 감각 뉴런에서 M 전류의 PLC 및 Ca^{2+} /PIP2 매개 억제는 염증 매개체에 의해 생성되는 통증의 기본 기전 중 하나에 해당할 수 있으며, 따라서 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병과 같은 염증성 질환, 그리고 크로이츠펔트-야콥병에서의 주요 임상 문제를 해결하는 새로운 가능성을 열 수 있다(J Neurosci, Linley. 2008).
- [0029] Q058과 같은 추가 Kv7 통로 개방제는 Kv7.2/7.3/M-통로를 특이적으로 활성화할 수 있다. Q058의 경구 또는 복강내 투여는 설치류 동물 모델에서 염증성 통증을 역전시킬 수 있으며(Acta Pharmacol Sin, Teng. 2016) 말초혈관 고혈압에 효과적일 수 있다.
- [0030] 공개된 데이터는 청력과 관련된 세포에서 KCNQ4 매개 전도도(Kv7.4)를 안정화함으로써 화학적 통로 개방제가 DFNA2 생쥐 모델에서 청력 상실의 퇴행 및 진행을 방지할 수 있으며 진행성 청력 상실 또는 이명에 유용할 수 있음을 시사한다(J Physiol, Maljevic. 2008).
- [0031] 행동 연구는 SF0034는 설치류에서 레티가빈보다 더 강력하고 독성이 적은 항경련제라는 점을 입증하였다. 또한 SF0034는 생쥐의 이명 발병을 예방하였다. 우리는 SF0034가 이온 통로 특성을 조사하기 위한 강력한 도구일 뿐만 아니라 가장 중요하게는 뇌전증 치료 및 이명 예방을 위한 임상 후보 약물이라고 제안한다(Br J Pharmacol, Leithner. 2014; J Neurosci, Kalappa. 2015).
- [0032] Kv7 통로의 기능적 역할은 세포 유형에 따라 달라질 수 있다. 여러 연구가 Kv7 통로의 손상이 낭포성 섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 기침, 폐암 및 폐고혈압과 같은 다양한 호흡기 질환의 병태생리학에 기여하는 폐 생리학에 큰 영향을 미치는 것을 입증하였다. Kv7 통로는 현재 많은 조직에서 관련된 생리학적 역할을 수행하는 것으로 인정되고 있으며, 이로 인해 폐에 영향을 미치는 질병을 비롯한 많은 질병에서 치료 용도로 사용할 수 있는 잠재력이 있는 Kv7 통로 조절제에 대한 연구가 장려되고 있다. Kv7 통로의 조절은 다양한 폐 질환에 유익한 효과를 제공하기 위해 제안되고 있다. 따라서 Kv7 통로 개방제/강화제 또는 이러한 통로를 통해 부분적으로 작용하는 약물은 기관지 확장제, 거담제, 진해제, 화학요법제 및 폐 혈관 확장제(Front Physiol, Mondejar-Parreno.2020), 비만 및 질병 관련 고혈압(Front Cardiovasc Med, Fosmo. 2017)을 위한 약으로 제안되고 있다.

[0033] 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애에 대한 추가 연구는 Kv7 통로를 상승 조절할 가능성이 있는 화합물을 투여하는 것이 이러한 신경 질환에 효과적일 수 있음을 시사하고 있다. 데이터는 이형중합 KV7.3/5 통로의 기능 장애가 일부 형태의 자폐증 스펙트럼 장애, 뇌전증 및 기타 정신 장애의 발병에 연루되어 있음을 시사하는 만큼, KCNQ3 및 KCNQ5가 이러한 장애에 대한 후보 유전자로 제안되고 있다(Gilling, Front Genet. 2013; Guglielmi, Front Cell Neurosci. 2015).

[0034] 이러한 교시와 관련하여 몇 가지 배경 정보에 대한 문헌이 본원에 참조로 인용된다.

[0035] Kv7.2 통로 아형과 상호작용할 수 있는 이들 화합물을, 특히 약리학적으로 강력한 화합물의 물리화학적, 생물약제학적 또는 약동학적 특성 중 하나 이상에서 개선된 성질을 갖는 전구약물로서, 더 효과적으로 이송할 필요가 있다.

발명의 내용

[0036] 본 발명은 특히 칼륨 통로를 통과하는 칼륨 이온 플럭스의 조절을 통해 질병의 치료에 사용할 수 있는 화합물을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 중추 또는 말초 신경계 장애(예를 들어, 편두통, 운동실조증, 파킨슨병, 양극성 장애, 삼차신경통, 경직, 기분 장애, 뇌종양, 정신병적 장애, 근위증, 발작, 간질, 청력 및 시력 상실, 월경통, 외음부통, 성교통, 자궁내막증과 관련된 통증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 경직, 경련, 자폐증, 알츠하이머병, 연령 관련 기억 상실, 학습 결함, 불안 및 운동 뉴런 질환, 유기인산염 노출, 중추 및 말초 신경병성 통증 상태) 및 신경보호제(예: 뇌졸중, 척추 및 뇌 손상, 망막 병성 등을 예방하기 위해)로 사용된다. 본 발명의 화합물은 경련 상태, 예를 들어 대발작, 소발작, 정신운동 뇌전증 또는 국소 발작 후의 상태를 치료하기 위한 전구약물로 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 전구약물 화합물은 또한 활성 화합물로 대사되거나 변화될 때 하지불안증후군, 대상포진후 신경통과 같은 질병 상태를 치료하는 데 유용하다.

[0037] 더욱이 본 발명의 화합물은 통증, 예를 들어 신경병증성 통증, 당뇨병성 통증, 염증성 통증, 암성 통증, 편두통 통증, 외음부 통증, 복통 및 근골격계 통증의 치료에서 전구약물로서 유용하다. 상기 화합물은 또한 생체내에서 대사되어 그 자체가 통증의 원인일 수 있는 상태, 예를 들어 관절염 상태(예: 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염 및 통풍성 관절염) 및 비관절성 염증 상태(예: 탈출, 파열 및 탈출 디스크 증후군, 점액낭염, 건염, 건초염, 섬유근통 증후군 및 인대 염좌 및 국소 근골격계 긴장과 관련된 기타 상태) 및 신경 탈수초성 질환과 관련된 통증을 비롯한 염증성 상태를 치료하는 데 유용한 활성 화합물을 생성하는 전구약물이다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 활성 약물의 보다 제어된 방출로 인해 현기증 및 졸음과 같은 하부 중추신경계 부작용을 나타낼 수 있다. 더욱이 본 발명의 화합물은 생체내에서 비정상적으로 증가된 골격근 긴장도와 관련된 질환 및 통증을 치료하는 데 유용한 화합물로 대사되는 전구약물이다.

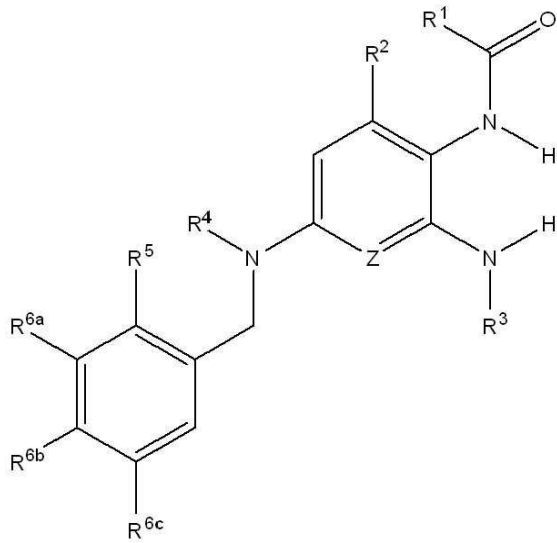
[0038] 본 발명의 화합물은 또한 불안(예: 불안 장애) 및 우울증을 치료하는 데 사용되는 화합물의 전구약물이다. 이러한 장애에는 분리 불안 장애, 선택적 합목증, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 공황 장애, 광장 공포증, 범불안 장애, 약물/약물 유발 불안 장애, 다른 의학적 상태로 인한 불안 장애가 포함된다.

[0039] 불안은 또한 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 조현병, 기분 장애 및 주요 우울 장애와 같은 다른 정신 장애 그리고 파킨슨병, 다발성 경화증 및 기타 신체적 무능 장애를 포함하되 이에 국한되지 않는 기질적 임상 증상과 관련된 증상으로서 발생한다.

[0040] 상기한 발견에 비추어 본 발명은 전압 의존성 칼륨 통로, 특히 M-전류와 관련된 통로에서 이온 플럭스를 증가시키기 위한 화합물의 전구약물뿐만 아니라 이러한 화합물의 전구약물을 포함하는 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에서 사용된 용어 'M-전류', 'M-전류와 관련된 통로' 등은 천천히 활성화되고, 비-비활성화되며, 천천히 비활성화되는 전압개폐성 K^+ 통로를 뜻한다. M-전류는 다양한 신경 세포에서 활동 전위 생성을 위한 역치에 가까운 전압에서 활성화되므로 신경 흥분성의 중요한 조절자이다.

[0041] 전압 의존성 칼륨 통로 계열(family)의 구성원은 중추 또는 말초 신경계 질환에 직접적으로 관여하는 것으로 입증되었다. 이제 본원에 제공된 화합물의 전구약물이 대사되어 KCNQ2 및 KCNQ3, KCNQ4 및 KCNQ5뿐만 아니라 이형다량체 통로, 예를 들어 KCNQ2/3, KCNQ3/5 또는 M-전류를 위한 칼륨 통로 조절제, 특히 개방제로서 작용하는 화합물을 방출한다는 점을 입증한다.

[0042] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물로서:



[0043]

[0044] 화학식 I

[0045] 상기 식에서

[0046] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0047] R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

[0048] Z는 N 또는 CH이고,

[0049] R^3 은 “프로(Pro)” 이되, 여기에서 “프로”는 $C(O)R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되며,

[0050] R^{10} 은 구조식 $C(O)OL^1OC(O)R^{11}$ 의 가수분해성 전구약물 부분이고,

[0051] R^{11} 은 비치환된 또는 치환된 $C_1 - C_{10}$ 알킬, 아릴, $C_1 - C_{10}$ 아랄킬이며;

[0052] L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 알킬렌이며, 상기 L^1 에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L^1 내 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

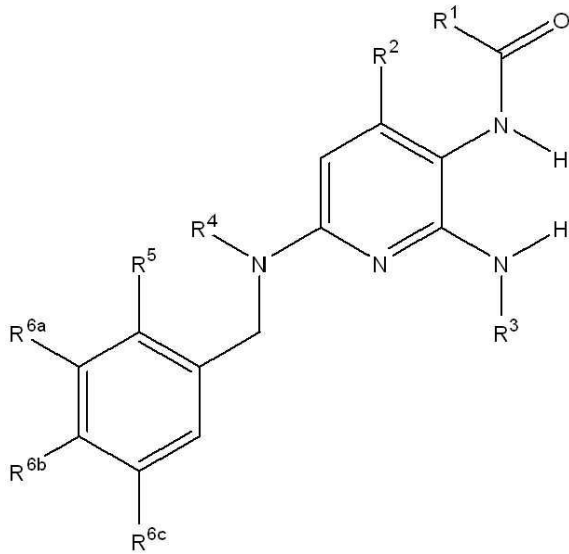
[0053] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

[0054] R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함 하며,

[0055] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

[0056] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0057] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 II의 화합물로서:



[0058]

[0059] 화학식 II

[0060] 상기 식에서

[0061] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬이고,

[0062] R²는 H, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로젠, C₁₋₃ 할로알콕시이고,

[0063] R³은 “프로(Pro)” 이되, 여기에서 “프로”는 C(O)R¹⁰으로 구성된 군에서 선택되며,

[0064] R¹⁰은 구조식 C(O)OL¹OC(O)R¹¹의 가수분해성 전구약물 부분이고,

[0065] R¹¹은 비치환된 또는 치환된 C₁ - C₁₀ 알킬, 아릴, C₁ - C₁₀ 아랄킬이며;

[0066] L¹은 C₁ - C₁₀ 알킬렌이며, 상기 L¹에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L¹ 내의 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

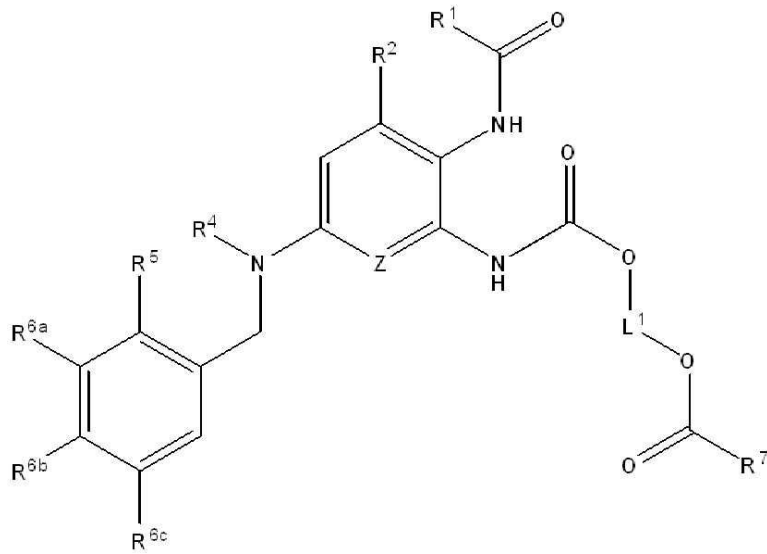
[0067] R⁴ 및 R⁵ 각각은 독립적으로 H이거나,

[0068] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함 하며,

[0069] R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

[0070] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0071] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 III의 화합물로서:



[0072]

[0073] 화학식 III

[0074] 상기 식에서

[0075] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0076] R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

[0077] Z는 N 또는 CH이고,

[0078] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

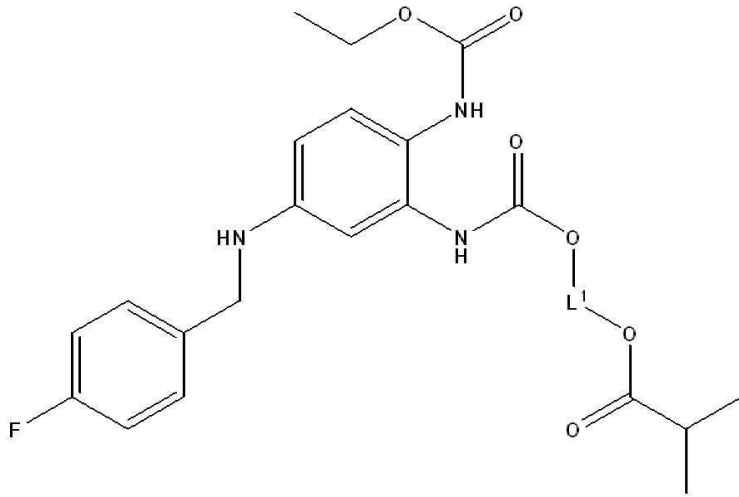
[0079] R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0080] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H이며,

[0081] R^7 은 C_{1-6} 알킬, 페닐, 또는 C_{1-2} 알킬-페닐인

[0082] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0083] 본 발명의 일 실시양태는 청구항 제3항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 상기 화합물은 하기 화학식 III-A로 표시된다:



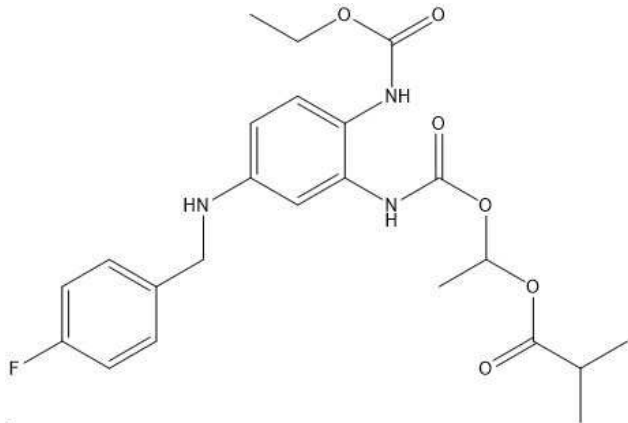
[0084]

[0085] 화학식 III-A

[0086] 상기 식에서

[0087] L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 알킬렌이며, 상기 기재된 L^1 상의 두 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 상에 있다.

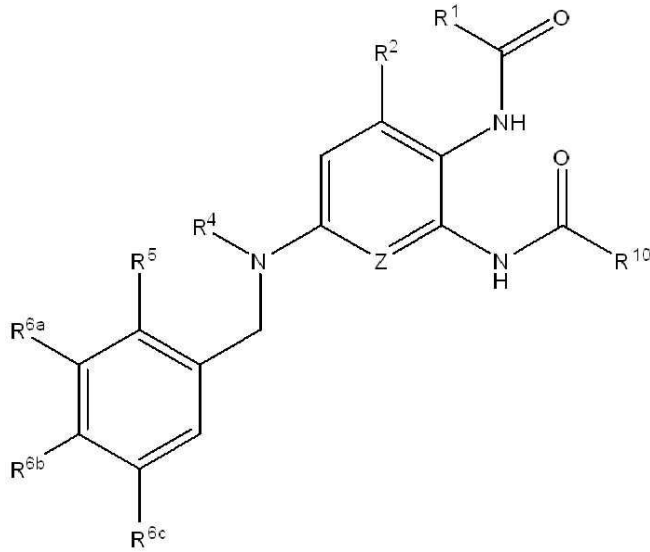
[0088] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0089]

[0090] 화합물 3

[0091] 본 발명의 일 실시양태는 화학식 IV의 화합물을 포함한다.



[0092]

[0093] 화학식 IV

[0094] 상기 식에서

[0095] R¹은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬이고,

[0096] R²는 H, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로젠, C₁₋₃ 할로알콕시이고,

[0097] Z는 N 또는 CH이고,

[0098] R¹⁰은 구조식 C(O)OL¹OC(O)R¹¹의 가수분해성 전구약물 부분이고,

[0099] R¹¹은 비치환된 또는 치환된 C₁ - C₁₀ 알킬, 아릴, C₁ - C₁₀ 아랄킬이며;

[0100] L¹은 C₁ - C₁₀ 알킬렌이며, 상기 L¹에 부착된 것으로 기재된 두 개의 산소 원자는 L¹ 내의 동일한 탄소 원자 상에 있으며,

[0101] R⁴ 및 R⁵ 각각은 독립적으로 H이거나,

[0102] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0103] R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a}, R^{6b}, 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

[0104] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0105] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0106] 본 발명의 일 실시형태는 이를 필요로 하는 환자에게 항뇌전증, 근육 이완, 해열, 말초신경 작용 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 유도하는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 그 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0107] 본 발명의 일 실시형태는 암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아증후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있

는 조울증을 포함하는 조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II 또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을 포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제, 페노바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동 이상증을 포함하는 파킨슨병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 냉담; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 품행 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 긴장염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하는 방법으로서 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0108] 본 발명의 일 실시형태는 발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중추신경계 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 크로이츠펠트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증과 같은 진폐증 및 청색증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압 중에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하는 방법으로서 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0109] 본 발명의 일 실시형태는 원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 돌발비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 돌발운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근파동증, 신경 근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하는 방법으로서 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

[0110] 본 발명의 일 실시형태는 광범위 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계로 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 민감 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 일 양상에서 상기 활성 분자의 방출은

[0111] 임상적 투여 경로를 통한 증가된 흡수로 강화하기,

[0112] 치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및

[0113] 순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써

[0114] 변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 제거한다.

[0115] 본 발명의 일 실시형태는 원료 의약품 및 완제 의약품 제조 시 화학적 안정성을 강화하고 불순물 및 분해물을 감소시켜 약물의 용도 및 내약성을 향상시키는 방법을 포함한다.

[0116] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 필요한 환자에게 항뇌전증, 근육 이완, 해열, 말초신경 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 유발하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0117] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아중후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있는 조울증을 포함하는 조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II

또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을 포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제, 페노바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신 활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 냉담; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 품행 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0118] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중추신경계 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증 근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 케양성 대장염, 크론병, 크로이츠펠트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 철탈탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증과 같은 진폐증 및 청색증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압 중에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0119] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 돌발비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 돌발운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근파동증, 신경근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0120] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 광범위 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계에 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 감수성 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다. 일 양상에서 상기 활성 분자의 방출은

[0121] 증가된 흡수로 강화하기,

[0122] 치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및

[0123] 순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써

[0124] 변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 제거한다.

[0125] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 필요한 환자에게 항뇌전증, 근육 이완, 해열, 말초신경 진통 또는 항경련 효과 중 하나 이상을 유발하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0126] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 암환자의 우울증, 파킨슨병 환자의 우울증, 심근경색후 우울증, 인간면역결핍바이러스(HIV) 환자의 우울증, 아중후군적 증상 우울증, 불임여성의 우울증, 소아우울증, 주요 우울증, 단발성 삽화 우울증, 재발성 우울증, 아동 학대로 인한 우울증, 산후 우울증, DSM-IV 주요 우울증, 치료 불응성 주요 우울증, 중증 우울증, 정신병적 우울증, 뇌졸중 후 우울증, 신경병성 통증, 혼합 삽화가 있는 조울증 및 우울 삽화가 있는 조울증을 포함하는 조울증, 계절성 우울증, 양극성 우울증 BP I, 양극성 우울증 BP II 또는 기분부전을 동반한 주요 우울증; 기분부전증; 광장 공포증, 사회 공포증 또는 단순 공포증을 포함한 공포증; 신경성 식욕부진 또는 신경성 폭식증을 포함한 섭식 장애; 알코올, 코카인, 암페타민 및 기타 정신자극제, 모르핀, 헤로인 및 기타 아편유사제 작용제, 페노바르비탈 및 기타 바르비투르산염, 니코틴, 디아제팜, 벤조디아제핀 및 기타 정신 활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 냉담; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 품행 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

아제핀 및 기타 정신 활성 물질에 대한 중독을 포함한 화학적 의존성; 파킨슨병의 치매, 신경이완제 유발 파킨슨증 또는 지발성 운동이상증을 포함하는 파킨슨병; 혈관 장애와 관련된 두통을 포함한 두통; 급단 증후군; 연령 관련 학습 및 정신 장애; 냉담; 양극성 장애; 만성 피로 증후군; 만성 또는 급성 스트레스; 품행 장애; 순환성 장애; 신체화 장애, 전환 장애, 통증 장애, 건강염려증, 신체 이형 장애, 미분화 장애, 신체형 NOS 등의 신체형 장애; 실금; 흡입 장애; 중독 장애; 조증; 적대적 반항 장애; 말초 신경증; 외상후 스트레스 장애; 후기 황체기 불쾌 장애; 특정 발달 장애; SSRI 고갈 증후군, 또는 초기 만족스러운 반응 기간 이후 SSRI 치료에 대한 만족스러운 반응을 유지하지 못하는 환자 및 투렛병을 포함한 틱 장애 중 하나 이상을 치료하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0127] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중추신경계 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증 근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 크로이츠펠트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 침모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증과 같은 진폐증 및 청색증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압 중에서 선택된 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0128] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 돌발비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 돌발운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근파동증, 신경근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하는 데 사용하는 용도를 포함한다.

[0129] 본 발명의 일 실시형태는 본 발명의 화합물을 광범위 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계에 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 감수성 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용하는 용도를 포함한다. 일 양상에서 상기 활성 분자의 방출은

[0130] 증가된 흡수로 강화하기,

[0131] 치료에 따른 부작용을 개선하기 위해 발병 시점을 지연시키기; 및

[0132] 순환 및 방출 지연을 통해 반감기 또는 체류 시간을 증가시키기 중 하나 이상 하에서 이루어짐으로써

[0133] 변형, 지속, 지연 또는 연장 방출 제형의 개발 필요성을 제거한다.

[0134] 하나 이상의 양상 및 실시형태가 구체적으로 설명되지 않더라도 또 다른 실시예에 도입될 수 있다. 즉, 모든 양상과 실시형태는 임의의 방식 또는 조합 형태로 조합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0135] 도 1은 3 내지 7일에 걸쳐 화합물 3의 안정성 및 용해도를 시험한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 2는 4일 동안 화합물 4의 안정성을 시험한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 3은 37℃에서 시험관내 생쥐 및 쥐 혈장 내에서 화합물 3의 안정성을 시험한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 4은 37℃에서 시험관내 생쥐 및 쥐 혈장 내에서 화합물 4의 안정성을 시험한 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 5A 및 5B 각각은 수컷 생쥐에 피하(SC)로 화합물 4를 100 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1 및 화합물 4에 대한

선형 및 반대수(semi-log) 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 6은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 7은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사산물의 반대수 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 8은 수컷 쥐에 근육내(IM)로 화합물 4를 75 mg/kg으로 투여 후 화합물 1 및 화합물 4의 반대수 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 9는 Sprague Dawley(SD) 쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 10은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사산물의 반대수 플롯을 그래프로 나타낸 것이다.

도 11은 Kv7.2/7.3 전압개폐성 칼륨 통로의 시험관내 화면을 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 12는 CF-1 생쥐의 최대전기충격(MES) 시험의 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 13은 화합물 1의 CF-1 생쥐의 화합물 1 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

도 14는 MES 유발 발작에 대한 IM 투여 후 화합물 4의 SD 쥐 보호를 그래프로 나타낸 것이다.

도 15는 신경병증성 통증의 CCI 모델로 수득한 XYZ-203/화합물 3의 용량 관련 반응을 나타내는 표이다.

도 16은 신경병증성 통증의 CCI 모델로 수득한 XYZ-203(화합물 3)의 결과를 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 17은 신경병증성 통증의 CCI 모델로부터의 XYZ-203(화합물 3)의 결과를 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 18은 5% 포르말린 발바닥내 주사 후 생쥐 뒷발 움직임 또는 핏기 결과를 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 19는 경정맥 캐놀러가 삽입된 수컷 쥐에 동일한 제형(물 중 0.5% 메틸셀룰로스)으로 에조가빈(20 mg/kg)과 등물 용량으로 화합물 4, 6 및 2를 투여한 결과를 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 20은 투여군당 화합물 28 및 에조가빈의 농도(ng/mL) 및 MES 보호를 그래픽으로 나타낸 것이다.

도 21은 24 mg/kg 용량 투여 후 0.5시간이 지난 시점에서 화합물 28, 에조가빈 및 프레가발린의 농도(ng/mL)를 그래프로 나타낸 것이다.

도 22는 24시간 동안 화합물 28 및 에조가빈의 농도(ng/mL)를 그래프로 나타낸 것이다.

도 23은 화합물 29 투여 후 에조가빈에 대한 생쥐 MES 분석, 뇌 및 혈장 농도를 그래프로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0136] 본원에 사용된 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 탄화수소 사슬은 직쇄형이거나 분지쇄형일 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이소*-프로필, *n*-부틸, *이소*-부틸, *sec*-부틸 및 삼차-부틸을 포함한다. 마찬가지로 "알케닐" 그룹은 사슬에 존재하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미하고, "알키닐" 그룹은 사슬에 존재하는 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다.

[0137] 본원에서 사용된 "할로젠" 또는 "할로"는 할로젠을 의미한다. 일부 실시형태에서 할로젠은 바람직하게는 Br, Cl 또는 F이다.

[0138] 본원에 사용된 "할로알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 탄화수소기를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠으로 치환되며, 모든 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된다. 할로알킬 사슬은 직선형이거나 분지형일 수 있다. 알킬기의 예는 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리플루오로부틸 및 펜타플루오로에틸을 포함한다. 유사하게 "할로알케닐" 기는 사슬에 존재하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 할로알킬 기를 지칭하고, "할로알키닐" 기는 사슬에 존재하는 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 할로알킬 기를 지칭한다. 더욱이, "알킬렌" 링커기는 2가 알킬기, 즉 (CH₂)_x를 나타내며, 여기서 x는 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 8,

바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 3이다.

- [0139] "할로알킬옥시"라는 용어는 0-할로알킬을 의미한다.
- [0140] 본원에 사용된 "알콕시"는 특정 수의 탄소 원자를 갖는 0-알킬 기를 지칭한다.
- [0141] "알킬렌" 기는 위에 정의된 바와 같은 알킬기이며, 이는 2개의 다른 원자단 사이에 위치하여 이를 연결하는 역할을 한다. 알킬렌기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 뷰틸렌을 포함하되 그로 국한되지 않는다.
- [0142] 용어 "헤테로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 알킬기를 뜻하며, 여기서 사슬 내의 하나 이상의 탄소 원자가 O, S 및 N, 예를 들어 NH 또는 NR'로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로 원자로 대체되며, 상기 R'은 비수소기를 총칭하는 기호이다.
- [0143] 본원에 사용된 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 -OH 기로 치환된 본원에 정의된 알킬기를 지칭한다. 유사하게 "하이드록시알케닐" 기는 사슬에 존재하는 하나 이상의 이중 결합을 갖는 하이드록시알킬기를 의미하고, "하이드록시알키닐"기는 사슬에 존재하는 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 하이드록시알킬기를 의미한다. 마찬가지로 "디하이드록시알킬"기는 두 개의 -OH 치환기를 제공한다.
- [0144] "알킬아미닐"이라는 용어는 NR^x -알킬을 뜻하며, 여기서 R^x 는 수소이다.
- [0145] "디알킬아미닐"이란 용어는 $\text{N}(\text{R}^y)_2$ 를 뜻하며, 여기서 각 R^y 는 독립적으로 C_1 - C_3 알킬이다.
- [0146] "알킬아미닐알킬"이라는 용어는 알킬- NR^x -알킬을 뜻하며, 여기서 R^x 는 수소이다.
- [0147] "디알킬아미닐알킬"이라는 용어는 알킬- $\text{N}(\text{R}^y)_2$ 를 뜻하며, 여기서 각각의 R^y 는 독립적으로 C_1 - C_4 알킬이며, 여기서 알킬- $\text{N}(\text{R}^y)_2$ 의 알킬은 상기 정의된 알킬기이며 하이드록시 또는 하이드록시알킬로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0148] 본원에 사용된 "아릴"은 펜던트 또는 융합된 치환 또는 비치환 탄소환 방향족 고리 시스템으로서 예를 들면 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트릴, 테트라히드로나프틸, 인단 또는 비페닐을 뜻한다. 바람직한 아릴기는 페닐이다.
- [0149] "아랄킬" 또는 "아릴알킬"기는 상기 정의된 알킬기에 공유결합되는 아릴기를 포함하며, 이들 중 하나는 독립적으로 선택적으로 치환되거나 비치환될 수 있다. 아랄킬기의 예는 (C_1 - C_6)알킬(C_6 - C_{10})아릴, 벤질, 페네틸 및 나프틸메틸을 포함하되 그로 국한되지 않는다. 치환된 아랄킬의 예는 알킬기가 하이드록시알킬로 치환된 것이다.
- [0150] 본원에 사용된 "사이클로알킬"은 3 내지 15개의 고리 원자를 함유하는 불포화 또는 부분 포화 탄화수소 고리를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실뿐만 아니라 이들의 부분 포화 형태, 예를 들어 사이클로헥세닐 및 사이클로헥사디에닐을 포함한다. 더욱이 아다만탄과 같은 가교 고리도 "사이클로알킬"의 정의에 포함된다.
- [0151] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 3 내지 15개의 고리 원자를 함유하는 불포화 또는 부분 포화 탄화수소 고리를 의미하며, 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 O, N 또는 S로부터 선택된 헤테로 원자로 대체되며, 여기서 각각의 N, S, 또는 Si는 산화될 수 있고, 각각의 N은 4급화될 수 있다. 헤테로사이클릴기는 헤테로 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로사이클릴에는 헤테로아릴이 포함되지 않는다.
- [0152] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 상기 정의된 알킬기에 공유결합된 상기 정의된 헤테로사이클릴이며, 여기서 라디칼은 알킬기에 있으며, 헤테로사이클릴알킬의 알킬기는 하이드록시 또는 하이드록시알킬로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0153] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 탄소 그리고 적어도 하나의(일반적으로는 1 내지 4, 더 일반적으로는 1 또는 2의) 헤테로 원자(예: 산소, 질소, 황 또는 실리콘)에서 선택된 5 내지 14개의 고리 원자를 갖는 방향족 고리기를 지칭한다. 여기에는 단환식 고리 그리고 단환식 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 다른 탄소환식 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 다환식 고리가 포함된다. 단환식 헤테로아릴기의 예는 푸라닐(예: 2-푸라닐, 3-푸라닐), 이미다졸릴(예: N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴), 이속사졸릴(예: 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴), 옥사디아졸릴(예: 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴), 옥사졸릴(예: 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴), 피라졸릴(예: 3-피라졸릴, 4-피라졸릴), 피롤릴(예:

1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 피리딜(예: 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜), 피리미디닐(예: 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐), 피리다지닐(예: 3-피리다지닐), 티아졸릴(예: 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴), 트리아졸릴(예: 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴), 테트라졸릴(예: 테트라졸릴) 및 티에닐(예: 2-티에닐, 3-티에닐)을 포함한다. 단환식 6원자 질소 포함 헤테로아릴기의 예는 피리미디닐, 피리디닐 및 피리다지닐을 포함한다. 다환식 방향족 헤테로아릴 기의 예는 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐 또는 벤즈이속사졸릴을 포함한다.

[0154] "아릴알킬", "헤테로아릴알킬" 및 "헤테로사이클릴알킬"이라는 용어는 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴기가 알킬기를 통해 연결된 라디칼을 의미한다. 그 예는 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등을 포함한다. 이들 용어는 또한 탄소 원자, 예를 들어, 메틸렌기가 예를 들어 산소 원자로 대체된 알킬 연결기를 포함한다. 그 예는 페녹시메틸, 피리드-2-일옥시메틸, 3-(나프트-1-일옥시)프로필 등을 포함한다. 유사하게 본원에서 사용된 용어 "벤질"은 페닐기가 CH₂기, 즉 CH₂Ph기에 부착된 라디칼이다. 벤질기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 벤질이라는 용어는 페닐기 또는 CH₂가 하나 이상의 치환기를 포함하는 라디칼을 의미한다. 일 실시형태에서 페닐기는 1 내지 5개의 치환기를 가질 수 있고, 또 다른 실시형태에서는 2 내지 3개의 치환기를 가질 수 있다.

[0155] "헤테로아릴알킬"기는 알킬기에 공유 결합된 헤테로아릴기를 포함하며, 여기서 라디칼은 알킬기 상에 있고, 이들 중 하나는 독립적으로 그리고 선택적으로 치환되거나 비치환된다. 헤테로아릴알킬기의 예는 C1-C6 알킬기에 결합된 5, 6, 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴알킬기의 예는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤일메틸, 피롤일에틸, 이미다졸일메틸, 이미다졸일에틸, 티아졸일메틸, 티아졸일에틸, 벤즈이미다졸일메틸, 벤즈이미다졸일에틸, 퀴나졸린일메틸, 퀴놀린일메틸, 퀴놀린일메틸, 벤조푸란일메틸, 인돌린일메틸, 아이소퀴놀린일메틸, 아이소이노딜메틸, 신놀린일메틸 및 벤조티오펜일메틸을 포함한다. 이 용어의 범위에서 구체적으로 제외되는 것은 인접한 고리 0 및/또는 S 원자를 갖는 화합물이다.

[0156] 본원에서 사용된 "선택적으로 치환된"은 치환되지 않을 경우 해당 치환기 대신에 존재하는 수소 원자의 치환을 의미한다. 고리 시스템을 논의할 때 선택적 치환은 일반적으로 정상 상태에서 존재하는 수소를 대체하는 1, 2 또는 3개의 치환기로 이루어진다. 그러나 직선형 부분(moiety)과 분지형 부분을 언급할 때 치환 횟수는 수소가 존재하는 곳이면 어디든 더 많을 수 있다. 치환은 동일한 것일 수도 있고 다른 것일 수도 있다.

[0157] 다수의 치환기가 동일하거나 상이할 수 있는 치환기의 예는 할로젠, 할로알킬, R', OR', OH, SH, SR', NO₂, CN, C(O)R', C(O)(알킬은 할로젠, 할로알킬, NH₂, OH, SH, CN, 및 NO₂ 중 하나 이상과 치환됨), C(O)OR', OC(O)R', CON(R')₂, OC(O)N(R')₂, NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NHCOH, NHCONH₂, NHCONHR', NHCON(R')₂, NRCOR', NRCOH, NHCO₂H, NHCO₂R', NHC(S)NH₂, NHC(S)NHR', NHC(S)N(R')₂, CO₂R', CO₂H, CHO, CONH₂, CONHR', CON(R')₂, S(O)₂H, S(O)₂R', SO₂NH₂, S(O)H, S(O)R', SO₂NHR', SO₂N(R')₂, NHS(O)₂H, NR'S(O)₂H, NHS(O)₂R', NR'S(O)₂R', Si(R')₃를 포함하며, 상기 치환기의 각각은 2가 알킬렌 링커인 (CH₂)_x를 통해서 연결될 수 있으며, 상기 링커에서 x는 1, 2, 또는 3이다. 포화 탄소 원자가 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는 실시형태에서, 상기 치환기는 동일하거나 상이할 수 있고, 또한 =O, =S, =NNHR', =NNH₂, =NN(R')₂, =N-OR', =N-OH, =NNHCOR', =NNHCOH, =NNHCO₂R', =NNHCO₂H, =NNHSO₂R', =NNHSO₂H, =N-CN, =NH, 또는 =NR'을 포함할 수 있다. 상기한 각각은 알킬렌 링커인 (CH₂)_x를 통해 연결될 수 있으며, 상기 링커에서 x는 1, 2 또는 3이다. R'의 각 경우는 동일하거나 상이하며 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이거나, 2개의 R'이 각각 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 4 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0158] 본원에서 사용되는 화합물의 "유효량(effective amount)"은 표적의 활성을 하향 조절 또는 저해하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투여량으로 투여될 수 있거나 또는 양생법에 따라 투여될 수 있으므로 효과적이다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 "치료 유효량"의 화합물은 증상을 개선하거나 또는 어떤 방식으로 감소시키거나, 또는 병태의 진행을 중지 또는 역전시키거나, 또는 표적의 활성을 하향 조절 또는 저해하기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투여량으로 투여될 수 있거나 또는 양생법에 따라 투여될 수 있으므로 효과적이다.

[0160] 본원에서 사용되는 "치료"는 병태, 장애 또는 질환의 증상 또는 병리가 개선되거나 또는 그렇지 않으면 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본원의 조성물의 임의의 약학적 사용을 포함한다.

- [0161] 본원에서 사용되는 특정 약학 조성물의 투여에 의한 특정 장애의 증상의 개선은 조성물의 투여에 기인하거나 또는 그와 관련될 수 있는, 영구적이든 또는 일시적이든, 지속적이든 또는 일시적이든, 임의의 경감을 지칭한다.
- [0162] 본원에 사용된 용어 "약(about)"은 수치적으로 정의된 매개변수(예: 본원에 설명된 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용량, 또는 본원에 설명된 치료 시간의 길이)를 수식하는 데 사용되는 경우 해당 매개변수가 해당 매개변수에 대해 명시된 수치 대비 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이하 또는 이상으로 변동할 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 약 5 mg/kg의 용량은 3.75 mg/kg과 6.25 mg/kg 사이에서 변동될 수 있다. 매개변수 목록의 시작 부분에 사용된 "약"은 목록의 각 매개변수를 수식하는 것이다. 예를 들면, "약 0.5 mg, 0.75 mg 또는 1.0 mg"은 "약 0.5 mg, 약 0.75 mg 또는 약 1.0 mg"을 의미한다. 마찬가지로, "약 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상"은 "약 5% 이상, 약 10% 이상, 약 15% 이상, 약 20%, 약 25% 이상"을 의미한다.
- [0163] 본원에 사용된 염(salt)은 생물학적 특성을 유지하고 독성이 없거나 달리 약학적 용도로 바람직하지 않은 것이 아닌 본원에 개시된 화합물의 임의의 염을 의미한다.
- [0164] 이러한 염은 당업계에 공지된 다양한 유기 및 무기 반대 이온(counter-ion)으로부터 유래될 수 있다. 이러한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 설파산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜틸프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 소르빈산, 아스코르빈산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 장뇌산, 장뇌술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차-부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 시클로헥실설파산, 퀴닉산, 뮤콘산 등의 유기 또는 무기산과 형성된 산부가염을 포함한다.
- [0165] 염은, 단지 예를 들어, 비독성 유기 또는 무기산의 염, 예를 들면, 염화물 및 브롬화물과 같은 할로겐화물, 황산염, 인산염, 설파메이트, 질산염, 아세테이트, 트리플루오로아세트산염, 트리클로로아세트산염, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 시클로펜틸프로피오네이트, 글리콜산염, 글루타산염, 피루브산염, 젖산염, 말로네이트, 숙신산염, 소르빈산염, 아스코르브산염, 말산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 구연산염, 벤조산염, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산염, 피크르산염, 신나산염, 만델산염, 프탈산염, 라우르산염, 메탄술포네이트(메실레이트), 에탄선포네이트, 1,2-에탄-디선포네이트, 2-하이드록시에탄선포네이트, 벤젠선포네이트(메실레이트), 4-클로로벤젠선포네이트, 2-나프탈렌선포네이트, 4-톨루엔선포네이트, 캄포레이트, 캄포선포네이트, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로피오네이트, 트리메틸아세테이트, 삼차-부틸아세테이트, 라우릴 설페이트, 글루콘산염, 벤조에이트, 글루타메이트, 하이드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 사이클로헥실설파메이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 더 포함한다.
- [0166] 염기 부가 염을 형성하는 데 사용할 수 있는 무기 염기의 예는 금속 수산화물, 예를 들면, 수산화리튬, 수산화나트륨 및 수산화칼륨; 금속 아마이드, 예를 들면, 리튬아미드, 나트륨아미드; 금속 탄산염, 예를 들면, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨; 암모늄 염기, 예를 들면, 수산화암모늄, 탄산암모늄을 포함하되 그로 국한되지 않는다.
- [0167] 염기 부가염을 형성하는 데 사용할 수 있는 유기 염기의 예는 금속 알콕사이드, 예를 들면, 리튬 메톡사이드, 나트륨 메톡사이드, 칼륨 메톡사이드, 리튬 에톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 에톡사이드, 및 칼륨 삼차-부톡사이드를 포함한 리튬, 나트륨 및 칼륨 알콕사이드; 수산화콜린과 같은 4차 수산화암모늄; 및 지방족 아민(즉, 알킬아민, 알케닐아민, 알킬닐아민 및 지방족 아민), 헤테로시클릭 아민, 아릴아민, 헤테로아릴아민, 염기성 아미노산, 아미노 당 및 폴리아민을 포함하되 그로 국한되지 않는 아민을 포함하되 그로 국한되지 않는다.
- [0168] 염기는 4차 암모늄 수산화물일 수 있으며, 여기서 4차 암모늄 이온의 하나 이상의 알킬기는 하나 이상의 적합한 치환기로 선택적으로 치환된다. 바람직하게는 적어도 하나의 알킬기가 하나 이상의 하이드록실기로 치환된다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 4차 암모늄 수산화물의 비제한적 예는 수산화콜린, 수산화트리메틸에틸암모늄, 수산화테트라메틸암모늄이 포함되며, 바람직하게는 수산화콜린이다. 알킬아민 염기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 비치환된 알킬아민 염기의 비제한적인 예는 메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민 및 트리에틸아민을 포함한다. 치환된 알킬아민 염기는 하나 이상의 히드록실기, 바람직하게는 1 내지 3개의 히드록실기로 치환될 수 있다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 치환된 알킬아민 염기의 비제한적 예는 2-(디에

틸아미노)에탄올, N,N-디메틸에탄올아민(데아놀), 트로메타민, 에탄올아민 및 디올아민을 포함한다.

[0169] 특정한 경우에 상기된 치환기는 광학 이성질체 및/또는 입체이성질체에 기여할 수 있다. 분자식은 동일하지만 원자 결합의 성질이나 순서 또는 공간에서의 원자 배열이 다른 화합물을 "이성질체"라고 한다. 공간에서 원자의 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라고 하고, 서로 중첩할 수 없는 거울상인 것을 "거울상이성질체"라고 한다. 화합물에 비대칭 중심이 있는 경우, 예를 들어 4개의 서로 다른 원자단에 결합된 경우 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 적어도 하나의 입체중심을 갖는 분자는 그 비대칭 중심의 절대 구성을 특징으로 할 수 있으며 Cahn 및 Prelog의 규칙에 따라 (R) 또는 (S)로 표시되며(Cahn 등, 1966, *Angew. Chem.* 78: 413-447, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 5: 385-414 (errata: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 5:511); Prelog and Helmchen, 1982, *Angew. Chem.* 94: 614-631, *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* 21: 567-583; Mata and Lobo, 1993, *Tetrahedron: Asymmetry* 4: 657-668) 또는 분자가 편광면을 회전시키고 우회전 또는 좌회전으로(즉, 각각 (+)- 또는 (-)-이성질체) 지정되는 방식을 특징으로 할 수 있다. 카이랄 화합물은 개별 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 포함하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

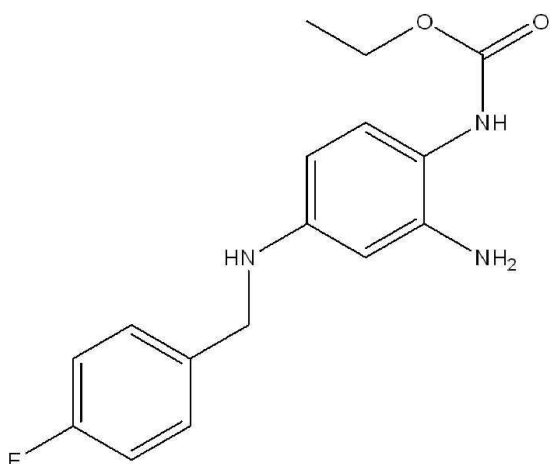
[0170] 일부 실시형태에서 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고, 따라서 이러한 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체 농축 혼합물, 또는 개별 거울상이성질체로서 제조될 수 있다. 예를 들어 화학식의 임의 위치에서의 입체화학적 지정을 통해서 달리 표시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개별 거울상이성질체 및 이들의 라세미체 또는 기타 혼합물을 모두 포함한다. 입체화학을 결정하고 입체이성질체를 분리하는 방법은 해당 분야에 잘 알려져 있다.

[0171] 일부 실시형태에서 본원에 개시된 화합물은 "입체화학적으로 순수"하다. 입체화학적으로 순수한 화합물은 통상의 기술자가 "순수한" 것으로 인식할 수 있는 수준의 입체화학적 순도를 갖는다. 물론 이 수준의 순도는 100% 미만일 수도 있다. 일부 실시형태에서 "입체화학적으로 순수한"은 대체 이성질체가 실질적으로, 즉 적어도 약 85% 이상, 없는 화합물을 나타낸다. 일부 실시형태에서 화합물에는 적어도 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 또는 약 99.9%로 다른 이성질체가 없다.

[0172] 본원에 사용된 용어 "대상" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서 대상은 인간이다. 일 실시형태에서 대상은 개나 고양이와 같은 반려동물이다. 또 다른 실시형태에서 대상은 양, 소, 말, 염소, 물고기, 돼지 또는 가금류(예: 닭, 칠면조, 오리 또는 거위)와 같은 동물이다. 다른 실시형태에서 대상은 개작이 원숭이와 같은 원숭이 또는 침팬지 등의 영장류이다.

[0173] I. 전압 의존형 칼륨 통로 조절제

[0174] 화합물 1은 칼륨 이온 통로 조절제이다.

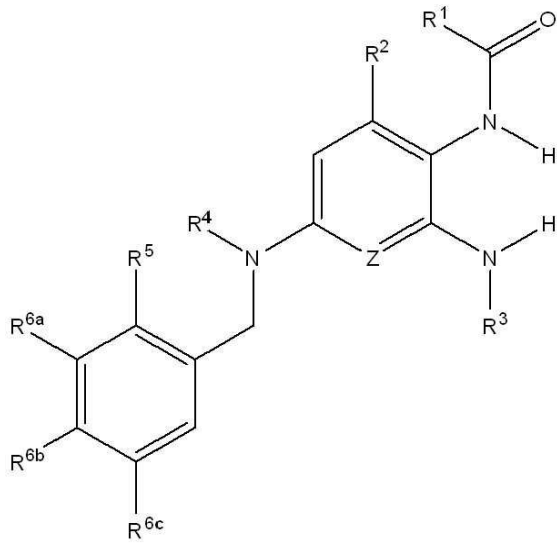


[0175]

[0176] 화합물 1

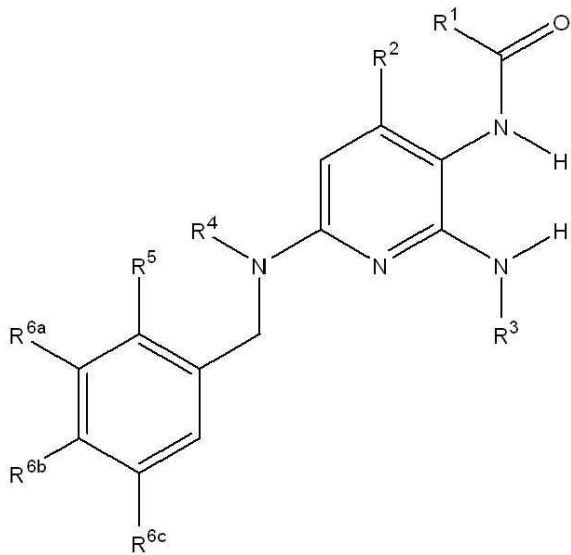
[0177] 본 발명은 생체 내에서 대사되어 화합물 1로 제시된 칼륨 이온 통로 조절제를 방출하는 신규 전구약물; 특히 KCNQ를 조절하는 데 효과적인 화합물을 방출하고 본 발명의 화학식에 따른 신규 전구약물을 제공한다.

[0178] 본 발명의 실시형태는 다음을 포함한다.



[0179]

[0180] 화학식 I



[0181]

[0182] 화학식 II

[0183] R¹은 C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 알콕시, C₁-₆ 알킬-C₃-₆ 사이클로알킬이고,

[0184] R²는 H, C₁-₃ 알킬, C₁-₃ 알콕시, 할로젠, C₁-₃ 할로알콕시이고,

[0185] R³은 “프로(Pro),” 즉 본원에 기술된 전구약물 부분(moiety)이며;

[0186] R⁴ 및 R⁵ 각각은 독립적으로 H이거나,

[0187] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0188] R⁶ᵃ, R⁶ᵇ, 및 R⁶ᶜ 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R⁶ᵃ, R⁶ᵇ, 및 R⁶ᶜ 중 적어도 하나는 H이고,

[0189] 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서

[0190] 상기 식에서 C₁-₃ 할로알콕시는 -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OC₂F₅, -OC₂F₄H, -OC₂F₃H₂, -OC₂F₂H₃, -OC₂FH₄, -OC₃F₇,

$-\text{OC}_3\text{F}_6\text{H}$, $-\text{OC}_3\text{F}_5\text{H}_2$, $-\text{OC}_3\text{F}_4\text{H}_3$, $-\text{OC}_3\text{F}_3\text{H}_4$, $-\text{OC}_3\text{F}_2\text{H}_5$, or $-\text{OC}_3\text{FH}_6$ 이고;

일 실시형태에서 변수 "프로"는 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 구성된 군으로부터 선택하되, R^{10} 은

자연 발생 L-아미노산 또는 D-아미노산의 알킬아민 함유 부분 등에서 유래한 알킬아민 함유 잔기, 또는

글리신; 또는

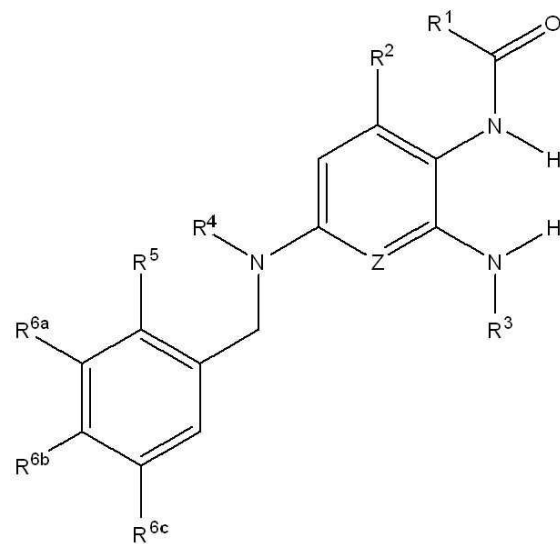
테아닌, 가바펜틴 또는 프레가발린의 알킬아민 함유 부분이거나,

R^{10} 은 $-\text{C}(\text{O})\text{OL}^1\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ 구조를 갖는 원자단에서 발견되는 것과 같은 가수분해성 전구약물 부분으로부터 선택되고,

R^{11} 은 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 알킬, Bn, t-Bu, 기타 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 차 또는 3차 알킬기이고; 또는 Ar이며,

L^1 은 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 은 분지형 또는 사슬형 알킬렌으로서, L^1 의 두 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 상에(즉, 케탈- 또는 아세탈-유사 부분을 형성하는 2가 알킬) 있다.

본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 I로 표시되는 화합물로서:



화학식 I

상기 식에서

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

Z는 N 또는 CH이고,

R^3 은 “프로(Pro)” 이되, 여기에서 “프로”는 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되며,

R^{10} 은

a) 자연 발생 L-아미노산 또는 D-아미노산의 알킬아민 함유 부분 등에서 유래한 알킬아민 함유 잔기, 또는

b) 글리신 잔기;

c) 테아닌 잔기;

d) 가바펜틴 잔기;

- [0211] e) 프레가발린 잔기; 및
- [0212] f) 구조식 $C(O)OL^1OC(O)R^{11}$ 의 가수분해성 전구약물 부분으로부터 선택되며, 상기 식에서
- [0213] R^{11} 은 비치환된 또는 치환된 $C_1 - C_{10}$ 알킬, 아릴, $C_1 - C_{10}$ 아랄킬이며;
- [0214] L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 알킬렌이며, 여기에서 L^1 에 부착된 것으로 기술된 두 개의 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 상에 있다(즉, 케탈- 또는 아세탈-유사 부분을 형성하는 2가 알킬).
- [0215] 자연 발생 아미노산에서 유래한 알킬아민인 R^{10} 의 예에는
- [0216] 글리신으로부터 유래한 $(CH_2)-NH_2$,
- [0217] 알라닌으로부터 유래한 $CH(CH_3)-NH_2$,
- [0218] 발린으로부터 유래한 $CH(CH(CH_3)_2)-NH_2$,
- [0219] 류신으로부터 유래한 $CH(CH_2CH(CH_3)_2)-NH_2$,
- [0220] 이소류신으로부터 유래한 $CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)-NH_2$,
- [0221] 페닐알라닌으로부터 유래한 $CH(CH_2Ph)-NH_2$,
- [0222] 프롤린으로부터 유래한 사이클로- $CHCH_2CH_2CH_2NH-$,
- [0223] 세린으로부터 유래한 $CH(CH_2OH)-NH_2$,
- [0224] 트레오닌으로부터 유래한 $CH(CH(OH)CH_3)-NH_2$,
- [0225] 티로신으로부터 유래한 $CH(CH_2(PhOH))-NH_2$,
- [0226] 시스테인으로부터 유래한 $CH(CH_2SH)-NH_2$,
- [0227] 메티오닌으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2SCH_3)-NH_2$,
- [0228] 리신으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2)-NH_2$,
- [0229] 아르기닌으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2)-NH_2$,
- [0230] 히스티딘으로부터 유래한 $CH(CH_2(C_3N_2H_3))NH_2$,
- [0231] 트립토판으로부터 유래한 $CH(CH_2-인돌-3-일)NH_2$,
- [0232] 아스파르트산으로부터 유래한 $CH(CH_2CO_2H)-NH_2$,
- [0233] 글루탐산으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2CO_2H)-NH_2$,
- [0234] 아스파라긴으로부터 유래한 $CH(CH_2CONH_2)-NH_2$, 및
- [0235] 글루타민으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2CONH_2)-NH_2$, 또는
- [0236] 테아닌으로부터 유래한 $CH(CH_2CH_2CONHCH_2CH_3)-NH_2$ 또는
- [0237] 가바펜틴으로부터 유래한 $CH_2C(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)CH_2NH_2$, 또는
- [0238] 프레가발린으로부터 유래한 $CH_2CH(CH_2CH(CH_3)_2)CH_2NH_2$ 가 있으며,
- [0239] 상기 아미노산의 D 또는 S-이성질체로부터 유래한 알킬아민 부분은 또한 본 발명에서 고려되는 아미노산에서 유

래한 알킬아민 부분의 예이며,

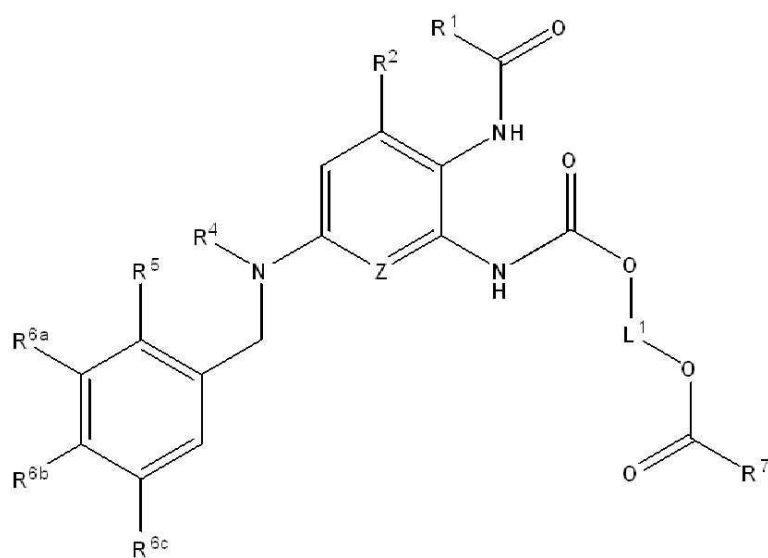
[0240] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

[0241] R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0242] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로겐이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H인

[0243] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0244] 또 다른 예시적 실시형태에서 본 발명은 화학식 III, 보다 구체적으로 화학식 III-A에 따른 전구약물, 구체적으로는, 화합물 3을 제공한다:



[0245]

[0246] 화학식 III

[0247] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0248] R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

[0249] Z는 N 또는 CH이고,

[0250] R^3 은 프로, 즉 본원에 정의된 전구약물 부분이며;

[0251] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

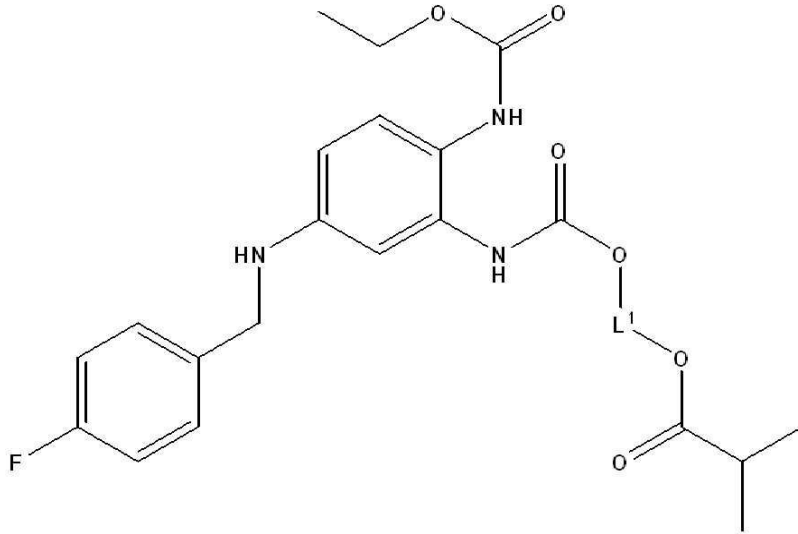
[0252] R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0253] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로겐이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H이고,

[0254] R^7 은 C_{1-6} 알킬(본원에 기재된 바와 같이 분지쇄 또는 직쇄 포함), 페닐, 또는 C_{1-2} 알킬-페닐이고,

[0255] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0256] 본 발명의 일 실시형태는 다음을 포함한다.

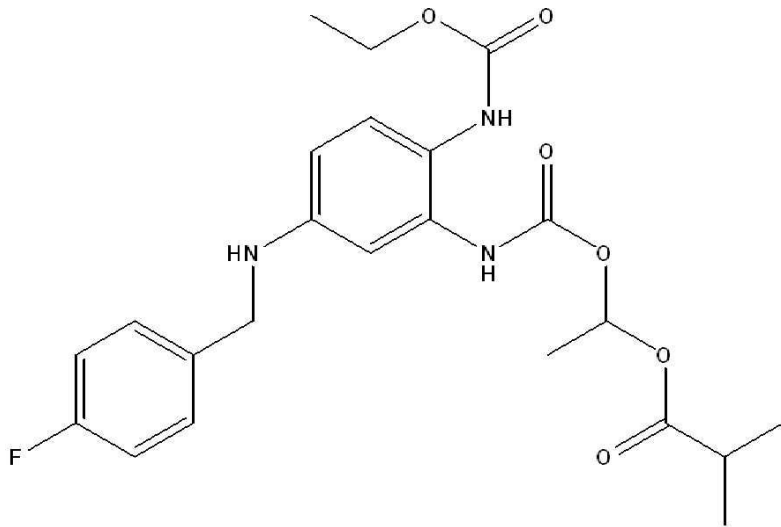


[0257]

[0258] 화학식 III-A

[0259] L^1 은 $C_1 - C_{10}$ 은 분지형 또는 사슬형 알킬렌으로서, L^1 의 두 산소 원자는 L^1 내의 동일한 탄소 원자 상에(즉, 케탈- 또는 아세탈-유사 부분을 형성하는 2가 알킬) 있다.

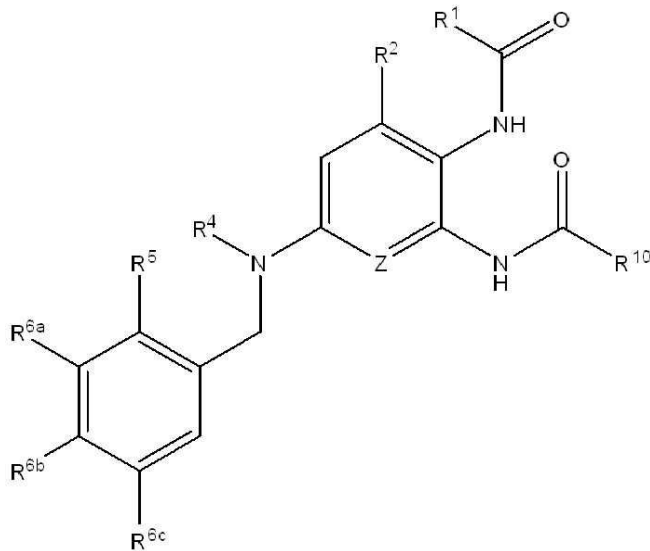
[0260] 본 발명의 일 실시형태는 다음을 포함한다.



[0261]

[0262] 화합물 3

[0263] 또 다른 예시적 실시형태에서 본 발명은 화학식 IV, 보다 구체적으로 화학식 IV-A에 따른 전구약물, 구체적으로는, 화합물 4를 제공한다:



[0264]

[0265] 화학식 IV

[0266] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0267] R^2 는 H, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 할로젠, C_{1-3} 할로알콕시이고,

[0268] Z는 N 또는 CH이고,

[0269] R^3 은 “프로(Pro),” 즉 본원에 기술된 전구약물 부분(moiety)이며;

[0270] R^4 및 R^5 각각은 독립적으로 H이거나,

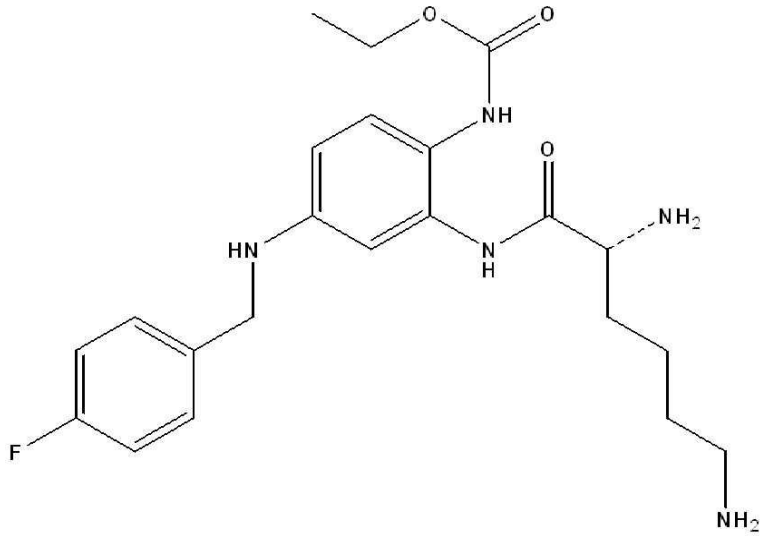
[0271] R^4 및 R^5 는 이들이 결합하는 원자와 함께 5 내지 6 원자 고리를 형성하며 선택적으로 1 이상의 불포화도를 포함하며,

[0272] R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 각각은 독립적으로 H 또는 할로젠이되, 여기에서 R^{6a} , R^{6b} , 및 R^{6c} 중 적어도 하나는 H이고,

[0273] R^{10} 은 자연 발생 아미노산에서 유래한 알킬아민으로서 그 예에는 글리신으로부터 유래한 $(CH_2)-NH_2$, 알라닌으로부터 유래한 $-CH(CH_3)-NH_2$, 발린으로부터 유래한 $-CH(CH(CH_3)_2)-NH_2$, 류신으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH(CH_3)_2)-NH_2$, 이소류신으로부터 유래한 $-CH(CH(CH_3)CH_2CH_3)-NH_2$, 페닐알라닌으로부터 유래한 $-CH(CH_2Ph)-NH_2$, 프롤린으로부터 유래한 사이클로- $CHCH_2CH_2CH_2NH-$, 세린으로부터 유래한 $-CH(CH_2OH)-NH_2$, 트레오닌으로부터 유래한 $-CH(CH(OH)CH_3)-NH_2$, 티로신으로부터 유래한 $-CH(CH_2(PhOH))-NH_2$, 시스테인으로부터 유래한 $-CH(CH_2SH)-NH_2$, 메티오닌으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2SCH_3)-NH_2$, 리신으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2)-NH_2$, 아르기닌으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2)-NH_2$, 히스티딘으로부터 유래한 $-CH(CH_2(C_3N_2H_3))NH_2$, 트립토판으로부터 유래한 $CH(CH_2-인돌-3-일)NH_2$, 아스파르트산으로부터 유래한 $-CH(CH_2CO_2H)-NH_2$, 글루탐산으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2CO_2H)-NH_2$, 아스파라긴으로부터 유래한 $-CH(CH_2CONH_2)-NH_2$, 및 글루타민으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2CONH_2)-NH_2$, 또는 테아닌으로부터 유래한 $-CH(CH_2CH_2CONHCH_2CH_3)-NH_2$ 또는 가바펜틴으로부터 유래한 $-CH_2C(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)CH_2NH_2$, 또는 프레가발린으로부터 유래한 $-CH_2CH(CH_2CH(CH_3)_2)CH_2NH_2$ 가 있으며, 상기 아미노산의 D 이성질체로부터 유래한 알킬아민 부분은 또한 본 발명에서 고려되는 아미노산에서 유래한 알킬아민 부분의 예이고,

[0274] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0275] 본 발명의 일 실시예는 다음을 포함한다.

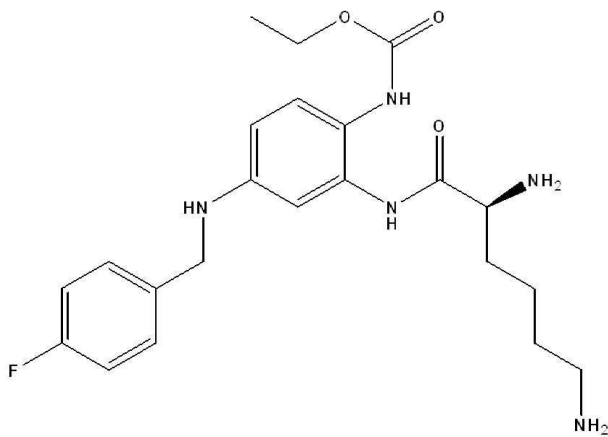


[0276]

[0277] 화학식 IV-A

[0278] 여기에서 점선으로 표시된 결합은 거울상이성질체의 하나이다.

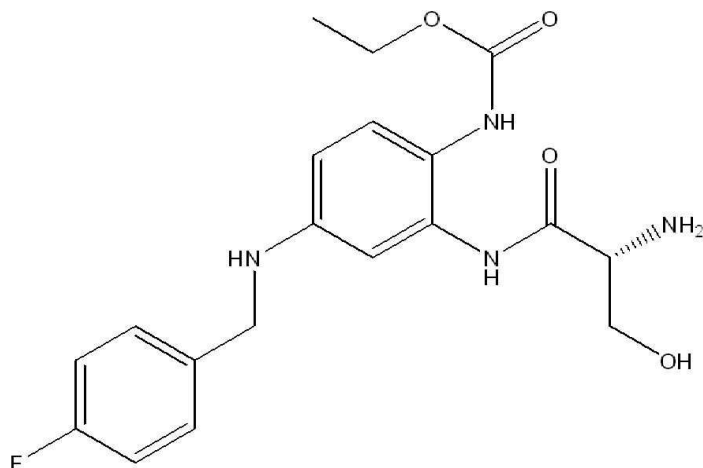
[0279] 본 발명의 일 실시형태는 다음 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0280]

[0281] 화합물 4.

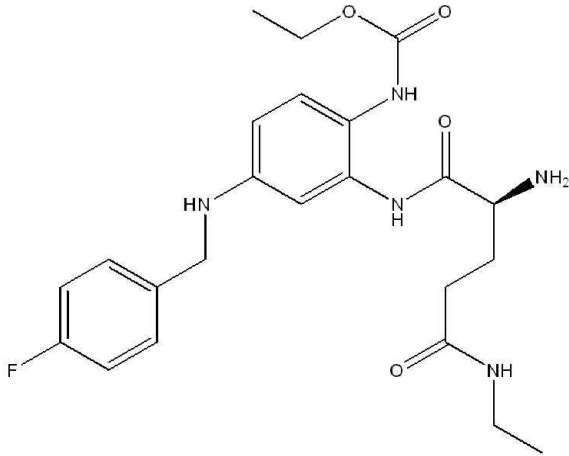
[0282] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0283]

[0284] 화합물 6.

[0285] 본 발명의 일 실시형태는 다음 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:

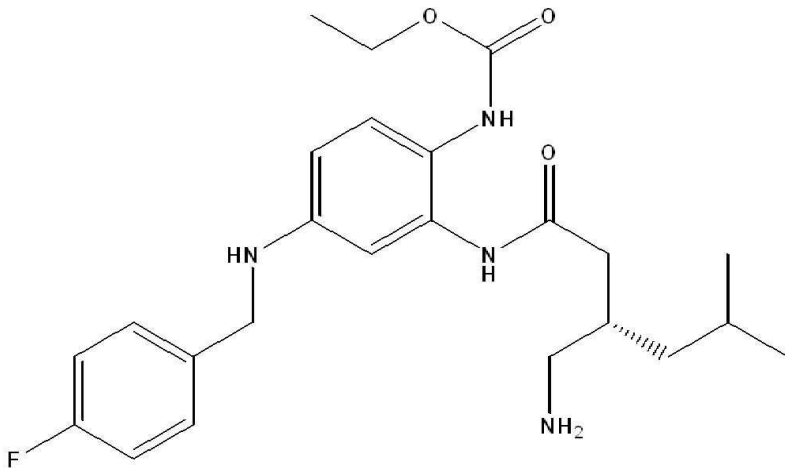


[0286]

[0287] 화합물 29.

[0288] 본 발명의 일 실시형태는 R¹⁰이 가바펜틴으로부터 유래한 CH₂C(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)CH₂NH₂, 또는 프레가발린으로부터 유래한 CH₂CH(CH₂CH(CH₃)₂)CH₂NH₂인 화합물을 포함한다.

[0289] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0290]

[0291] 화합물 28.

[0292] II. Kv7 통로 조절제 분석

[0293] Kv7 통로는 기존엔 KCNQ 통로로 인식되었지만 이 둘은 동일한 대상이다. 개방 위치 내에서 더 높은 확률로 Kv7 통로를 유지하는 활성 분자의 능력, 즉 양성 알로스테릭 조절제를 결정하기 위한 분석은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 통상의 기술자는 특정 이온 통로에 대한 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 조사하기 위한 적절한 분석법을 결정할 수 있다. 단순화를 위해 다음 논의의 일부는 대표적인 예로 Kv7.2(KCNQ2)에 중점을 두지만 해당 논의는 다른 Kv7 아형 칼륨 이온 통로에도 동일하게 적용할 수 있다.

[0294] KCNQ(Kv7) 단량체와 KCNQ 대립유전자 및 다형성 변이체는 칼륨 통로의 서브유닛이다. KCNQ 서브유닛을 포함하는 칼륨 통로의 활성은 다양한 시험관내 및 생체내 분석, 예를 들어 전류 측정, 막 전위 측정, 이온 플럭스(예: 칼륨 또는 루비듐 측정) 측정, 칼륨 농도 측정, 2차 메신저 및 전사 수준 측정, 칼륨 의존성 효모 성장 분석법, 전압 민감성 염료, 방사성 동위원소 추적자, 패치-클램프 전기생리학 등을 사용하여 평가한다.

[0295] 또한 이러한 분석은 KCNQ를 포함하는 통로의 억제제 및 활성화제를 시험하는 데 사용될 수 있다. 이들 칼륨 통로 조절제는 예를 들어 중추 또는 말초 신경계 장애, 예를 들면, 편두통, 운동실조증, 파킨슨병, 양극성 장애, 삼차신경통, 경직, 기분 장애, 뇌종양, 정신병적 장애, 근파동증, 발작, 뇌전증, 청력 및 시력 상실, 알츠하이머병, 연령 관련 기억 상실, 학습 결함, 불안 및 운동 신경 질환을 포함하고 그에 국한되지 않는 다양한 이상을

치료하는 데 사용할 수 있으며, 신경보호제(예를 들면, 뇌졸중 등을 방지하기 위해서)로도 사용할 수 있다. 이들 조절제는 KCNQ가 제공하는 통로 다양성과 KCNQ가 제공하는 칼륨 통로 활성의 규제/조절을 조사하는 데에도 유용하다. 포유동물 또는 세포에서 아미다제, 에스테라제 및 기타 대사 또는 가수분해 기전에 의해 대사되는 전구약물은 KCNQ를 포함하는 통로의 활성 조절제를 생성할 수 있다. 일부 전구약물은 그 자체로도 KCNQ 통로 조절제로서 약한 활성을 가질 수 있다. 그러나 모든 활성은 시험 시스템에서 활성 약물로의 분해로 인해 발생할 수 있으며 대부분의 경우 대사된 전구약물은 전구약물 자체보다 더 활성적인 KCNQ 조절제를 생성한다.

[0296] 칼륨 통로의 조절제는 생물학적 활성 KCNQ(재조합 또는 자연 발생)를 사용하거나 M-전류를 발현하는 신경계의 세포와 같은 기본 세포를 사용하여 시험한다. KCNQ는 분리되거나, 세포 내에서 공발현(co-expressed) 또는 발현되거나, 세포 유래 막에서 발현될 수 있다. 이러한 분석에서 KCNQ2는 단독으로 발현되어 동종 칼륨 통로를 형성하거나, 제2 서브유닛(예: 또 다른 KCNQ 계열 구성원, 바람직하게는 KCNQ3)과 공발현되어 이종 칼륨 통로를 형성한다. 상기한 시험관내 또는 생체내 분석 중 하나를 사용하여 조절을 시험한다. 잠재적인 칼륨 통로 억제제 또는 활성제로 처리된 샘플 또는 분석을 시험 화합물이 없는 대조 샘플과 비교하여 조절 정도를 검토한다. 대조 샘플(활성화제 또는 억제제로 처리되지 않음)에는 상대적 칼륨 통로 활성값 100이 할당된다. KCNQ2를 포함하는 통로의 활성화는 대조군 대비 칼륨 통로 활성 값이 130%, 더 바람직하게는 150%, 더 바람직하게는 170% 이상일 때 달성된 것으로 한다. 이온 플럭스를 증가시키는 화합물은 KCNQ2를 포함하는 통로의 개방 확률을 증가시키고, 통로가 닫힐 확률을 감소시키며, 통로를 통한 전도도를 증가시키고, 통로의 수 또는 발현을 높임으로써 이온 전류 밀도의 검출 가능한 증가를 야기할 것이다. 이들 실험에서 본 발명의 전구약물을 관심 수용체 부위에서 활성을 띠는 화합물로 대사시키는 것으로 알려진 물질을 실험의 각각에 존재하도록 하는 것이 중요하다. 또는 실제 약물 화합물 자체를 사용하여 이러한 실험을 수행하고 대사된 전구약물이 일단 포유동물의 체내에 있으면 원하는 이온 통로 부위에서 유사한 활성을 띠 것이라고 가정할 수 있다.

[0297] 본 발명의 이들 전구약물 화합물의 대사산물의 활성은 또한 EC_{50} 으로 표시될 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물은 칼륨 이온 통로 분석에서 약 0.1 nM 내지 약 1 mM, 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 10 μ M, 더욱 바람직하게는 약 10 nM 내지 약 2 μ M의 EC_{50} 을 갖는 가수분해 또는 대사 시 활성 분자를 방출한다.

[0298] 이온 플럭스의 변화는 KCNQ2, KCNQ2/3 또는 M-전류와 같은 예시적인 칼륨 통로를 발현하는 세포 또는 막의 분극(즉, 전위)의 변화를 결정함으로써 평가될 수 있다. 세포 분극의 변화를 결정하는 바람직한 수단은 "세포 부착" 모드, "인사이드-아웃" 모드, "아웃사이드-아웃", "천공 셀" 모드, "1개 또는 2개의 전극" 모드, 또는 "전체 셀" 모드를 사용하여 전압 클램프 및 패치 클램프 기술로 전류 또는 전압의 변화를 측정하는 것이다(예: Ackerman 등, New Engl. J. Med. 336: 1575-1595 (1997) 참조). 전체 세포 전류는 표준 방법을 사용하여 편리하게 결정할 수 있다(예: Hamil 등, Pflugers. Archiv. 391: 85 (1981) 참조.) 다른 공지된 분석에는 방사성 동위원소 표지 루비듐 플럭스 분석 및 전압 민감성 염료를 사용한 형광 분석이 포함된다(예: Vestergaard-Bogind 등, J. Membrane Biol. 88: 67-75 (1988); Daniel 등, J. Pharmacol. Meth. 25: 185-193 (1991); Holevinsky 등, J. Membrane Biology 137: 59-70 (1994) 참조). KCNQ2 또는 KCNQ 서브유닛의 이중다량체를 포함하는 통로 단백질을 통과하는 칼륨 흐름을 억제하거나 증가시킬 수 있는 화합물에 대한 분석은 본 발명의 통로를 갖는 세포와 접촉하고 그를 포함하는 용액조(bath solution)에 화합물을 적용함으로써 수행될 수 있다(예: Blatz 등, Nature 323: 718-720 (1986); Park, J. Physiol. 481: 555-570 (1994) 참조). 일반적으로 시험할 화합물은 약 1 pM 내지 약 1 mM, 바람직하게는 약 10 pM 내지 약 100 μ M 범위로 존재한다.

[0299] 통로 기능에 시험 화합물이 미치는 효과는 전류 또는 이온 플럭스의 변화, 또는 전류 및 플럭스 변화의 결과로 측정할 수 있다. 전류 또는 이온 플럭스의 변화는 칼륨 또는 루비듐 이온과 같은 이온 플럭스의 증가 또는 감소로 측정한다. 양이온은 다양한 표준 방법으로 측정할 수 있다. 이는 이온의 농도 변화를 통해 직접 측정할 수도 있고, 막 전위 또는 이온의 방사성 동위원소 표지를 통해 간접적으로 측정할 수도 있다. 이온 플럭스에 대한 시험 화합물의 결과는 매우 다양할 수 있다. 따라서 임의의 적합한 생리학적 변화를 사용하여 본 발명의 통로에 시험 화합물이 미치는 영향을 평가할 수 있다.

[0300] III. 칼륨 통로 조절제의 약학 조성물

[0301] 또 다른 양상에서 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 상기한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0302] 화합물(조성물)의 제형화

[0303] 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여 형태로 제조되고 투여될 수 있다. 따라서 본 발명

의 화합물은 주사, 즉 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한 본원에 기술된 화합물은 흡입하여, 예를 들어 비강내로 투여될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 경피, 안구, 달팽이관내 또는 직장내로 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제 및 화합물 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0304] 본 발명의 화합물로부터 약학 조성물을 제조하기 위해 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형 제제에는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제, 분산성 과립제가 포함된다. 고체 형태는 즉시 방출, 지속 방출, 변형 방출 또는 지연 방출일 수 있다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 방부제, 정제 분해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0305] 분말의 경우 담체는 미분된 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되고 원하는 모양과 크기로 압축된다.

[0306] 분말 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 85%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 설탕, 유당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제(preparation)"는 다른 담체의 유무에 관계없이 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸이고 그와 결합된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질과 함께 활성 화합물의 제형을 포함하는 것이다. 유사하게는, 카셰(cachet) 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 카셰 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0307] 좌약을 제조하는 한 방법에서 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고 예를 들어 교반으로 활성 성분을 균질하게 분산시킨다. 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고 식힌 다음, 응고시킨다.

[0308] 액상 제제는 용액, 현탁액, 유제(예: 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액)를 포함한다. 비경구 주사의 경우 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액에 용해된 용액으로 제제화될 수 있다.

[0309] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정제 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구용으로 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 및 기타 잘 알려진 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 물에 분산시켜 제조할 수 있다.

[0310] 또한 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제도 포함된다. 이러한 액체 형태에는 용액, 현탁액 및 유제가 포함된다. 이러한 제제에는 활성 성분 외에 착색제, 향미제, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 용해 보조제 등이 포함될 수 있다.

[0311] 약학 제제는 단위 투여 형태를 띠는 것이 바람직하다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 포함하는 단위 용량으로 세분화된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있고, 바이알 또는 앰플 패키징된 정제, 캡슐 및 분말과 같은 개별 양의 제제를 포함하는 패키지일 수 있다. 또한 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카셰, 사셰 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나 또는 이들을 적절한 수로 포장한 형태일 수 있다.

[0312] 단위 용량 제제 중 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 역가에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg, 보다 일반적으로는 1.0 mg 내지 5000 mg, 가장 일반적으로는 20 mg 내지 1000 mg으로 다양하거나 조정될 수 있다. 원하는 경우 조성물은 다른 적합한 치료제도 함유할 수 있다.

[0313] IV. 유효 투여량

[0314] 본 발명이 제공하는 약학 조성물은 활성 성분이 치료 유효량, 즉 의도된 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 특히 치료되는 상태에 따라 달라진다. 예를 들어, 통증, 뇌전증, 우울증 또는 불안을 치료하는 방법으로 투여되는 경우, 이러한 조성물은 활성 성분을 치료되는 증상을 임상적으로 적합한 정도로 감소시키는 데 효과적인 양으로 함유하게 된다. 마찬가지로 약학 조성물이 중추 또는 말초 신경계 장애, 예를 들어 파킨슨병을 치료하거나 예방하는 데 사용되는 경우, 치료 유효량은 질병의 특징적인 하나 이상의 증상(예: 떨림)을 설정된 압력 역치 미만으로 감소시킬 것이다. 치료 유효량을 결정하는 것은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용에 비추어 통상의 기술자의 역량의 범위 내에 여유롭게 포함된다.

[0315] 본원에 기재된 임의의 화합물의 경우 치료 유효량은 초기에 세포 배양 분석으로부터 결정될 수 있다. 목표 혈장 농도는 KCNQ 통로를 활성화하거나 개방하는 등 조절이 가능한 활성 화합물의 농도이다. 바람직한 실시형태

에서 KCNQ 통로 활성화는 특정 질병 또는 치료에 대해 임상적으로 유효한 비결합(free) 약물 농도에서 적어도 5% 만큼 변경되고, 다른 질병 또는 치료에서는 적어도 10%만큼 변경된다. Kv7 양성 알로스테릭 조절제의 전구약물을 투여 받은 환자의 KCNQ 통로 변경 비율은 활성 약물의 혈장 약물 농도에 따라 조정될 수 있으며, 투여량은 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 상향 또는 하향 조정될 수 있다.

[0316] 당업계에 널리 공지된 바와 같이 인간에 사용하기 위한 치료 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 확인된 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 환경 관련 투여량을 예측하는 데 특히 유용한 동물 모델은 최대 전기충격 분석법이다(Fischer R S, Brain Res. Rev. 14: 245-278 (1989)). 인간에서의 투약량은 상기된 바와 같이 KCNQ 통로 활성을 모니터링하고, 투여량을 상향 또는 하향 조절함으로써 조정될 수 있다.

[0317] 치료 유효량은 또한 에조가빈과 같은 유사한 약리학적 활성을 나타내는 것으로 알려진 화합물에 대한 인간 데이터로부터 결정될 수 있다(Rudnfeldt 등, Neuroscience Lett. 282: 73-76 (2000) 참조).

[0318] 상기된 방법 및 당업계에 잘 알려진 다른 방법을 기반으로 인간에서 최대 효능을 달성하도록 용량을 조절하는 것은 통상의 기술자의 능력 범위에 여윌롭게 포함된다.

[0319] 예를 들어 본 발명의 화합물이 뇌전증 및 통증과 같은 예시적인 질병의 예방 및/또는 치료에 사용될 때, 투여된 화합물의 순환 농도는 약 0.001 μM 내지 1 mM가 효과적인 것으로 간주되며, 약 0.01 μM 내지 100 μM 이 바람직하다.

[0320] 뇌전증과 같은 예시적인 질병의 예방 및 치료를 위한 바람직한 투여 방식으로 본원에 기술된 화합물의 경구 투여를 위한 환자 용량은 일반적으로 약 1 mg/일 내지 약 10,000 mg/일, 더욱 일반적으로는 약 10 mg/일 내지 약 3,000 mg/일, 가장 일반적으로는 약 1 mg/일 내지 약 1000 mg/일의 범위이다. 환자 체중을 기준으로 할 때 일반적인 투여량은 약 0.01 내지 약 150 mg/kg/일, 더욱 일반적으로 약 0.1 내지 약 50 mg/kg/일, 가장 일반적으로는 약 0.5 내지 약 25 mg/kg/일의 범위이다.

[0321] 다른 투여 방식의 경우 투여량 및 투여 간격은 치료되는 특정 임상 징후에 효과적인 투여 화합물의 혈장 내 농도를 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 예를 들어 급성 뇌전증 발작이 가장 지배적인 임상 증상인 경우, 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 하루에 여러 번 상대적으로 높은 농도로 투여될 수 있다. 아니면 환자가 드물게, 주기적으로 또는 불규칙적으로 주기성 뇌전증 발작, 편두통, 또는 만성 또는 급성 질환에 따른 다른 급성 개시 임상 징후 또는 증상만을 나타내는 경우, 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물을 최소 유효 농도로 그리고 덜 빈번한 투여 방식으로 투여하는 것이 더 바람직할 수 있다. 이는 개인의 질병 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0322] 본원에 제공된 교시를 활용하여 독성을 실질적으로 유발하지 않으면서 특정 환자가 보유하는 임상 증상을 치료하는 데 완전히 효과적인 예방적 또는 치료적 요법을 계획할 수 있다.

[0323] 이 계획에는 화합물 역가, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 심각도, 선호하는 투여 방식 및 선택한 약제의 독성 특성과 같은 요소를 고려하여 활성 화합물을 신중하게 선택하는 것이 포함되어야 한다. 비제한적인 예를 들면, 비강내 투여 경로는 편두통을 치료하는 데 유용할 수 있고 안구 경로는 하나 이상의 눈 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다. 따라서 특정 투여 경로는 본 발명의 화합물의 의도된 치료 적응증에 기초하여 선택될 수 있다.

[0324] V. 화합물 독성

[0325] 특정 화합물의 독성과 치료 효과 사이의 비율을 치료지수라고 하며 이는 LD_{50} (모집단의 50%에서 치명적인 화합물의 양)과 ED_{50} (모집단의 50%에서 효과적인 화합물의 양) 사이의 비율로 표현될 수 있다. 치료지수가 높은 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및/또는 동물 연구로부터 얻은 치료 지표 데이터를 인간에 사용하기 위해 투여량의 범위를 제형화하는 데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 적은 독성을 갖거나 독성 없이 ED_{50} 을 포함하는 혈장 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 적용된 투약 형태 및 활용된 투여 경로에 따른 범위 내에서 달라질 수 있다. 예를 들면 Fingl 등, In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch.1, p. 1, 1975를 참조할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투약량은 환자 질환 그리고 화합물이 사용되는 특정 방법을 고려해서 의사들이 개별적으로 선택할 수 있다.

[0326] VII. 전압 의존성 칼륨 통로로 매개되는 병태를 치료하는 방법

- [0327] 또 다른 양상에서 본 발명은 전압 의존성 칼륨 통로의 조절을 통해 중추 또는 말초 신경계 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법에서 그러한 치료가 필요한 대상에게 상기된 화학식으로 표현되는 화합물의 유효량을 투여한다.
- [0328] 본원에 제공된 화합물은 칼륨 통로 조절제의 유용한 전구약물이며 질병 또는 병태의 치료에서 전압 의존성 칼륨 통로에서 활성을 띠는 분자의 약동학, 용해도, 안정성의 개선을 통한 조절을 통해 치료적 효용을 발휘한다. 본 발명의 화합물의 칼륨 통로 표적은 본원에 기술된바, KCNQ 칼륨 통로와 같은 전압 의존성 칼륨 통로이다. 상기한 바와 같이 이들 통로는 KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 및 KCNQ5의 동종다량체 및 이형다량체를 포함할 수 있다. 2개의 단백질, 예를 들어 KCNQ2 및 KCNQ3의 이종다량체는 예를 들어 KCNQ2/3, KCNQ3/5 등으로 지칭된다. 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료될 수 있는 병태는 중추 또는 말초 신경계 장애(예: 편두통, 운동실조증, 파킨슨병, 양극성 장애, 삼차신경통, 경직, 기분 장애, 뇌종양, 정신병 장애, 근과동증, 발작, 뇌전증, 청력 및 시력 상실, 알츠하이머병, 연령 관련 기억 상실, 학습 결함, 불안 및 운동 신경 질환)을 포함하되 그로 국한되지 않는다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 신경보호제(예: 뇌졸중, 망막 변성, 탈수초성 질환 등을 예방하기 위해)로서 역할을 할 수 있다. 바람직한 일 실시형태에서 치료될 병태 또는 장애는 뇌전증 또는 발작, 중추 또는 말초 신경병성 통증, 만성 통증, 염증성 통증이다. 또 다른 바람직한 일 실시형태에서 병태 또는 장애는 청력 상실 또는 신경 탈수초화 또는 신경 과다흥분성과 관련된 질병이다.
- [0329] 그런 다음 사정에 따라서 최적의 효과에 도달할 때까지 투여량을 단계적으로 증가시킨다. 편의상 필요할 경우 1 일 총 투여량을 하루 동안 나누어 투여할 수 있다.
- [0330] 본 발명의 일 실시형태는 발작, 통증, 신경병증성통증, 만성두통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증, 약물 중독, 정동 장애, 알츠하이머병, 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 중추신경계 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증, 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애, 움직임 장애, 운동 장애, 신경변성 질환, 파킨슨병, 파킨슨 유사 운동 장애, 공포증, 픽병, 정신병, 양극성 장애, 조현병, 조현병 아형(긴장형, 편집형, 붕괴형 또는 잔류형), 척수 손상, 심근병증, 심부정맥, QT 연장 증후군, 움직임 장애 또는 운동 장애, 중증근육무력증, 편두통, 긴장성 두통, 장 장애, 염증성 질환, 췌양성 대장염, 크론병, 크로이츠펔트-야콥병, 안과 질환, 진행성 청력 상실 또는 이명, 발열, 다발성 경화증, 당뇨병, 또는 전이성 종양 성장; 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증과 같은 진폐증 및 청색증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 및 비만 및 질환 관련 고혈압을 포함하는 질병 또는 장애의 진행을 치료, 경감 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0331] 본 발명의 일 실시형태는 원발성 근긴장이상, 발작성 근긴장이상, 이차성 근긴장이상, 약물 유발성 근긴장이상/운동이상증, 지연성 근긴장이상, 신경이완제 유발성 근긴장이상, 파킨슨병 환자의 치료 유발성 근긴장이상/운동이상증, 유전성 퇴행성 근긴장이상, 헌팅턴병 환자의 근긴장이상, 뚜렛증후군 환자의 근긴장이상, 하지불안증후군 환자의 근긴장이상, 틱 환자의 근긴장이상 유사 증상, 근긴장이상 관련 운동이상증, 발작성 운동이상증, 돌발비운동유발 운동이상증, 발작성 근긴장이상 무도무정위운동증, 돌발운동유발 운동이상증, 발작성 운동유발 무도무정위운동증, 운동 유발성 운동이상증, 수면성 발작성 운동이상증, 약물 유발성 운동이상증, 근과동증, 신경 근긴장증, 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애 중에서 선택된 하나 이상의 운동 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 적용 가능한 질병 또는 장애에 대한 기전의 연관성에 대한 교시와 관련하여 아래에 인용된 문헌들이 본원에 참조로서 인용될 수 있다.
- [0332] a. 발작(L Greene, Epilepsia 2018; J Neurosci, Qiu. 2008).
- [0333] Kv7.2(S559A) 녹인(knock-in) 생쥐의 뉴런은 기저 M-전류를 입증한다. 녹인 생쥐는 무스카린 작용제인 옥소트레모린-M을 투여 받았을 때 M-전류 억제가 감소한 것으로 나타났다. Kv7.2(S559A) 생쥐는 화학경련제 유도 발작에 저항성을 보였으며 사망은 발생하지 않았다. XE991을 투여하면 녹인 생쥐의 발작이 일시적으로 악화되었으며 이는 야생형 생쥐와 대등한 것이었다. 뇌전증지속증을 경험한 후 Kv7.2(S559A) 녹인 생쥐는 발작으로 인한 세포 사멸이나 자발적인 재발 발작을 나타내지 않았다.
- [0334] M-통로 차단제를 사용하여 우리는 M-통로에 대한 SST4 결합이 뇌전증 활성 억제에 중요하다는 것을 발견했다. 이는 발작 활동을 조절하는 데 중요한 IM의 내인성 강화제를 최초로 입증한 것이다. 따라서 SST4 수용체는 새로운 항뇌전증제 및 항뇌전증유발 약물을 개발하기 위한 중요한 신규 표적이 될 수 있다.
- [0335] b. 통증, 신경병증성 통증, 만성 두통(J Pain, Li. 2019).
- [0336] 파클리탁셀 유발 말초 신경병증 및 관련 신경병증성 통증은 심각하고 개입에 저항한다. 우리 연구의 결과는 레

티가빈(임상적으로 이용 가능한 치료제)이 파클리탁셀 유도 말초 신경병증의 발생을 약화시키는 데 사용될 수 있음을 입증하였다.

- [0337] c. 중추신경 통증, 당뇨병성 신경병증, 대상포진후 신경통 및 말초신경손상과 관련된 통증(Brown Br J Pharmacology, 2009; Epilepsia, Trenite.2013).
- [0338] 플루피르틴 및 레티가빈을 비롯한 여러 약물은 주로 전압 개폐에서의 과분극 이동을 통해 신경 Kv7/M 통로 활성을 높인다. 결과적으로 이들 약물은 신경 흥분성을 감소시키고 통각 자극과 전달을 억제할 수 있다. 플루피르틴은 중추신경계 진통제로 사용되고, 레티가빈은 광범위한 항경련제로 임상 시험 중이며 만성 염증성 및 신경병증성 통증의 동물 모델에서 효과적인 진통제이다.
- [0339] ICA-105665를 100(4명 중 1명), 400(4명 중 2명), 500 mg(6명 중 4명)의 단일 용량을 투여한 결과 환자의 SPR이 감소되었다. 이는 감광성 개념증명 모델을 통한 Kv7 칼륨 통로 활성화 효과에 대한 첫 번째 평가이다. 이 환자 집단에서 SPR의 감소는 ICA-105665에 의한 중추신경계(CNS) 침투의 증거를 제공하며, 신경 Kv7 칼륨 통로의 관여에 항발작 효과가 있다는 예비적 증거를 제시한다.
- [0340] d. 알츠하이머병(Czuzcwar, Pharmacological Reports 2010).
- [0341] 기존 항뇌전증제와 레티가빈 병용 투여로 인한 가장 두드러진 부작용은 현기증, 졸음, 피로였다. 전임상 데이터에 따르면 이 항뇌전증제는 신경병증성 통증 및 정서 장애 환자에게 적용될 수 있다. 초기 임상 데이터는 레티가빈이 알츠하이머병이나 뇌졸중에도 효과적일 수 있음을 시사한다.
- [0342] e. 불안, 신경퇴행성 질환이나 질병 또는 부상으로 인한 CNS 손상, 인지 결핍, 강박 행동, 치매, 우울증, 헌팅턴병, 근긴장이상, 조증(Richter, Br J Pharmacology 2006; Aiba, Brain 2021; Boehm, Pain 2019; Maghera, Epilepsia 2020; De Jong, Physiological Reports 2018; Jakubowski, Epilepsy Behav 2013; Zizhen Wu, J Pharmacol Exp Ther 2020; J E Larsson, In Physiology 2020; Yadav, Saudi J Anaesth 2017; Garakani, Front Psychiatry 2020; Maljevic, J Physiol 2008; R. Brant, Gastroenterology 2017; Hui Sun, JCI Insight 2019; R Brant, Gastroenterology 2017; Ravi Misra, Gastroenterology 2017; Parreno, Front Physiol 2020; Blom, PLoS One.2014) (Feng Neuroscience 2019) (E Redford, Physiol Biochem 2021) (J Gunthrope, Epilepsia 2012; Epilepsia, Villalba. 2018).
- [0343] 레티가빈 및 플루피르틴은 인간에서 내약성이 양호한 만큼 dtsz 돌연변이에서의 현저한 항-근긴장 효능에 대한 본원의 발견은 신경 Kv7 통로 활성제가 근긴장이상 관련 운동이상증 및 아마도 다른 유형의 근긴장이상 치료를 위한 흥미로운 후보임을 시사한다. Kv7 통로 개방제의 확립된 진통 효과는 종종 고통스러운 근육 경련을 동반하는 이러한 장애의 개선에 기여할 수 있을 것이다.
- [0344] 레티가빈은 최대 이하의 OGD 자극 후 탈분극 개시 확산을 지연시킬 수 있는 것으로 확인되었다. 흥미롭게도 Kv7.2 활성제는 실험적 허혈 및 뇌 외상 연구에서 신경을 보호할 수 있으며, 상기 활성제의 탈분극 확산 방지 특성은 이러한 신경보호 효과에 기여할 수 있다.
- [0345] 연구는 내재적 및 시냅스 가소성에서 Kv7 통로의 새로운 역할과 인지 및 행동에 대한 기여를 뒷받침한다.
- [0346] KV7 계열의 전압개폐성 칼륨 통로(KV7.1-5)는 신경 흥분성을 조절하는 데 중요한 역할을 하므로 과흥분성과 관련된 CNS 장애의 치료를 위한 매력적인 표적이다.
- [0347] f. 인지 장애, 기억 장애, 기억 이상, 기억력 기능 장애
- [0348] (Frontal Physiol, Baculis. 2020; Frontal Physiol, Vigil. 2020).
- [0349] Kv7 통로가 신생아 뇌의 발달과 억제에 중요하다는 점을 고려할 때(Peters 등, 2005; Soh 등, 2014), 이러한 유전 모델의 기억 손상은 비정상적인 해마 형태 및/또는 과다흥분성에 따른 것일 수 있다(Peters 등, 2005; Milh 등, 2020). Kv7 통로는 또한 여러 행동을 규제한다. 전체적 또는 조건적 동형접합성 KCNQ2 녹아웃 생쥐의 행동 표현형 분석은 각각 초기 출생 후 치사율 또는 조기 사망으로 인해 불가능했다(Watanabe 등, 2000; Soh 등, 2014).
- [0350] 그러나 이형접합성 KCNQ2 녹아웃 생쥐는 생존 가능하며 증가된 운동 활성 및 탐색 행동을 나타내는데(Kim 등, 2020), 이는 Kv7 전류의 형질전환 억제(Peters 등, 2005)와 암페타민 및 XE991에 의해 유도된(Sotty 등, 2009) 행동 과잉과 일맥상통하는 것이다. 이들 생쥐는 또한 감소된 사회성 및 증가된 반복적 및 강박적 행동을 나타내는데(Kim 등, 2020), 이는 우성 KCNQ2 돌연변이가 있는 일부 EE 환자에서 볼 수 있는 자폐증을 연상시킨다

(Weckhuysen 등, 2012, 2013; Milh 등, 2013). 2019년 이탈리아 나폴리에서 열린 국제 Kv7 심포지엄은 유전자 번역에 대한 상당한 가능성을 입증하였다. 동물 연구에 따르면 M 전류는 TBI, 정신자극제 중독과 같이 현재 치료법이 없는 장애를 포함해서 복수의 뇌질환에서의 치료 표적이 될 수 있다는 점을 시사한다.

[0351] g. 조현병(Transl Psychiatry, Nielsen. 2017; Br J Pharmacol, Wang. 2020).

[0352] 뉴런 Kv7 통로의 유전적 또는 약리학적 억제제는 NMDA 길항제에 의해 유발된 PPI 및 인지 결핍을 완화할 수 있는 만큼, 이는 조현병 또는 인지 결핍 장애 치료에서 Kv7 통로 억제제의 치료적 가능성을 시사한다.

[0353] h. 척수 손상(J Pharmacol, Wu. 2020).

[0354] KCNQ/Kv7 통로를 열어 뉴런의 활동을 감소시키는 것은 척수 손상(SCI) 후 척수 뉴런과 축삭돌기의 퇴화를 방지하여 운동 및 감각 기능의 회복을 촉진할 수 있다. 급성 단계에서 이러한 통로를 열기 위해 레티가빈을 반복적으로 적용하면 SCI 후 신경 행동 회복이 촉진된다.

[0355] i. 심근병증, 심부정맥(Front Physiol, Larsson.2020; J Physiol, Maljevic. 2008; Lee, Microcirculation.2015).

[0356] 생리학에서의 중요한 역할로 인해 기능 장애가 있는 KV7 통로는 종종 심장 부정맥, 청력 손상, 뇌전증, 통증 및 고혈압을 포함하여 비정상적인 칼륨 이온 전도도를 특징으로 하는 장애와 연관된다.

[0357] 생쥐 Kv7 통로가 대뇌 및 관상 동맥의 기능적 특성을 조절하는 데서 서로 다른 기여를 할 수 있다. 이러한 이질성은 심혈관 기능 장애에 대한 새로운 치료법 개발에 대한 중요한 함의를 갖는다.

[0358] h. QT 연장 증후군(J Physiol, Maljevic. 2008; Acta Physiol. Skarsfeldt. 2020; Acta Physiol, Bahannon. 2019).

[0359] 머리기(head group)에 더 가까운 이중 결합을 가진 다중 불포화 지방산은 IK 통로에 대해 더 높은 걸보기 친화성을 가지며 IK 전류를 더 많이 증가시켰다. 결합을 머리기에서 더 멀리 이동시키면 IK 전류에 대한 걸보기 결합 친화력과 영향이 감소되었다. 흥미롭게도 우리는 첫 번째 이중 결합이 머리기에 더 가까운 $\omega-6$ 및 $\omega-9$ PUFA가 활성화의 전압 의존성을 가장 많이 왼쪽으로 이동시키는 것을 발견했다. 이러한 결과를 통해 QT 연장 증후군에서 IK 통로를 표적으로 하는 새로운 치료법을 더 확실하게 설계하는 것이 가능하게 되었다.

[0360] KV7 통로는 뇌전증, 신경병증성 통증 및 편두통과 같은 신경 과흥분성으로 인한 질병의 새로운 치료 방법을 위한 흥미로운 표적을 제시하고 있다. 약물저항성 국소성 뇌전증을 치료하기 위한 임상 III상 시험 중인 레티가빈에 의한 KV7 활성화의 분자 기전은 최근 구멍(pore) 영역에 결합하여 열린 형태를 안정화시키는 것으로 밝혀졌다.

[0361] i. 장 장애, 염증성 질환, 궤양성 대장염, 크론병, (J Neurosci, Linley. 2008).

[0362] 추가 실험은 M 전류 억제에는 세포기질 Ca^{2+} 농도 그리고 막 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트(PIP2) 고갈의 동시 상승이 필요하다는 점을 입증하였다. 우리는 감각 뉴런에서 M 전류의 PLC 및 Ca^{2+} /PIP2 매개 억제는 염증 매개체에 의해 생성되는 통증의 기본 기전 중 하나에 해당할 수 있으며, 따라서 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병과 같은 염증성 질환, 그리고 크로이츠펔트-야콥병에서의 주요 임상 문제를 해결하는 새로운 가능성을 열 수 있다고 제안한다.

[0363] j. 크로이츠펔트-야콥병(Acta Pharmacol Sin, Teng. 2016).

[0364] 변형된 Q058 화합물(Q058-리신)은 Kv7.2/7.3/M-통로를 특이적으로 활성화할 수 있다. 생체이용률이 향상되고 혈장 내 반감기가 약 3시간인 Q058-리신의 경구 또는 복강 내 투여는 설치류 동물 모델에서 염증성 통증을 역전시킬 수 있다.

[0365] k. 진행성 청력 상실 또는 이명(J Physiol, Maljevic. 2008; Br J Pharmacol, Leithner. 2014; J Neurosci, Kalappa. 2015).

[0366] 외측모세포(OHC)에서 KCNQ4 매개 전도도를 안정화시키는 화학적 통로 개방제는 DFNA2에서 OHC 퇴화 및 청력 손실 진행을 방지할 수 있다.

[0367] 행동 연구는 SF0034는 설치류에서 레티가빈보다 더 강력하고 독성이 적은 항경련제라는 점을 입증하였다. 또한 SF0034는 생쥐의 이명 발병을 예방하였다. 우리는 SF0034가 이온 통로 특성을 조사하기 위한 강력한 도구일 뿐

만 아니라 가장 중요하게는 뇌전증 치료 및 이명 예방을 위한 임상 후보 약물이라고 제안한다.

- [0368] 1. 당뇨병(Front Cardivasc Med, Fosmo. 2017).
- [0369] Kv7 통로 활성화는 고혈압, 당뇨병 및 비만과 같은 심혈관 위험 요인의 발생에 기여할 수 있다. 기존 및 향후 연구에 관한 질문과 가설이 제기되었다. Kv7 통로의 변화는 심혈관 질환(CVD)의 발병에 기여할 수 있다. Kv7 통로의 약리학적 변형은 향후 CVD에 대한 가능한 치료법이 될 수 있다.
- [0370] m. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)(Front Physiol, Mondejar-Parreno.2020).
- [0371] Kv7 통로의 기능적 역할은 세포 유형에 따라 달라질 수 있다. 여러 연구가 Kv7 통로의 손상이 낭포성 섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 기침, 폐암 및 폐고혈압과 같은 다양한 호흡기 질환의 병태생리학에 기여하는 폐 생리학에 큰 영향을 미치는 것을 입증하였다. Kv7 통로는 현재 많은 조직에서 관련된 생리학적 역할을 수행하는 것으로 인정되고 있으며, 이로 인해 폐에 영향을 미치는 질병을 비롯한 많은 질병에서 치료 용도로 사용할 수 있는 잠재력이 있는 Kv7 통로 조절제에 대한 연구가 장려되고 있다. Kv7 통로의 조절은 다양한 폐 질환에 유익한 효과를 제공하기 위해 제안되고 있다. 따라서 Kv7 통로 개방제/강화제 또는 이러한 통로를 통해 부분적으로 작용하는 약물이 기관지 확장제, 거담제, 진해제, 화학요법제 및 폐 혈관 확장제로서 제안되었다.
- [0372] n. 원발성 근긴장이상 등의 운동 장애(A Richter Br J Pharmacol 2006).
- [0373] 이러한 데이터는 신경 Kv7 통로의 기능 장애가 운동이상증에서 주의를 기울일 가치가 있음을 시사하고 있다. 레티가빈 및 플루피르틴은 인간에서 내약성이 양호한 만큼 dtsz 돌연변이에서의 현저한 항-근긴장 효능에 대한 본원의 발견은 신경 Kv7 통로 활성화제가 근긴장이상 관련 운동이상증 및 아마도 다른 유형의 근긴장이상 치료를 위한 흥미로운 후보임을 시사한다. Kv7 통로 개방제의 확립된 진통 효과는 종종 고통스러운 근육 경련을 동반하는 이러한 장애의 개선에 기여할 수 있을 것이다.
- [0374] o. 자폐증, 자폐 스펙트럼 장애, 본 발명의 화합물 투여 포함 (Gilling, Front Genet. 2013; Guglielmi, Front Cell Neurosci. 2015).
- [0375] 본 발명의 일 실시형태는 광범위 Kv7.2-7.5 활성 분자를 전신 순환계로 전달하고 상기 활성 Kv 통로 개방제를 치료 농도에서 유효 농도로 방출하여 하나 이상의 민감 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 일 양상에서 상기 활성 분자의 방출은 증가된 흡수로 강화하기 등의 조건 하에서 이루어진다.
- [0376] 레티가빈 및 플루피르틴은 인간에서 내약성이 양호한 만큼 dtsz 돌연변이에서의 현저한 항-근긴장 효능에 대한 본원의 발견은 신경 Kv7 통로 활성화제가 근긴장이상 관련 운동이상증 및 아마도 다른 유형의 근긴장이상 치료를 위한 흥미로운 후보임을 시사한다.
- [0377] 신경 Kv7(KCNQ) 칼륨 통로의 돌연변이는 삽화적 신경 장애를 유발할 수 있다. 근긴장이상을 동반한 발작성 운동이상증은 이온 통로 병증으로 간주되는 운동 장애 그룹이지만, 병인에서 Kv7 통로의 역할과 치료 표적으로는 지금까지 조사되지 않았다.
- [0378] 우리의 결과가 이형중합 KV7.3/5 통로의 기능 장애가 일부 형태의 자폐증 스펙트럼 장애, 뇌전증 및 기타 정신장애의 발병에 연루되어 있음을 시사하는 만큼, KCNQ3 및 KCNQ5가 이러한 장애에 대한 후보 유전자로 제안되고 있다.
- [0379] **실시예**
- [0380] 하기 실시예에서는 달리 명시하지 않는 한 온도는 섭씨(℃) 단위로 표시된다. 작업은 실온 또는 주변 온도(일반적으로 약 18~25℃ 범위)에서 수행되었다. 용매 증발은 회전식 증발기를 사용하여 감압(일반적으로 4.5~30 mmHg) 및 최대 60℃의 수조 온도에서 수행되었다. 반응 과정 후엔 일반적으로 TLC가 이루어졌으며 반응 시간은 예시용으로만 제공되었다. 녹는점은 보정되지 않았다. 생성물은 만족스러운 ¹H-NMR 및/또는 미세분석 데이터를 나타냈다. 수율은 예시용으로만 제공되었으며 다음과 같은 관용적인 약자들도 사용되었다. mp(용융점), L(리터), mL(밀리리터), mmol(밀리몰), g(그램), mg(밀리그램), min(분), h(시간).
- [0381] 달리 명시되지 않는 한 모든 용매(HPLC 등급) 및 시약은 공급업체로부터 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 Whatman Inc. 60 실리카겔 플레이트(두께 0.25 mm)에서 수행되었다. 화합물은 UV 램프(254 nm) 하에서 또는 KMnO₄/KOH, 닐하이드린 또는 Hanessian 용액으로 발색하여

시각화하였다. 플래시 크로마토그래피는 Selectro Scientific의 실리카겔(입자 크기 32-63)을 사용하여 수행되었다. ^1H NMR, ^{19}F NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Varian 300 머신에서 각각 300 MHz, 282 MHz 및 75.7 MHz로 기록되었다. 녹는점은 Electrothermal IA9100 장치에서 기록되었으며 보정되지 않았다.

[0382] 다음 실시예는 예시로 제시되는 것이며 발명의 청구 범위를 그로 한정하기 위한 것이 아니다. 통상의 기술자는 실시예 1 및 2의 일반적인 절차를 수정하여 예조가빈, 플루피르틴 및 아실화제 대신에 적절한 양으로 다른 출발 물질을 적절하게 치환함으로써 화학식 III에 포함된 화합물의 합성물을 활용할 수 있다.

[0383] 통상의 기술자는 나아가 건강한 환자 및/또는 특정 장애를 앓고 있는 환자를 대상으로 최초의 인간 임상 시험(first-in-human), 용량 범위 설정 및 효능 시험을 포함한 인간 임상 시험이 임상 및 관련 분야에 잘 알려진 방법에 따라 완료될 수 있음을 인식할 것이다.

[0384] 본 발명은 하기된 화합물은 물론 이의 염 형태를 명시적으로 포괄한다. 본 발명은 또한 하기된 화합물은 물론 그의 입체이성질체를 포함한다. 이들 화합물 중 임의의 것을 치료학적으로 허용 가능한 양으로 포함하는 조성물 또한 본 발명의 범위 내에 속한다. 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제, 담체 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 하나 이상의 전압 의존성 칼륨 통로에 의해 전체적으로 또는 부분적으로, 직접적으로 또는 간접적으로 매개되는 질병 또는 장애를 치료하거나 제어하기 위해 이를 필요로 하는 대상에게 투여될 수 있다. 상기 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 추가 활성제를 더 포함할 수 있다.

[0385] 다음 실시예는 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 공정 조건에 대한 보다 상세한 설명을 제시한다. 그러나 본 명세서에 완전히 기술되고 청구 범위에 기재된 바의 본 발명은 하기의 스킴(scheme) 또는 방법의 상세한 내용으로 한정되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

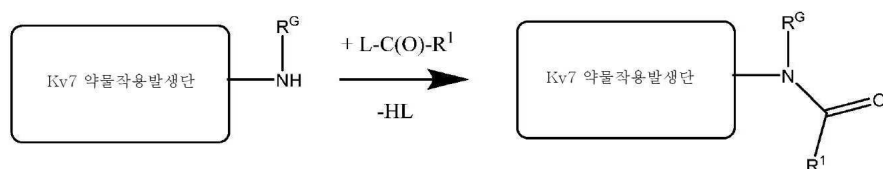
[0386] 본 발명의 실시예를 설명할 때 일부 약어가 사용될 수 있다. 상기 약어는 통상의 기술자가 일반적으로 허용하는 용례의 범위 내에서 일관성 있게 사용되는 것으로 이해된다.

[0387] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 합성 방법 및 반응 스킴과 상용 시약을 사용하여 또는 통상의 기술자에게 알려진 다른 시약 및 종래의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0388] 하기 스킴에서 일반적인 치환기는 본 발명의 화학식과 일치하지 않을 수 있는 배열로 표시된다. 하기 스킴은 하기 스킴을 위해서는 따라야 하지만 본 발명의 화학식에는 적용되지 않는 치환기에 대한 단서를 제공한다.

[0389] 스킴(scheme)

[0390] 기본 스킴 1: Kv7-활성 약물 분자로부터 전구약물 합성



[0391]

[0392] 기본 스킴 1에서 Kv7 약물작용발생단은 Kv7 칼륨 이온 통로에서 활성을 띠는 약물 부분이다. 시약 L-C(O)-R^1 은 활성화된 카보닐 시약 또는 중간체를 나타내고 L은 이탈 원자단이다. R^G 는 H 또는 다양한 치환기를 나타내고 R^1 은 본원에 사용된 바와 같다. 생성물은 가수분해성 전구약물로 가수분해 시 Kv7 활성 약물을 형성한다.

[0393] 실시예 1

[0394] 예조가빈의 아세탈/케탈 디에스테르 전구약물의 제조를 위한 기본 절차:

[0395] 자석 교반 막대가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 200 mL의 디클로로메탄을 투입한다. 교반을 시작하고 다음 물질을 순서대로 첨가한다. 예조가빈(10.0 g, 33.00 mmol; 1.0 eq; 303.33 g/mol; [CAS# 150812-12-7]), 트리에틸아민(6.68 g; 66.00 mmol; 2.0 eq; 101.19 g/mol), 원하는 1-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)알킬 카르복실레이트(34.62 mmol; 1.05 eq); 및 HOBt(0.446 g; 3.30 mmol; 0.1 eq; 135.12 g/mol). 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N_2 로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 예조가빈이 남아 있지 않은 것을 확인하면, 물 100 mL를 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 반응을 촉진한다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층

을 분리한다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화로 정제하여 원하는 에조가빈 유래 전구약물을 수득한다.

[0396] 실시예 2

[0397] 플루피르틴의 아세탈/케탈 디에스테르 전구약물의 제조를 위한 일반적인 절차:

[0398] 자석 교반 막대가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 200 mL의 디클로로메탄을 투입한다. 교반을 시작하고 다음 물질을 순서대로 첨가한다. 플루피르틴(10.0g, 33.00 mmol; 1.0 eq; 303.33 g/mol; [CAS# 56995-20-1]), 트리에틸아민(6.68g; 66.00 mmol; 2.0 eq; 101.19 g/mol), 원하는 1-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)알킬 카르복실레이트(34.62 mmol; 1.05 eq) 및 HOBt(0.446 g; 3.30 mmol; 0.1 eq; 135.12 g/mol). 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N₂로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 플루피르틴이 남아 있지 않은 것을 확인하면, 물 100 mL를 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 반응을 촉진한다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층을 분리한다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화로 정제하여 원하는 플루피르틴 유래 전구약물을 수득한다.

[0399] 통상의 기술자는 실시예 3 및 4의 일반적인 절차를 수정하여 에조가빈, 플루피르틴 및 아실화제 대신에 적절한 양으로 다른 출발 물질을 적절하게 치환함으로써 화학식 IV에 포함된 화합물의 합성물을 활용할 수 있다.

[0400] 실시예 3

[0401] 에조가빈의 아미노산 전구약물의 제조를 위한 기본 절차:

[0402] 단계 1: 자석 교반 막대가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 디클로로메탄(200 mL)을 투입한다. 교반을 시작하고 다음 물질을 순서대로 첨가한다. 에조가빈(10.0g, 33.00 mmol; 1.0 eq; 303.33 g/mol; [CAS# 150812-12-7]), 트리에틸아민(6.68g; 66.00 mmol; 2.0 eq; 101.19 g/mol), 원하는 Boc-보호 아미노산 O-숙시니미드 에스터(34.62 mmol; 1.05 eq) 및 HOBt(0.446 g; 3.30 mmol; 0.1 eq; 135.12 g/mol). 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N₂로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 에조가빈이 남아 있지 않은 것을 확인하면, 물 100 mL를 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 반응을 촉진한다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층을 분리한다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화로 정제하여 원하는 전구약물의 BOC 보호 형태를 수득한다.

[0403] 단계 2: 단계 1의 생성물을 실온에서 디클로로메탄(100 mL) 중 25% 트리플루오로아세트산의 교반 용액에 첨가한다. 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N₂로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC를 통해 출발 물질이나 중간체가 남지 않은 것을 확인하면 진공 하에서 휘발성 용매를 제거하여 반응을 촉진한다. 정제 전 생성물은 원하는 전구약물 유리 염기의 트리플루오로아세테이트 염의 혼합물로서 수득된다. 물질은 재결정화 또는 역상 HPLC로 정제하여 원하는 전구약물 물질을 수득한다.

[0404] 실시예 4

[0405] 플루피르틴의 아미노산 전구약물의 제조를 위한 일반적인 절차:

[0406] 단계 1: 자석 교반 막대가 장착된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 실온에서 디클로로메탄(200 mL)을 투입한다. 교반을 시작하고 다음 물질을 순서대로 첨가한다. 플루피르틴(10.0g, 33.00 mmol; 1.0 eq; 303.33 g/mol; [CAS# 56995-20-1]), 트리에틸아민(6.68g; 66.00 mmol; 2.0 eq; 101.19 g/mol), 원하는 Boc-보호 아미노산 O-숙시니미드 에스터(34.62 mmol; 1.05 eq) 및 HOBt(0.446 g; 3.30 mmol; 0.1 eq; 135.12 g/mol). 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N₂로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC로 플루피르틴이 남아 있지 않은 것을 확인하면, 물 100 mL를 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 반응을 촉진한다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층을 분리한다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨다. 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화로 정제하여 원하는 전구약물의 BOC 보호 형태를

수득한다.

[0407] 단계 2: 단계 1의 생성물을 실온에서 디클로로메탄(100 mL) 중 25% 트리플루오로아세트산의 교반 용액에 첨가한다. 플라스크를 질소 가스로 씻어내고 격막으로 밀봉한다. 질소 분위기는 질소 라인에 부착된 바늘을 사용하여 ~1 atm N₂로 유지하고 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. TLC를 통해 출발 물질이나 중간체가 남지 않은 것을 확인하면 진공 하에서 휘발성 용매를 제거하여 반응을 촉진한다. 정제 전 생성물은 원하는 전구약물 유리 염기의 트리플루오로아세테이트 염의 혼합물로서 수득된다. 물질은 재결정화 또는 역상 HPLC로 정제하여 원하는 전구약물 물질을 수득한다.

[0408] 실시예 5

[0409] 에조가빈의 아세트알 전구약물의 합성.

[0410] 단계 1:

[0411] 산화 아연(44.73 g, 0.55 mol)을 톨루엔(1800 mL)과 2-메틸프로판산(450 mL)의 용액에 첨가하고 플라스크를 120°C에서 가열하였다. 이 과정에서 생성된 물은 딘 스타크 트랩(Dean Stark Trap)으로 제거하였다. 5시간 동안 가열한 후, 온도를 70°C로 낮추고 NaI(43.97 g, 0.29 mol)과 함께 (1-클로로에틸)(4-니트로페닐) 카보네이트(45 g, 0.18 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 36시간 동안 교반하였다. 완료 후 혼합물을 증발시키고 잔류물을 EtOAc에 용해시키고 포화 NaHCO₃ 용액으로 그런 다음 염수로 세척하였다. 유기층을 감압 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 50:1)로 정제하여 원하는 생성물을 노란색 고체로 수득하였다(32.6 g, 수율 55.68%).

[0412] 단계 2:

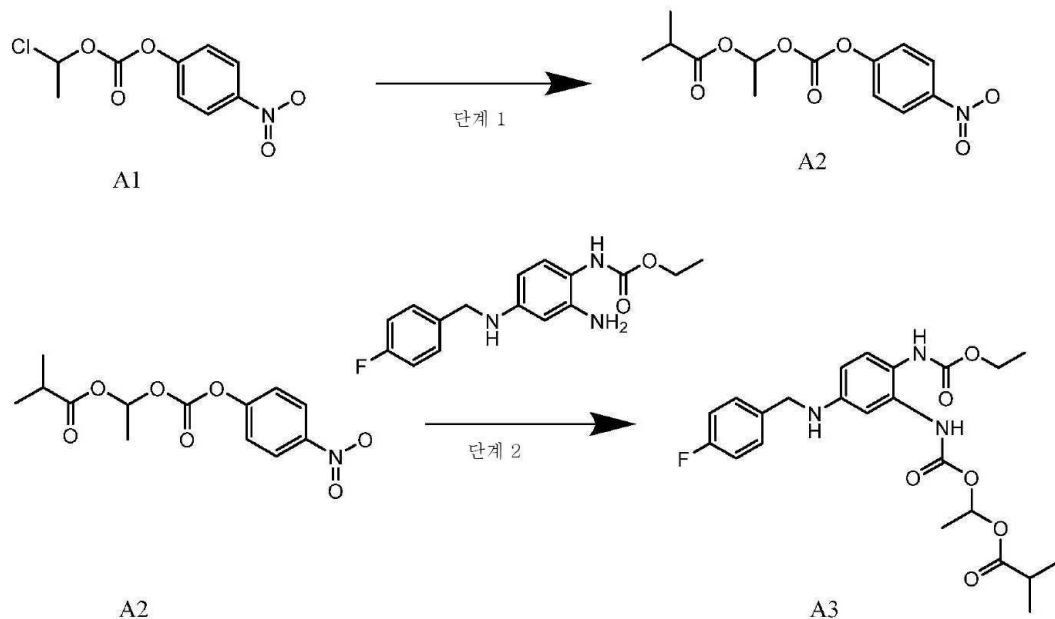
[0413] 디클로로메탄(480 mL) 중 에틸 N-(2-아미노-4-[(4-플루오로페닐)메틸]아미노)페닐) 카르바메이트(24 g, 0.079 mol)의 교반 용액에 트리에틸아민(16.01 g, 0.16 mol), 1-[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시]에틸 2-메틸프로파노에이트(30.57 g, 0.10 mol), 1-히드록시벤조트리졸(1.07 g, 0.007 mol)을 첨가하고 질소 분위기 하 25°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 완료 후, 300 mL의 물을 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 혼합물을 만들었다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층을 분리하였다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척한 후 황산나트륨으로 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 6:1)로 정제하여 화합물 3을 노란색 고체로 수득하였다(3.4 g, 수율 9.3%).

[0414] ¹H-NMR: (DMSO-d₆): δ (ppm): (다중도; J(Hz); 적분): 8.8-8.7(bs, 1H), 8.3-8.2(bs, 1H), 7.4(m, 2H), 7.1(m, 2H), 7.0-6.9(bs, 1H), 6.8(bs, 1H), 6.7(q, 1H), 6.3(m, 2H), 4.2(m, 2H), 4.0(m, 2H), 2.5(m, 1H), 1.4(m, 3H), 1.2(m, 3H), 1.1(m, 6H).

[0415] ¹³C-NMR: (DMSO-d₆): δ (ppm): 174.9, 162.7, 160.3, 152.0, 146.8, 136.7, 136.7, 129.3, 118.9, 115.5, 115.3, 109.0, 107.2, 89.5, 60.6, 46.3, 39.6, 33.6, 20.0, 19.0, 18.9, 15.0 ppm.

[0416] LCMS R_t = 1.38 min; [M+H] = 462

[0417] 기본 스킴 A



[0418]

[0419] 실시예 6

[0420] 단계 1:

[0421] 디클로로메탄(200 mL) 중 에틸 N-(2-아미노-4-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)페닐 카르바메이트(10 g, 0.033 mol)의 교반 용액에 트리에틸아민(6.68 g, 0.066 mol), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 N2,N6-비스(삼차-부톡시카르보닐)-L-리시네이트(15.34 g, 0.035 mol) 및 1-히드록시벤조트리졸(0.44 g, 0.003 mol)을 첨가하였다. 상기 용액을 질소 분위기 하 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 완료 후 100 mL의 물을 첨가하고 질소 하에 10분 동안 교반하여 혼합물을 완성하였다. 플라스크의 내용물을 분별 깔대기로 옮기고 층을 분리하였다. 유기층을 0.1M 수산화나트륨 용액으로 2회 세척한 후 황산나트륨으로 건조시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에서 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 2:1)로 정제하여 원하는 생성물을 흰색 고체로 수득하였다(12.6 g, 수율 60.5%).

[0422] 단계 2:

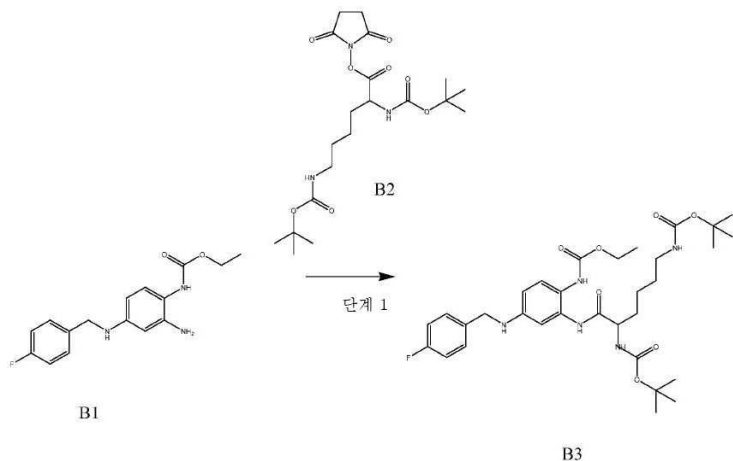
[0423] 삼차-부틸 N-(5-((삼차-부톡시)카르보닐)아미노)-5-((2-((에톡시카르보닐)아미노)-5-((4-플루오로페닐)메틸)아미노)페닐)카르바모일)펜틸)카바메이트(8.67 g, 0.014 mol) 및 HCl(디옥산 중)(17.5 mL, 0.069 mol)의 혼합물을 디클로로메탄(86 mL)에서 제조하였다. 상기 혼합물을 실온(R.T.)에서 18시간 동안 연속적으로 교반하였다. 완료 후 상기 혼합물을 여과하고 그 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세척하고 감압 하에 건조하여 화합물 4를 흰색 고체로 수득하였다(6.3 g, 수율 98.1%).

[0424] $^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6): δ (ppm); (다중도; J (Hz); 적분): 10.0-10.2 (bs, 1H), 8.5-8.4 (bs, 3H), 8.1-7.9 (bs, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.1 (bs, 1H), 6.7 (bs, 1H), 4.3-4.2 (bs, 2H), 4.1 (m, 3H), 2.7 (bm, 2H), 1.8 (bm, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.2 (m, 3H).

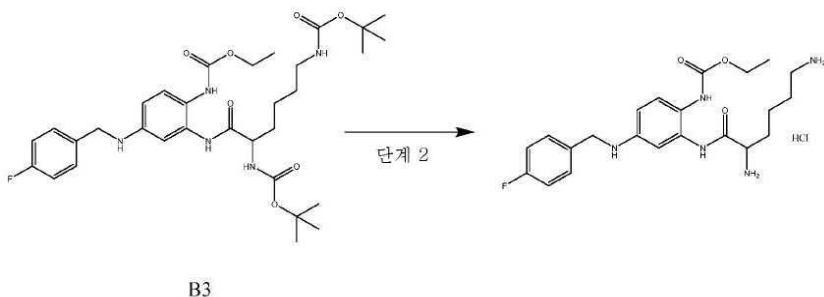
[0425] $^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6): δ (ppm): 168.3, 161.2, 154.6, 132.3, 125.4, 115.7, 115.5, 61.0, 52.8, 38.7, 30.7, 26.8, 21.6, 15.0 ppm.

[0426] LCMS R_t = 0.94 min; $[M+H]^+$ = 432

[0427] 기본 스킴 B



[0428]



[0429]

[0430] 실시예 7

[0431] 에조가빈 전구약물 실시예의 수성 및 유기 용해도 및 안정성 연구

[0432] 서로 다른 수성 및 유기 매질에서 2개의 에조가빈 전구약물(화합물 1)의 용해도를 평가하고 최대 7일 동안 안정성을 평가하기 위해 HPLC-UV/Vis로 230 nm에서 UV 흡수를 측정하고 질량 확인을 위해 질량 분석계 검출을 수행하는 연구를 수행하였다. 화합물 1의 용해도는 공지되어 있으며 표 1에 제시되어 있다. 용매 열(row) 0.1N Na₂HPO₄에서 화합물 1의 용해도를 0.1N K₂HPO₄에서 결정하였다.

[0433] 화합물 3과 화합물 4를 다양한 용매에서 평가하여 화합물 1과의 용해도를 비교하였다. 화합물의 무게를 측정하고 4 dram 바이알에 넣고 용매를 목표 농도까지 첨가하였다. 화합물을 와동시키고 미립자를 육안으로 검사했으며 확대 유무에 관계없이 육안 검사 시 투명한 경우 가용성인 것으로 간주하였다. 용해도는 제조된 농도 대비 초과(>) 또는 미만(<)으로 보고되었다. 화합물 4는 물 및 0.1N HCl 중 최대 농도 20 mg/mL에서 용해도를 평가한 결과 용해도가 양호(freely soluble)하였다. 0.1 N NaCl에서 10 mg/mL로 평가한 결과 용해도가 양호하였다. 0.1 N NaOH 및 0.1 N Na₂HPO₄에서 1 mg/mL로 평가한 결과 용해도가 양호하였다. 에탄올과 메탄올에서는 75 mg/mL의 농도에서 용해도가 양호하였다.

[0434] 화합물 3은 육안으로 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH, 0.1 N NaCl, 물, 0.1 N Na₂HPO₄에서 1 mg/mL로 평가한 결과 용해도가 양호하지 않았다. 메탄올과 에탄올에서 75 mg/mL로 평가한 결과 용해도가 양호하였다. 1N HCl에서 1 mg/mL로 평가한 결과 용해도가 양호하였다.

[0435] 두 전구약물 화합물 모두 화합물 1보다 알코올에서 용해도가 더 높았다. 화합물 3은 잠재적으로 수성 매질에서 화합물 1과 유사한 절대 용해도를 갖는 반면, 화합물 4는 수성 용매에서 용해도가 탁월하였다. 생체내 연구를 위해 화합물 4는 150 mg/mL 농도의 0.9% w/v NaCl에서 용해도가 양호한 용액으로 제형화되었다.

표 1

[0436]

에조가빈 전구약물의 용매 용해도 평가

용매	화합물 4 용해도(g/L)	화합물 3 용해도(g/L)	화합물 1 용해도(g/L)
물	>20	<1	0.05
0.1 N HCl	>20	<1	16
1 N HCl	ND	>1	ND
0.1 N NaOH	>1	<1	0.04
0.1 N NaCl	>10	<1	0.04
0.1 N Na ₂ HPO ₄	>1	<1	0.18
메탄올	>75	>75	54
에탄올	>75	>75	20

[0437]

ND - 미정

[0438]

화합물 1이 3~7일 내에 빛에 의해 분해되는 것으로 알려져 있으므로 용매 중 화합물을 빛에 노출된 벤치탑에 최대 7일 동안 방치하였다.

[0439]

각 시험일에 용해도 바이알에서 분취량을 취하여 안정성을 평가했다. 각 시험 조건에 대해 단일 복제물이 주입되었다. 화합물 4의 샘플을 물로 희석하여 100 µg/mL의 시험 농도로 만들었다. 화합물 3의 알코올 샘플을 메탄올로 200 µg/mL로 희석한 다음 물로 100 µg/mL까지 더 희석하였다. 화합물 3의 수성 용매 샘플을 메탄올을 사용하여 500 µg/mL로 희석하였다.

[0440]

샘플을 수성 이동상 및 아세트니트릴 유기상이 포함된 HPLC 시스템에 주입하고 화합물을 C8 50x2 mm 컬럼에서 분리하였다. 파장 230 nm를 흡수에 대해 모니터링하고 피크 면적을 위해 적분하는 한편 질량 분석계를 사용하여 질량을 확인하였다. 샘플은 1일차부터 7일차까지 시험하였다.

[0441]

화합물 3의 안정성과 용해도 증가가 도 1에 제시되어 있다. 화합물 3은 1일차부터 3일차까지 0.1N Na₂HPO₄, H₂O, 0.1N NaCl에서 시간에 따라 용해도가 증가하였다. 화합물 3은 0.1N HCl에서 4일 동안 안정한 것으로 나타났다, 1N HCl에서는 7일 동안 안정하지 않은 것으로 나타났다. 화합물 3은 에탄올과 메탄올에서 3일 동안 용해도가 보통(soluble)이고 안정한 반면, 4일차에는 분해되기 시작하였다.

[0442]

화합물 4의 안정성이 도 2에 제시되어 있다. 화합물 4는 4일 동안 0.1N NaOH를 제외한 모든 시험 조건에서 안정한 것으로 나타났다. +/-20%의 피크 면적 적분에서 전체적으로 변동성이 있는데, 이는 0.1N NaOH를 제외한 모든 용매에 대한 안정성의 한 추세를 시사하며, 여기서 화합물 4의 경우 피크 면적이 50% 이상 감소하였다.

[0443]

종합하면 이들 결과는 화합물 1에 비해 화합물 3 및 4에 대한 알코올의 용해도가 더 크고, 수성 용매에 대한 화합물 4의 용해도가 화합물 1에 비해 더 높다는 것을 시사한다. 선택된 용매를 제외하고 에조가빈의 두 전구약물은 모두 용매에서 3일 동안 안정하다.

[0444]

도 1은 3 내지 7일차 동안 화합물 3의 안정성과 용해도를 도시하고 있다. 도 2는 4일 동안 화합물 4의 안정성을 도시하고 있다.

[0445]

실시예 8

[0446]

에조가빈 전구약물 실시예의 혈장 안정성 연구

[0447]

37°C에서 최대 23시간 동안 생쥐 및 쥐 혈장에서 시험관내 2개의 에조가빈 전구약물(화합물 1)의 안정성을 평가하기 위한 연구가 수행되었다.

[0448]

건조 화합물 #3 및 화합물 #4를 디메틸 설펍사이드(DMSO)에 1mg/mL 농도로 용해시키고 -20°C에서 냉동 보관하였다.

[0449]

혈장은 생체재료 판매업체에서 수집하여 -20° C에서 냉동 보관하였다.

[0450]

화합물 3 및 화합물 4의 1 mg/mL DMSO 용액을 쥐 및 생쥐 혈장에서 최종 농도 1000 ng/mL까지 희석하고, 와동시킨 후 일 분취량을 즉시 제거하고, 질량 분석계 검출을 위한 내부 표준으로서 톨부타미드와 함께 4 부피의 아세트니트릴로 혈장을 침전시켰다. 나머지를 37°C에서 최대 23시간 동안 정치하였다. 샘플은 ACN 및 톨부타미드

(내부 표준) 용액을 사용하여 0분, 5분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 23시간 시점에서 정지되었다. 기준 시점 0 대조 샘플과 비교하여 전구약물 양에 대한 HPLC 분리 및 질량 분석법 검출을 통해 샘플을 분석하였다. 각 시점에서 3개 샘플이 생성되었으며 피크 면적 반응의 평균을 구하여 기준 시점 대조 샘플의 비율로 변환하였다.

[0451] 화합물 3은 생쥐 및 쥐 혈장에서 안정하지 않았으며 시험관 내에서 1시간 후에 완전히 분해되었다(도 3). 화합물 4는 생쥐 혈장에서 6시간 동안 서서히 분해되지만, 쥐 혈장에서는 6시간 동안 안정적이었으며 23시간 시점에 선 50% 미만으로 남아 있었다(도 4). 에조가빈 전구약물은 시험관내 혈장에서 다양한 안정성 특성을 나타냈으며, 이는 생체내에서 다양한 방출 역학을 가질 수 있음을 시사한다.

[0452] 도 3은 37°C에서 시험관내 생쥐 및 쥐 혈장에서의 화합물 3의 안정성을 도시한다. 도 4는 37°C에서 시험관내 생쥐 및 쥐 혈장에서의 화합물 4의 안정성을 도시한다.

[0453] 실시예 9

[0454] 생쥐에서 에조가빈 전구약물의 약동학.

[0455] 4°C로 설정된 Agilent 1100 HPLC 및 CTC PAL Autosampler와 결합된 API 4000 MS/MS 시스템을 사용해서 화합물 1, 이의 주요 대사 산물인 N-아세틸 대사 산물 그리고 화합물 3 또는 화합물 4의 검출을 위한 생분석 방법을 개발하였다. HPLC에 의한 분리는 역상으로 작동하는 HPLC로 50x2 mm C8 컬럼을 사용하여 달성되었다. 혈액은 1 mL 주사기에 부착된 25 G 3/4 길이 바늘을 사용하여 심장천자(heart stick)로 수집하고, 화합물 3으로 수행하는 연구의 경우 물에 500 mM 구연산을 함유한, 또는 화합물 4로 수행하는 연구의 경우엔 50 mM 디클로보스를 함유한 500 mM 구연산을 함유한, K₂EDTA 튜브로 옮겼다. 이들 안정제로 혈액을 10%로 희석하였다. 이들 용액은 추출 전 혈장 내 에조가빈 전구약물을 보존하는 최선의 방법을 결정하기 위한 일련의 실험으로부터 화합물 3 및 화합물 4를 안정화시키는 것으로 확인되었다.

[0456] 분자 추출은 내부 표준으로서 혈장 50μL 분취량을 취하고 200 ng/mL 톨부타미드가 포함된 아세토니트릴 200 μL를 첨가하여 수행되었다. 샘플을 96웰 플레이트에 침전시키고 원심분리하여 일 분취량을 새 플레이트로 옮기고 열과 질소 하에서 건조시킨 다음 LC-MS/MS 방법의 초기 이동상 조건에서 재구성하였다. 전구약물과 별도로 N-아세틸 대사 산물이 있거나 없는 화합물 1에 대한 표준 곡선을 작성하였다. 각 분석 물질에 대해 5000 ng/mL 내지 1 ng/mL의 표준 곡선을 작성하였다. 생물학적 분석으로 수득한 농도 데이터를 Phoenix WinNonlin 버전 8로 분석하여 비구획 간헐적 샘플링 PK 분석, 농도 시간 곡선 플롯 및 PK 매개변수 표 작성을 수행하였다.

[0457] 체중 20 내지 25 g의 수컷 생쥐를 대상으로 각 시점마다 4마리의 생쥐에게 화합물 1, 화합물 3 또는 화합물 4를 피하 또는 경구로 투여하였다. 동물을 이산화탄소 가스에 질식시키고, 심장전차로 혈액을 채취한 후 경추 탈구로 안락사시켰다. 화합물 4를 10 mL/kg 부피의 식염수 중 100 mg/kg의 용액 용량으로 피하 투여하였다. 화합물 1 및 화합물 4의 농도 분석 시점을 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간(N=4/시점)에서 수집하였다. 도 5는 피하(SC) 투여 후 화합물 4에 대한 평균(표준 편차)을 제시한다. 화합물 1, 3 및 4를 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1과 거의 등물량으로 투여하였다. 화합물 1은 20 mg/kg으로 투여한 반면, 화합물 3과 4는 10 mL/kg 부피 용액에 30 mg/kg으로 투여하였다. 화합물 1 및 화합물 3을 5% 에탄올, 20% Cremophor EL 및 75% 식염수에 제형화하였다. 화합물 4를 식염수로 제형화하였다. 화합물 1 및 N-아세틸 대사 산물에 대한 혈장 내 농도를 0.5, 1, 1.5, 2, 4 및 6시간에 평가하였다. 화합물 1, 3 및 4를 경구 투여한 후 화합물 1의 혈장 내 농도가 도 6에 제시되어 있고, 대사 물질의 농도는 도 7에 제시되어 있다.

[0458] 간헐적 샘플링 비구획 약동학(PK) 매개변수는 이 두 연구에서 수득한 것으로서 표 2에 요약되어 있다. 유사한 용량에서의 최종시점 곡선하면적(AUClast)을 기준으로, 화합물 3 및 4는 단독으로 투여한 화합물 1보다 경구 투여 후 6시간 동안 전신 순환에 더 많은 화합물 1을 전달했다. 화합물 4는 화합물 1에 비해 더 낮은 최대농도(Cmax)를 전달하며, 이는 더 낮은 Cmax 및 더 늦은 최대농도 도달시간(Tmax)으로 인해 임상 시험에서 감소된 유효 이벤트 특성을 부여할 수 있다. 대사 산물은 전구약물 또는 에조가빈에 관계없이 유사한 노출 수준으로 형성되지만 비율 기준으로 보면 화합물 1이 화합물 3으로 투여될 때 더 적게 생성된다. 화합물 1은 약간 더 긴 최종평균잔류시간(MRTlast)(전구약물로 투여할 경우 평균 잔류 시간은 6시간에 달하며, 화합물 4로 피하 투여할 경우 생쥐에서 긴 반감기)을 나타낸다. AUClast/D를 기준으로 피하(SC) 투여 경로는 화합물 4로서 투여될 때 경구(PO) 경로보다 더 많은 화합물 1을 전달한다.

[0459]

경구(PO) 또는 SC 투여 후 화합물 1(에조가빈), 대사 산물 및 전구약물의 비구획 PK 매개변수.

경로 / 용량	용량	분석물	반감기 (시)	Tmax (시)	Cmax (ng/mL)	Cmax/D (ng/mL/mg/kg)	AUClast (h*ng/mL)	AUClast/D (h*ng/mL/mg/kg)	MRTlast (시)
SC 100 mg/kg	화합물 4	화합물 4	4.99	0.083	35450	변화 없음	56750	변화 없음	변화 없음
		화합물 1	9.34	2.0	17200	257	117470	1753	변화 없음
PO 20 mg/kg	화합물 1	NAM	변화 없음	0.50	99.6	4.98	121	6.06	2.21
		화합물 1	변화 없음	0.50	2960	148	3800	190	2.39
PO 30 mg/kg	화합물 3	NAM	변화 없음	0.50	92.1	4.60	293	14.7	2.81
		화합물 1	변화 없음	0.50	5670	283	15800	792	2.71
30 mg/kg	화합물 4	NAM	변화 없음	1.0	37.5	1.87	144	7.18	2.87
		화합물 1	변화 없음	4.0	1080	53.9	5210	261	3.17

[0460]

Cmpd: 화합물, NAM: N-아세틸 대사 산물, NC: 계산되지 않음, PO: 경구, SC: 피하, PO 경로의 AUClast는 6시간 이고 SC 경로는 24시간이다.

[0461]

도 5A 및 5B는 수컷 생쥐에 화합물 4를 SC로 100 mg/kg 투여한 후 화합물 1 및 화합물 4의 선행 및 반대수 플롯을 도시하고 있다. 도 6은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯을 도시하고 있다. 도 7은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사산물의 반대수 플롯을 도시하고 있다.

[0462]

실시에 10

[0463]

쥐에서의 에조가빈 전구약물의 약동학

[0464]

4℃로 설정된 Agilent 1100 HPLC 및 CTC PAL Autosampler와 결합된 API 4000 MS/MS 시스템을 사용해서 화합물 1, 이의 주요 대사 산물인 N-아세틸 대사 산물 그리고 화합물 3 또는 화합물 4의 검출을 위한 생분석 방법을 개발하였다. HPLC에 의한 분리는 역상으로 작동하는 HPLC로 50x2 mm C8 컬럼을 사용하여 달성되었다. 혈액은 1 mL 주사기에 부착된 25 G 3/4 길이 바늘을 사용하여 심장천자(heart stick)로 수집하고, 화합물 3으로 수행하는 연구의 경우 물에 500 mM 구연산을 함유한, 또는 화합물 4로 수행하는 연구의 경우엔 50 mM 디클로보스를 함유

한 500 mM 구연산을 함유한, K2EDTA 튜브로 옮겼다. 이들 안정제로 혈액을 10% 희석하였다. 이들 용액은 추출 전 혈장 내 에조가빈 전구약물을 보존하는 최선의 방법을 결정하기 위한 일련의 실험으로부터 화합물 3 및 화합물 4를 안정화시키는 것으로 확인되었다.

[0465] 분자 추출은 내부 표준으로서 혈장 50uL 분취량을 취하고 200 ng/mL 톨부타미드가 포함된 아세토니트릴 200 uL를 첨가하여 수행되었다. 샘플을 96웰 플레이트에 침전시키고 원심분리하여 일 분취량을 새 플레이트로 옮기고 열과 질소 하에서 건조시킨 다음 LC-MS/MS 방법의 초기 이동상 조건에서 재구성하였다. 전구약물과 별도로 N-아세틸 대사 산물이 있거나 없는 화합물 1에 대한 표준 곡선을 작성하였다. 각 분석 물질에 대해 5000 ng/mL 내지 1 ng/mL의 표준 곡선을 작성하였다. 생물학적 분석으로 수득한 농도 데이터를 Phoenix WinNonlin 버전 8로 분석하여 비구획 PK 분석, 농도 시간 곡선 플롯 및 PK 매개변수 표 작성을 수행하였다.

[0466] 정맥내(IV) 투여 및/또는 혈액 샘플 수집을 위해 체중 225 내지 250 g의 수컷 Sprague Dawley 쥐에 정맥 캐뉼러를 삽입하였다. 각 용량 그룹별로 2마리의 쥐에 정맥내, 근육내 또는 경구 투여 경로로 화합물 1, 화합물 3 또는 화합물 4를 투여하였다. 150uL의 혈액을 미리 지정된 시점에 수집하였다. 연구가 완료되면 동물을 이산화탄소 가스로 질식사시키고 방혈하여 안락사시켰다. 화합물 1 및 3을 5% 에탄올, 20% Cremophor EL 및 75% 식염수에 제형화하였다. 화합물 4를 식염수로 제형화하였다. 화합물 3 및 4를 5 mg/kg의 용량으로 4 mL/kg 체적의 정맥내 IV 볼루스로 투여하였다. 화합물 4를 시점당 4마리의 쥐의 뒷다리에 근육내(IM)로 0.5 mL/kg 체적 내 75 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 화합물 1, 3 및 4는 경구를 통해 화합물 1의 등물 용량으로 투여되었다. 화합물 1은 20 mg/kg으로 투여한 반면, 화합물 3과 4는 5 mL/kg 부피 용액에 30 mg/kg으로 투여하였다.

[0467] 도 8은 근육내(IM) 투여 후 화합물 4의 평균(표준 편차)을 제시하고 있다. 화합물 1, 3 및 4 중 하나를 경구 투여한 후 화합물 1의 혈장 내 농도가 도 9에 제시되어 있고, 그 대사 물질의 농도가 도 10에 제시되어 있다.

[0468] 비구획 약동학(PK) 매개변수는 개별 쥐로부터 생성되었으며 각 연구에 대해 평균을 낸 결과가 표 3에 요약되어 있다. 유사한 물 용량 및 더 낮은 C_{max}에서의 최종시점 곡선하면적(AUC_{last})을 기준으로, 화합물 3은 단독으로 투여한 화합물 1보다 경구 투여 후 24시간 동안 전신 순환에 더 많은 화합물 1을 전달했다. 화합물 4는 그 자체에 비해 화합물 1에 대해 24시간 동안 더 낮은 C_{max} 및 동등한 AUC_{last}를 나타냈지만, 6시간과 24시간 사이에 시점이 없었고 화합물 1이 분해(clear)를 시작하지 않았기 때문에 이는 더 높았을 수 있다. 화합물 1의 형성 속도는 단독으로 투여된 화합물 1의 흡수 속도에 비해 전구약물에서 느려졌다. 이로 인해 T_{max}가 늦어져 조기 발병 치료로 인한 부작용을 줄일 수 있다. 전구약물의 반감기가 길수록 화합물 1의 반감기도 길어진다. IM 투여 경로는 AUC_{last}/D를 기준으로 경구 경로보다 화합물 4로서 투여될 때 더 많은 화합물 1을 전달한다. 화합물 1은 약간 더 긴 최종평균잔류시간(MRT_{last})(전구약물로 투여할 경우 평균 잔류 시간은 24시간에 달하며, 단독으로 피하 투여할 경우 생쥐에서 긴 반감기)을 나타낸다. 경구(PO) 투여 후 전신 순환에서 화합물 3의 노출이 거의 없었던 반면(보고되지 않음), 화합물 4는 PO 투여 후 전신 순환에서 약간 더 검출 가능했다(보고되지 않음).

표 3

[0469] 경구(PO), IV 또는 IM 투여 후 화합물 1(에조가빈), 대사산물 및 전구약물의 비구획 평균 PK 매개변수.

경로 / 용량	용량	분석물	반감기 (시)	T _{max} (시)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /D (ng/mL/mg/kg)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{last} /D (h*ng/mL/mg/kg)	MRT _{last} (시)
IV 5 mg/kg	화합물 3	화합물 3	4.59	0.05	7920	변화 없음	2000	변화 없음	2.16
		화합물 1	2.88	0.5	384	1145	417	124	3.05

I V 5 m g / k g	화합물 4	화합물 4	11.2	0.05	8280	변화 없음	2840	변화 없음	3.06
		화합물 1	16.2	5.0	255	76	282	84	7.23
I M 7 5 m g / k g	화합물 4	화합물 4	4.20	0.083	32900	변화 없음	51100	변화 없음	3.73
		화합물 1	4.63	3.5	7640	153	54400	1090	7.51
P O 2 0 m g / k g	화합물 1	NAM	10.5	0.75	207	10.4	1220	61.0	8.23
		화합물 1	6.28	0.16	897	44.8	5590	280	7.31
P O 3 0 m g / k g	화합물 3	NAM	변화 없음	15	59.8	2.99	1010	50.7	14.8
		화합물 1	변화 없음	13	742	37.1	13800	689	12.7
3 0 m g / k g	화합물 4	NAM	변화 없음	6.0	154	7.70	2130	106	11.3
		화합물 1	변화 없음	4	465	23.3	5240	262	9.53

[0470] Cmpd: 화합물, NA: 해당 없음, NAM: N-아세틸 대사산물, NC: 계산되지 않음, PO: 경구, IM: 근육내, IV: 정맥내, AUClast는 24시간이다.

[0471] 도 8은 수컷 쥐에 근육내(IM)로 화합물 4를 75 mg/kg으로 투여 후 화합물 1 및 화합물 4의 반대수 플롯을 도시하고 있다. 도 9는 수컷 Sprague Dawley 쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯을 도시하고 있다. 도 10은 수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사산물의 반대수 플롯을 도시하고 있다.

[0472] 실시예 11

[0473] 예조가빈 전구약물은 분자 표적 Kv7.2/7.3에서 불활성이다.

[0474] 인간 Kv7.2/7.3 세포를 수집하고, 계수하고, 바닥이 투명한 검은색 96웰 플레이트에 100 μ l 부피의 웰당 50,000 개 세포의 밀도로 시딩하고 밤새 정치하였다. 다음날 배지를 제거하고 40 μ l의 로딩 완충액(4.895mL HBSS:HEPES, 50 μ L 프로베네시드, 50 μ L 파워 로드, 5 μ l FluxOR 시약)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 정치하였다. 정치 후 로딩 완충액을 제거하고 40 μ l의 분석 완충액(4.45mL HBSS:HEPES, 500 μ l FluxOR 분석 완충액 및 50 μ L 프로베네시드)을 첨가하고 10분 동안 정치하였다. 그런 다음 FLIPR에 비히클, 테스트 화합물 또는 기준 작용제 중 하나와 함께 10 μ l의 자극 완충액을 추가하고 형광을 ex/em: 488nm/510-570nm에서 5분간 모니터링

하였다. 화합물 3 및 화합물 4는 0.03 내지 30 μ M의 7점 농도 반응에서 반복적으로 시험하였고, 에조가빈은 0.01 내지 10 μ M에서 반복적으로 시험하였으며 상대 형광 단위(R.F.U.)를 농도를 기준으로 플롯팅하였다. 화합물 3과 화합물 4는 기본 표적 Kv7.2/7.3에 대해 비활성이다. 이 분석에서 화합물1의 EC₅₀은 1.6 μ M이다.

[0475] 도 11은 Kv7.2/7.3 전압개폐성 칼륨 통로의 시험관내 화면을 도시한 것이다.

[0476] 실시예 11

[0477] 에조가빈 전구약물은 생체내에서 유효 농도의 에조가빈을 전달하여 생쥐의 최대 전기충격(MES)을 차단한다.

[0478] CF-1 수컷 생쥐(N=8)에 비히클, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 1, 페니토인 또는 디아제팜(각각 0, 150, 100, 100, 8 및 20 mg/kg)을 복강내(IP) 투여한 후 60Hz 각막 자극(50 mA)을 적용하였다. 1시간 전에 투여된 페니토인을 제외하고 모든 치료는 MES 30분 전에 수행되었다.

[0479] 비히클 그룹의 모든 생쥐는 MES를 받은 후 몇 초 후에 결장 발작을 보였다. 나머지 치료법으로 처리된 생쥐는 대체적으로 발작 징후를 보이지 않고 최대 6초 제한 시간에 도달하였다.

[0480] 도 12는 CF-1 생쥐 최대전기충격(MES) 시험 결과를 도시하고 있다.

[0481] CF-1 생쥐(N=8)를 IP 투여를 통해 화합물 1, 화합물 3 및 화합물 4(각각 150, 100 및 100 mg/kg)로 처리하고 화합물 1 농도 분석을 위해 MES 후에 혈액을 채취하였다. 혈장에 존재하는 화합물 1의 농도는 화합물 1을 단독으로 투여한 경우보다 화합물 3 또는 화합물 4를 투여한 후 더 높았다(도 13). 화합물 3의 화합물 1은 5.5배 더 높았고, 화합물 4의 화합물 1은 9배 더 높았다.

[0482] 도 13은 화합물 1의 CF-1 생쥐 농도를 도시하고 있다.

[0483] 실시예 12

[0484] 에조가빈 전구약물은 생체내에서 유효 농도의 에조가빈을 전달하여 쥐의 최대 전기충격(MES)을 차단한다.

[0485] SD 쥐(N=4)를 화합물 4(75 mg/kg)로 IM 처리하고 60 Hz 각막 자극(100 mA)을 적용하였다. 모든 치료는 MES 시험 시행 전 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8시간 시점에 이루어졌으며, 여기서 발작이 없는 6초는 억제된 것으로 간주되었다.

[0486] 쥐는 시간이 지남에 따라 발작에 대한 억제가 증가한 것으로 나타났으며, 투여 후 1시간에 거의 완전히 억제되었으며, 투여 후 2~8시간에는 완전히 억제되었다. 도 14는 평균(SD) 그룹의 발작 평균 시간을 요약하고 있다.

[0487] 도 14는 MES 유발 발작에 대한 IM 투여 후 화합물 4의 SD 쥐 보호를 도시하고 있다.

[0488] 실시예 13

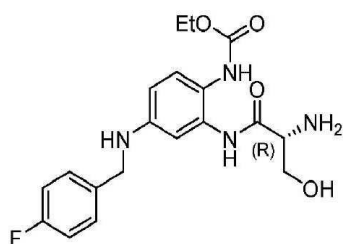
[0489] 화합물 3을 신경병성 통증의 CCI 모델에서 뒷다리 발 움츠림에 대한 핀 찌르기 시험 및 그램 힘 기계적 이질통의 폰 프레이 헤어(von Frey hair) 필라멘트에 대한 기계적 과민성의 역전을 시험하였다. 수컷 Sprague Dawley 쥐(n=8/그룹)를 1일차(동측 및 대측 발)에 기준 민감도에 대해 시험하고 XYG-203을 경구 투여했다. 1일차에 40 mg/kg, 3일차에 20 mg/kg, 5일차에 10 mg/kg, 7일차에 5 mg/kg, 10일차에 1 mg/kg, 12일차에 기준량을 투여하였다. 기계적 과민반응을 전처리 1시간 후에 시험하였다. 데이터(평균 $\pm$ SD)는 Dunnet의 다중 비교 조정을 통해 반복 측정 ANOVA로 분석하였다. 화합물 3의 경우 5 mg/kg에서 95% 신뢰 구간은 기준치 평균을 넘지 않았으며 40 mg/kg에서는 신경병증성 동측 발 움츠림의 잠복기를 9.2초만큼 감소시켰고(p = 0.0003), 발 들어올림에 대한 그램 힘을 상당히 증가시켰다. 동측 뒷발과 대측 뒷발 모두에 대해 0일차와 12일차 기준 값 사이에 유의미한 차이가 없었으며, 이는 동측 발에 학습된 행동이 없고 약물 효과가 축적되지 않았음을 나타낸다. 또한 대측 발 반응은 연구 과정 동안 크게 변하지 않았다. 상기 결과가 도 15, 16, 및 17에 제시되어 있다.

[0490] 경정맥 캐놀러가 삽입된 수컷 쥐에 동일한 제형(물 중 0.5% 메틸셀룰로스)으로 에조가빈의 등물 용량으로(20 mg/kg) 화합물 3을 투여하였다. 24시간에 걸쳐 동일한 시점에서 혈액 샘플을 수집하여 농도 시간 특성을 생성하였다. 그룹당 두 마리의 수컷 쥐에게 투여하였다. 혈장 샘플을 LC/MS/MS로 분석하고 수득한 농도 시간 특성과 PK 매개변수를 제공하였다. 화합물 3은 주어진 물 용량에서 에조가빈 단독시보다 2배 이상의 에조가빈 총 노출을 나타내었다. 또한 전신 순환에서 사실상 검출 가능한 화합물 3이 없었다.

표 4

용량	분석물	Tmax (시)	Cmax (ng/mL)	AUClast (h*ng/mL)	Cmax/D (ng/mL/ mg/kg)	AUClast/D (h*ng/mL/ mg/kg)
화합물 3	화합물 3	2.00	0.545	0.273	0.0273	0.0136
	에조가빈	24.0	636	13800	31.8	690
에조가빈	에조가빈	0.160	897	5620	44.8	281

화합물 4를 쥐 포르말린 염증 모델에서 평가하였다. 50 μ L의 5% 포르말린을 발바닥 내 투여한 후 0~10분의 급성기 및 15~40분의 염증 단계에서 수컷 CD-1 생쥐의 움직임/활동 횟수를 기록하였다. 식염수 또는 화합물 4(물 중 100 mg/kg)를 포르말린 적용 30분 전에 5 mL/kg으로 SC 투여하였다(n=8/그룹). 두 단계 모두에서 비히클과 비교하여 화합물 4의 행동 반응이 50% 감소한 것으로 관찰되었다. 데이터는 관찰 기간 동안 2분 단위로 표시된다. 화합물 4는 염증성 통증의 감소를 입증한다. 결과가 도 18에 제시되어 있다.



화학식: $C_{19}H_{23}FN_4O_4$

정확한 질량: 390.17

분자량: 390.42

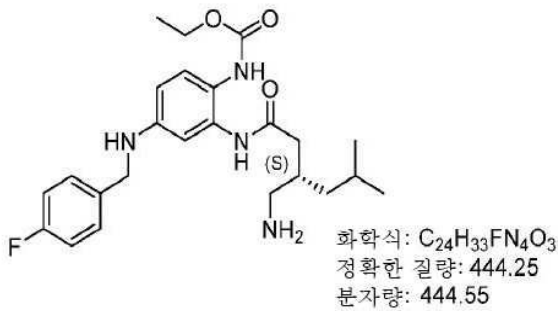
화합물6

경정맥 캐놀러가 삽입된 수컷 쥐에 동일한 제형(물 중 0.5% 메틸셀룰로스)으로 에조가빈의 등물 용량으로(20 mg/kg) 화합물 4, 6 및 29를 투여하였다. 24시간에 걸쳐 동일한 시점에서 혈액 샘플을 수집하여 농도 시간 특성을 생성하였다. 그룹당 두 마리의 수컷 쥐에게 투여하였다. 혈장 샘플을 LC/MS/MS로 분석하고 수득한 농도 시간 특성과 PK 매개변수를 제공하였다. 화합물 4, 6 및 29는 에조가빈 단독 투여시와 유사한 용량 정규화 AUC 총 노출의 에조가빈을 전달하였다. 그러나 화합물 4는 혈장에서 자체 노출이 가장 낮았고, 화합물 4 다음에 화합물 29가 뒤를 이었다. 화합물 4 및 29는 에조가빈 단독시의 약 1/2에 해당하는 에조가빈 Cmax를 전달한 반면, 화합물 6은 에조가빈 단독시보다 약 2배 더 높은 에조가빈 Cmax를 전달하였다.

표 5

용량	분석물	Tmax (시)	Cmax (ng/mL)	AUClast (h*ng/mL)	Cmax/D (ng/mL/ mg/kg)	AUClast/D (h*ng/mL/ mg/kg)
화합물 4	화합물 4	1.00	46.8	125	2.34	6.26
	에조가빈	6.00	403	5240	20.2	262
화합물 6	화합물 6	0.160	4660	3970	233	199
	에조가빈	0.160	1640	4930	82.0	246
화합물 29	화합물 29	0.160	883	6110	44.2	305
	에조가빈	0.160	466	6180	23.3	309
에조가빈	에조가빈	0.160	897	5620	44.8	281

[0497] 결과가 도 19에 제시되어 있다.



[0498]

[0499] 화합물 28

[0500] 화합물 28을 IP 경로로 약물 투여 후 30분 시점에 CF-1 생쥐에서 최대 전기충격 분석으로 시험하여 에조가빈을 방출하고 분석에 대한 보호를 제공하는 능력을 결정하였다. 화합물 28, 에조가빈 및 프레가발린의 약물 농도는 혈장 및 뇌에서 LC/MS/MS 분석으로 결정되었다. 화합물 28은 비히클, 1.5, 3, 6, 12 및 24 mg/kg에서 최대 전기충격에서의 용량 반응으로 평가되었다. 에조가빈 및 화합물 28의 약물 수준을 평가하였다. 24 mg/kg의 추가 그룹을 혈장 및 뇌에서 화합물 28, 에조가빈 및 프레가발린의 노출에 대해 평가하였다. 어떤 용량도 MES 유발 발작에 대해 완전한 보호를 나타내지 않았다. 12 mg/kg에서는 9마리 중 1마리, 24 mg/kg에서는 9마리 중 3마리가 MES 유발 발작으로부터 보호되었다. 그러나 에조가빈 농도가 증가함에 따라 보호 효과가 뚜렷하게 증가하였다. 화합물 28은 또한 에조가빈보다 더 높은 농도로 존재했는데, 이는 아직 에조가빈이 완전히 방출되지 않았음을 시사한다. 결과가 도 20 및 21에 제시되어 있다.

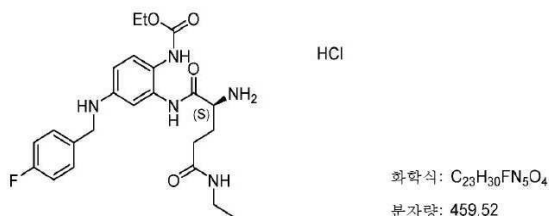
[0501] 경정맥 캐놀러가 삽입된 수컷 쥐에 동일한 제형(물 중 0.5% 메틸셀룰로스)으로 에조가빈의 등물 용량으로(20 mg/kg) 화합물 28을 투여하였다. 24시간에 걸쳐 동일한 시점에서 혈액 샘플을 수집하여 농도 시간 특성을 생성하였다. 그룹당 두 마리의 수컷 쥐에게 투여하였다. 혈장 샘플을 LC/MS/MS로 분석하고 수득한 농도 시간 특성과 PK 매개변수를 제공하였다. 화합물 28은 주어진 물 용량에서 에조가빈 단독시보다 더 낮은 에조가빈 노출을 나타내었다. 에조가빈과 화합물 28 둘 다 쥐에서 유사한 농도로 존재하였다.

표 6

[0502]

용량	분석물	Tmax (시)	Cmax (ng/mL)	AUClast (h*ng/mL)	Cmax/D (ng/mL/ mg/kg)	AUClast/D (h*ng/mL/ mg/kg)
화합물 28	화합물 28	2.00	186	1660	9.31	83.0
	에조가빈	2.00	172	1210	8.58	60.7
에조가빈	에조가빈	0.160	897	5620	44.8	281

[0503] 결과는 도 22에 제시되어 있다.



[0504]

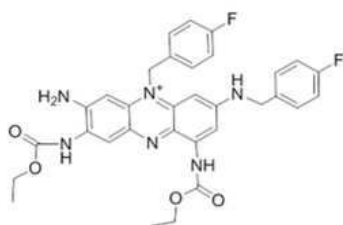
[0505] 화합물 29

[0506] 화합물 29를 30 mg/kg의 경구 투여량에서의 효능에 대해 생쥐 최대 전기충격(MES) 분석으로 평가하였다. 분석 완료 후 LC/MS/MS로 화합물 29 및 에조가빈의 혈장 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 각 수컷 CF-1 생쥐는 MES 분석에서 하나의 데이터 포인트와 농도 분석에서 하나의 데이터 포인트를 제공하였다. 시점당 8마리의 생쥐가 있다. 에조가빈의 노출은 혈장에서 매우 높았고 뇌에도 존재했으며 0.25, 0.5, 1시간의 세 개 시점에 걸쳐 농도가 감소하였다. 뇌 농도 감소에 따라 약리학적 반응도 감소하였다. 결과가 도 23에 제시되어 있다.

[0507] 실시예 14

[0508] 예조가빈 및 전구약물의 산 및 유기 용액 안정성.

[0509] 예조가빈은 중성 pH에서는 용해되지 않지만 낮은 pH에서는 용해된다. 그러나 낮은 pH(1 N HCl) 및 인공 위액 (염산, 염화나트륨 및 펩신)에서는 분해되어 발색단 이합체를 형성한다. HPLC-UV Vis 분석법은 이동상 A로 물에 용해된 0.1% 포름산과 이동상 B로 아세트니트릴에 용해된 0.1% 포름산을 사용하여 개발되었다. 구배 분석법은 8분에 걸쳐 10% A에서 90% B로 증대한 다음, 4.6 x 50 mm Zorbax C-18 컬럼에서 8.5분에 10% A로 복귀하는 방식으로 개발되었다. 분석물 검출을 위해 10 μ L의 안정성 용액을 주입하였다.



[0510]

[0511] 예조가빈을 인공 위액(SGF)에서 8 mg/mL로 제조하고 38°C에서 보관하면 8시간에 걸쳐 용액 내 이량체 농도가 1980 ng/mL로 증가한다. 이량체로의 전환율(%)과 농도는 아래 표에서 확인할 수 있다. 이량체의 구조가 제시되어 있다.

표 7

[0512]

시험 조건 및 시간	이량체 전환율 %	이량체 농도
SGF 블랭크	0	0.00 ng/mL
SGF 0시간	0	0.00 ng/mL
SGF 1시간	0.250%	19.5 ng/mL
SGF 4시간	7.95%	623 ng/mL
SGF 8시간	25.2%	1980 ng/mL

[0513] 5 mg/mL의 예조가빈을 약산(0.1 N HCl), 메탄올 및 아세트니트릴에서 제조하고 실온에서 최대 2주 동안 분해를 평가하였다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 μ g/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 약 10일 간의 데이터가 제시되어 있다. 산성 용액은 2일차에 연한 보라색(분해를 나타냄)으로 변한 반면, 유기 용매 용액은 7일차까지 보라색으로 변화하지 않았다.

표 8

[0514]

시험 조건(실온, 일 반 조명)	예조가빈 머무름 시간(분)	기준 면적(mAU)	안정성 시점(h)	면적(mAU)	잔류량 %
0.1 N HCl	4.4	6005	267	3046	50.7%
1 N HCl	4.4	6517	267	4442	68.2%
메탄올	4.4	6517	267	2690	41.3%
아세트니트릴	4.4	3191	219	1434	44.9%

[0515] 5 mg/mL의 화합물 3을 산성 용액(0.1 N 및 1.0 N HCl), 에탄올, 메탄올 및 아세트니트릴에서 제조하고 실온에서 최대 3주 동안 분해를 평가하였다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 μ g/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 0.1 N HCl에서 화합물 3은 연한 황갈색으로 변한 반면, 1 N HCl에서는 9일차에 황금색으로 변하였다. 유기 용매는 18일까지 투명하고 무색이었다. 화합물 3은 산성 조건 하에서 예조가빈으로 전환되지만 유기 용매에서는 전환되지 않는다.

표 9

[0516]

시험 조건(실온, 일반 조명)	화합물 3 머무름 시간(분)	안정성 시점(h)	화합물 3 기준 영역(mAU)	화합물 3 영역(mAU)	잔류량 %	에조가빈 영역(mAU)
0.1 N HCl	6.0	433	1577	186	11.8%	400
1 N HCl	6.0	97	2637	47	1.78%	2881
에탄올	6.0	390	2403	2345	97.6%	43
메탄올	6.0	435	2140	2025	94.6%	41
아세트니트릴	6.0	435	1858	1680	90.4%	51

[0517]

5 mg/mL의 화합물 4를 산성 용액(0.1N, 1N, 2N HCl), 인산염 완충 식염수(PBS) 및 메탄올에서 제조하고 실온에서 최대 3주 동안 분해를 평가하였다. 또한 37℃ 및 2 N HCl에서도 평가되었다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 ug/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 화합물 4는 18일차까지 투명하고 무색으로 유지되었다. 화합물 4는 에조가빈으로의 분해가 거의 없으므로 산성 조건에서 이량체를 형성하지 않는다.

표 10

[0518]

시험 조건(실온, 일반 조명)	화합물 4 머무름 시간(분)	안정성 시점(h)	화합물 4 기준 영역(mAU)	화합물 4 영역(mAU)	잔류량 %	에조가빈 영역(mAU)
0.1 N HCl	3.5	269	5674	5912	104.2%	0
1 N HCl	3.5	269	4962	5099	102.8%	0
2 N HCl	3.5	269	4913	4936	100.5%	38
2 N HCl 37C	3.5	436	4606	4373	94.9%	167
PBS	3.5	435	3757	3726	99.2%	0
메탄올	3.5	437	1567	1544	98.5%	0

[0519]

5 mg/mL의 화합물 6을 산성 용액(1N, 2N HCl) 및 메탄올에서 제조하고 실온에서 최대 3주 동안 분해를 평가하였다. 또한 37℃ 및 2 N HCl에서도 평가되었다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 ug/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 화합물 6은 18일차까지 투명하고 무색으로 유지되었다. 화합물 6은 에조가빈으로의 분해가 거의 없으므로 산성 조건에서 이량체를 형성할 가능성이 낮다.

표 11

[0520]

시험 조건(실온, 일반 조명)	화합물 6 머무름 시간(분)	안정성 시점(h)	화합물 6 기준 영역(mAU)	화합물 6 영역(mAU)	잔류량 %	에조가빈 영역(mAU)
1 N HCl	3.9	437	6957	5838	83.9%	58
2 N HCl	3.9	437	6263	6591	105.2%	177
2 N HCl 37C	3.9	437	7768	6430	82.8%	461
메탄올	3.9	437	3375	2288	67.7%	184

[0521]

5 mg/mL의 화합물 28을 산성 용액(0.1N, 1N, 2N HCl) 및 메탄올에서 제조하고 실온에서 최대 3주 동안 분해를 평가하였다. 또한 37℃ 및 2 N HCl에서도 평가되었다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 ug/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 화합물 28은 산성 용액 및 아세트니트릴의 경우 11일차까지, 메탄올의 경우 7일차까지 투명하고 무색으로 유지되었다. 화합물 28은 산성 용액의 강도가 증가함에 따라 에조가빈으로 분해되는 현상을 나타낸다.

표 12

[0522]

시험 조건(실온, 일반 조명)	화합물 28 머무름 시간(분)	안정성 시점(h)	화합물 28 기준 영역(mAU)	화합물 28 영역(mAU)	잔류량 %	에조가빈 영역(mAU)
0.1 N HCl	4.3	440	5856	3964	67.7%	0
1 N HCl	4.3	440	5026	4552	90.5%	568
2 N HCl	4.3	440	5926	3764	63.5%	1462
2 N HCl 37C	4.3	440	5180	1770	34.2%	3593
메탄올	4.3	440	2593	2385	92.0%	0
아세토니트릴	4.3	440	2368	1836	77.5%	248

[0523]

5 mg/mL의 화합물 29를 산성 용액(0.1N, 1N, 2N HCl), 아세토니트릴 및 메탄올에서 제조하고 실온에서 최대 3주 동안 분해를 평가하였다. 또한 37°C 및 2 N HCl에서도 평가되었다. 분취량을 일련의 시점에서 수집한 다음 HPLC에 주입하기 위해 100 ug/mL의 공칭 농도로 희석하고 다이오드 어레이 검출기로 250 nm를 모니터링하였다. 화합물 28은 산성 용액의 경우 18일차까지, 메탄올의 경우 3일차까지 투명하고 무색으로 유지되었다. 화합물 29는 산성 조건 하에서 분해를 나타내고 또한 에조가빈으로 전환되는 만큼 산성 조건 하에서 이량체를 형성할 수 있다.

표 13

[0524]

시험 조건(실온, 일반 조명)	화합물 29 머무름 시간(분)	안정성 시점(h)	화합물 29 기준 영역(mAU)	화합물 29 영역(mAU)	잔류량 %	에조가빈 영역(mAU)
0.1 N HCl	4.1	441	5779	2731	47.3%	0
1 N HCl	4.1	441	5419	2082	38.4%	1241
2 N HCl	4.1	441	5681	1747	30.7%	1659
2 N HCl 37C	4.1	441	5047	35	0.69%	1755
메탄올	4.1	441	2234	1692	75.7%	0

[0525]

본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그러한 인용이 사용되는 교시를 위하여 본원에 참조로서 인용된다.

[0526]

본원에 설명된 실험을 위한 시험 화합물은 유리 형태 또는 염 형태로 사용되었다.

[0527]

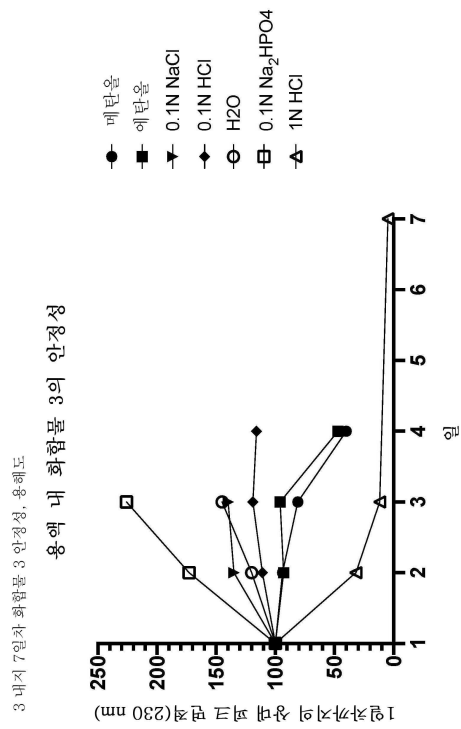
관찰된 특정 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 담체의 존재 여부, 제형 유형 및 사용된 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 결과의 예상되는 변화 또는 차이는 본 발명의 실시예에 따라 고려된다.

[0528]

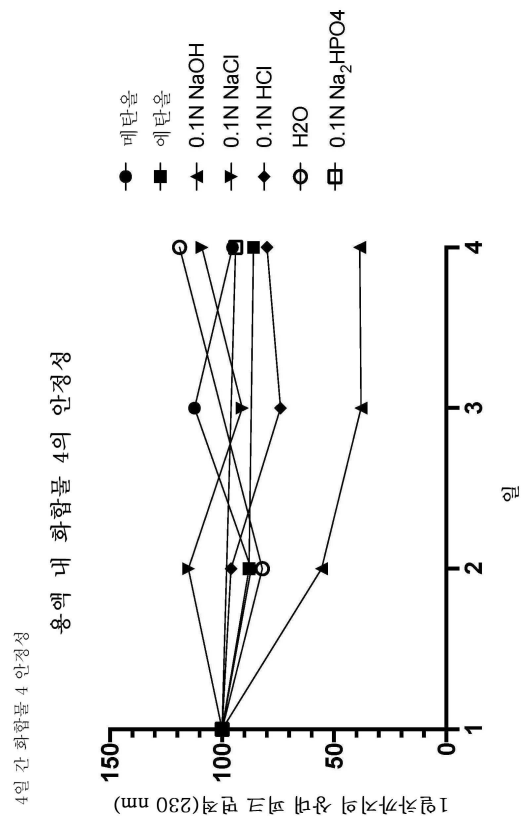
본 명세서에 본 발명의 특정 실시예가 도시되고 상세히 기술되어 있지만 본 발명은 그로 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로 제공된 것으로서 본 발명을 어떤 식으로든 한정하는 것으로 해석해서는 안 된다. 통상의 기술자에게 변형은 자명하며 본 발명의 취지에서 벗어나지 않는 모든 변형은 첨부된 청구범위에 포함되어야 한다.

도면

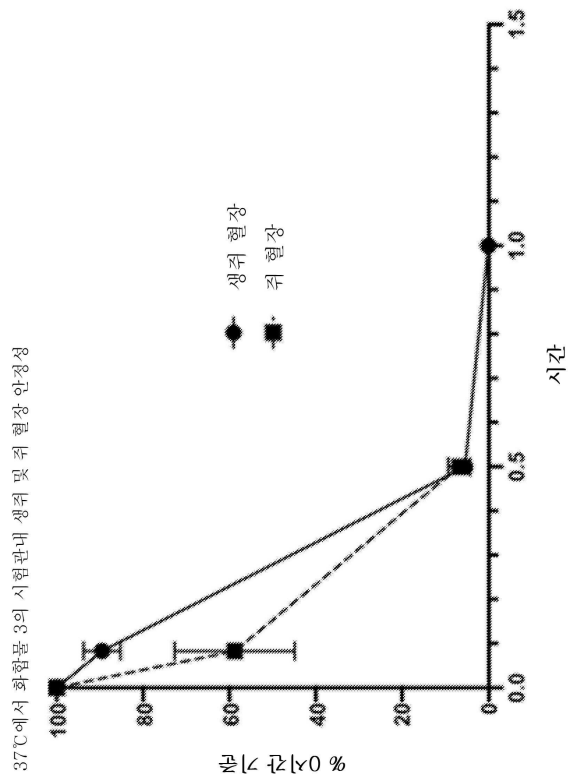
도면1



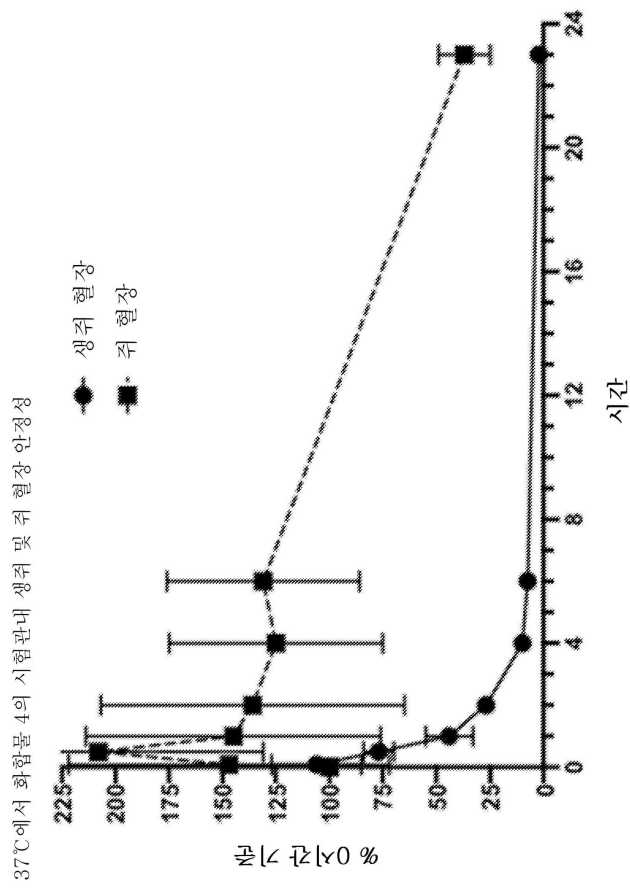
도면2



도면3

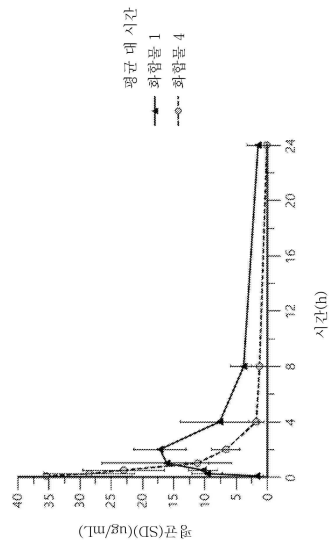


도면4



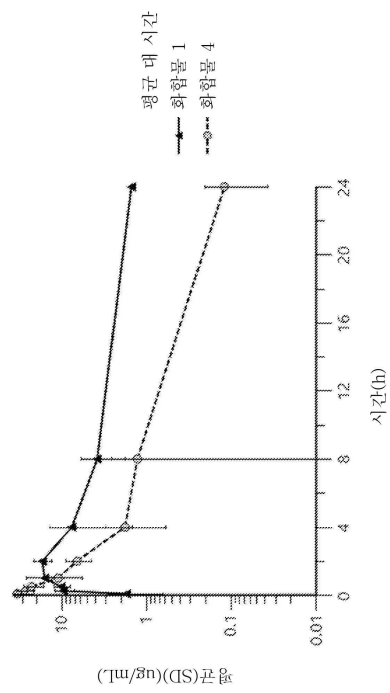
도면5a

수컷 생쥐에 화합물 4를 피하로 100 mg/kg 투여한 후 화합물 1 및 화합물 4의 신형 및 반대수 플롯.



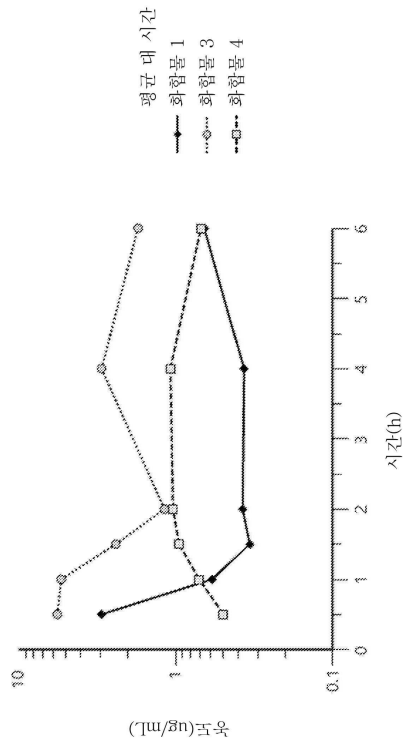
도면5b

수컷 생쥐에 화합물 4를 피하로 100 mg/kg 투여한 후 화합물 1 및 화합물 4의 신형 및 반대수 플롯.



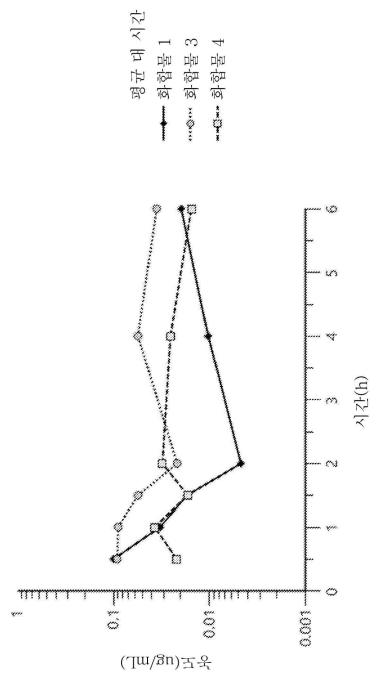
도면6

수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯



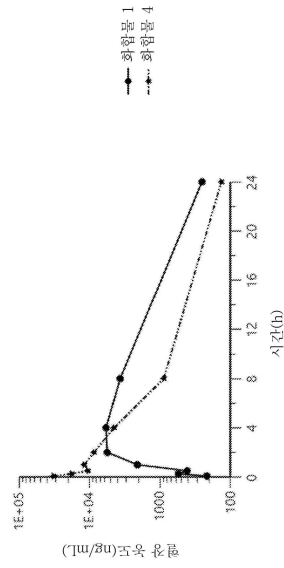
도면7

화합물 1을 20 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사물의 반대수 플롯. 경구로 수컷 생쥐에 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg.



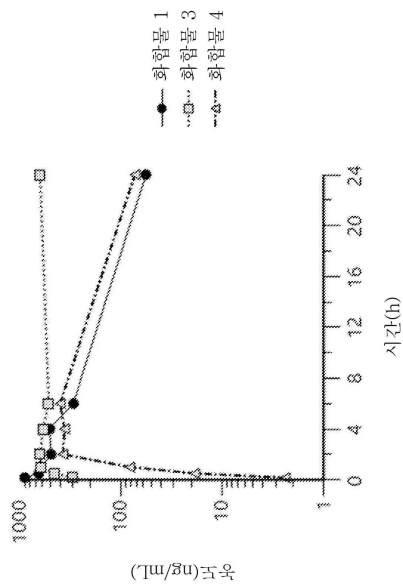
도면8

수컷 쥐에 근육내(IM)로 화합물 4를 75 mg/kg으로 투여 후 화합물 1 및 화합물 4의 반대수 플롯



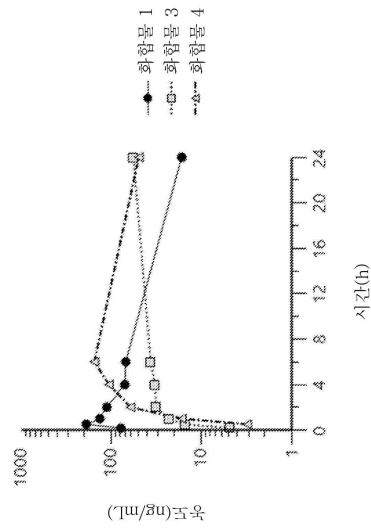
도면9

화합물 1을 20 mg/kg으로 투여한 후 화합물 1의 반대수 플롯.
경구로 Sprague Dawley 쥐에 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg.



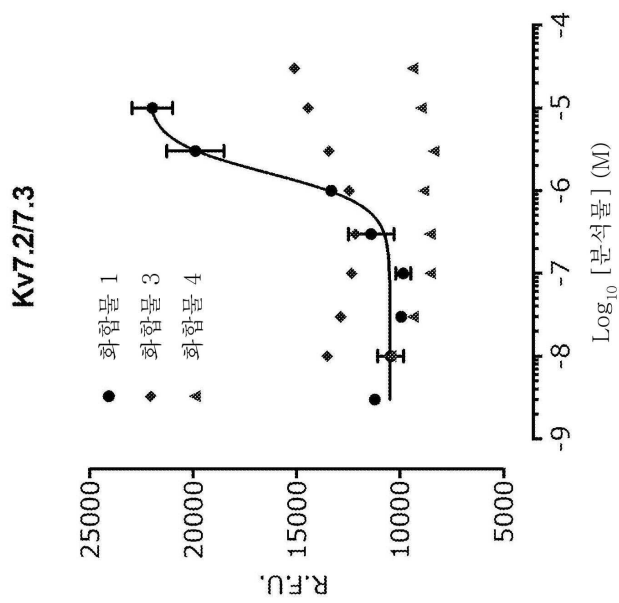
도면10

수컷 생쥐에 경구로 화합물 1을 20 mg/kg, 화합물 3을 30 mg/kg 또는 화합물 4를 30 mg/kg으로 투여한 후 N-아세틸 대사산물의 반대수 플롯.

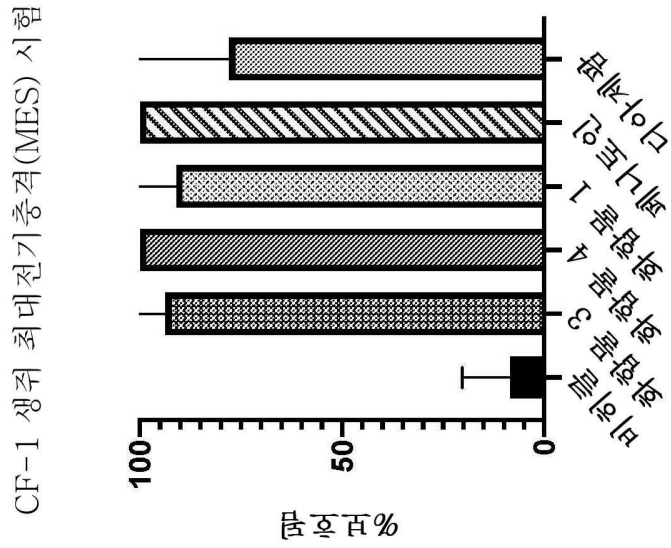


도면11

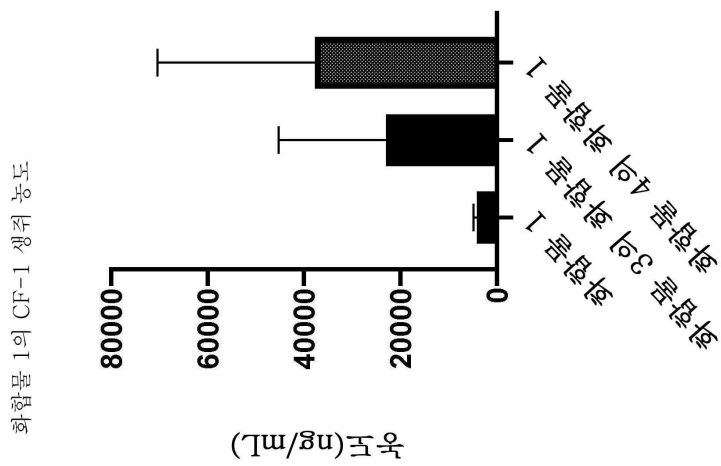
Kv7.2/7.3 전압개폐성 칼륨 통로의 시험관내 스크린



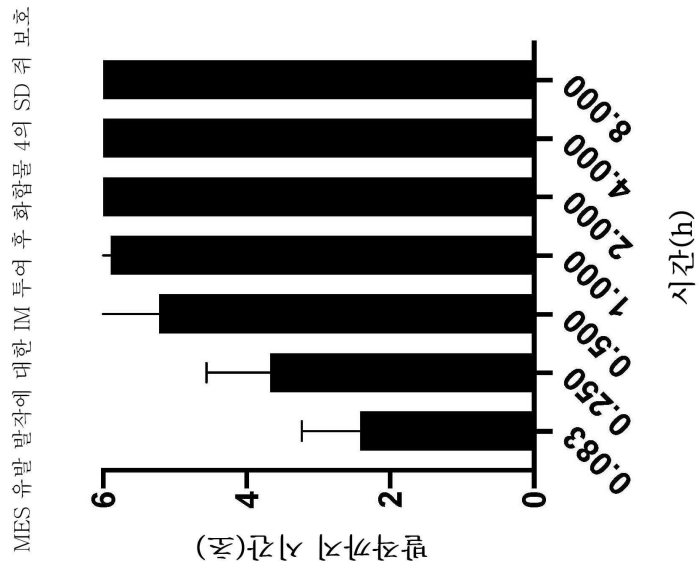
도면12



도면13



도면14

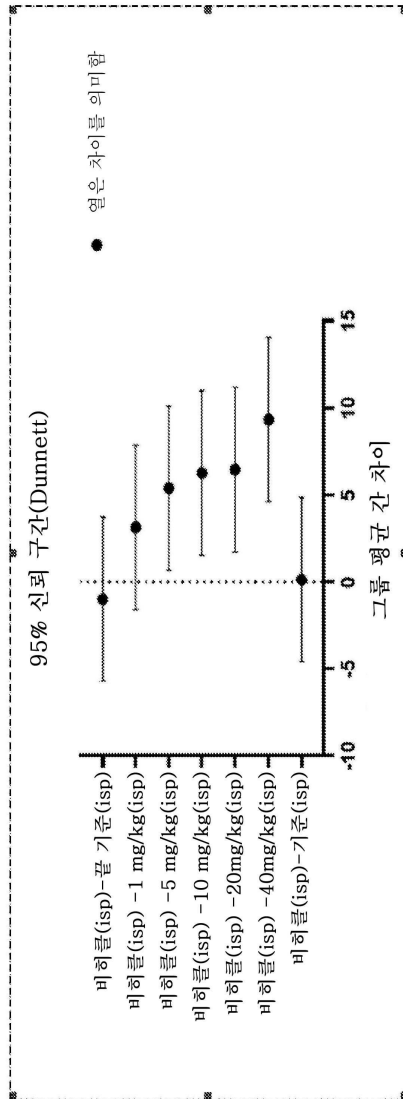


도면15

그람 험 움즈림, 동측 발									
용량									
	기준(g)	비히랄	40 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	1 mg/kg	기준(꺼)	
평균	26.4	18.2	37.5	46.4	38.6	37.5	30.8	29.1	
SD	10.4	8.2	14.3	15.1	13.9	14.4	14.5	7.9	
% 대측	37.1	28.8	57.5	74.4	60.8	58.7	49.1	45.6	
그람 험 움즈림, 대측 발									
	기준(g)	비히랄	40 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	1 mg/kg	기준(꺼)	
평균	71.1	63.3	65.2	62.3	63.6	63.9	62.8	63.9	
SD	6.2	14.7	16.4	9.3	13.3	13.3	12.0	9.2	
움즈림 시간(초), 동측 발									
용량									
	기준(g)	비히랄	40 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	1 mg/kg	기준(꺼)	
동물번호	10.8	10.9	1.6	4.5	4.5	5.5	7.8	11.9	
평균	3.5	3.8	1.3	4.8	2.1	4.1	3.7	3.3	
SD	21.5	34.8	2.8	8.0	14.8	12.6	15.5	15.8	
배수 변화 제어									
움즈림 시간(초), 대측 발									
	기준(g)	비히랄	40 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	1 mg/kg	기준(꺼)	
평균	0.5	0.3	0.6	0.6	0.3	0.4	0.5	0.8	
SD	0.0	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.5	

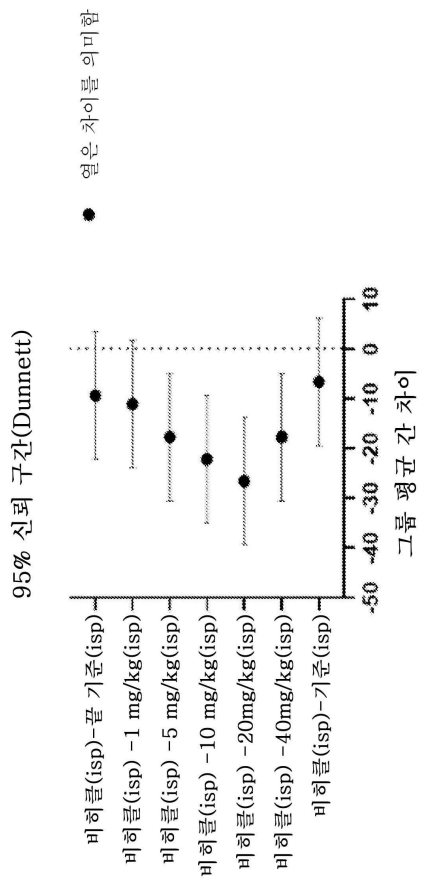
도면16

편 쪼르기 시험(동측)의 95% 신뢰 구간(Dunnett)

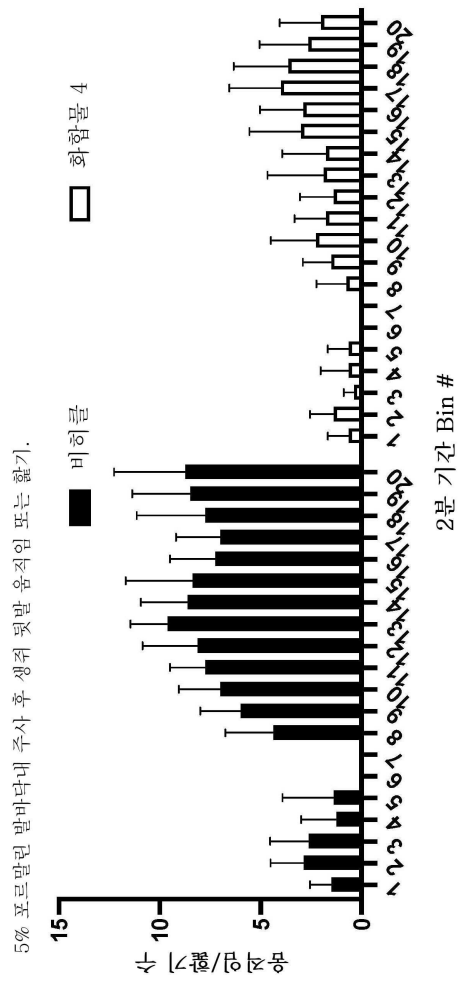


도면17

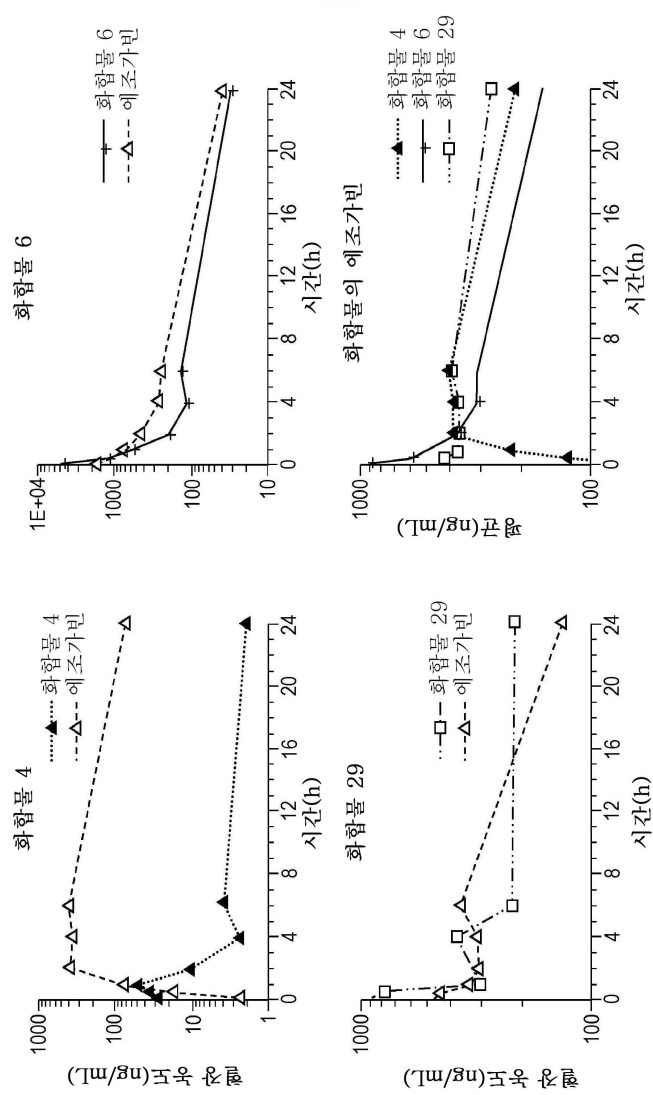
폰 프레이 시험(동측)의 95% 신뢰 구간(Dunnett)



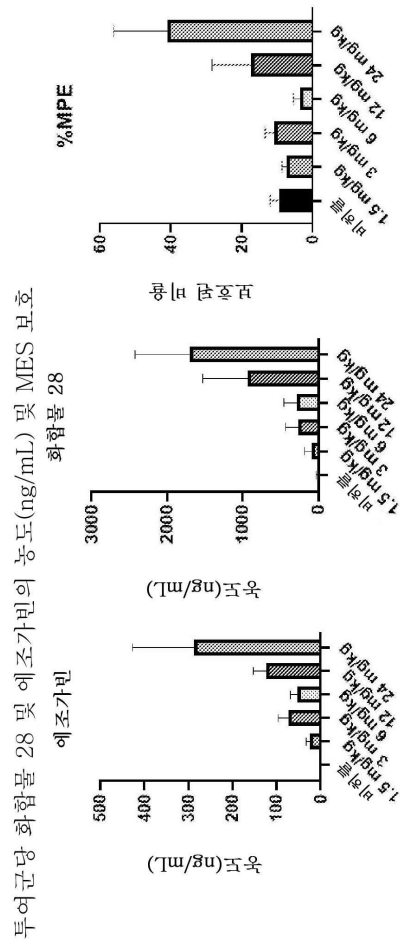
도면18



도면19

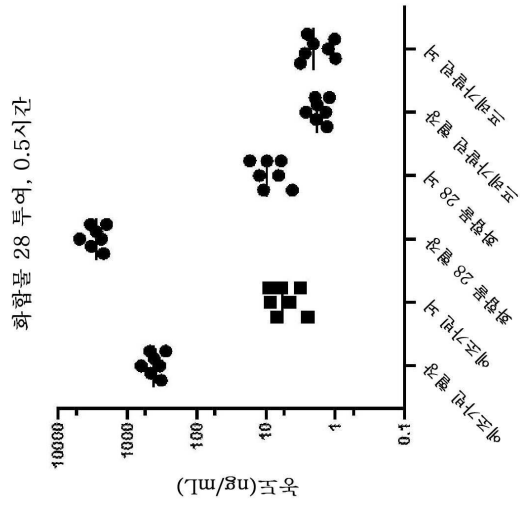


도면20

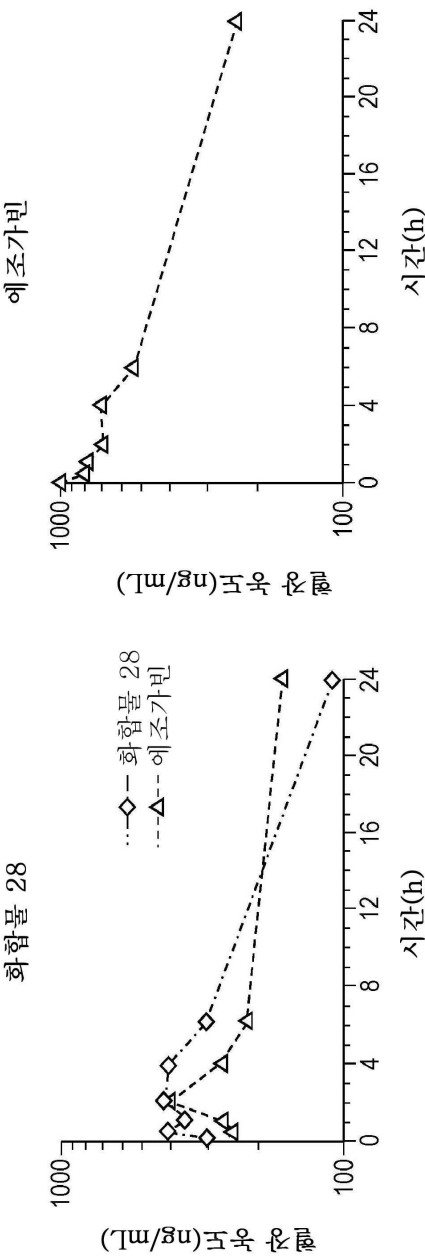


도면21

24 mg/kg 용량 투여 후 0.5시간이 지난 시점에서 화합물 28, 에조가빈 및 프레가발린의 농도(ng/mL)



도면22



도면23

화합물 29 투여 후 에조가민에 대한 생쥐 MES 분석, 뇌 및 혈장 농도

