



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0043314
(43) 공개일자 2008년05월16일

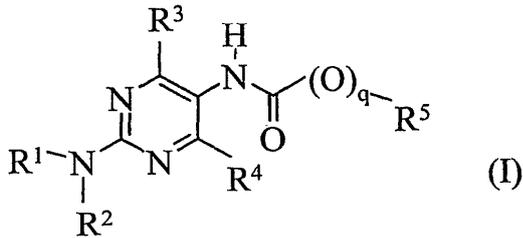
- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 239/50 (2006.01) C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7004306</p> <p>(22) 출원일자 2008년02월22일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년02월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/DK2006/050039
국제출원일자 2006년09월07일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/065449
국제공개일자 2007년06월14일</p> <p>(30) 우선권주장
PA200501262 2005년09월09일 덴마크(DK)</p> | <p>(71) 출원인
하. 룬트벡 아크티에 셀스카브
덴마크 디케이-2500 코펜하겐 발비 오틸리아베이 9</p> <p>(72) 발명자
칸친 니콜라이
덴마크 디케이-3050 홈레베크 테글고르스바이 545 2.티비</p> <p>그레베 다니엘 로드리게즈
덴마크 디케이-3630 스텐뢰세 코른벵에트 20</p> <p>로트렌더 마리오
덴마크 디케이-2670 그레베 스바네모센 10</p> <p>(74) 대리인
특허법인코리아나</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 피리미딘 유도체 및 KCNQ 포타슘 채널 개방제로서의그의 용도

(57) 요약

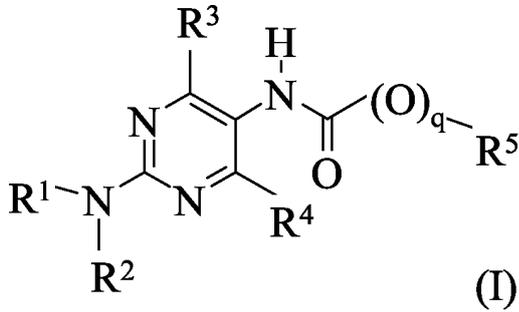
본 발명은 하기 화학식 I 의 피리미딘 유도체 또는 그의 염 및 KCNQ 패밀리 포타슘 이온 채널의 개방제로서 특히 간질 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다:



특허청구의 범위

청구항 1

자유 염기로서의 하기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염:



[식 중, q 는 0 또는 1 이고;

R¹ 및 R² 는 수소 및 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되나, 단 R¹ 및 R² 둘 모두가 수소이지는 않거나, 또는 R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 질소와 함께 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 7 원 고리를 형성하고;

R³ 및 R⁴ 는 수소, 할로겐, 시아노, 아미노, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일, C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시 및 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시로부터 독립적으로 선택되나, 단, R³ 및 R⁴ 모두가 수소이지는 않고;

R⁵ 는 C₁₋₁₀-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일 및 임의 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, q 가 0 인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, q 가 1 인 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 수소 및 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일로부터 독립적으로 선택되나, 단 R¹ 및 R² 모두가 수소이지는 않은 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 이들이 부착된 질소와 함께 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 7 원 고리를 형성하는 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 추가 헤테로원자가 산소인 화합물.

청구항 7

제 5 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리가 6 원 고리인 화합물.

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리가 모르폴린 고리인 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4 가 아미노 및 C_{1-6} -알크(엔/인)일, 바람직하게는 메틸로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 이 C_{1-10} -알크(엔/인)일, C_{3-8} -시클로알크(엔)일- C_{1-6} -알크(엔/인)일, 임의 치환된 아릴- C_{1-6} -알크(엔/인)일 및 임의 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 자유 염기로서 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염:

- N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-시클로펜틸아세트아미드,
- N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-3,3-디메틸부티르아미드,
- N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드,
- 헥산산 [4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-아미드,
- N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(3-클로로페닐)-아세트아미드,
- 2-시클로펜틸-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아세트아미드,
- N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-3,3-디메틸부티르아미드,
- N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드,
- 2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아세트아미드,
- N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드 및
- 헥산산 (4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아미드.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 항에 따른 치료적 유효량의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

인간과 같은 포유류의 포타슘 채널 내 이온 유동을 증가시키기 위한 제 12 항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 포타슘 채널 내 증가된 이온 유동에 반응성인 장애 또는 질병의 치료용 용도로, 상기 장애 또는 질병은 바람직하게 중추 신경계의 장애 또는 질병인 용도.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 치료할 장애 또는 질병이 발작 장애, 불안 장애, 신경병성 통증 및 편두통 통증 장애, 암 통증과 같은 기타 통증 장애, 신경변성 장애, 뇌졸중, 코카인 남용, 니코틴 금단, 에탄올 금단 및 이명과 같은

청력 장애로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 발작 장애가 급성 발작, 경련, 간질지속증, 간질성 증후군과 같은 간질 및 간질성 발작으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 17

제 15 항에 있어서, 불안 장애가 불안증, 및 공황 발작, 광장공포증, 광장공포증을 수반하는 공황 장애, 광장공포증을 수반하지 않는 공황 장애, 공황 장애력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 사회 공포증 및 기타 특정 공포증, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 일반적인 의학적 상태에 기인한 불안 장애, 물질-유도성 불안 장애, 분리 불안 장애, 적응 장애, 수행 불안증, 건강염려성 장애, 일반적인 의학적 상태에 기인한 불안 장애 및 물질-유도성 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애 관련 장애 및 질병으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 신경병성 통증 및 편두통 장애가 이질통증, 통각과민성 통증, 환상 통증, 당뇨병 신경병증과 관련된 신경병성 통증, 삼차 신경통과 관련된 신경병성 통증 및 편두통과 관련된 신경병성 통증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 19

제 15 항에 있어서, 신경퇴행성 장애가 알츠하이머 질병, 헌팅턴 무도병, 다발경화증, 근육위축가쪽경화증, 크로이츠펠트-야콥 질환, 파킨슨 질환, AIDS 에 의해서 또는 풍진 바이러스, 헤르페스 바이러스, 보렐리아 또는 비공지 병원체에 의한 감염에 의해서 유발된 뇌병증, 외상-유발 신경퇴행, 약제 금단 또는 중독에서와 같은 신경성 과다흥분 상태 및 다발신경병증 및 다발신경염과 같은 말초신경계의 신경퇴행성 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 20

제 14 항에 있어서, 치료할 장애 또는 질병이 양극성 장애 및 주의력 결핍 과다활동 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 용도.

청구항 21

제 14 항에 있어서, 치료될 장애 또는 질병이 불면증과 같은 수면 장애로 이루어지는 군에서 선택되는 용도.

청구항 22

제 13 항에 있어서, 치료할 장애 또는 질병이 섬유근육통, 운동성 장애 또는 동작 장애, 연축, 근육간떨림 및 요실금으로부터 선택되는 포타슘 채널 내 증가된 이온 유동에 반응성인 장애 또는 질병의 치료를 위한 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 KCNQ 패밀리 포타슘 이온 채널의 개방제 (opener) 인 화합물에 관한 것이다. 이 화합물은 KCNQ 패밀리 포타슘 이온 채널의 개방에 반응성인 장애 및 질병의 치료에 유용하며, 이러한 질병 중 하나가 간질이다.

배경기술

<2> 이온 채널은 포타슘, 칼슘, 클로라이드 및 소듐을 포함하는 이온들의 세포의 내외로의 유동을 조절하는 세포 단백질이다. 그러한 채널은 모든 동물 및 인간 세포에 존재하며, 신경세포 전달, 근육 수축 및 세포 분비를 포함하는 각종 프로세스에 영향을 미친다.

<3> 인간은 구조 및 기능 모두에서 상당히 다양한 포타슘 채널 하부유형 (subtype) 을 코딩하는 70 개가 넘는 유전

자를 가진다 (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30). 뇌에서 발견되는 신경세포의 포타슘 채널은 네거티브 휴지막 전위를 유지하는 것뿐 아니라 활동 전위에 이은 막 재분극의 제어를 주로 담당한다.

- <4> 포타슘 채널 유전자의 한 하부세트 (subset) 로는 KCNQ 패밀리가 있다. 5 개의 KCNQ 유전자 중 4 개의 돌연변이는 심장부정맥, 난청 및 간질을 포함하는 질병에 기초가 되는 것으로 나타났다. (Jentsch *Nature Reviews Neuroscience* 2000, 1, 21-30).
- <5> KCNQ4 유전자는 달팽이관의 바깥털세포 및 안뜰기관의 유형 I 털세포에서 발견되는 포타슘 채널의 분자 상관물을 코딩하는 것으로 여겨지는데, 이의 돌연변이에 의해 유전성 난청 형태가 야기될 수 있다.
- <6> KCNQ1 (KvLQT1) 는 심장 내에서 KCNE1 (최소 K(+)-채널 단백질) 유전자 생성물과 공동 회합되어 심장-지연 정류기형 K(+) 전류를 형성한다. 상기 채널에서의 돌연변이는 유전성 QT 연장 증후군 유형 1 (long QT syndrome type 1; LQT1) 의 한 형태를 유발할 수 있을 뿐 아니라 난청 형태와도 관련된다 (Robbins *Pharmacol Ther* 2001, 90, 1-19).
- <7> 1998 년에 유전자 KCNQ2 및 KCNQ3 가 발견되었으며, 양성 (benign) 의 가족성 신생아 경련으로서 공지되어 있는 간질의 유전된 형태에서 돌연변이 된 것으로 보인다 (Rogawski *Trends in Neurosciences* 2000, 23, 393-398). KCNQ2 및 KCNQ3 유전자에 의해 코딩된 단백질은 발작 발생 및 전과와 연관되어 있는 뇌 영역인 인간의 피질 및 해마의 추체 뉴런에 편재되어 있다 (Cooper et al. *Proceedings National Academy of Science U S A* 2000, 97, 4914-4919).
- <8> KCNQ2 및 KCNQ3 는, 시험관 내에서 발현시 "M-전류" 를 형성하는 2 개의 포타슘 채널 하부단위 (subunit) 이다. M-전류는 많은 신경 세포 유형에서 발견되는 비 불활성 (non-inactivating) 포타슘 전류이다. 각각의 세포 유형에서, 활동 전위 개시 범위 내의 유일한 지속 전류이므로, 이는 막 흥분도를 제어하는데 우세하다 (Marrion *Annual Review Physiology* 1997, 59, 483-504). M-전류의 조절은 신경 세포의 흥분도에 큰 영향을 미치는데, 그 예로 전류의 활성화는 신경세포 흥분도를 감소시킬 것이다. 이들 KCNQ 채널의 개방제 또는 M-전류의 활성화제는 과도한 신경세포의 활성도를 감소시켜, 경련성 장애, 간질 및 신경병성 통증을 포함하는 신경성 과다흥분성과 같은 과도한 신경세포의 활성화를 특징으로 하는 발작 및 기타 질병 및 장애 치료에 유용할 수 있다.
- <9> 레티가빈 (D-23129; N-(2-아미노-4-(4-플루오로벤질아미노)-페닐) 카르바미산 에틸 에스테르) 및 그의 유사물이 EP554543 에 개시되어 있다. 레티가빈은 시험관 내 및 생체 내 모두에서 넓은 범위 및 강력한 항경련 특성을 지니는 항경련 화합물이다. 이는, 유전적 동물 모델인 DBA/2 마우스에서 그리고 전기 유도 발작, 펜틸렌 테트라졸, 피크로톡신 및 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA)에 의해 화학적으로 유도된 발작을 포함하는 일정 범위의 항경련 테스트에서 래트 및 마우스에 구강 및 복막내 투여한 이후에 활성을 띤다 (Rostock et al, *Epilepsy Research* 1996, 23, 211-223). 게다가, 레티가빈은 복합 부분 발작의 편도 흥분 모델에서 활성화인데, 이는 상기 화합물이 항경련 치료에 대해 잠재능력을 가진다는 점을 추가로 나타낸다. 임상 시험에서 최근에 간질 환자의 발작 횟수를 감소시키는데 레티가빈이 효능을 나타내었다 (Bialer et al, *Epilepsy Research* 2002, 51, 31-71).
- <10> 레티가빈은 신경 세포에서 K(+) 전류를 활성화시키는 것으로 나타나졌으며, 이 유도된 전류의 약리는, 최근 KCNQ2/3 K(+) 채널 헤테로멀티머와 연계된 M-채널의 출판된 약리와 일치함을 보인다. 이는 KCNQ2/3 채널의 활성화가 상기 시약의 일부 항경련 활성의 원인이 될 수 있음 (Wickenden et al, *Molecular Pharmacology* 2000, 58, 591-600) 및 동일한 기작에 의해 작용하는 기타 시약도 유사한 용도를 가질 수도 있음을 시사한다.
- <11> KCNQ 2 및 3 채널은 또한 신경병성 통증 모델에서 상향조절되는 것으로 보고되어 있으며 (Wickenden et al, *Society for Neuroscience Abstracts* 2002, 454.7), 포타슘 채널 조절제가 신경병성 통증 및 간질 모두에서 활성인 것으로 가정되어 왔다 (Schroder et al, *Neuropharmacology* 2001, 40, 888-898).
- <12> 레티가빈은 또한 신경병성 통증의 동물 모델에서 유익한 것으로 나타났고 (Blackburn-Munro and Jensen *European Journal of Pharmacology* 2003, 460, 109-116), 그리하여, KCNQ 채널의 개방제가 신경병성 통증을 포함하는 통증 장애의 치료에 유용할 것임이 제안되었다.
- <13> KCNQ 채널 mRNA 이 통증과 관련된 뇌 및 기타 중추 신경계에 편재된 것으로 보고되었다 (Goldstein et al, *Society for Neuroscience Abstracts* 2003, 53.8).
- <14> 신경병성 통증에서의 역할에 더하여, 삼차신경 및 후근절에서 그리고 삼차신경 핵 미부에서 KCNQ 2-5 mRNA의 발

현은, 이들 채널의 개방제가 또한 편두통의 감각 처리에 영향을 미칠 수도 있음을 암시한다 (Goldstein et al, *Society for Neuroscience Abstracts* **2003**, 53.8).

- <15> 최근의 보고는 KCNQ2 의 mRNA 이외에도 KCNQ 3 및 5 의 mRNA 가 별아교세포 및 신경아교세포에서 발현됨을 입증하였다. 따라서, KCNQ 2, 3 및 5 채널은 CNS 에서의 시냅스 활성 조절을 돕고, KCNQ 채널 개방제의 신경 보호 효과에 기여할 수 있다 (Noda et al, *Society for Neuroscience Abstracts* **2003**, 53.9).
- <16> 따라서, 레티가빈 및 기타 KCNQ 조절제는, 레티가빈이 래트에서 카인산으로 유도된 간질지속증에 이은 세포자멸의 표지자 발현 및 사지의 신경퇴행을 방지하는 것으로 나타나듯이, 간질의 신경퇴행 측면에 대항하여 보호를 나타낼 수 있다 (Ebert et al, *Epilepsia* **2002**, 43 Suppl 5, 86-95). 이는 환자의 간질 진행을 방지하는 것, 즉 항간질성에 관련될 수 있다. 레티가빈은 또한 간질 발달의 추가 모델인 래트에서의 해마 흥분의 진행을 지연시키는 것으로 나타났다 (Tober et al, *European Journal Of Pharmacology* **1996**, 303, 163-169).
- <17> 따라서, 레티가빈 및 기타 KCNQ 조절제의 이러한 특성은 과도한 신경 활성화에 의해 유도된 신경 손상을 방지할 수 있고, 그러한 화합물이 신경퇴행성 질병 치료에 유용할 수 있으며, 간질 환자에 있어서는 질병 변경성 (disease-modifying, 또는 항간질유발성) 일 수 있다고 제안되었다.
- <18> 벤조디아제핀 및 클로르메타아졸과 같은 항경련 화합물이 에탄올 금단 증상의 치료에 임상적으로 사용되고, 가바펜틴과 같은 기타 항경련 화합물이 상기 증후군을 가진 동물 모델에 매우 효과적인 것으로 볼 때, (Watson et al, *Neuropharmacology* **1997**, 36, 1369-1375), KCNQ 개방제와 같은 기타 항경련 화합물은 이에 따라 상기 조건에서 효과적인 것으로 기대된다.
- <19> KCNQ 2 및 3 하부단위의 mRNA 가 양극성 장애와 같은 불안증 및 감성적 행동과 관련된 뇌 영역, 예를 들어 해마 및 편도체에서 발견되고 (Saganich et al, *Journal of Neuroscience* **2001**, 21, 4609-4624), 불안증과 유사한 행동의 동물 모델 일부에서 레티가빈이 활성인 것으로 보고되며 (Hartz et al, *Journal of Psychopharmacology* **2003**, 17 suppl 3, A28,B16), 기타 임상적으로 사용된 항경련 화합물이 양극성 장애 치료에 사용된다. 따라서, KCNQ 개방제는 불안 장애 및 양극성 장애 치료에 사용될 수 있다.
- <20> WO 200196540 에는 불면증에 있어서 KCNQ 2 및 KCNQ 3 유전자 발현에 의해 형성된 M-전류의 조절제의 용도가 개시되어 있으며, WO 2001092526 에는 KCNQ5 의 조절제가 수면 장애 치료에 이용될 수 있음이 개시되어 있다.
- <21> WO01/022953 에는 이질 통증, 통각과민성 통증, 환상 통증, 당뇨병성 신경병증과 관련된 신경병성 통증 및 편두통과 관련된 신경병성 통증과 같은 신경병성 통증의 예방 및 치료를 위한 레티가빈의 용도가 개시되어 있다.
- <22> WO02/049628 에는 불안 장애 예컨대 불안증, 범불안 장애, 공황 불안증, 강박 장애, 사회 공포증, 수행 불안증, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 반응, 적응 장애, 건강염려증 장애, 분리 불안 장애, 광장공포증 및 특정 공포증의 치료를 위한 레티가빈의 용도가 기술되어 있다.
- <23> WO97/15300 에는 알츠하이머 질병; 헌팅턴 무도병; 다발경화증 및 근육위축기쪽경화증과 같은 경화증; 크로이츠펠트-야콥 질환; 파킨슨 질환; AIDS 에 의해서 또는 풍진 바이러스, 헤르페스 바이러스, 보렐리아 및 비공지 병원체에 의한 감염에 의해서 유도된 뇌병증; 외상-유발 신경퇴행; 약제 금단 또는 중독에서와 같은 신경성 과다 흥분 상태; 및 다발신경병증 및 다발신경염 (polyneuritides) 과 같은 말초신경계의 신경퇴행성 질환과 같은 신경퇴행성 장애의 치료를 위한 레티가빈의 용도가 기술되어 있다.
- <24> KCNQ 채널 개방제는 또한 뇌졸중 (stroke) 의 치료에 효과적인 것으로 밝혀져, 선택적 KCNQ 개방제가 뇌졸중의 치료에 효과적임을 기대할 수 있다 (Schroder et al, *Pflugers Arch.*, **2003**; 446(5): 607-16; Cooper and Jan, *Arch Neurol.*, **2003**, 60(4):496-500; Jensen, *CNS Drug Rev.*, **2002**, 8(4):353-60).
- <25> KCNQ 채널은, 뇌의 보상 시스템, 특히 배쪽피개부 (ventral tegmental area)와 연관된 뇌에서의 도파민 및 콜린 회로에서 발현되는 것으로 밝혀졌다 (Cooper et al, *J Neurosci*, **2001**, 21, 9529-9540). 따라서, KCNQ 채널 개시제는 코카인 남용, 니코틴 금단 및 에탄올 금단과 같은 뇌의 보상 시스템과 관련된 과다흥분 장애에 효과적일 것으로 기대된다.
- <26> KCNQ4 하부단위를 포함한 포타슘 채널은 내이 (inner ear) 에서 발현되며 (Kubisch et al, *Cell.*, **1999** Feb 5;96(3):437-46), 따라서 이들 채널의 개방이 이명을 치료하는 것으로 기대된다.
- <27> 따라서, 포타슘 채널 KCNQ 패밀리와 강력한 개방제인 신규 화합물에 대한 열망이 크다.
- <28> 또한, 레티가빈과 같은 KCNQ 패밀리 포타슘 채널의 개방제인 공지된 화합물에 비해서 특성이 개선된 신규 화합

물도 필요로 한다.

<29> 하기 변수 중 하나 이상의 개선이 바람직하다:

<30> 반감기, 소제율, 선택성, 다른 약제와의 상호작용, 생체이용률, 효능 (potency), 제형성, 화학 안정성, 대사 안정성, 막투과성, 용해도 및 치료 지수. 이러한 변수의 개선은 다음과 같은 개선을 도출할 수 있다:

<31> • 하루당 필요한 투여의 횟수를 감소시킴에 따른 개선된 투여 계획,

<32> • 다중 약제를 투여받는 환자에 대한 투여 용이성,

<33> • 부작용 감소,

<34> • 치료 지수 증가,

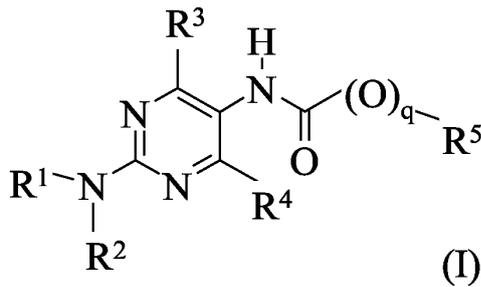
<35> • 내약성 개선, 또는

<36> • 순응도 개선.

발명의 상세한 설명

<37> 본 발명의 한 목적은 KCNQ 패밀리의 포타슘 채널의 강력한 개방제인 화합물을 제공하는 것이다.

<38> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I 의 치환된 피리미딘 유도체 또는 그의 염이다:



<39> [식 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 q 는 하기에서 정의한 바와 같다].

<41> 본 발명은 약제로서 이용되기 위한 화학식 I 의 화합물을 제공한다.

<42> 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

<43> 본 발명은 발작 장애, 불안 장애, 신경병성 통증 및 편두통 통증 장애, 기타 통증 장애, 예컨대 압 통증, 신경 퇴행성 장애, 뇌졸중, 코카인 남용, 니코틴 금단, 에탄올 금단 또는 이명과 같은 청력 장애의 치료용 약제 제조를 위한 화학식 I 의 화합물의 용도를 제공한다.

<44> 또한 본 발명은 발작 장애, 불안 장애, 신경병성 통증 및 편두통 통증 장애, 기타 통증 장애, 예컨대 압 통증, 신경퇴행성 장애, 뇌졸중, 코카인 남용, 니코틴 금단, 에탄올 금단 또는 이명과 같은 청력 장애의 치료 방법에서의 화학식 I 의 화합물의 용도와 관련있다.

<45> 치환기의 정의

<46> 용어 "헤테로원자" 란 질소, 산소 또는 황 원자를 나타낸다.

<47> "할로젠" 이란, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다. "할로" 란 할로젠을 의미한다.

<48> "시아노" 는 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된

<49> $C\equiv N$ 이다.

- <50> "아미노" 란 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 NH₂ 을 나타낸다.
- <51> 표현 "C₁₋₆-알크(엔/인)일" 이란, C₁₋₆-알킬, C₂₋₆-알케닐 또는 C₂₋₆-알키닐을 의미한다.
- <52> 용어 "C₁₋₆-알킬" 이란 탄소수 1 내지 6 의 분지형 또는 비분지형 알킬기를 의미하며, 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로프-1-일, 프로프-2-일, 2-메틸-프로프-1-일, 2-메틸-프로프-2-일, 2,2-디메틸-프로프-1-일, 부트-1-일, 부트-2-일, 3-메틸-부트-1-일, 3-메틸-부트-2-일, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 헥스-1-일, 헥스-2-일 및 헥스-3-일을 포함한다.
- <53> 용어 "C₂₋₆-알케닐" 은 탄소수가 2 내지 6 이고 1 개의 2중 결합을 가진 분지형 또는 비분지형 알케닐기를 지칭하며, 비제한적으로 에테닐, 프로페닐 및 부테닐을 포함한다.
- <54> 용어 "C₂₋₆-알키닐" 은 탄소수가 2 내지 6 이고 1 개의 3중 결합을 가진 분지형 또는 비분지형 알키닐기를 지칭하며, 비제한적으로 에티닐, 프로피닐 및 부티닐을 포함한다.
- <55> 표현 "C₁₋₁₀-알크(엔/인)일" 은 C₁₋₁₀-알킬, C₂₋₁₀-알케닐 또는 C₂₋₁₀-알키닐을 의미한다.
- <56> 용어 "C₁₋₁₀-알킬" 은 탄소수 1 내지 10 의 분지형 또는 비분지형 알킬기를 나타내며, 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로프-1-일, 프로프-2-일, 2-메틸-프로프-1-일, 2-메틸-프로프-2-일, 2,2-디메틸-프로프-1-일, 부트-1-일, 부트-2-일, 3-메틸-부트-1-일, 3-메틸-부트-2-일, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 헥스-1-일, 헥스-2-일, 헥스-3-일, 2-메틸-4,4-디메틸-펜트-1-일 및 헵트-1-일을 포함한다.
- <57> 용어 "C₂₋₁₀-알케닐" 은 탄소수가 2 내지 10 이고 1 개의 2중 결합을 가진 분지형 또는 비분지형 알케닐기를 지칭하며, 비제한적으로 에테닐, 프로페닐 및 부테닐을 포함한다.
- <58> 용어 "C₂₋₁₀-알키닐" 은 탄소수가 2 내지 10 이고 1 개의 3중 결합을 가진 분지형 또는 비분지형 알키닐기를 나타내며, 비제한적으로 에티닐, 프로피닐 및 부티닐을 포함한다.
- <59> 표현 "C₃₋₈-시클로알크(엔)일" 은 C₃₋₈-시클로알킬 또는 C₃₋₈-시클로알케닐을 의미한다.
- <60> 용어 "C₃₋₈-시클로알킬" 은 탄소수 3 내지 8 의 모노시클릭 또는 바이시클릭 카르보사이클로, 비제한적으로 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로헵틸, 예컨대 2-비시클로[2.2.1]헵틸을 포함한다.
- <61> 용어 "C₃₋₈-시클로알케닐" 은 탄소수가 3 내지 8 이고 1 개의 2중 결합을 가진 모노시클릭 또는 바이시클릭 카르보사이클로, 비제한적으로 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.
- <62> 용어 "할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일" 은 할로젠으로 치환된 C₁₋₆-알크(엔/인)일로, 비제한적으로 트리플루오로메틸을 포함한다.
- <63> 용어 "할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시" 는 할로젠으로 치환된 C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시로, 비제한적으로 트리플루오로메틸옥시를 포함한다.
- <64> 마찬가지로, "할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일" 은 할로젠으로 치환된 C₃₋₈-시클로알크(엔)일로, 비제한적으로 클로로시클로프로판 및 클로로시클로헥산을 포함한다.
- <65> 마찬가지로, "할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시" 는 할로젠으로 치환된 C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시로, 비제한적으로 클로로시클로프로필옥시 및 클로로시클로헥실옥시를 포함한다.
- <66> 마찬가지로, "할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시" 란, C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일을 나타낸다.
- <67> 용어 "C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시" 란 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 C₁₋₆-알크(엔/인)일을 나타낸다.
- <68> 마찬가지로, "C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시" 란, 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 C₃₋₈-시클로알크

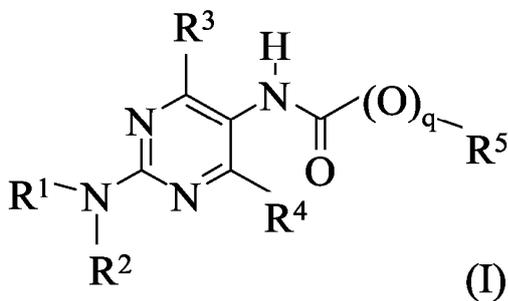
(엔)일을 나타낸다.

- <69> 용어 "아릴" 은 페닐, 나프틸, 티오펜, 푸란, 벤조티오펜 및 벤조푸란으로 이루어진 군으로부터 선택된 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족계를 나타낸다.
- <70> 용어 "임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일" 이란, 예를 들어 할로젠, 시아노, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시 및 C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 아릴 부분이 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일을 나타낸다.
- <71> 마찬가지로, "임의 치환된 아릴" 이란, 예를 들어 할로젠, 시아노, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시 및 C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 아릴이 임의 치환된 아릴을 나타낸다.
- <72> "C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일", "아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일" 및 "C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시" 표현에서, 용어 "C₁₋₆-알크(엔/인)일", "C₃₋₈-시클로알크(엔)일", "아릴" 및 "C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시" 는 상기에 정의한 바와 같다.

<73> **발명의 상세한 설명**

<74> 본 발명은 KCNQ 포타슘 채널의 강력한 개방제인 치환된 피리미딘 유도체에 관한 것이다.

<75> 본 발명은 하기 화학식 I 로 나타낸 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다:



- <76> [식 중, q 는 0 또는 1 이고;
- <77> R¹ 및 R² 는 수소 및 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되나, 단 R¹ 및 R² 둘 모두가 수소이지는 않거나, 또는 R¹ 및 R² 은 이들이 부착한 질소 원자와 함께 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 7 원 고리를 형성하고;
- <79> R³ 및 R⁴ 는 수소, 할로젠, 시아노, 아미노, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일, C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, 할로-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시, 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일옥시 및 할로-C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일옥시로부터 독립적으로 선택되며, 단 R³ 및 R⁴ 양자 모두가 수소는 아니며;
- <80> R⁵ 는 C₁₋₁₀-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일 및 임의 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다].

- <81> 화학식 I 의 화합물의 한 구현예에서, q 는 0 이다.
- <82> 화학식 I 의 화합물의 또 다른 구현예에서, q 는 1 이다.
- <83> 화학식 I 의 화합물의 추가 구현예에서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 수소 및 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일로부터 선택되나, 단, R¹ 및 R² 둘 모두가 수소이지는 않다.
- <84> 화학식 I 의 화합물의 추가 구현예에서, R¹ 및 R² 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 추가 헤테로 원자를 임의로 함유하는 5 내지 7 원 고리를 형성하며; 또 다른 구현예에서 상기 추가 헤테로 원자는 산소이고; 또 다른 구현예에서, 상기 고리는 6 원 고리이고; 또 다른 구현예에서 상기 고리는 모르폴린 고리이다.
- <85> 화학식 I 의 화합물의 추가 구현예에서, R³ 및 R⁴ 는 독립적으로 아미노 및 C₁₋₆-알크(엔/인)일, 바람직하게는 메틸로부터 선택된다.
- <86> 화학식 I 의 화합물의 추가 구현예에서, R⁵ 은 C₁₋₁₀-알크(엔/인)일, C₃₋₈-시클로알크(엔)일-C₁₋₆-알크(엔/인)일, 임의 치환된 아릴-C₁₋₆-알크(엔/인)일 및 임의 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <87> 추가 구현예는 자유 염기로서의 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염에 관련되며, 그 화합물은 하기 분류표의 화합물로부터 선택된다:

실시예 번호	명칭
1a	N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-시클로펜틸아세트아미드
1b	N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-3,3-디메틸부티르아미드
1c	N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드
1d	핵산산 [4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-아미드
1e	N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(3-클로로페닐)-아세트아미드
2a	2-시클로펜틸-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아세트아미드
2b	N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-3,3-디메틸부티르아미드
2c	N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드
2d	2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아세트아미드
2e	N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드
2f	핵산산 (4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아미드

- <89> 이들 화합물 각각은 특정 구현예로 간주되며, 개별 청구항에 적용될 수 있다.
- <90> 본 발명은 또한 본 발명 화합물의 염, 전형적으로 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명의 염은 산부가염, 금속염, 암모늄 및 알킬화 암모늄염을 포함한다.
- <91> 본 발명의 염은 바람직하게는 산부가염이다. 본 발명의 산부가염은 비독성 산으로 형성된 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 염인 것이 바람직하다. 산부가염은 무기산뿐 아니라 유기산의 염을 포함한다. 적절한 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산, 술폰산, 질산 등을 포함한다. 적절한 유기산의 예는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글리콜산, 이타콘산, 락트산, 메탄술폰산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 메탄 술폰산, 에탄술폰산, 타르타르산, 아르코르브산, 팜산, 비스메틸렌 살리실산, 에탄디술폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 테오필린아세트산, 및 8-브로모테오필린 등과 같은 8-할로테

오필린을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염의 추가 예는 본원에서 참조로 삽입된 문헌 [J. Pharm. Sci. 1977,66,2]에 개시된 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

- <92> 본 발명 화합물이 형성 가능한 수화물 또한 산 부가염으로 의도된다.
- <93> 금속염의 예는 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘염 등이 포함된다.
- <94> 암모늄 및 알킬화 암모늄염의 예는 암모늄, 메틸-, 디메틸-, 트리메틸-, 에틸-, 히드록시에틸-, 디에틸-, n-부틸-, sec-부틸-, tert-부틸-, 테트라메틸암모늄 염 등을 포함한다.
- <95> 더욱이, 본 발명 화합물은 물 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 발명의 목적상 비용매화 형태와 동등한 것으로 여겨진다.
- <96> 본 발명 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며, 분리되거나 순수 또는 부분 정제된 광학 이성질체로서의 임의의 광학 이성질체 (즉, 거울상체 또는 부분입체 이성질체) 및 라세믹 혼합물을 포함하는 그의 혼합물, 즉 입체 이성질체가 본 발명의 범주에 포함되도록 의도되었다.
- <97> 라세믹 형태는 공지된 방법, 예를 들어, 그의 부분입체이성질체 염을 광학적 활성 산을 이용하여 분리시키고, 염기로 처리함으로써 광학적 활성 아민 화합물을 유리시켜 광학 정반체로 분할될 수 있다. 광학 정반체로 라세믹체를 분할하는 또 다른 방법은 광학적 활성 매트릭스 상의 크로마토그래피에 기초한다. 본 발명의 라세믹 화합물은 또한 예를 들어 분별 결정화에 의해 그의 광학 정반체로 분할될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 부분입체이성질체 유도체의 형성에 의해 분할될 수 있다. 당업자에게 공지된 광학 이성질체의 추가적인 분할 방법이 사용될 수 있다. 그러한 방법은 문헌 [J. Jaques, A. Collet and S. Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)] 에서 논의된 것들이 포함된다. 광학적 활성 화합물은 또한 광학적 활성 출발 물질로부터, 또는 입체선택적 합성에 의해 제조될 수 있다.
- <98> 더욱이, 이중결합, 또는 완전히 또는 부분적으로 포화된 고리계가 분자 내에 존재하는 경우, 기하 이성질체가 형성될 수 있다. 분리되거나, 순수 또는 부분적으로 정제된 기하 이성질체로서의 임의의 기하 이성질체 또는 그의 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다. 마찬가지로, 회전이 제한된 결합을 갖는 분자는 기하 이성질체를 형성할 수 있다. 이들 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- <99> 게다가, 본 발명의 화합물의 일부가 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 그 화합물이 형성할 수 있는 임의의 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- <100> 본 발명은 또한 본 화합물의 프로드러그 (prodrug) 를 포함하며, 이것은 투여시 대사 과정에 의해서 화학적으로 전환되어 약리학적 활성 물질이 된다. 일반적으로, 그러한 프로드러그는 생체 내에서 요구되는 화학식 I 의 화합물로 용이하게 전환될 수 있는, 화학식 I 의 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상의 절차는 예를 들어, 문헌 ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985] 에 기재되어 있다.
- <101> 본 발명은 또한 본 화합물의 활성 대사물질을 포함한다.
- <102> 본 발명에 따른 화합물은 하기에 설명하는 "KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량" 테스트로 측정했을 때, KCNQ2 수용체 하부유형에 대하여 EC₅₀ 가 15000 nM 미만 예컨대 10000 nM 미만인 친화력을 갖는다. 한 구현예는 하기에 설명하는 "KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량" 테스트로 측정했을 때, KCNQ2 수용체 하부유형에 대하여 EC₅₀ 가 2000 nM 미만, 예컨대 1500 nM 미만인 친화력을 갖는 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 본 발명을 제한하지 않고 더 예시하기 위한 구현예는 하기에 설명하는 "KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량" 테스트로 측정했을 때, KCNQ2 수용체 하부유형에 대하여 EC₅₀ 가 200 nM 미만, 예컨대 150 nM 미만인 친화력을 갖는 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.
- <103> 한 구현예는 하기에 설명하는 "최대 전기충격" 테스트에서 ED₅₀ 가 15 mg/kg 미만인 화학식 I 의 화합물에 관련된다. 본 발명을 제한 없이 추가로 예시하기 위한 한 구현예는 하기에 설명하는 "최대 전기충격" 테스트에서 ED₅₀ 가 5 mg/kg 미만인 화합물에 관련된다.
- <104> 한 구현예는 하기에 설명하는 "전기적 발작 - 역치 테스트" 및 "화학적 발작 - 역치 테스트" 에서 ED₅₀ 가 5

mg/kg 미만인 화학식 I 의 화합물에 관련된다.

- <105> 한 구현예는 부작용이 거의 없거나 임상적으로 중요하지 않은 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물 중 일부는 이와 같이 원치 않는 진정성, 저체온 및 운동실조 작용 모델로 테스트하였다.
- <106> 한 구현예는 회전봉 상에서의 수행능으로 평가하였을 때, 운동 활성의 손실 또는 운동실조 효과와 같은 부작용 및 항경련 효능 사이의 치료 지수가 큰 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다.. 그러한 화합물은 환자에 의해 잘 수용되어, 부작용이 관찰되기 전까지 고투여량 사용을 가능하게 할 것으로 기대된다. 따라서, 치료 순응도가 양호할 것으로 기대되고, 고투여량의 투여를 가능하게 하여, 달리 다른 약제에는 부작용을 갖는 환자의 경우에는 더욱 효과적인 치료를 가능하게 할 수 있다.
- <107> 이미 언급한 바와 같이, 본 발명 화합물은 KCNQ 패밀리, 특히 KCNQ2 하부단위의 포타슘 채널에 대한 효과를 가지며, 그리하여 인간과 같은 포유류에서의 전압 의존형 포타슘 채널 내 이온 유동을 증가시키는데 유용하다고 여겨진다. 본 발명 화합물은 KCNQ 패밀리 포타슘 이온 채널과 같은 포타슘 채널 내의 증가된 이온 유동에 반응성인 장애 또는 질병의 치료에 적용가능하다고 여겨진다. 그러한 장애 또는 질병은 바람직하게는 중추신경계의 장애 또는 질병이다.
- <108> 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 단독의 치료적 유효 화합물로 투여될 수 있다.
- <109> 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 병용 치료의 일부로서 투여될 수 있고, 즉, 본 발명 화합물은 예를 들어 항경련성을 갖는 기타 치료적으로 유효한 화합물과 조합되어 투여될 수 있다. 항경련성을 갖는 그러한 기타 화합물의 효과는 하기에 대한 활성을 포함할 수 있으나, 여기에 한정되지는 않는다:
- <110>
 - 소듐, 포타슘 또는 칼슘 채널과 같은 이온 채널
- <111>
 - 흥분성 아미노산 시스템, 예컨대 NMDA 수용체의 차단 또는 조절과 같은
- <112>
 - 억제성 신경전달물질 시스템, 예컨대 GABA 방출의 강화 또는 GABA 흡수의 차단, 또는
- <113>
 - 막 안정화 효과.
- <114> 현재의 항경련 약제는 티아가빈, 카르바마제핀, 소듐 발프로에이트, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 에토식시미드, 레벤티라세탐, 페니토인, 토피라메이트, 조니사미드, 및 벤조디아제핀 및 바비투레이트 부류의 일원을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- <115> 본 발명의 한 측면은 약제로서 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.
- <116> 한 구현예에서, 본 발명은 치료 방법에서 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <117> 본 발명의 한 구현예는 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 앞서 기재한 화학식 I 의 임의의 구현예를 함유할 수 있다.
- <118> 본 발명의 추가 구현예는 인간과 같은 포유류의 포타슘 채널에서 이온 유동을 증가시키기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <119> 본 발명의 추가 구현예는 포타슘 채널에서 증가된 이온 유동에 반응성인 장애 또는 질병의 치료를 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것으로, 그러한 장애 또는 질병은 바람직하게는 중추신경계의 장애 또는 질병이다.
- <120> 본 발명의 추가 구현예는 KCNQ2 포타슘 채널 개방제와 같은 KCNQ 포타슘 채널 개방제가 유익한 질병 또는 장애의 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다. 전형적으로, 그러한 장애 또는 질병은 발작 장애, 불안 장애, 신경병성 통증 및 편두통 통증, 기타 통증 장애, 예컨대 암 통증, 신경 퇴행성 장애, 뇌졸중, 코카인 남용, 니코틴 금단, 에탄올 금단 및 이명과 같은 청력 장애로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <121> 본 발명의 추가 구현예는 발작 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <122> 전형적으로 치료할 발작 장애는 급성 발작, 경련, 간질지속증 및 간질, 예컨대 간질성 증후군 및 간질성 발작으

로 이루어지는 군에서 선택된다.

- <123> 본 발명의 추가 구현에는 불안 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <124> 전형적으로, 치료할 불안 장애는 불안증, 및 공황 발작, 광장공포증, 광장공포증을 수반하는 공황 장애, 광장공포증을 수반하지 않는 공황 장애, 공황 장애력이 없는 광장공포증, 특정 공포증, 사회 공포증 및 기타 특정 공포증, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 일반적인 의학적 상태에 기인한 불안 장애, 물질-유도성 불안 장애, 분리 불안 장애, 적응 장애, 수행 불안증, 건강염려성 장애, 일반적인 의학적 상태에 기인한 불안 장애 및 물질-유도성 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애 관련 장애 및 질병으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <125> 본 발명의 추가 구현에는 신경병성 통증 및 편두통 통증 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <126> 전형적으로, 치료할 신경병성 통증 및 편두통 통증 장애는 이질통증, 통각과민성 통증, 환상 통증, 당뇨병 신경병증과 관련된 신경병성 통증, 삼차 신경통과 관련된 신경병성 통증 및 편두통과 관련된 신경병성 통증으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <127> 본 발명의 추가 구현에는 신경퇴행성 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <128> 전형적으로, 치료할 신경퇴행성 장애는 알츠하이머 질병, 헌팅턴 무도병, 다발경화증, 근육위축기쪽경화증, 크로이츠펠트-야콥 질환, 파킨슨 질환, AIDS 에 의해서 또는 풍진 바이러스, 헤르페스 바이러스, 보렐리아 또는 비공지 병원체에 의한 감염에 의해서 유발된 뇌병증, 외상-유발 신경퇴행, 약제 금단 또는 중독에서와 같은 신경성 과다흥분 상태 및 다발신경병증 및 다발신경염과 같은 말초신경계의 신경퇴행성 장애로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- <129> 본 발명의 추가 구현에는 양극성 장애 또는 주의력 결핍 과다활동 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <130> 본 발명의 추가 구현에는 불면증과 같은 수면 장애 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <131> 본 발명의 추가 구현에는 섬유근육통, 운동성 장애 또는 동작 장애, 연축, 근육잔떨림 또는 요실금 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <132> 본 발명의 추가 구현에는 뇌졸중, 코카인 남용, 니코틴 금단, 에탄올 금단 또는 이명과 같은 청력 장애의 치료용 약학적 조성물을 제조하기 위한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- <133> 질병 또는 장애와 관련하여 본원에 사용된 "치료"라는 용어는 또한 경우에 따라 예방, 억제 및 완화를 포함한다.
- <134> 본 발명은 하기 테스트 중 하나 이상에서 효과를 나타내는 화합물을 제공한다:
- <135>
 - "KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량"
- <136> 이는 목적 채널에 대한 화합물의 효능의 척도임.
- <137>
 - "최대 전기 충격"
- <138> 이는 전기적 수단에 의한 비특이적 CNS 자극으로 유도된 발작의 척도임.
- <139>
 - "필로카르핀 유도 발작"
- <140> 필로카르핀 유도 발작은 종종 존재하는 다수의 항발작 약제로 치료가 곤란하여 "내약물적 발작" 모델을 반영함.
- <141>
 - "전기적 발작-역치 테스트" 및 "화학적 발작-역치 테스트"
- <142> 이들 모델은 발작이 개시되는 역치를 측정함으로써, 화합물이 발작 개시를 지연시킬 수 있는지 여부를 검출하는 모델이 됨.

- <143> • "편도 흥분"
- <144> 이 모델에서는 정상 동물이 추가의 자극을 받을 때 발작이 더 심해지기 때문에 질병 진행의 척도로서 사용됨.
- <145> **약학적 조성물**
- <146> 본 발명은 약학적 조성물에 또한 관한 것이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염은 1 회 또는 다중 투약으로, 단독으로 투여되거나 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 하기에 기술된 것들과 같은 통상적인 기술에 따라 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 임의의 기타 공지된 보조제 (adjuvant) 및 부형제로 제형화될 수 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.
- <147> 약학적 조성물은 특히 임의의 적합한 경로, 예컨대 경구, 직장, 코, 폐, 국소 (구강 및 설하 포함), 경피, 수조내, 복막내, 질 및 비경구 (피하, 근육내, 경막내, 정맥내 및 진피내 포함) 경로를 통한 투여용으로 제형화될 수 있으며, 경구 투여가 바람직하다. 바람직한 경로는 치료할 대상의 전반적인 상태 및 연령, 치료될 장애 및 질병의 성질 및 선택한 활성 성분에 따라 좌우될 것이라고 인식될 것이다.
- <148> 그렇다면, 본 발명 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 조합하여 형성된 약학적 조성물은 개시된 투여 경로에 적합한 각종 투여 형태로 용이하게 투여된다. 그 제형물은 약학 당업계에 공지된 방법에 의해서 단위 투여 형태로 간편히 제공될 수 있다.
- <149> 본 발명 화합물은 일반적으로 그의 자유 물질 또는 약학적으로 허용가능한 염으로서 활용된다. 한 가지 예는 자유 염기의 효용을 갖는 화합물의 산부가염이다. 본 발명 화합물이 자유 염기를 함유하는 경우, 이러한 염은 본 발명의 자유 염기의 현탁액 또는 용액을 화학적으로 등가인 약학적으로 허용가능한 산으로 처리하여 통상적인 방법으로 제조된다. 대표적인 예는 상기에 언급되어 있다.
- <150> 경구 투여용 약학적 조성물은 고체 또는 액체일 수 있다. 경구 투여용 고체 투여 형태는 예를 들어 캡슐, 정제, 당의정, 알약, 로젠지 (lozenge), 분말, 과립 및 예를 들어 분말 또는 펠릿 (pellet) 형태로 경질 젤라틴 캡슐 내에 놓인 정제 또는 예를 들어 구내정 (troche) 또는 로젠지 형태 정제를 포함한다. 적절한 경우, 경구 투여용 약학적 조성물은 당업계에 익히 공지된 방법에 따라 장용 코팅 같은 코팅으로 제조될 수 있거나, 또는 서방성 또는 지속성 방출과 같은 활성 성분의 제어된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 예를 들어 용액, 에멀전, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다.
- <151> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형물은 각각이 소정량의 활성 성분을 함유하며 적합한 부형제를 함유할 수 있는 캡슐 또는 정제와 같은 개별 단위로 제공될 수 있다. 게다가, 경구로 이용가능한 제형물은 분말 또는 과립의 형태, 수용액 또는 비수용액 중의 현탁물 또는 용액, 또는 수중유 (oil-in-water) 또는 유중수 (water-in-oil) 액체 에멀전의 형태일 수 있다.
- <152> 적합한 약학적 담체는 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 멸균된 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바, 수크로스, 시클로덱스트린, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 셀룰로오스의 저급 알킬 에테르, 옥수수 전분, 감자 전분, 검 등이다. 액체 담체의 예는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌 및 물이다.
- <153> 담체 또는 희석제는 당업계에 공지된 임의의 서방성 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 단독으로 또는 왁스와 혼합된 것을 포함할 수 있다.
- <154> 착색, 향미, 보존 등과 같은 용도로 일반적으로 사용되는 임의의 보조제 또는 첨가제는 활성 성분과 상용성인 경우에 사용 가능하다.
- <155> 고체 담체의 양은 다양할 수 있지만, 통상 약 25 mg 내지 약 1 g 일 것이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐 또는 멸균 주사액 예컨대 수성 또는 비수성 액체 현탁액 또는 용액의 형태일 수 있다.
- <156> 정제는 통상의 보조제 또는 희석제와 활성 성분을 혼합하고 이어서 통상의 타정기에서 상기 혼합물을 압축하여 제조될 수 있다.
- <157> 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 멸균된 수성 및 비수성 주사액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전뿐 아니라 사용 전에 멸균 주사액 또는 분산액으로 재구성시킬 멸균 분말을 포함한다. 저장 (depot) 주사용 제형물 또한

본 발명의 범위에 있는 것으로 생각된다.

- <158> 비경구 투여를 위해, 멸균된 수용액, 수성 프로필렌 글리콜, 수성 비타민 E 또는 참깨 또는 땅콩 오일 중의 본 발명 화합물의 용액이 사용될 수 있다. 이러한 수용액은 필요하다면 적합하게 완충시켜야 하고, 액체 희석제는 우선 충분한 식염수 또는 글루코스로 등장화시켜야 한다. 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복막내 투여에 적합하다. 사용되는 멸균 수성 매질은 모두 당업자에게 공지된 표준 기술에 의해 용이하게 이용가능하다.
- <159> 주사액은 활성 성분 및 가능한 첨가제를 주사용 용매 일부, 바람직하게는 멸균수에 용해하고, 그 용액을 원하는 부피로 맞추고, 그 용액을 멸균하여 적절한 앰플 또는 바이알에 충전하여 제조할 수 있다. 업계에 통상적으로 사용되는 임의의 첨가제, 예컨대 등장제, 보존제, 항산화제 등을 첨가할 수 있다.
- <160> 기타 적절한 투여 형태는 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제, 피부 패치, 임플란트 등을 포함한다.
- <161> 전형적인 경구 투여량은 1 일당 약 0.001 내지 약 100 mg/kg 체중의 범위이며, 바람직하게는 1 일당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 체중이며, 더욱 바람직하게는 1일당 약 0.05 내지 약 10 mg/kg 체중으로, 1 내지 3 회 투여와 같이 한 회 이상 투여로 투여된다. 정확한 투여량은 투여 방법 및 회수, 치료될 대상의 성별, 연령, 체중 및 전체적인 상태, 치료할 장애 또는 질병의 상질 및 중증도 및 치료할 임의의 부수적 질병 및 당업자에게 명백한 다른 요인에 좌우될 것이다.
- <162> 제형물은 편리하게 당업자에게 공지된 방법에 의해 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 1 일당 1 내지 3 회와 같이 1 일당 1 회 이상 경구 투여를 위한 전형적인 단위 투여 형태는 0.01 내지 약 1000 mg, 예컨대 약 0.01 내지 100 mg, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 500 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 200 mg 을 함유할 수 있다.
- <163> 비경구 경로 예컨대 정맥내, 경막내, 근육내 및 유사한 투여에 대해, 전형적인 투여량은 경구 투여에서 사용된 투여량의 대략 절반 정도이다.
- <164> 본 발명 제형물 처방전의 전형적 예는 다음과 같다:
- <165> 1) 자유 염기로 계산하여 5.0 mg 의 본 발명의 화합물을 함유하는 정제:

<166> 본 발명의 화합물	5.0 mg
<167> 락토오스	60 mg
<168> 옥수수 전분	30 mg
<169> 히드록시프로필셀룰로오스	2.4 mg
<170> 미정질 셀룰로오스	19.2 mg
<171> 크로스카르멜로스 소듐 유형 A	2.4 mg
<172> 마그네슘 스테아레이트	0.84 mg
- <173> 2) 자유 염기로서 계산하여 0.5 mg 의 본 발명의 화합물을 함유하는 정제:

<174> 본 발명의 화합물	0.5 mg
<175> 락토오스	46.9 mg
<176> 옥수수 전분	23.5 mg
<177> 포비돈	1.8 mg
<178> 미정질 셀룰로오스	14.4 mg
<179> 크로스카르멜로스 소듐 유형 A	1.8 mg
<180> 마그네슘 스테아레이트	0.63 mg
- <181> 3) 1 ml 당 하기를 함유하는 시럽:

<182> 본 발명의 화합물	25 mg
-----------------	-------

<183>	소르비톨	500 mg
<184>	히드록시프로필셀룰로오스	15 mg
<185>	글리세롤	50 mg
<186>	메틸-파라벤	1 mg
<187>	프로필-파라벤	0.1 mg
<188>	에탄올	0.005 mL
<189>	향미제	0.05 mg
<190>	사카린 소듐	0.5 mg
<191>	물	ad 1 mL
<192>	4) 1 ml 당 하기를 함유하는 주사액:	
<193>	본 발명의 화합물	0.5 mg
<194>	소르비톨	5.1 mg
<195>	아세트산	0.05 mg
<196>	사카린 소듐	0.5 mg
<197>	물	ad 1 ml

<198> 본 발명의 화합물이라는 표현은 본원에 기재한 화학식 I 의 구현에 중 임의의 하나를 의미한다.

<199> 추가 구현예에서 본 발명은 하기에 기재된 본 발명 화합물의 제조 방법에 관련된다.

<200> **본 발명의 화합물의 제조 방법**

<201> R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 q 가 상기에서 정의한 바대로인 화학식 I 의 본 발명의 화합물은 하기에서 설명하고 반응식에 나타낸 방법으로 제조될 수 있다.

<202> 화학식 I - XX 의 화합물에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 q 는 화학식 I 에서 정의한 바와 같다.

<203> 2 개 이상의 호변이성질체들 사이에서 평형 상태로 존재할 수 있는 화합물에 있어서는, 그것이 가장 안정한 호변이성질체가 아닐지라도 오직 하나의 호변이성질체만을 반응식에 나타내었다. 이러한 화합물에는 당업계 화학자에게 익히 공지된 바와 같이 화학식 IX, X, XVII, XVIII 의 히드록시피리미딘이 비제한적으로 포함된다.

<204> 화학식 II, III, VII, VIII, IX, X, XI, XIV, XVI, XVII, XIX 및 XX 의 화합물은 상업적 공급원으로부터 수득되거나 또는 당업계 화학자에게 공지된 표준 방법으로 제조된다.

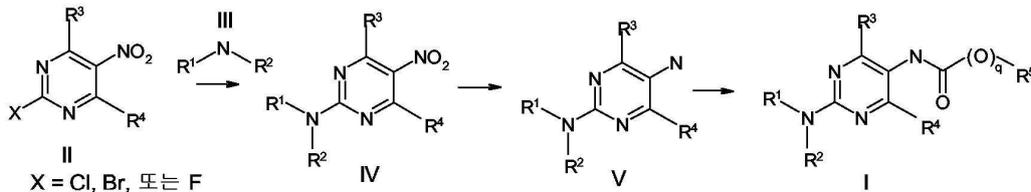
<205> 화학식 IV 의 화합물 (반응식 1) 은 화학식 II 의 화합물을 화학식 III 의 아민과, 트리알킬 아민, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨과 같은 염기를 첨가하거나 또는 첨가하지 않고, 아세토니트릴, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중, 실온, 환류 온도 또는 고온과 같은 적합한 온도에서, 밀봉된 용기 내 마이크로파 조사하면서 반응시켜 수득할 수 있다.

<206> 화학식 V 의 화합물은, 적절한 온도 또는 초음파 조사하에서, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 테트라히드로푸란과 같은 적합한 용매 중, 활성화 탄소 상의 팔라듐과 같은 적합한 수소화 촉매의 존재하에서, 수소 기체 또는 암모늄 포르미에이트로써, 또는 아세트산 또는 수성 염산과 같은 산의 존재하에서, 아연 또는 철 분말과 같은 적절한 환원제로, 니트로기를 아미노기로 환원시킴으로써, 화학식 IV 의 화합물로부터 제조할 수 있다.
대안적으로, 염화주석 (II) 또는 소듐 디티오나이트는 당업계 화학자에게 익히 공지된 조건 하에서 환원제로서 사용될 수 있다.

<207> 본 발명의 화학식 I 의 화합물은, 화학식 V 의 화합물을 밀봉된 용기 내에서 마이크로파 조사하에 실온, 환류 온도 또는 고온 온도와 같은 적합한 온도에서 에틸 아세테이트, 디옥산, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴 또는 디에틸 에테르와 같은 적합한 용매 중 피리딘, 트리알킬 아민, 탄산칼륨, 마그네슘 옥사이드 또는 리튬-, 소듐-, 또는 포타슘 알콜레이트와 같은 염기를 첨가하거나 또는 첨가 하지 않고, 비제한적으로, 적절히 치환된 카르복

실산 플루오라이드, 카르복실산 클로라이드, 카르복실산 브로마이드, 카르복실산 요오다이드, 카르복실산 무수물, 활성화 에스테르, 클로로포름에이트와 같은 적합한 친전자성 시약으로 반응시켜 제조할 수 있다. 활성화 에스테르 및 카르복실산 무수물은 예를 들어, 문헌 [F. Albericio and L.A. Carpino, "Coupling reagents and activation" in *Methods in enzymology: Solid-phase peptide synthesis*, pp. 104-126, Academic Press, New York, 1997] 에 기술된 바와 같이 당업계 화학자에게 공지된 조건 하에서 적절히 치환된 카르복실산으로부터 제조할 수 있다. 카르복실산 할라이드는 당업계 화학자에게 익히 공지된 조건하에서 비제한적으로 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드 또는 포스포러스 트리요오다이드와 같은 시약으로 활성화시켜 적절히 치환된 카르복실산으로부터 제조할 수 있다.

<208> 반응식 1

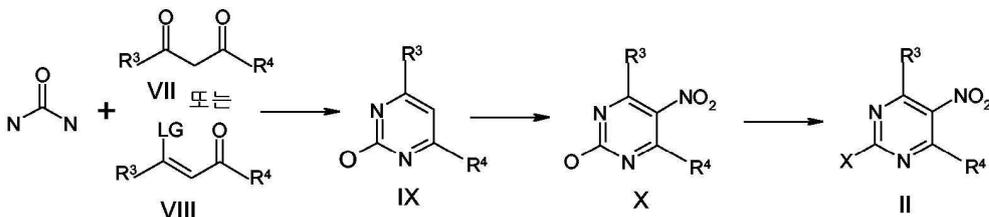


<209>

<210> 화학식 II 의 화합물은 반응식 2 에 개요된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 IX 의 화합물은 밀봉된 용기 내 마이크로파 조사하, 실온, 환류 온도 또는 고온과 같은 적합한 온도에서 염산, 황산, 메탄술폰산 또는 폴리인산 또는 루이스산 (Lewis acid)과 같은 촉매를 첨가하거나 또는 첨가하지 않고 *N,N*-디메틸포름아미드, *N*-메틸피롤리딘 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중, 1,3-디카르보닐 화합물 VII 또는 그의 등가물, 예컨대 불포화 카르보닐 화합물 VIII 와 우레아를 축합함으로써 제조한다.

<211> 화학식 X 의 화합물은 예를 들어 문헌 [P.B.D. de la Mare and J.H. Ridd, "Preparative methods of nitration" in *Aromatic substitutions*, pp. 48-56, Butterworths Scientific Publications, London, 1959] 에 기재된 바와 같이 적합한 온도에서, 빙초산, 아세트산 무수물, 트리플루오로아세트산, 진한 황산 또는 그의 혼합물과 같은 적합한 용매 중, 진한 질산, 소듐 니트라이드 또는 소듐 니트레이드로 반응시키는 것인 당업계 화학자에게 공지된 니트로화 (nitration) 반응으로써 화학식 IX 의 화합물로부터 제조할 수 있다. 화학식 X 의 화합물은 포스포러스 옥시클로라이드 또는 포스포러스 옥시브로마이드를 이용한 클로르화 또는 브롬화 반응과 같은 당업계 화학자에게 공지된 방법으로 화학식 II 의 화합물로 전환될 수 있다. X 가 플루오르 또는 요오드화수소산인 화학식 II 의 화합물은 당업계 화학자에게 공지된 조건 하에서 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 소듐 요오다이드, 포타슘 플루오라이드와 같은 적절한 시약을 이용한 할로겐 교환 반응으로써 X 가 클로라이드 또는 브로마이드인 화학식 II 의 화합물로부터 제조될 수 있다.

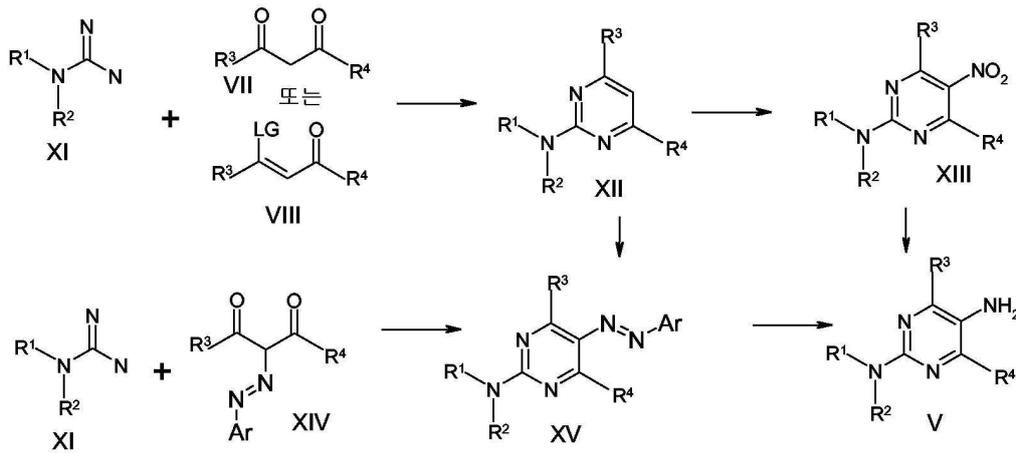
<212> 반응식 2



<213>

<214> 화학식 XII 및 XV 의 화합물 (반응식 3) 은, 화학식 IX 의 화합물 제조를 위한 반응식 2 에서 기술한 조건과 같은 조건하에서, 화학식 VII, VIII (식 중, LG 는 알콕시 또는 디알킬아미노와 같은 적합한 이탈기임) 또는 XIV 의 불포화 카르보닐 화합물인 1,3-디카르보닐 화합물 또는 그의 등가물과의 축합 반응으로써, 화학식 XI 의 적절히 치환된 구아니딘으로부터 제조할 수 있다. 화학식 XII 의 화합물은 당업계 화학자에게 익히 공지된 디아조 커플링으로써 화학식 XV 의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로는, 화학식 XV 의 화합물은 화학식 X 의 화합물 제조를 위한 반응식 2 에서 기술된 바와 같이 니트로화될 수 있다. 화학식 V 의 화합물은 반응식 1 의 화학식 V 의 화합물의 제조를 위한 상기에 기술된 바와 같은 조건 하에서 니트로기 또는 디아조기 각각을 아미노기로 환원시킴으로써 화학식 XIII 또는 XV 의 화합물로부터 제조할 수 있다.

<215> 반응식 3



<216>

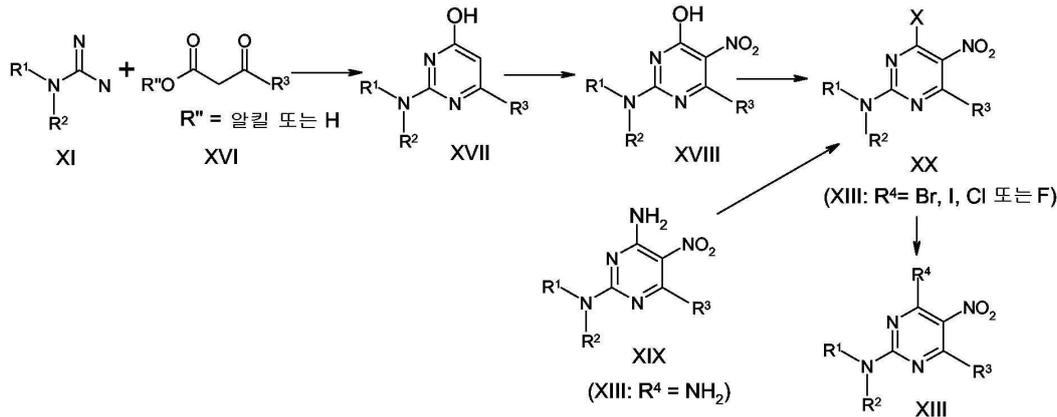
<217> 특히, 반응식 3 에서 상기에 기술된 조건 하에서, 화학식 XVI 의 케토에스테르 또는 케토산 (반응식 4) 으로 화학식 XI 의 치환된 구아니딘을 축합하여 화학식 XVII 의 화합물의 형성을 도모할 수 있는데, 이를 상기에서 기술한 조건으로 니트로화시켜 화학식 XVIII 의 화합물을 제조할 수 있다. XVIII 의 히드록시기는 화학식 II 의 화합물의 제조를 위해 상기에서 기술한 조건으로 할로겐화 반응시켜 화학식 XX (R^4 이 할로젠인 경우 XIII) 의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로, 화학식 XX (R^4 이 할로젠인 경우 XIII) 의 화합물은 당업계 화학자에게 익히 공지된 조건으로 적절한 할로젠 음이온의 존재하에서 디아조화 반응 후 친핵성 치환으로 화학식 XIX (R^4 이 아미노인 경우 XIII) 의 화합물로부터 제조할 수 있다.

<218> R^4 이 C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-8} -시클로알크(엔)일, C_{3-8} -시클로알크(엔)일- C_{1-6} -알크(엔/인)일, 할로- C_{1-6} -알크(엔/인)일, 할로- C_{3-8} -시클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-8} -시클로알크(엔)일- C_{1-6} -알크(엔/인)일인 화학식 XIII 의 화합물은 화학식 XX (R^4 이 할로젠인 경우 XIII) 의 화합물로부터, *Negishi* 커플링 (E.-I. Negishi, A.O. King and N. Okukado, *J.Org.Chem.*, **1977**, 42, 1821), *Sonogashira* 커플링 (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tet.Lett.*, **1975**, 16, 4467), 또는 기타 전이 금속 촉매화 가교-커플링 반응, 예컨대 구리 촉매화 반응 (W. Dohle, D.M. Lindsay and P. Knochel, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2871) 과 같은 당업계 화학자에게 공지된 가교-커플링으로 제조할 수 있다.

<219> 추가적으로, R^4 이 시아노인 화학식 XIII 의 화합물이, 화학식 XX (R^4 이 할로젠인 경우 XIII) 의 화합물로부터 예를 들어 문헌 [L. Cassar, *J.Organomet.Chem.*, **1973**, 54, C57-C58] 에 기술된 바와 같이 당업계 화학자에게 공지된 니켈-촉매화 시안화 반응에 의해 제조될 수 있다.

<220> 더욱이, R^4 이 C_{1-6} -알크(엔/인)일옥시, C_{3-8} -시클로알크(엔)일옥시 또는 C_{3-8} -시클로알크(엔)일- C_{1-6} -알크(엔/인)일 옥시인 화학식 XIII 의 화합물은 화학식 XX (R^4 이 할로젠인 경우 XIII) 의 화합물로부터, 실온 또는 환류 온도와 같은 적절한 온도에서 디옥산과 같은 적절한 용매 중 구리 술페이트와 같은 촉매를 첨가하거나 또는 첨가하지 않고, 리튬-, 소듐- 또는 포타슘 히드록시드, 리튬-, 소듐- 또는 포타슘 히드라이드와 같은 염기의 존재하에서 적절한 리튬-, 소듐- 또는 포타슘 알콜레이트 또는 알콜과 반응시켜 제조할 수 있다.

<221> 반응식 4



<222>

<223> Sonogashira 반응으로 제조된 알킨은 예를 들어 문헌 [S. Siegel, "Heterogeneous catalytic hydrogenation of C=C and alkynes" in *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 8, pp. 417-442, Pergamon Press, 1991] 에 기술된 바와 같이 적합한 온도에서 메탄올, 에탄올 또는 테트라히드로퓨란과 같은 적합한 용매 중 활성화 탄소상 팔라듐 또는 활성화 탄소상 플라티늄과 같은 적합한 수소화 촉매의 존재하에 수소 기체 또는 암모늄 포르미에이트와의 환원으로써 알켄 또는 알칸으로 환원될 수 있다.

실시예

<224> 본 발명의 화합물의 제조

<225> 분석적 LC-MS 자료를 대기압 광이온화 및 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 시스템이 장착된 PE Sciex API 150EX 기기 상에서 얻었다.

<226> 컬럼: 3.5 μm 입자 크기의 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 컬럼;

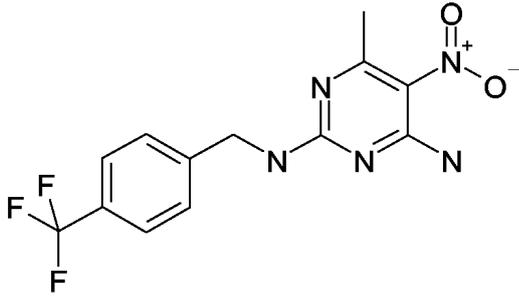
<227> 용매시스템: A = 물/트리플루오로아세트산 (100:0.05) 및 B = 물/아세트니트릴/트리플루오로아세트산 (5:95:0.03);

<228> 방법: 2 mL/분의 유속으로 4 분간 90% A 에서 100% B 로의 선형 구배 용리. 체류 시간 (t_R) 은 분으로 나타낸다.

<229> ^1H NMR 스펙트럼을 Bruker Avance DRX500 기기 상 500.13 MHz 에서 기록하였다. 중수소화된 디메틸 솔폭시드 (99.8%D) 를 용매로 사용하였다. 테트라메틸실란을 내부 참조 표준으로 사용하였다. 화학적 이동치를 테트라메틸실란에 대한 ppm 값으로 나타낸다. NMR 시그널의 다중도에 대해서 하기의 약어를 사용한다: s = 싱글렛 (singlet), d = 더블렛 (doublet), t = 트리플렛 (triplet), q = 콰르텟 (quartet), qui = 퀸텟 (quintet), h = 헵텟 (heptet), dd = 이중 더블렛, ddd = 이중 이중 더블렛, dt = 이중 트리플렛, dq = 이중 콰르텟, tt = 트리플렛의 트리플렛, m = 다중 (multiplet), 그리고 b = 넓은 (broad) 싱글렛.

<230> 마이크로파 실험을 밀봉된 프로세스 바이알 또는 반응기 내에서 Personal Chemistry 사의 Emrys Synthesizer 또는 Emrys Optimizer EXP, 또는 Milestone 사의 Milestone Microsynth 기기를 이용해 수행했다. 반응물을 마이크로파 기기 내에서 가열하였을 때, 이를 다음 프로세스 단계 전에 25°C 까지 냉각시켰다.

<231> 중간체의 제조



<232>

<233>

6-메틸-5-니트로-N*2*-(4-트리플루오로메틸벤질)-피리미딘-2,4-디아민

<234>

트리에틸아민 (0.5 ml), 아세트니트릴 (3 ml) 중 4-트리플루오로메틸벤질아민 (369 mg, 2.107 mmol), 2-클로로-6-메틸-5-니트로피리미딘-4-일아민 (300 mg, 1.591 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 플래싱 (flashing) 하고, Emrys 프로세스 바이알 내에 밀봉하고 120°C 에서 2 분 동안 마이크로파 조사 하에서 가열했다. 수득한 현탁물을 10% 수성 탄산나트륨 (2 ml) 으로 켄칭 (quenching) 하고, 유기성 휘발물을 감압하에서 증발시켰다. 메탄올 (5 ml) 및 물 (100 ml) 을 잔류물에 첨가했다. 생성물을 여과로 분리하고, 물로 세정하고 진공하에서 건조시켜 490 mg 의 황색 고체를 수득했다. 수율 94%. LC-MS (m/z) 328.1 (MH⁺); t_R = 2.58. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2 개의 회전이성체 (rotamer) 의 약 3:1 혼합물, 2.54 (s, 3H), 4.57 (d, 1.5H), 4.63 (d, 0.5H), 7.52 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.81 (s, 0.5H, NH₂), 8.0 (s, 1.5H, NH₂), 8.17 (t, 0.25H, NH), 8.48 (t, 0.75H, NH).

<235>

<236>

6-메틸-N*2*-(4-트리플루오로메틸벤질)-피리미딘-2,4,5-트리아민.

<237>

냉수 조 (bath) 상에서, 각렬히 교반된 6-메틸-5-니트로-N*2*-(4-트리플루오로메틸벤질)-피리미딘-2,4-디아민 (450 mg, 1.376 mmol) 의 테트라히드로푸란 (20 ml) 및 아세트산 (5 ml) 중 용액에, 아연 분말 (입자 크기 < 10 마이크론, 5 g) 을 2 분 분할 첨가했다. 수조를 제거하고 더 많은 아연 분말 (2 g) 을 첨가했다. 현탁물을 주위 온도에서 60 분 동안 교반하고, 10% 수성 탄산나트륨으로 pH>8 까지 켄칭했다. 수득한 현탁물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (10 회). 배합된 유기 용액을 실리카 겔 필터그 (10 g) 를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트 중 20% 로 용리시켜 430 mg 의 담황색 오일을 증발 후에 수득했다. 진공하에서 건조시킨 후 생성물을 고체화시켰다. 수율 100%. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

<238>

LC-MS (m/z) 298.1 (MH⁺); t_R = 1.68. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.02 (s, 3H), 3.1-3.8 (br, NH₂ + H₂O), 4.43 (d, 2H), 5.88 (br, 2H), 6.26 (t, 1H, NH), 7.48 (d, 2H), 7.62 (d, 2H).

<239>

3-클로로페닐아세틸 클로라이드.

<240>

티오닐 클로라이드 (100 ml) 중 3-클로로페닐아세트산 (19.7 g) 을 3 시간 동안 가열 환류했다. 휘발물을 진공 하에서 제거하고 수득한 오일성 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4.12 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H).

<241>

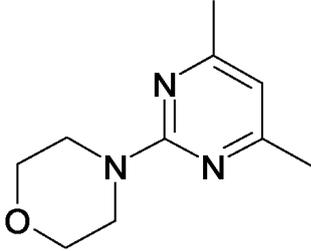
하기 산 클로라이드를 상응하는 산으로부터 유사하게 제조했다:

<242> 3,4-디플루오로페닐아세틸 클로라이드.

<243> $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 4.10 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 7.17 (dt, 1H).

<244> 3-플루오로페닐아세틸 클로라이드.

<245> 표제 화합물을 특성화 없이 다음 단계에서 사용했다.

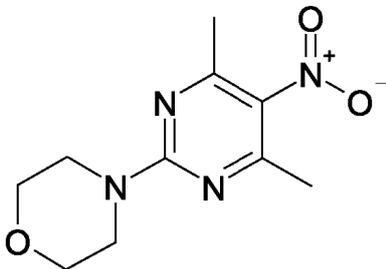


<246>

<247> 4-(4,6-디메틸-피리미딘-2-일)-모르폴린.

<248> 모르폴리노포름아미딘 히드رو브로마이드 (2.0 g, 9.52 mmol) 의 에탄올 (6 ml) 중 현탁액에 포타슘 tert-부톡시드 (1.068 g, 9.52 mmol) 에 이어 아세틸아세톤 (2 ml, 20 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 플라싱하고 Emrys 프로세스 바이알 내에 밀봉시키고, 140°C 에서 5 분 동안 마이크로파 조사하에 가열시켰다.

냉각시킨 후, 이를 에틸 아세테이트 (50 ml) 로 켄칭하고, SiO_2 (5 g) 플러그를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 휘발물을 진공하 70°C 에서 제거해 1.65 g 의 하룻밤 고체화시킨 담갈색 오일을 수득했다. 수율 90%. LC-MS (m/z) 193.9 (MH^+); t_R = 0.71. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 2.23 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 6.44 (s, 1H).



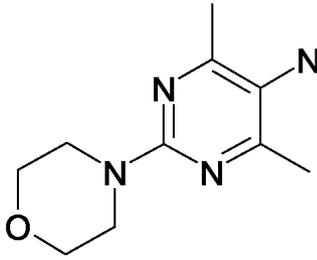
<249>

<250> 4-(4,6-디메틸-5-니트로-피리미딘-2-일)-모르폴린

<251> 방법 A. 4-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-모르폴린 (8.94 g, 46.3 mmol) 의 빙초산 (50 ml) 중 교반 용액에, 발연질산 (5.75 ml, 3 eq.) 을 적가했다. 반응 혼합물을 70°C 에서 15 분 동안 가열하고, 이어서 더 많은 질산 (3.8 ml, 2 eq.) 을 첨가했다. 70° 에서 추가 15 분 후, 이것을 냉각시키고, 소량 분할로 얼음과 수산화나트륨 (44g) 의 수중 (200 ml) 용액의 혼합물에 부었다. 생성물을 여과로 분리해 0.637 g 의 황색 고체를 수득했다. 수율 6%. LC-MS (m/z) 239.0 (MH^+); t_R = 2.76.

<252> 방법 B. 4-(4,6-디메틸피리미딘-2-일)-모르폴린 (4 g, 20.7 mmol) 의 트리플루오로아세트산 (100 ml) 중 따뜻한 (65°C) 교반 용액에, 소듐 니트레이트 (3.52 g, 41.4 mmol) 를 첨가했다. 3 시간 후에, 더 많은 소듐 니트레이트를 첨가하고 (1.8 g, 20.7 mmol), 반응 혼합물을 65° 에서 하룻밤 유지시켰다. 이것을 조심스럽게 10% 수성 탄산나트륨 (600 ml) 에 분할하여 붓고, 생성물을 여과로 분리시켰다. 수율 1.637 g, 33%.

LC-MS (m/z) 238.9 (MH^+); t_R = 2.70. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): 2.44 (s, 6H), 3.65 (m, 4H), 3.83 (m, 4H).



<253>

<254>

4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일아민.

<255>

4-(4,6-디메틸-5-니트로피리미딘-2-일)-모르폴린 (2.2 g, 9.23 mmol), 활성화 탄소 상 5% 팔라듐 (50% 습윤, 1.09 g), 암모늄 포르메이트 (8.76 g) 의 현탁액을 Emrys 프로세스 바이알 내에 밀봉시키고, 150°C 에서 2 분 동안 마이크로파 조사로 가열시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 처리하고, 여과시켜 1.62 g 의 오렌지색 결정질 생성물을 진공하 증발 후 수득했다. 수율 84%. LC-MS (m/z) 208.9 (MH⁺); t_R = 0.44. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.2 (s, 6H), 3.44 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 4.19 (br, 2H, NH₂).

<256>

본 발명의 화합물

<257>

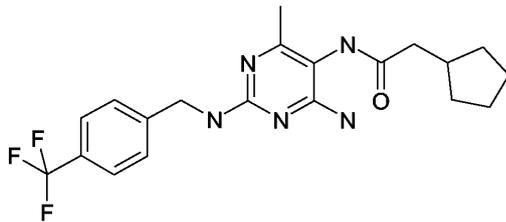
본 발명의 화합물의 산 부가염은 당업자에게 공지된 방법으로 용이하게 형성될 수 있다.

<258>

실시예 1

<259>

1a N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-시클로펜틸아세트아미드.



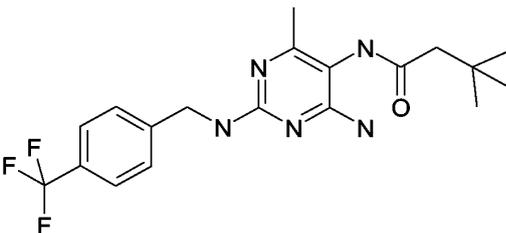
<260>

<261>

6-메틸-N*2*-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피리미딘-2,4,5-트리아민 (119 mg, 0.401 mmol) 의 아세트니트릴 (3 ml) 중 냉 교반 용액 (얼음/물 조) 에, 시클로펜틸아세틸 클로라이드 (59 mg, 0.402 mmol) 를 2 분 내에 적가했다. 냉조를 제거하고 교반을 20 분 동안 지속했다. 수득한 현탁액을 물 (85 ml) 및 10% 수성 탄산나트륨 (0.5 ml) 으로 켄칭했다. 유기성 휘발물을 감압하에서 제거하고, 에틸 아세테이트 (0.5 ml) 을 첨가하고 혼합물을 헵탄 (20 ml) 으로 켄칭했다. 수득한 2상 현탁액을 여과시켰다. 생성물을 물 및 헵탄으로 세정하고 진공하에서 건조시켜 40 mg 의 담황색 고체를 수득했다. 수율 25%. LC-MS (m/z) 408.3 (MH⁺); t_R = 2.11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.17 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 4.5 (d, 2H), 5.96 (br, 2H, NH₂), 6.96 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.57 (s, 1H, NHCO).

<262>

1b N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-3,3-디메틸부티르아미드.



<263>

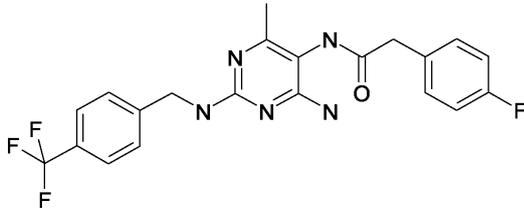
<264>

6-메틸-N*2*-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피리미딘-2,4,5-트리아민 (341 mg, 1.15 mmol) 의 아세트니트릴 (7.5 ml) 중 냉 교반 용액 (얼음/물 조) 에, tert-부틸아세틸 클로라이드 (0.16 ml, 1.15 mmol) 를 2 분 적가했다.

냉조를 제거하고 교반을 45 분 동안 지속했다. 수득한 반응 혼합물을 SCX 컬럼 (10 g, H⁺ 형태) 에 붓고, 아세토니트릴 (20 ml), 메탄올 (100 ml) 으로 세정하고, 생성물을 메탄올 (60 ml) 중 4M NH₃ 으로 용리시켰다. 휘발물을 진공하에서 제거하고 미정제 (crude) 생성물을 헵탄-에틸 아세테이트 구배를 가진 실리카 겔 (20 g) 상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 153 mg 의 고체를 수득했다. 수율 33.7%. LC-MS (m/z) 395.9 (MH⁺); t_R = 2.00. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.02 (s, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 4.5 (d, 2H), 5.9 (br, 2H, NH₂), 6.97 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.57 (s, 1H, NHCO).

<265> 하기 화합물을 상응하는 산 클로라이드를 이용해 유사하게 제조했다:

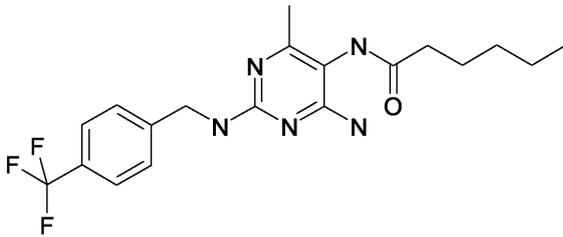
<266> **1c** N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드.



<267>

<268> 수율 12%. LC-MS (m/z) 434.3 (MH⁺); t_R = 2.07. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.81 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 6.08 (br, 2H, NH₂), 6.96 (br, 1H, NH), 7.13 (t, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.83 (s, 1H, NHCO).

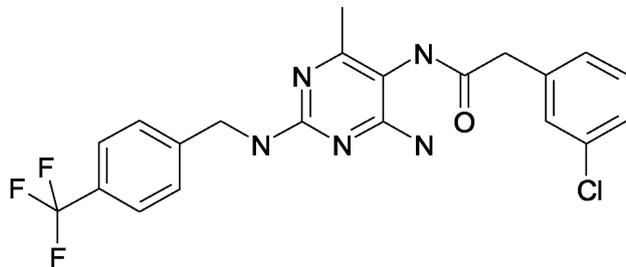
<269> **1d** 핵산산 [4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-아미드.



<270>

<271> 수율 39.7 mg, 50%. LC-MS (m/z) 396.1 (MH⁺); t_R = 2.08. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H), 1.28 (m, 4H), 1.56 (qui, 2H), 1.91 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 5.98 (br, 2H, NH₂), 6.95 (br, 1H, NH), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.55 (s, 1H, NHCO).

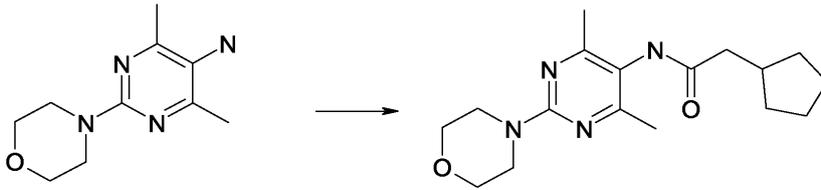
<272> **1e** N-[4-아미노-6-메틸-2-(4-트리플루오로메틸벤질아미노)-피리미딘-5-일]-2-(3-클로로페닐)-아세트아미드.



<273>

<274> 수율 45.4 mg, 50%. LC-MS (m/z) 450.1 (MH⁺); t_R = 2.17. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 4.49 (d, 2H), 6.12 (br, 2H, NH₂), 6.97 (br, 1H, NH), 7.3 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.87 (s, 1H, NHCO).

<275> 실시예 2

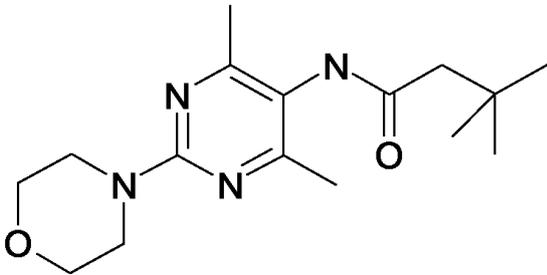


<276>
<277> **2a** 2-시클로펜틸아세틸-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-아세트아미드.

<278> 4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일아민 (2.04 g, 9.79 mmol) 의 아세트니트릴 (40 ml) 중 냉 (얼음/물 조) 교반 용액에, 시클로펜틸아세틸 클로라이드 (1.65 ml, 11.75 mmol) 를 첨가했다. 냉 조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반했다. 이를 포화 수성 탄산수소나트륨 (100 ml) 및 물에 붓고 여과시켰다. 수득한 고체를 아세트니트릴로부터 재결정화시켜 1.877 g 의 무색 고체를 수득했다. 수율 60%.

LC-MS (m/z) 318.9 (MH⁺); t_R = 1.80. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.21 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.28 (d, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.65 (m, 4H).

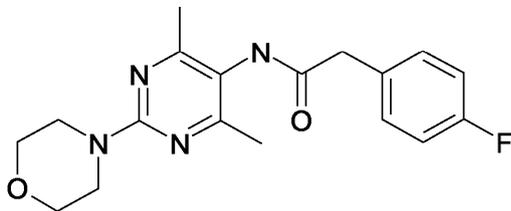
<279> **2b** N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-3,3-디메틸부티르아미드.



<280>
<281> 4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일아민 (2.1 g, 10.4 mmol) 의 아세트니트릴 (30 ml) 및 트리에틸아민 (2.9 ml, 20.8 mmol) 중 용액에 tert-부틸아세틸 클로라이드 (2.9 ml, 20.8 mmol) 를 적가했다. 90 분 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2 회 추출했다. 유기상을 포화 수성 탄산수소나트륨 (100 ml) 으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, SiO₂ (20g, 헵탄-에틸 아세테이트 구배) 상 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 수득한 미정제 생성물을 고온 (hot) 톨루엔으로부터 재결정화시켜 946 mg 의 무색 고체를 수득했다. 수율 30%. LC-MS (m/z) 307.9 (MH⁺); t_R = 1.69. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.04 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.19 (s, 2H), 3.64 (m, 8H), 9.13 (s, 1H).

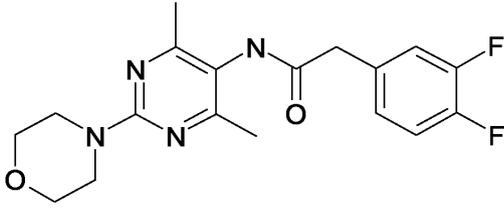
<282> 하기 화합물을 상응하는 산 클로라이드로부터 유사하게 제조했다:

<283> **2c** N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일)-2-(4-플루오로페닐)-아세트아미드



<284>
<285> 표제 화합물을 고온 에틸 아세테이트로부터 플래시 크로마토그래피 정제 후에 재결정화시켰다. 수율 1.193 g, 37%. LC-MS (m/z) 345.1 (MH⁺); t_R = 1.81. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.6-3.66 (오버랩핑 m, 10H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 9.42 (s, 1H).

<286> **2d** 2-(3,4-디플루오로페닐)-N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일)-아세트아미드.



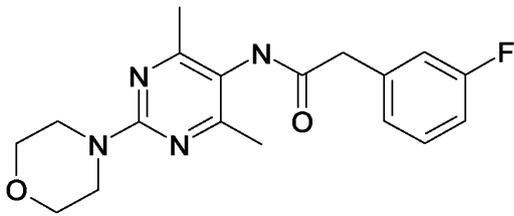
<287>

<288> 4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일-피리미딘-5-일아민 (52.4 mg, 0.25 mmol) 의 아세트니트릴 (1 ml) 중 냉각 (얼음/물 조) 교반 용액에, 3,4-디플루오로페닐아세틸 클로라이드 (0.065 ml, 0.3 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C 에서 1 분 동안 유지시키고, 냉각되게 하였다. 이를 SCX-컬럼 (10g, H⁺-형태) 에 붓고, 아세트니트릴 및 메탄올로 세정하고, 메탄올 중 4 M NH₃ 으로 용리하였다. 증발 시킨 후, 미정제 생성물을 헵탄과의 에틸 아세테이트 중 농축 용액으로부터 침전시키고, 여과시켜 34 mg 의 무색 고체를 수득했다. 수율 37%.

LC-MS (m/z) 363.3 (MH⁺); t_R = 1.96. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.63 (m, 10H), 7.19 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 9.43 (s, 1H).

<289> 하기 화합물을 적절한 산 클로라이드를 이용해 유사하게 제조했다:

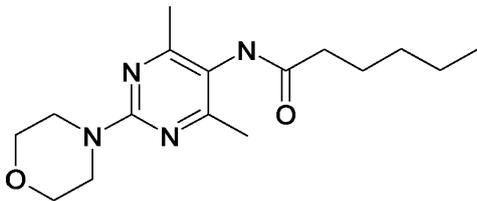
<290> **2e** N-(4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일)-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드.



<291>

<292> 표제 화합물을 SiO₂ 상 (20 g, 헵탄-에틸 아세테이트 구배) 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 수율 27 mg, 31%. LC-MS (m/z) 345.0 (MH⁺); t_R = 1.83. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.09 (s, 6H), 3.62 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.18 (오버랩핑 dd, 1H), 7.19 (오버랩핑 d, 1H), 7.38 (dt, 1H), 9.45 (s, 1H).

<293> **2f** 핵산산 (4,6-디메틸-2-모르폴린-4-일피리미딘-5-일)-아미드



<294>

<295> 표제 화합물을 SiO₂ 상 (20 g, 헵탄-에틸 아세테이트 구배) 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 49 mg, 64%. LC-MS (m/z) 307.2 (MH⁺); t_R = 1.84. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H), 1.31 (m, 4H), 1.60 (qui, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.28 (t, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 9.16 (s, 1H).

표 1 화합물 제조에 사용되는 시약

명칭	공급자	CAS no.	Cat.no.
2-클로로-6-메틸-5-니트로-피리딘-4-일아민	Pfaltz-Bauer	5453-06-5	A19620
4-트리플루오로메틸-벤질아민	Aldrich	3300-51-4	26,350-8
아연 (분말, <10 마이크로)	Aldrich	52374-36-4	20,998-8
시클로헥실아세틸 클로라이드	Lancaster	1122-99-2	14562
tert-부틸아세틸 클로라이드	Aldrich	7065-46-5	B8,880-2
모르폴리노포름아미딘 히드로브로마이드	ABCR	157415-17-3	AV19985
포타슘 tert-부톡시드	Aldrich	865-47-4	15,667-1
아세틸아세톤	Aldrich	123-54-6	P775-4
4-플루오로페닐아세틸 클로라이드	Aldrich	459-04-1	46,695-6
3-클로로페닐아세트산	Aldrich	1878-65-5	C6,335-9
암모늄 포르메이트	Aldrich	540-69-2	15,626-4
팔라듐, 5% 활성 탄소 상, 습윤성	Aldrich	7440-05-3	27,670-7
3,4-디플루오로페닐아세트산	ABCR	658-93-5	F02874E
3-플루오로페닐아세트산	Aldrich	331-25-9	24,804-5

<296>

<297>

시험관 내 및 생체 내 테스트

<298>

본 발명의 화합물을 하나 이상의 하기 모델에서 테스트하였고 효과를 나타내었다:

<299>

KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량

<300>

이것은 본 발명의 화합물을 평가하기 위한 KCNQ2 선별 프로토콜을 예시한다. 본 어세이는 KCNQ2 채널을 통한 상대적 유출량을 측정하며, hERG 포타슘 채널에 대하여 [Tang et al. (Tang, W. et. al., *J. Biomol. Screen.* 2001, 6, 325-331)] 에 기재한 방법으로 아래에 기재한 바와 같이 변형하여 수행하였다.

<301>

전압-개폐형 (voltage-gated) KCNQ2 채널을 안정하게 발현하는 충분한 개수의 CHO 세포를 실험일에 단일-교회층 (mono-confluent layer)을 얻기에 충분한 밀도로 플레이팅 (plating) 하였다. 실험일 전날에 세포를 시딩 (seeding) 하고, 방사 1 $\mu\text{Ci} / \text{ml}$ [^{86}Rb] 를 로딩 (load) 하였다. 실험일에 세포를 HBSS-함유 완충액으로 세정하였다. 세포를 약물과 함께 30 분 동안 미리 인큐베이팅시키고, 약물의 지속적인 존재 하에 추가 30 분 동안 15 mM KCl 의 최대하 (submaximal) 농도로 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 자극하였다. 적합한 인큐베이션 기간 후, 상청액을 제거하고, 액체 신타레이션 계수기 (Tricarb) 로 계수하였다. 세포를 2 mM NaOH 로 용해시켜 $^{86}\text{Rb}^+$ 의 양을 계수하였다. 상대적 유출량을 계산하였다

<302>

$$\left(\frac{\text{CPM}_{\text{super}}}{\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}} \right)_{\text{Cmpd}} / \left(\frac{\text{CPM}_{\text{super}}}{\text{CPM}_{\text{super}} + \text{CPM}_{\text{cell}}} \right)_{15\text{mM KCl}} * 100 - 100.$$

<303>

본 발명의 화합물의 EC_{50} 은 20000 nM 미만이고, 대부분의 경우 2000 nM 미만이고, 다수의 경우 200 nM 미만이다. 따라서, 본 발명의 화합물은 KCNQ 패밀리 포타슘 채널과 연관된 질병 치료에 유용하다고 여겨진다.

<304>

전기생리학적 패치-클램프 (patch-clamp) 기록

<305>

전세포 패치-클램프 배열에서 통상적인 패치-클램프 기록 기술을 사용하여 포유류 CHO 세포로부터의 전압-활성화 KCNQ2 전류를 기록하였다 (Hamill OP et.al. *Pflugers Arch* 1981; 391: 85-100). 전압-활성화 KCNQ2 채널이 안정적으로 발현되는 CHO 세포를 CO_2 인큐베이터에서 정상 세포 배양 조건 하에 성장시키고, 플레이팅 후 1-7 일에 전기생리학적 기록에 이를 사용하였다. -100 mV 내지 -40 mV 의 막 유지 전위로부터 5-20 mV 씩 (또는 램프 (ramp) 프로토콜로) +80 mV 까지 전압 단계를 증가시키면서 KCNQ2 포타슘 채널을 활성화시켰다 (Tatulian L et al. *J Neuroscience* 2001; 21 (15): 5535-5545). 상기 화합물에 의해서 유도된 전기생리학

적 효과를 전압-활성화 KCNQ2 전류의 각종 변수에 대하여 평가하였다. 특히 전류의 활성화 역치 및 최대 유도 전류에 대한 효과를 연구하였다.

- <306> 본 발명의 일부 화합물을 이 테스트로 테스트하였다. 활성화 역치의 좌측 이동 또는 최대 유도 포타슘 전류의 증가는 신경망에서의 활성을 감소시켜서, 상기 화합물이 간질과 같은, 신경 활성이 증가된 질병에 유용하도록 해 줄 것으로 예상된다.
- <307> **최대 전기충격**
- <308> 0.4 초 동안 26 mA 의 구형파 (square wave) 전류를 투여하고 각막 전극을 사용하여 수컷 마우스 군에서 본 테스트를 수행하여, 강직성 뒷다리 신전을 특징으로 하는 경련을 유도하였다 (Wlaz et al. *Epilepsy Research* **1998**, 30, 219-229).
- <309> **필로카르핀 유도 발작**
- <310> 필로카르핀 250 mg/kg 을 수컷 마우스 군에 복막내 주사하여 필로카르핀으로 유도된 발작을 유도하고, 30 분의 기간 내에 자세를 흐트러뜨리는 발작 활성을 관찰한다 (Starr et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **1993**, 45, 321-325).
- <311> **전기적 발작-역치 테스트**
- <312> 업-앤드-다운 (up-and-down) 법 (Kimball et al. *Radiation Research* **1957**, 1-12) 의 변형을 사용하여 수컷 마우스 군에서 각막 전기충격에 응답하는 강직성 뒷다리 신전을 유도하는 중간 역치를 측정하였다. 각 군의 첫 번째 마우스에 14 mA (0.4 s, 50 Hz) 의 전기충격을 주고, 발작 활성을 관찰하였다. 발작이 관찰되면, 다음 마우스에는 전류를 1 mA 만큼 감소시키지만, 발작이 관찰되지 않은 경우에는, 전류를 1 mA 만큼 증가시켰다. 이 절차를 처리군 중 15 마리의 마우스 모두에 대하여 반복하였다.
- <313> **화학적 발작-역치 테스트**
- <314> 수컷 마우스 군의 측면 꼬리 정맥 속으로 펜틸렌테트라졸을 정기 주입 (0.5 ml/분으로 5 mg/ml) 하여, 간헐적 (clonic) 경련을 유도하는데 필요한 펜틸렌테트라졸의 역치 용량을 측정하였다 (Nutt et al. *J Pharmacy and Pharmacology* **1986**, 38, 697-698).
- <315> **편도 흥분**
- <316> 등가쪽 편도에 삼극 전극을 이식하는 수술을 래트에 행하였다. 수술 후, 상기 동물을 회복시킨 이후, 래트 군에 다양한 용량의 테스트 화합물 또는 약물 비히클을 주었다. 상기 동물을 그들의 초기 방전후 역치 + 25 μ A 로 3-5 주 동안 매일 자극하고, 매 경우 발작 중증도, 발작 지속기간, 및 방전 후 전기적 지속기간에 대하여 기록하였다. (Racine. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **1972**, 32, 281-294).
- <317> **부작용**
- <318> 마우스가 회전봉 장치 위에 머무르는 시간을 측정하여 (Capacio et al. *Drug and Chemical Toxicology* **1992**, 15, 177-201); 또는 시험 우리 내에서 가로지르는 자외선 빔의 개수를 세어서 그들의 운동 활성을 측정하여 (Watson et al. *Neuropharmacology* **1997**, 36, 1369-1375) 중추신경계 부작용을 측정하였다. 온도측정이 가능한 이식된 방사선원격측정 트랜스미터 또는 직장 탐침을 통해, 상기 화합물의 동물 심부 체온에 대한 저체온 작용을 측정하였다 (Keeney et al. *Physiology and Behaviour* **2001**, 74, 177-184).
- <319> **약동학**
- <320> 상기 화합물의 약동학적 특성을, Sprague Dawley 래트에 i.v. 및 p.o. 투약한 후, 20 시간에 걸쳐 혈액 샘플을 뽑아서 측정하였다. 혈장 농도는 LC/MS/MS 로 측정하였다.