(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150418
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023489
(22) 출원일자(국제) 2022년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/052879
(87) 국제공개번호 WO 2023/114320
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
63/290,037 2021년12월15일 미국(US)
63/387,225 2022년12월13일 미국(US)

(71) 출원인
델릭스 테라퓨틱스, 인크.
미국 01730 매사추세츠 베드퍼드 36 크로스비 드라이브 스위트 200
(72) 발명자
파월 노엘 아론
미국 01730 매사추세츠 베드퍼드 크로스비 드라이브 36 스위트 200
치틸 밀란
미국 01730 매사추세츠 베드퍼드 크로스비 드라이브 36 스위트 200
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐 및 그의 용도**

(57) 요 약

화합물, 조성물, 및 본원에 개시된 화합물 및 조성물을 사용하여 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선하기 위한 방법이 본원에 개시된다. 또한, 융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐을 사용하는 시냅스 연결성 및/또는 가소성의 상실에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 예컨대 신경 질환 및 장애를 치료하는 방법이 기재된다.

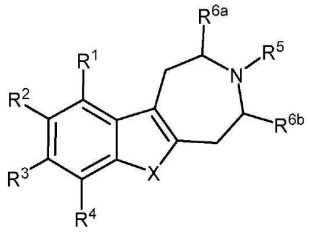
(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 491/147 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (I)

상기 식에서,

- X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

- x는 0, 1, 또는 2이고;

- 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

- R^5는 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

- 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

또는 R^5는 R^{6a} 또는 R^{6b}와 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

- R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

여기서

(i) R^5 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

(ii) R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

(iii) R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

단, X가 NH이고, R^{6a}가 수소이고, 각각의 R^{1}, R^{2}, R^{3} 및 R^{4}가 수소인 경우, R^{5} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 에틸 또는 에틸리덴으로 치환된 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하지 않는다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 O인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X는 S인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 S(=O)인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X는 $S(=O)_2$인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X는 NR^{7}인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^{7}은 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 수소인 화합물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, R^{7}은 수소인 화합물.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, R^{7}은 메틸인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5}는 수소인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a}는 수소인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6b}는 수소인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5} 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^{6b}는 수소인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤

테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, R^{6a}는 수소인 화합물.

청구항 17

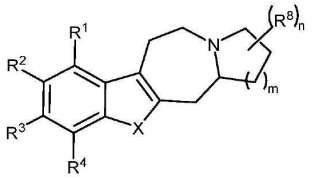
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^{5}는 수소인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^{6a}는 수소이고, R^{6b}는 R^{5} 및 R^{5}와 R^{6b}가 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IA)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:



화학식 (IA)

상기 식에서,

- 각각의 R^{8}은 독립적으로 할로겐, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

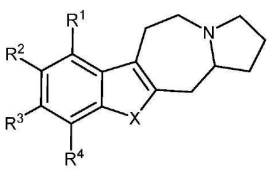
- m은 0, 1, 2 또는 3이고;

- n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

단, X가 NH이고, m이 2이고, R^{1}-R^{4}가 수소인 경우, R^{8}은 에틸이 아니다.

청구항 20

제19항에 있어서, n은 0이고, m은 1이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-1)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:

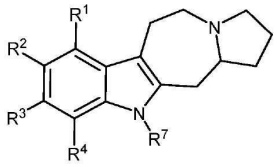


화학식 (IA-1)

.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, X는 NR^{7}이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-2)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:



화학식 (IA-2)

.

청구항 22

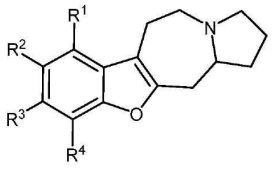
제21항에 있어서, R^7은 수소인 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, R^7은 메틸인 화합물.

청구항 24

제19항 또는 제20항에 있어서, X는 O이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-3)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:

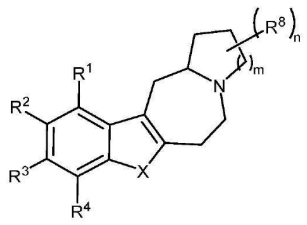


화학식 (IA-3)

.

청구항 25

제1항에 있어서, R^{6b}는 수소이고, R^{6a}는 R^5 및 R^5와 R^{6a}가 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IB)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:



화학식 (IB)

상기 식에서,

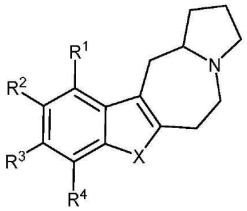
- 각각의 R^8은 독립적으로 할로겐, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

- m은 0, 1, 2 또는 3이고;

- n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

청구항 26

제25항에 있어서, n은 0이고, m은 1이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-1)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:

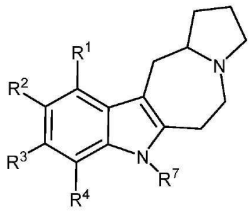


화학식 (IB-1)

.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, X는 NR^7이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-2)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:



화학식 (IB-2)

.

청구항 28

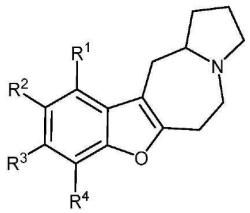
제27항에 있어서, R^7은 수소인 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서, R^7은 메틸인 화합물.

청구항 30

제25항 또는 제26항에 있어서, X는 O이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-3)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는 것인 화합물:



화학식 (IB-3)

.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 또는 할로알킬인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 수소인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 할로겐인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 할로알킬인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 할로알킬인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 아릴알킬인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 알킬인 화합물.

청구항 38

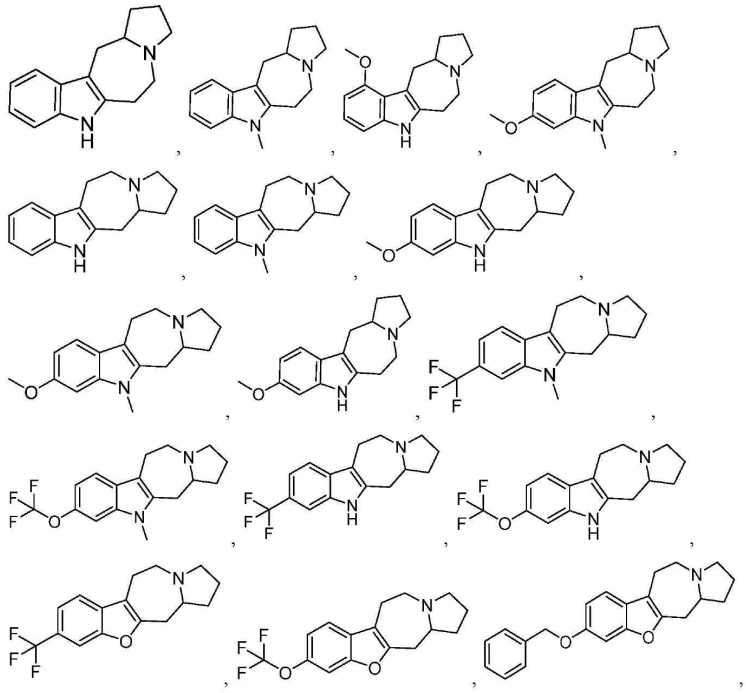
제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 수소, 벤질옥시, 메톡시, 플루오로, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시인 화합물.

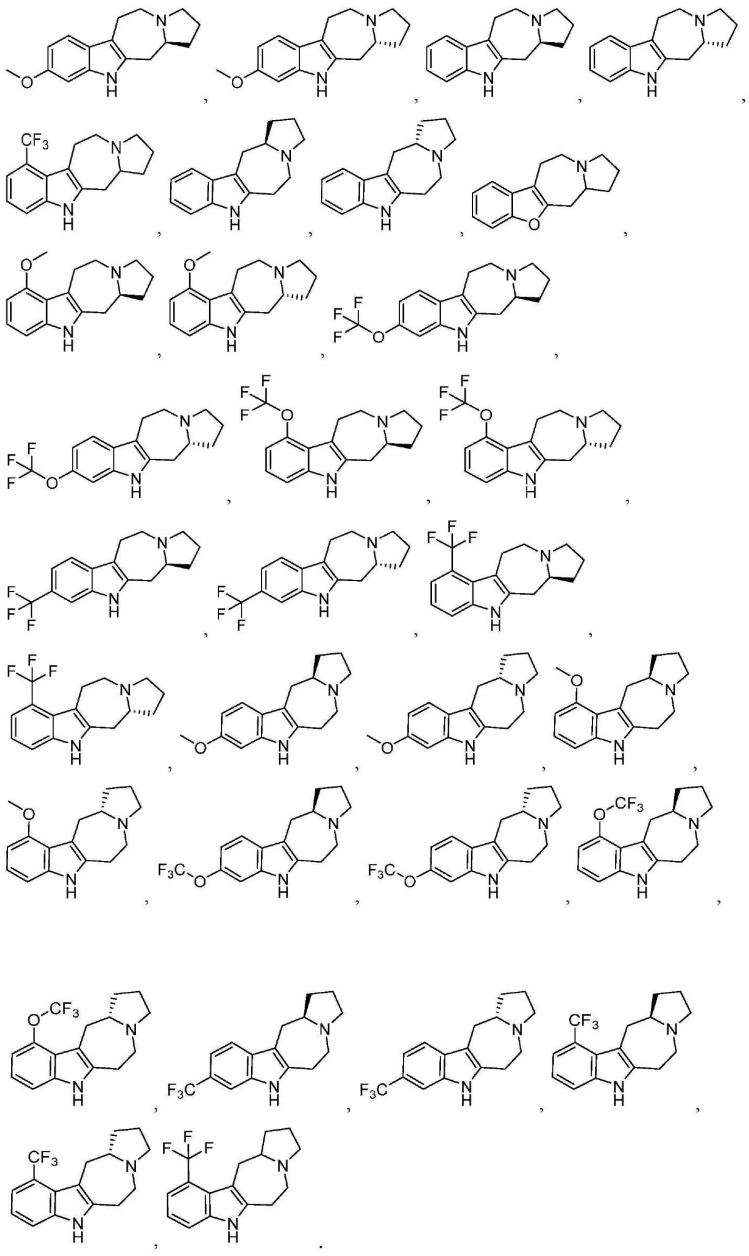
청구항 39

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^3는 벤질옥시, 메톡시, 플루오로, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이고, R^1, R^2, 및 R^4는 각각 수소인 화합물.

청구항 40

하기 화학식의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:





청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 42

포유동물에서 신경세포 성장을 촉진시키는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 신경세포 성장을 촉진시키는 방법.

청구항 43

포유동물에서 신경세포 구조를 개선하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 신경세포 구조를 개선하는 방법.

청구항 44

포유동물에서 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A}) 수용체의 활성을 조절하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 수용체의 활성을 조절하는 방법.

청구항 45

5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A})에서 5-하이드록시트립타민(5-HT)의 작용에 의해 매개되는 포유동물의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 46

시냅스 연결성, 가소성, 또는 이들의 조합의 상실에 의매 매개되는 포유동물의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 47

포유동물에서 신경 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 신경 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 신경 질환 또는 장애는 신경퇴행성, 신경정신, 또는 물질 사용 질환 또는 장애인 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, 신경 질환 또는 장애는 손상(injury)인 방법.

청구항 50

제47항에 있어서, 신경 질환 또는 장애는 불안 장애, 기분 장애, 정신병 장애, 인격 장애, 섭식 장애, 수면 장애, 성기능 장애, 충동 조절 장애, 물질 사용 장애, 해리 장애, 인지 장애, 발달 장애, 및 인위성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 51

제42항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물은 인간인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 12월 13일에 출원된 미국 가특허출원 일련번호 제63/387,225호 및 2021년 12월 15일에 출원된 미국 가특허출원 일련번호 제63/290,037호의 이익을 주장하며, 그의 각각은 그 전문이 본원에 참조로 편입된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 신경세포 성장(neuronal growth)을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조(neuronal structure)를 개선하는 것이 유리할 것인 병태, 질환, 또는 장애의 치료를 위한 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 약학적 조성물 및 이러한 화합물을 포함하는 약물, 및 이러한 화합물의 사용 방법이 본원에 기재된다.

배 경 기 술

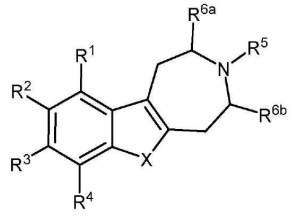
[0005] 변경된 시냅스 연결성 및 가소성은 신경 질환 및 장애를 가진 개체의 뇌에서 관찰되었다. 사이코플라스토겐(psychoplastogen)은 AMPA 수용체, 트로포미오신 수용체 키나제 B(TrkB) 및 포유동물의 라파마이신 표적(mTO

R)의 활성화와 관련된 메커니즘을 통해 신경세포 성장을 촉진하고, 신경세포 구조를 개선한다. 예를 들어 케타민, 스코폴라민, N,N-디메틸트립타민(DMT), 및 라파스티넬과 같은 이러한 생물학적 표적의 조절제는 사이코플라스토겐 특성을 입증하였다. 예를 들어, 케타민은 신경 질환 및 장애와 관련된 신경세포 구조의 유해한 변화를 바로 잡을 수 있다. 이러한 구조적 변화는 예를 들어 전전두엽 피질(PFC)의 수상돌기 가시(dendritic spine) 및 시냅스의 상실뿐만 아니라 수상돌기 가지 복잡성(dendritic arbor complexity)의 감소를 포함한다. 게다가, PFC의 피라미드 뉴런은 동기 부여, 두려움 및 보상을 조절하는 뇌의 영역에 걸쳐 하향식 조절을 나타낸다. 사이키델릭 사이코플라스토겐은 임상에서 항우울, 항불안, 그리고 항중독 효과가 입증되었다.

발명의 내용

[0006] **발명의 요약**

[0007] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



화학식 (I)

[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0011] - x는 0, 1, 또는 2이고;

[0012] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0013] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0014] - R^5는 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0015] - 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0016] 또는 R^5는 R^{6a} 또는 R^{6b}와 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0017] 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0018] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0019] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0020] 여기서

[0021] (i) R 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0022] (ii) R^{5} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0023] (iii) R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0024] 단, X가 NH이고, R^{6a}가 수소이고, 각각의 R^{1}, R^{2}, R^{3} 및 R^{4}가 수소인 경우, R^{5} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 에틸 또는 에틸리덴으로 치환된 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하지 않는다.

[0025] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 피부 투여, 또는 안구 투여에 의해 포유동물에게 투여되도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 젤, 분산액, 용액, 에멀젼, 연고, 또는 로션의 형태이다.

[0027] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 신경세포 성장을 촉진시키는 방법이 본원에 기재된다.

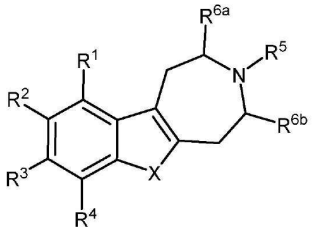
[0028] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 신경세포 구조를 개선하는 방법이 본원에 기재된다.

[0029] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A}) 수용체의 활성을 조절하는 방법이 본원에 기재된다.

[0030] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A})에서 5-하이드록시트립타민(5-HT)의 작용에 의해 매개되는, 포유동물의 질환 또는 장애의 치료 방법이 본원에 기재된다.

[0031] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 시냅스 연결성, 가소성, 또는 이들의 조합의 상실에 의해 매개되는, 포유동물의 질환 또는 장애의 치료 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경 질환 또는 장애이다.

[0032] 다른 실시양태에서, 포유동물에서 신경 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 기재되며, 상기 방법은 하기 화학식 (I)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다:



[0033] 화학식 (I)

[0034] 상기 식에서,

[0035] - X는 NR^{7}, O 또는 $S(=O)_{x}$이고;

[0036] - x는 0, 1, 또는 2이고;

[0037] - 각각의 R^{1}, R^{2}, R^{3} 및 R^{4}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^{a}$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬,

아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0038] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0039] - R^5는 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0040] - 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0041] 또는 R^5는 R^{6a} 또는 R^{6b}와 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0042] 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0043] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0044] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0045] 여기서

[0046] (i) R^5 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0047] (ii) R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0048] (iii) R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0049] 단, X가 NH이고, R^{6a}가 수소이고, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4가 수소인 경우, R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 에틸 또는 에틸리덴으로 치환된 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하지 않는다. 일부 실시양태에서, 신경 질환 또는 장애는 신경퇴행성, 신경정신, 또는 물질 사용 질환 또는 장애이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 신경 질환 또는 장애는 손상(injury)이다.

[0051] 일부 실시양태에서, 신경 질환 또는 장애는 불안 장애, 기분 장애, 정신병 장애, 인격 장애, 섭식 장애, 수면 장애, 성기능 장애, 충동 조절 장애, 물질 사용 장애, 해리 장애, 인지 장애, 발달 장애, 및 인위성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0053] 상술한 양태 중 어느 것에는, 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 다음과 같이 투여되는 추가의 실시양태가 존재한다: (a) 포유동물에의 전신적 투여; 및/또는 (b) 포유동물에의 경구 투여; 및/또는 (c) 포유동물에의 정맥내 투여; 및/또는 (d) 포유동물에의 주사에 의한 투여.

[0054] 상술한 양태 중 어느 것에는, 화합물이 1일 1회 포유동물에게 투여되거나 또는 화합물이 하루의 기간에 걸쳐 복수회 포유동물에게 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 투여 일정으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 일일 투여 일정으로 투여된다.

[0055] 포장 물질, 포장 물질 내의 제제(예를 들어, 국소 투여에 적합한 제제), 및 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물이 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선시키기 위해, 또는 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선시키는 것과 관련된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된

다.

[0056] 본원에 기제된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 실시예를 나타내지만 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 하며, 본 개시내용의 사상 및 범위 내의 다양한 변화 및 수정은 이러한 상세한 설명으로부터 본 기술분야의 당업자에게 자명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] **발명의 상세한 설명**

[0058] 본 개시내용은 다양한 신경 질환 및 장애의 치료뿐만 아니라 신경 가소성의 증가에 유용한 비환각성 화합물을 제공한다.

[0059] 사이키델릭 화합물은 주요 회로에서의 구조적 및 기능적 신경 가소성을 촉진시키고, 복수의 신경정신 장애에서 치료 반응을 유도하고, 단일 투여 후 수개월 동안 지속될 수 있는 유익한 신경학적 효과를 일으킨다. 동기부여, 불안, 및 약물 추구 행동을 제어하는 신경 회로를 변경할 수 있는 화합물은 시냅스 연결성 및/또는 가소성의 상실에 의해 매개되는 신경 질환 및 장애를 치료할 잠재성을 갖는다. 또한, 이러한 화합물은 예를 들어 회로의 근본적인 병리학적 변화를 치료할 잠재성으로 인해 지속적인 치료 효과를 생성할 가능성이 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 5-HT_{2A} 길항제는 예를 들어, DMT, LSD, 및 DOI와 같은 5-HT_{2A} 작용제 활성을 갖는 환각성 화합물의 신경돌기 생성(neuritogenesis) 및 수상돌기 가시 생성(spinogenesis) 효과를 제거하며, 이는 5-HT_{2A} 효능작용과 신경 가소성의 촉진의 상관관계를 나타낸다 (Ly et al., 2018; Dunlap et al., 2020). 그러나, 이러한 화합물의 환각 및 해리 가능성으로 인해 예를 들어 신경정신 질환과 같은 신경 질환에 대한 임상에서 이들 화합물의 사용이 제한되었다. (Ly et al., 2018)

[0061] 또한, 예를 들어, 리수리드(lisuride) 및 수마트립탄과 같은 사이키델릭 화합물의 비환각성 유사체는 다양한 신경 질환 및 장애, 예컨대, 비제한적으로, 신경퇴행성 질환(예를 들어, 알츠하이머병 및 파킨슨병) 및 두통(예를 들어, 편두통)에 대한 치료제로서 연구되었다.

[0062] **특정 용어**

[0063] 달리 언급되지 않는 한, 본 출원에 사용되는 하기 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 명세서 및 첨부된 청구항에 사용되는 바와 같은 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는, 맥락에서 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함하는 것임을 유의하여야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은, 달리 언급되지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 다른 형태 예컨대 "포함하다(include)", "포함하다(includes)" 및 "포함한(included)"의 사용은 제한적이지 않다. 본원에 사용되는 섹션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것이며, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다.

[0064] 본원에 사용되는 바와 같은, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x를 포함한다. 단지 예시를 위해, "C_1-C_4"로 지정된 기는 모이어티에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 나타내며, 즉, 기는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 또는 4개의 탄소 원자를 포함한다. 따라서, 단지 예시로서, "C_1-C_4 알킬"은 알킬기에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하는 것을 나타내며, 즉, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *이*소-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸 중에서 선택된다.

[0065] "알킬"은 일반적으로 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 것과 같은 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼(예를 들어, C_1-C_{15} 알킬)을 지칭한다. 달리 언급되지 않는 한, 알킬은 포화되거나 불포화된다(예를 들어, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 알케닐). "알킬"의 본원에 제공된 개시내용은, 달리 언급되지 않는 한, 포화된 "알킬"의 독립적인 언급을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 알킬기는 일반적으로 1가이지만, 또한 2가일 수 있다(이는 또한 본원에서 "알킬렌" 또는 "알킬레닐" 기로 기재될 수 있다). 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_{13} 알킬). 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_8 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_5 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_4 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들

어, C_1-C_3 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_{15} 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_5-C_8 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2-C_5 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_3-C_5 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(*이소*-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*이소*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 일반적으로, 알킬기는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된다. 본원에 제공되는 "알킬"의 각각의 언급은, 달리 언급되지 않는 한, 불포화된 "알킬" 기의 구체적이고 명시적인 언급을 포함한다. 유사하게는, 명세서에 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬기는 다음의 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^x$, $-SR^x$, $-OC(O)-R^x$, $-N(R^x)_2$, $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)OR^x$, $-OC(O)-N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^x)_2$(여기서 t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 하나 이상의 불소로 치환된다.

[0066] "알킬렌" 기는 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 언급된 1가 알킬기 중 어느 것은 알킬로부터 제2 수소 원자의 추출에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_6알킬렌이다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_4알킬렌이다. 통상적인 알킬렌기는, 비제한적으로, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 본원의 알킬기에 대해 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0067] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 유형의 알킬기를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 $-C(R)=CR_2$를 가지며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알케닐기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$를 포함한다.

[0068] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 유형의 알킬기를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 알케닐기는 화학식 $-C\equiv C-R$을 가지며, 여기서 R은 알키닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알키닐기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$ $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$를 포함한다.

[0069] "알콕시"기는 (알킬)O-기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0070] 용어 "알킬아민"은 $-NH$(알킬), 또는 $-N$(알킬)$_2$를 지칭한다.

[0071] 용어 "방향족"은 4n+2 π 전자를 함유하는 비편재화된 π-전자계를 갖는 평면형 고리를 지칭하며, 여기서 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 카르보시클릭 아릴("아릴", 예를 들어, 페닐) 및 헤테로시클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들어, 피리딘) 둘 모두를 포함한다. 상기 용어는 모노시클릭 또는 융합-고리 폴리시클릭(즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0072] 용어 "카르보시클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리계를 지칭한다. 상기 용어는 이에 따라 카르보시클릭을 고리 골격이 탄소와 상이한 적어도 하나의 원자를 함유

하는 "헤테로시클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"과 구분한다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 카르보사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 카르보사이클의 두 고리는 방향족이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 카르보시클릴은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 카르보시클릴은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 카르보시클릴 또는 시클로알킬은 포화되거나 (즉, 단일 C-C 결합만을 함유함) 또는 불포화된다 (즉, 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유함). 포화된 시클로알킬의 예는, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 불포화된 카르보시클릴은 또한 "시클로알케닐"로서 지칭된다. 모노시클릭 시클로알케닐의 예는, 예를 들어, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 및 시클로옥테닐을 포함한다. 폴리시클릭 카르보시클릴 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보닐(즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "카르보시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^{y}-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-R^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-C(O)R^{x}$, $-R^{y}-C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-O-R^{z}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)R^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tOR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^{y}-S(O)_tN(R^{x})_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 카르보시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서, 각각의 R^{x}는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^{y}는 독립적으로 직접 결합 또는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^{z}는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 치환되지 않는다.

[0073] 본원에 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자의 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계는 수소와 5 내지 18개의 탄소 원자로부터의 탄소만을 포함하며, 여기서 고리계 중 고리의 적어도 하나는 완전하게 불포화되며, 즉, 이는 휘켈(Hückel) 이론에 따른 시클릭, 비편재화된 (4n+2) π-전자계를 포함한다. 아릴기가 이로부터 유래되는 고리계는, 비제한적으로, 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트랄린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 ("아르알킬"에서와 같은) 접두사 "아르-"는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^{y}-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-R^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-C(O)R^{x}$, $-R^{y}-C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-O-R^{z}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)R^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tOR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^{y}-S(O)_tN(R^{x})_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 각각의 R^{x}는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로

메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^y는 독립적으로 직접 결합 또는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이며, R^z는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 치환되지 않는다.

[0074] "아르알킬", "아릴-알킬", 또는 "아릴알킬"은 화학식 $-R^z$-아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^z는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0075] 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 지방족, 비방향족 라디칼을 지칭하며, 여기서 고리를 형성하는 원자(즉, 골격 원자)의 각각은 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 스피로시클릭 또는 가교 화합물이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 방향족 고리와 임의로 융합되고, 부착점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소가 있는 곳이다. 시클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보닐 및 비시클[1.1.1]펜틸, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 아다만틸, 노르보닐, 및 데칼리닐 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_3-C_6시클로알킬이다.

[0076] 용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로 또는 클로로이다.

[0077] 용어 "플루오로알킬"은 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등과 같은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체되는 알킬을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대해 상기 정의되 바와 같이 임의로 치환된다. 하나의 실시양태에서, 플루오르알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다.

[0078] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기(적절한 수의 치환기 또는 원자가를 가짐 - 예를 들어, $-CH_2$-는 -NH-, -S-, 또는 -O-로 대체될 수 있음)를 지칭한다. 예를 들어, 각각의 치환된 탄소 원자는 독립적으로 헤테로원자로 치환되고, 예컨대 여기서 탄소는 질소, 산소, 셀레늄, 또는 다른 적합한 헤테로원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 치환된 탄소 원자는 독립적으로 산소, 질소(예를 들어 -NH-, -N(알킬)-, 또는 -N(아릴)- 또는 본원에 고려되는 다른 치환기를 가짐), 또는 황(예를 들어 -S-, -S(=O)-, 또는 $-S(=O)_2$-)으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 헤테로원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_{18} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_{12} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_4 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 하나 이상의 시클릭 기(들)이거나 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 아미노알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로시클로알킬알킬을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로알킬기는 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 하나의 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6헤테로알킬이다.

[0079] "헤테로알킬렌"은 분자의 하나의 부분을 분자의 다른 부분에 연결하는 상기 정의된 2가 헤테로알킬기를 지칭한다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬렌은 알킬기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0080] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클", 또는 "헤테로시클릭"은 일반적으로 고리(들)에 1 내지 4개의 헤테로원자

를 포함하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로도 알려짐) 및 헤테로시클로알킬 고리(헤테로지환족기로도 알려짐)를 지칭하며, 여기서 고리(들)에서의 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 선택되며, 각각의 헤테로시클릭기는 그것의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 갖고, 단, 임의의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이고, 이는 임의로 융합 또는 가교 고리계를 포함한다. 헤테로시클릴 라디칼에서의 헤테로원자는 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4차화된다. 헤테로시클릴 라디칼은 부분 또는 완전 포화된다. 헤테로시클릴 라디칼은 포화되거나 (즉, 단일 C-C 결합만을 함유함) 또는 불포화된다 (예를 들어, 고리계에 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유함). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 라디칼은 포화된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 라디칼은 포화되고 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 라디칼은 불포화된다. 헤테로시클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 비방향족 헤테로시클릭기(헤테로시클로알킬로도 알려짐)는 그것의 고리계에 3 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함하며, 방향족 헤테로시클릭기는 그것의 고리계에 5 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로시클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로시클릭기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐, 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로시클릭기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상술한 기는 이것이 가능한 경우 C-부착되거나 (또는 C-연결되거나) 또는 *N*-부착된다. 실시양태에 대해, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일(*N*-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨) 둘 모두를 포함한다. 게다가, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 모두 *N*-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로시클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비방향족 헤테로사이클은 피롤리딘-2-온과 같이 1 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 헤테로사이클의 두 고리가 방향족이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로시클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^{y}-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-R^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-OR^{x}$, $-R^{y}-OC(O)-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})_2$, $-R^{y}-C(O)R^{x}$, $-R^{y}-C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-O-R^{z}-C(O)N(R^{x})_2$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)OR^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})C(O)R^{x}$, $-R^{y}-N(R^{x})S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^{y}-S(O)_tOR^{x}$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^{y}-S(O)_tN(R^{x})_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^{x}는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이

고, 각각의 R^y는 독립적으로 직접 결합 또는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^z는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 치환되지 않는다.

[0081] "헤테로시클릴알킬"은 화학식 $-R^z$-헤테로시클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^z는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릴인 경우, 헤테로시클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로시클릴알킬 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0082] "헤테로시클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^z$-헤테로시클릴의 산소 원자를 통해 결합되는 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^z는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릴인 경우, 헤테로시클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로시클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로시클릴알콕시 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 헤테로시클릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0083] 용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 예시적인 예는 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노시클릭 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴 및 푸라자닐을 포함한다. 비시클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 0-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 및 0-1개의 S 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리에 1-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 및 0-1개의 S 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 C_1-C_5헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 비시클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9헤테로아릴이다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 카르보시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^y-OR^x$, $-R^y-OC(O)-R^x$, $-R^y-OC(O)-OR^x$, $-R^y-OC(O)-N(R^x)_2$, $-R^y-N(R^x)_2$, $-R^y-C(O)R^x$, $-R^y-C(O)OR^x$, $-R^y-C(O)N(R^x)_2$, $-R^y-O-R^z-C(O)N(R^x)_2$, $-R^y-N(R^x)C(O)OR^x$, $-R^y-N(R^x)C(O)R^x$, $-R^y-N(R^x)S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^y-S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-R^y-S(O)_tOR^x$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-R^y-S(O)_tN(R^x)_2$(여기서 t는 1 또는 2임)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하며, 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 시클로알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 시클로알킬알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이고, 각각의 R^y는 독립적으로 직접 결합 또는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, R^z는 직선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 사슬이고, 각각의 상기 치환기는 달리 나타내지 않는 한 치환되지 않는다.

[0084] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R^z$-헤테로아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^z는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된

다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0085] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^z$-헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^z는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0086] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로지환족" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 시클로알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥사졸리디노닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-온일, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리디노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-온일, 또는 티아졸리딘-2-온일이다. 용어 헤테로지환족은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬이다. 다른 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 C_4-C_{10}헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리에 0-2개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리에 0-2개의 N 원자, 0-2개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 포함한다.

[0087] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결되는 원자가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 간주되는 경우에 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이의 화학 결합을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 기가 결합인 경우, 언급된 기는 부재하며 이에 의해 나머지 확인된 기들 사이에 결합이 형성되는 것을 가능하다.

[0088] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 내포되거나 또는 이에 부착되는 화학 물질을 인식한다.

[0089] 일반적으로, 임의로 치환된 기는 각각 독립적으로 치환되거나 비치환된다. 본원에 제공되는 임의로 치환된 기의 각각의 언급은, 달리 언급되지 않는 한, 비치환된 기 및 치환된 기(예를 들어, 특정 실시양태에서 치환되고, 특정 다른 실시양태에서 비치환됨) 둘 모두의 독립적이고 명시적인 언급을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제공되는 치환된 기(예를 들어, 치환된 알킬)은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 다음의 것으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^x$, $-SR^x$, $-OC(O)-R^x$, $-N(R^x)_2$, $-C(O)R^x$, $-C(O)OR^x$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)OR^x$, $-OC(O)-N(R^x)_2$, $-N(R^x)C(O)R^x$, $-N(R^x)S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^x$(여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^x$(여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^x)_2$(여기서 t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^x는 독립적으로 수소, 알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 플루오로알킬, 카르보시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 카르보시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 아르알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 헤테로아릴(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨), 또는 헤테로아릴알킬(할로겐, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환됨)이다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 치환기는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(C_1$-C_4알킬$)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알콕시, $-SC_1$-C_4알킬, $-S(=O)C_1$-C_4알킬, 및 $-S(=O)_2C_1$-C_4알킬로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의의 치환기는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 상기의 기들 중 1 또는 2개로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비고리형 또는 고리형) 상의 임의의 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0090] 본원에 사용되는 바와 같은 제제, 조성물 또는 성분과 관련되는 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상체의 일반 건강에 지속적인 유해한 영향을 갖지 않는 것을 의미한다.

[0091] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 단지 예로서 표적 활성의 향상, 표적 활성의 억제, 표적 활성의 제한, 또는 표적 활성의 확장을 포함하는 표적 활성의 변경을 위해 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, "조절하다"는 수용체 활성을 감소시키거나 억제하기 위해 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 조절은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 품질 또는 영향의 증가 또는 감소이다. 제한이 아닌 예로서, G 단백질-커플링된 수용체(예를 들어, $5HT_{2A}$)의 작용제, 부분 작용제, 길항제 및 알로스테릭 조절제(예를 들어, 양성 알로스테릭 조절제)는 수용체의 조절제이다.

[0092] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "조절제"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은, 비제한적으로, 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 길항제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다. 수용체 길항제는 수용체 활성의 억제제이다. 길항제는 수용체에 결합하여 천연 리간드에 의한 수용체 활성화를 방지하는 리간드를 모방한다. 활성화를 방지하면 여러 영향을 미칠 수 있다. 수용체에 결합하는 천연 작용제가 세포 기능의 증가를 야기하는 경우, 이 수용체에 결합하여 차단하는 길항제는 수용체의 기능을 감소시킨다.

[0093] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "효능작용(agonism)"은 일반적으로 생물학적 반응을 일으키는 조절제, 또는 작용제에 의한 수용체 또는 효소의 활성화를 지칭한다.

[0094] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "작용제"는 일반적으로 수용체 또는 효소에 결합하여 수용체를 활성화시켜 생물학적 반응을 일으키는 조절제를 지칭한다. 단지 예로서, "$5HT_{2A}$ 작용제"는 약 100 μM 이하의 $5HT_{2A}$ 활성에 대한 EC_{50}을 나타내는 화합물을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "작용제"는 완전 작용제 또는 부분 작용제를 포함한다. "완전 작용제"는 작용제가 수용체에서 유도할 수 있는 최대 반응으로 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 조절제를 지칭한다. "부분 작용제"는 주어진 수용체에 결합하여 이를 활성화하지만 완전 작용제에 비해 수용체에서 부분적인 효능, 즉, 최대 반응보다 적은 효능을 갖는 조절제를 지칭한다.

[0095] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "양성 알로스테릭 조절제"는 일반적으로 오르토스테릭 결합 부위와 별개의 부위에 결합하여 작용제의 효과를 향상시키거나 증폭시키는 조절제를 지칭한다.

[0096] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "길항작용"은 일반적으로 조절제, 또는 길항제에 의한 수용체 또는 효소의 불활성화를 지칭한다. 예를 들어, 수용체의 길항작용은 분자가 수용체에 결합하여 수용체의 기능을 차단하는 경우이다.

[0097] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "길항제" 또는 "중성 길항제"는 일반적으로 수용체 또는 효소에 결합하여 생물학적 반응을 차단하는 조절제를 지칭한다. 길항제는 작용제 또는 역작용제의 부재시 활성을 가지지 않을 수 있지만, 둘 중 하나의 활성을 차단하여, 생물학적 반응에 변화를 일으키지 않을 수 있다.

[0098] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달하는 것을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법과 관련된다. 이들 방법은, 비제한적으로, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소적 투여 및 직장 투여를 포함한다. 본 기술분야의 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.

[0099] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상들 중 하나 이상이 어느 정도 완화될 것인, 투여되는 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 기타 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효"량은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 임의로 결정된다.

[0100] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과를 효능 또는 지속 기간에 있어서 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 효능 또는 지속 기간에 있어서 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력과 관련된다. 본원에 사용되는 바와 같은 "향상-유효량"은 원하는 시스템에서 다른 치료제의 효과를 향상시키는 데

적절한 양을 지칭한다.

[0101] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.

[0102] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예는, 비제한적으로, 다음의 포유동물 강의 임의의 구성원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 인간, 비인간 영장류 예컨대 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 예컨대 토끼, 개, 및 고양이; 설치류를 포함하는 실험 동물, 예컨대 래트, 마우스 및 기니 피그 등. 하나의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0103] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 경감, 완화 또는 개선, 추가적인 증상의 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들어 질환 또는 병태의 발병의 방지, 질환 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태에 의해 야기되는 상태의 완화, 또는 예방적 및/또는 치료적인 질환 또는 병태의 증상의 중지를 포함한다.

[0104] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 일반적으로 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않으며, 상대적으로 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 지칭하며, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 영향을 미치지 않거나 또는 이것이 포함되는 조성물의 성분들 중 어느 것과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여된다.

[0105] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 일반적으로 적합한 음이온과 조합되어 양이온성 형태의 치료적 활성제로 이루어지는, 또는 대안적인 실시양태에서, 적합한 양이온과 조합되어 음이온성 형태의 치료적 활성제로 이루어진 치료적 활성제의 형태를 지칭한다. 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002]. 약학적 염은 통상적으로 비이온성 종보다 위액과 장액에 더 잘 용해되고 더 신속하게 용해되고, 그리하여 고체 제형에 유용하다. 또한, 그것의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 다른 부분에서 선택적인 용해가 가능하며, 이 능력은 지연되고, 지속되는 방출 거동의 하나의 양태로서 조작될 수 있다. 또한, 염-형성 분자가 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과는 조정될 수 있다. 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선하는 비환각성 화합물이 본원에 제공된다.

[0106] 5-HT_{2A} 효능작용과 관련되는 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "유의미한" 또는 "유의미하게는"은 EC_{50}이 10 μM 미만인 5-HT_{2A} 수용체 효능작용을 제공할 수 있는 화합물과 관련된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 그것의 환각성 대응체와 비교하여 세로토닌 수용체(예를 들어, $5HT_{2A}$)에 대해 비슷한 치환성을 가진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 수소 결합 공여체의 상실, 총 극성 표면적의 감소 및 중추신경계 다중 파라미터 최적화(MPO) 점수의 개선의 결과로서 개선된 물리화학적 특성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 환각성 5-HT_{2A} 작용제와 유사한 치료적 잠재성을 나타내는 비환각성 화합물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 비환각성 화합물은 신경 질환에 대해 환각성 5-HT_{2A} 작용제보다 더 양호한 치료적 잠재성을 제공한다.

[0108] **신경 장애**

[0109] 신경 가소성 및 그의 변화는 여러 신경 질환 및 장애에 기인한다. 예를 들어 발달 과정과 성인기에서, 수상돌기 가시 수와 형태(예를 들어, 길이, 교차점, 밀도)의 변화는 시냅스 형성, 유지 및 제거를 동반하며; 이러한 변화는 신경 회로 내의 연결성을 확립하고 리모델링하는 것으로 여겨진다. 또한, 수상돌기 가시 구조 가소성(dendritic spine structural plasticity)은 시냅스 기능 및 가소성에 맞추어진다. 예를 들어, 가시 확장(spine enlargement)은 신경 회로의 장기적인 강화에 맞추어지고, 반면 장기 우울증은 가시 수축과 관련된다.

[0110] 또한, 수상돌기 가시는 살아있는 동물에서 경험-의존적 형태학적 변화를 겪으며, 수상돌기 가시에서의 미묘한 변화조차도 시냅스 기능, 시냅스 가소성 및 신경 회로의 연결성 패턴에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 수상돌기 가시 형상, 크기, 및/또는 수의 질환-특이적 파괴는 신경 질환 및 장애, 예컨대, 예를 들어, 신경퇴행성(예를 들어, 알츠하이머병 또는 파킨슨병) 및 신경정신 (예를 들어, 우울증 또는 정신분열증) 질환 및 장애를 동반하고, 이는 수상돌기 가시가 정보 처리에 있어서 결함을 가지는 질환의 일반적인 기질로서 역할을 할 수 있

다는 것을 시사한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 신경 질환 및 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0112] 일부 실시양태에서, 신경 질환 또는 장애는 개체의 중추 신경계(CNS)(예를 들어, 뇌, 가시, 및/또는 신경)의 질환 또는 장애이다.

[0113] 신경 질환 및 장애의 유형은, 비제한적으로, 신경퇴행성 질환(예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병, 및 치매), 두통(예를 들어, 편두통), 뇌 손상(예를 들어, 뇌졸중 또는 외상성 뇌 손상), 뇌암, 불안 장애(예를 들어, 외상후 스트레스 장애(PTSD) 또는 강박 장애(OCD)), 기분 장애(예를 들어, 자살 생각, 우울증 또는 양극성 장애), 정신병 장애(예를 들어, 조현병 또는 물질-유발 정신병 장애), 인격 장애, 섭식 장애(예를 들어, 폭식 장애), 수면 장애, 성기능 장애, 충동 조절 장애(예를 들어, 도박, 강박적인 성적 취향, 또는 도벽), 물질 사용 장애(예를 들어, 알코올 의존, 오피오이드 중독, 또는 코카인 중독), 해리 장애(예를 들어, 간질, 기억 상실, 또는 해리성 정체감 장애), 인지 장애(예를 들어, 물질-유발 인지 장애), 발달 장애(예를 들어, 주의력-결핍/과잉 행동 장애(ADHD)), 자가면역 질환(예를 들어, 다발성 경화증(MS)), 통증(예를 들어, 만성 통증) 및 인위성 장애를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 포유동물은 CNS의 질환 또는 장애이거나 또는 이와 관련된 질환 또는 장애를 갖는다.

[0114] 신경퇴행성 질환 또는 장애는, 비제한적으로, 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 프리온병, 전두 측두엽 치매, 운동 신경 질환(MND), 헌팅턴병(HD), 루이소체 치매(LBD) 등을 포함한다.

[0115] 물질 사용 장애는, 비제한적으로, 약물 남용, 중독 및 의존, 예컨대 알코올, 오피오이드(예를 들어, 헤로인, 옥시코돈, 및 하이드로코돈), 코카인, 암페타민(예를 들어, 메스암페타민), 니코틴, 칸나비노이드(예를 들어, 테트라하이드로칸나비놀(THC)), 카페인, 펜시클리딘, 페인트 시너제(paint thinner), 접착제, 스테로이드(예를 들어, 단백동화 스테로이드), 바르비투레이트(barbiturate)(예를 들어, 페노바르비탈), 메타돈, 벤조디아제핀(예를 들어, 디아제팜) 등에 대한 중독 또는 의존을 포함한다.

[0116] 충동 조절 장애는, 비제한적으로, 도박, 도벽, 발모광, 간헐적 폭발성 장애, 병적 방화, 피부 벗기기, 강박 구매, 뚜렛(Tourette) 증후군, 강박적 성행위 등을 포함한다.

[0117] 신경정신 장애는, 비제한적으로, 발작(예를 들어, 간질), 주의력 결핍 장애(예를 들어, ADHD 및 자폐증), 섭식 장애(예를 들어, 폭식증, 거식증, 폭식 장애 및 이식증), 우울증(예를 들어, 임상 우울증, 지속성 우울 장애, 양극성 장애, 산후 우울증, 자살 생각, 주요 우울 장애, 계절성 우울증 등), 불안(예를 들어, 공황 발작, 사회 불안 장애, 공황 장애 등), 조현병, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 강박증 장애(OCD), 물질-유발 정신병 장애, 물질-유발 인지 장애 등을 포함한다.

[0118] 뇌 손상은, 비제한적으로, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 권투 선수 치매, 만성 외상성 뇌병증(CTE) 등을 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 신경 질환 및 장애에서 상실된 수상돌기 가시 수 및 수상돌기 가시 형태를 개선시킨다.

[0120] **5-HT$_{2A}$**

[0121] 5-HT$_{2A}$ 효능작용은 신경 가소성의 촉진과 상관관계가 있다(Ly et al., 2018). 일부 실시양태에서, 5-HT$_{2A}$ 길항제는 예를 들어, DMT, LSD, 및 DOI와 같은 5-HT$_{2A}$ 작용제 활성을 가진 환각성 화합물의 신경돌기 생성 및 수상돌기 가시 생성 효과를 제거한다. 또한, DMT 및 다른 사이키델릭 화합물은 5-HT$_{2A}$-의존적 과정을 통해 증가된 수상돌기 가지 복잡성, 수상돌기 가시 밀도, 및 시냅스 생성을 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 5-HT$_{2A}$ 길항제로 피질 배양물을 전처리하여 수상돌기 성장을 증가시키는 5-MeO-DMT의 능력을 차단하였다. 중요하게는, 본원에 제공된 화합물의 사이코플라스토겐 효과는 또한 이들 조건하에서 차단되고, 이는 이것의 작용 메커니즘에서 5-HT$_{2A}$ 수용체를 나타낸다.

[0122] 또한, 일부 실시양태에서, 비환각성 화합물(예를 들어, 리수리드 및 6-MeO-DMT)는 5HT$_{2A}$ 센서 검정(5HT$_{2A}$ sensor

assay)이 길항제 모드로 실행되는 경우 5-HT와 경쟁한다. 추가적으로, 예를 들어, 동물(예를 들어, 인간)에서 비환각성인 6-F-DET, 케탄세린, BOL148과 같은 화합물은 길항제 모드 센서 검정에서 $5HT_{2A}$에 결합되는 5HT와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에 대한 5-HT의 결합을 방지한다. 일부 실시양태에서, $5HT_{2A}$ 센서 검정은 길항제 모드이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에 대한 5-HT의 결합을 방지하고, 환각 유발 잠재력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에 대한 5-HT의 결합을 방지하고, 비환각성이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 길항제 모드에서 $5HT_{2A}$에 대한 5-HT의 결합을 방지하고, 환각 유발 잠재력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 길항제 모드에서 5-HT의 결합을 방지하고, 비환각성 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 길항제 모드의 센서 검정의 반응을 억제하고, 환각 유발 잠재력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 길항제 모드의 센서 검정의 반응을 억제하고, 비환각성 화합물이다.

[0123] 일부 실시양태에서, 작용제 모드 센서 검정에 대한 본원에 제공된 화합물의 효과는 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다. 일부 실시양태에서, 길항제 모드 센서 검정에 대한 본원에 제공된 화합물의 효과는 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다. 일부 실시양태에서, 작용제 모드 및 길항제 모드 센서 검정에 대한 본원에 제공된 화합물의 효과는 함께 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다.

[0124] 일부 실시양태에서 환각성 $5\text{-}HT_{2A}$ 작용제와 유사한 치료적 잠재력을 나타내는 비환각성 화합물이 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 비환각성 화합물은 신경 질환에 대해 환각성 $5\text{-}HT_{2A}$ 작용제보다 더 양호한 치료적 잠재력을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 $5\text{-}HT_{2A}$ 조절제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성(cortical structural plasticity))을 촉진시킨다.

[0125] 본원에 기재된 뇌 장애 및 다른 병태의 치료를 위해 유용한 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5\text{-}HT_{2A}$ 조절제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, $5\text{-}HT_{2A}$ 조절제(예를 들어, $5\text{-}HT_{2A}$ 작용제)는 뇌 장애를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 뇌 장애 또는 다른 병태는 감소된 신경 가소성, 감소된 피질 구조 가소성, 감소된 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체 함량, 감소된 수상돌기 가지 복잡성, 수상돌기 가시의 상실, 감소된 수상돌기 가지 함량, 감소된 수상돌기 가시 생성, 감소된 신경돌기 생성, 신경돌기(neurite)의 수축, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)은 신경 가소성이다(예를 들어, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다).

[0127] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)은 $5\text{-}HT_{2A}$ 조절제로서의 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체를 활성화시킴으로써 생물학적 반응을 유도한다(예를 들어, 알로스테릭 조절 또는 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체를 활성화시키는 생물학적 표적의 조절). 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 선택적 $5\text{-}HT_{2A}$ 조절제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 신경 가소성의 촉진은, 예를 들어, 증가된 수상돌기 가시 성장, 시냅스 단백질의 증가된 합성, 강화된 시냅스 반응, 증가된 수상돌기 가지 복잡성, 증가된 수상돌기 가지 함량, 증가된 수상돌기 가시 생성, 증가된 신경돌기 생성, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 증가된 신경 가소성은, 예를 들어, 뇌의 전측부에서의 증가된 피질 구조 가소성을 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를

들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)은 5-HT 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제 또는 5-HT_{2A} 길항제)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제 또는 5-HT_{2A} 길항제)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 5-HT 조절제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 5-HT 조절제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 비환각성이다.

[0129] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)은 5-HT_{2A} 길항제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 5-HT_{2A} 길항제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 (유의미하게) 5-HT_{2A} 효능작용을 제공할 수 없고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 (유의미하게) 5-HT_{2A} 효능작용을 제공할 수 없고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 환각 활성에 대해 낮은 잠재성을 갖는다(예를 들어, 비환각성이다).

[0130] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 또는 이러한 화학식에 의해 포괄되는 임의의 화합물, 예를 들어, 표 1에 기재된 임의의 화합물)은 5-HT_{2A} 작용제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 5-HT_{2A} 작용제이고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 (유의미하게) 5-HT_{2A} 효능작용을 제공하고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 예컨대 신경돌기 성장을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 (유의미하게) 5-HT_{2A} 효능작용을 제공하고, 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키고, 환각 활성에 대해 낮은 가능성을 갖는다(예를 들어, 비환각성이다).

[0131] 일부 실시양태에서, 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 비환각성이다. 일부 실시양태에서, 비환각성 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 신경 질환을 치료하기 위해 사용되며, 그의 조절제는 해리성 부작용을 유발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 환각 유발 잠재력은 시험관 내에서 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 시험관 내에서 평가된 환각 유발 잠재력은 환각성 동족체의 시험관 내에서 평가된 환각 유발 잠재력과 비교된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), 또는 (IB-3)의 화합물은 환각성 동족체보다 시험관 내에서 더 적은 환각 유발 잠재력을 유발한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 비환각성 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 신경 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 신경 질환은 감소된 신경 가소성, 감소된 피질 구조 가소성, 감소된 5-HT_{2A} 수용체 함량, 감소된 수상돌기 가지 복잡성, 수상돌기 가시의 상실, 감소된 수상돌기 가지 함량, 감소된 수상돌기 가시 생성, 감소된 신경돌기 생성, 신경돌기의 수축, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 비환각성 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 신경 가소성을 증가시키기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 비환각성 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 뇌 장애를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 비환각성 5-HT_{2A} 조절제(예를 들어, 5-HT_{2A} 작용제)는 신경영양 인자의 번역, 전사, 또는 분비 중 적어도 하나를 증가시키기 위해 사용된다.

[0134] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 임의의 화합물의 증가된 신경 가소성을 결정하기 위한 실험 또는 검정은 표현형 검정, 수상돌기 생성 검정, 수상돌기 가시 생성 검정, 시냅스 생성 검정, Sholl 분석, 농도-반응 실험, 5-HT_{2A} 작용제 검정, 5-HT_{2A} 길항제 검정, 5-HT_{2A} 결합 검정, 또는 5-HT_{2A} 차단 실험(예를 들어, 케탄세린 차단 실험)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), 또는 (IB-3)의 화합물의 환각 유발 잠재력을 결정하기 위한 실험 또는 검정은 마우스 머리 흔들기 반응(HTR) 검정이다.

[0135] **화합물**

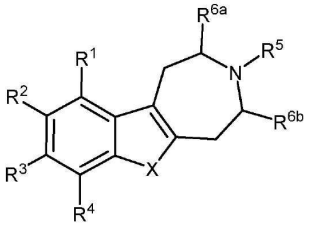
[0136] 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 피롤리딘 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 인돌 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로아제피노[4,5-b]인돌 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 피롤리딘 모이어티에 융합된 1,2,3,4,5,6-헥사하이드로아제피노[4,5-b]인돌 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 벤조푸란 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]아제핀 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 피롤리딘 모이어티에 융합된 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]아제핀 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[3,2-d]피롤로[1,2-a]아제핀 모이어티를 포함하는 사이코플라스토겐이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 벤조티오펜 모이어티 또는 그의 산화된 (예를 들어, 설폭사이드, 설폰) 유도체를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[4,5]티에노[2,3-d]아제핀 모이어티 또는 그의 산화된 (예를 들어, 설폭사이드, 설폰) 유도체를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 피롤리딘 모이어티에 융합된 2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[4,5]티에노[2,3-d]아제핀 또는 그의 산화된 (예를 들어, 설폭사이드, 설폰) 유도체를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조[4,5]티에노[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀 모이어티, 또는 그의 산화된 (예를 들어, 설폭사이드, 설폰) 유도체를 포함하는 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구약물, 활성 대사산물 및 용매화물을 포함하는 본원에 기재된 화합물은 2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조[4,5]티에노[3,2-d]피롤로[1,2-a]아제핀 모이어티, 또는 그의 산화된 (예를 들어, 설폭사이드, 설폰) 유도체를 포함하는 사이코플라스토겐이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐은 비환각성 융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐이다. 일부 실시양태에서, (예를 들어, 본원에 기재된) 융합된 피롤리딘 사이코플라스토겐은 신경세포 성장을 촉진시키거나, 신경세포 구조를 개선하거나, 또는 이들의 조합이다.

[0140] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



화학식 (I)

[0141]

[0142] 상기 식에서,

[0143] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0144] - x는 0, 1, 또는 2이고;

[0145] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0146] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0147] - R^5는 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0148] - 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0149] 또는 R^5는 R^{6a} 또는 R^{6b}와 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0150] 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0151] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0152] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0153] 여기서

[0154] (i) R^5 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나;

[0155] (ii) R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0156] (iii) R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0157] 단, X가 NH이고, R^{6a}가 수소이고, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4가 수소인 경우, R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 에틸 또는 에틸리덴으로 치환된 6원 헤테로시클릭 고리를 형성하지 않는다.

[0158] 임의의 그리고 모든 실시양태의 경우, 치환기는 열거된 대안의 하위세트 중에서 선택된다. 예를 들어, 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, X는 O이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, X는 S이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, X는 S(=O)이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, X는 $S(=O)_2$이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, X

는 NR^7이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^7은 비치환된 또는 치환된 알킬, 예를 들어, 메틸이다. 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^7은 수소이다.

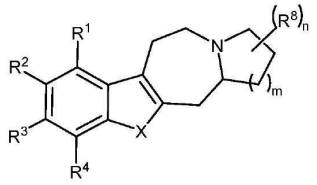
[0159] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^5는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^{6b}는 수소이다.

[0160] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^5 및 R^{6a}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{6b}는 수소이다.

[0161] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^5 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^{6a}는 수소이다.

[0162] 화학식 (I)의 일부 실시양태에서, R^{6a} 및 R^{6b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^5는 수소이다.

[0163] 일부 실시양태에서, R^{6a}가 수소이고, R^{6b}가 R^5 및 R^5와 R^{6b}가 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IA)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IA)

[0164]

[0165] 상기 식에서,

[0166] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0167] - x는 0, 1, 또는 2이고;

[0168] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나,

[0169] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0170] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0171] - 각각의 R^8은 독립적으로 할로겐, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고,

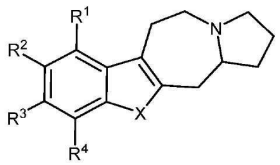
[0172] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0173] - m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0174] - n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0175] 단, X가 NH이고, m이 2이고, R^1-R^4가 수소인 경우, R^8은 에틸이 아니다.

[0176] 화학식 (IA)의 일부 실시양태에서, n은 0이고, m은 1이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-1)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



[0177] 화학식 (IA-1)

[0178] 상기 식에서,

[0179] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0180] - x는 0, 1, 또는 2이고;

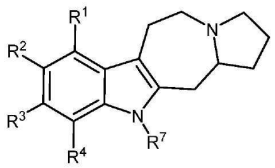
[0181] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0182] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0183] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0184] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0185] 화학식 (IA) 또는 (IA-1)의 일부 실시양태에서, X는 NR^7이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-2)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



[0186] 화학식 (IA-2)

[0187] 상기 식에서,

[0188] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

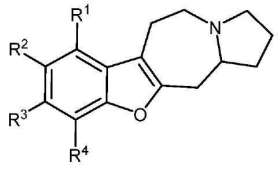
[0189] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0190] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0191] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0192] 화학식 (IA), (IA-1) 또는 (IA-2)의 일부 실시양태에서, R^7은 수소이다. 화학식 (IA), (IA-1), 또는 (IA-2)의 일부 실시양태에서, R^7은 메틸이다.

[0193] 화학식 (IA) 또는 (IA-1)의 일부 실시양태에서, X는 O이고, 화합물은 하기 화학식 (IA-3)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IA-3)

[0194]

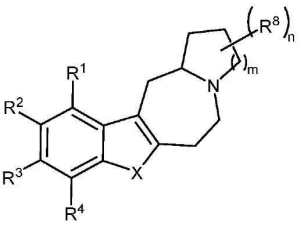
[0195] 상기 식에서,

[0196] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0197] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0198] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0199] 일부 실시양태에서, R^{6b}가 수소이고, R^{6a}가 R^5 및 R^5와 R^{6a}가 부착되는 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화학식 (I)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IB)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IB)

[0200]

[0201] 상기 식에서,

[0202] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0203] - x는 0, 1, 또는 2이고;

[0204] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0205] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0206] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

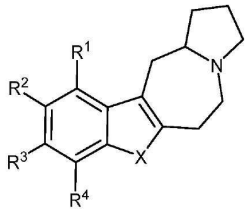
[0207] - 각각의 R^8은 독립적으로 할로겐, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0208] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0209] - m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0210] - n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

[0211] 화학식 (IB)의 일부 실시양태에서, n은 0이고, m은 1이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-1)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



[0212] 화학식 (IB-1)

[0213] 상기 식에서,

[0214] - X는 NR^7, O 또는 $S(=O)_x$이고;

[0215] - x는 0, 1, 또는 2이고;

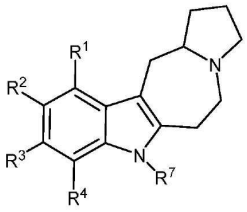
[0216] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0217] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0218] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0219] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0220] 화학식 (IB) 또는 (IB-1)의 일부 실시양태에서, X는 NR^7이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-2)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



[0221] 화학식 (IB-2)

[0222] 상기 식에서,

[0223] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

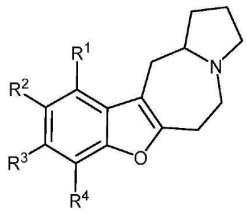
[0224] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0225] - R^7은 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되고;

[0226] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

[0227] 화학식 (IB), (IB-1), 또는 (IB-2)의 일부 실시양태에서, R^7은 수소이다. 화학식 (IB), (IB-1), 또는 (IB-2)의 일부 실시양태에서, R^7은 메틸이다.

[0228] 화학식 (IB) 또는 (IB-1)의 일부 실시양태에서, X는 O이고, 화합물은 하기 화학식 (IB-3)의 구조 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (IB-3)

[0229]

[0230] 상기 식에서,

[0231] - 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 시아노, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환되거나;

[0232] 또는 R^1과 R^2, R^2와 R^3, 또는 R^3와 R^4 중 어느 것은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져 임의로 치환된 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

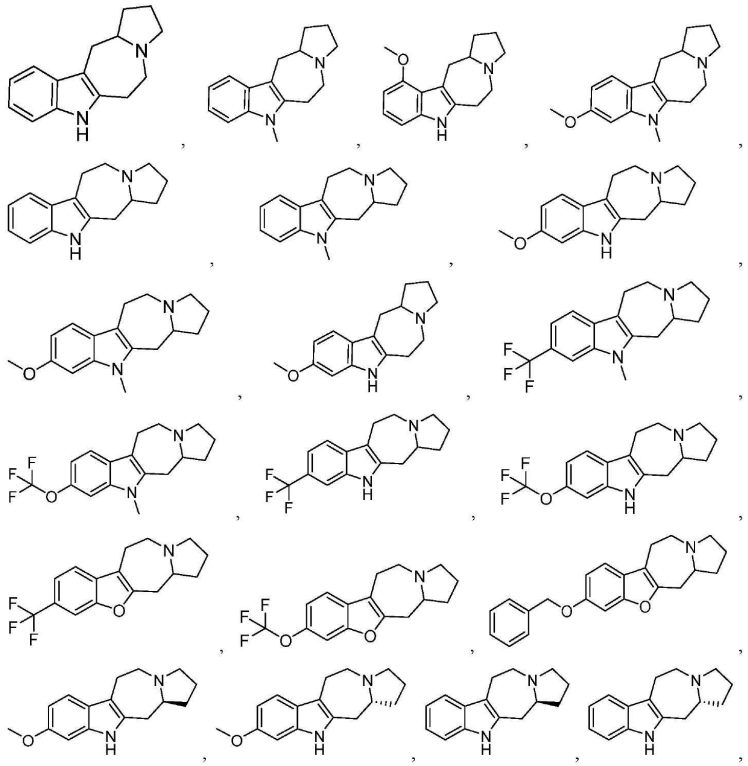
[0233] - R^a는 수소, 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 임의로 치환된다.

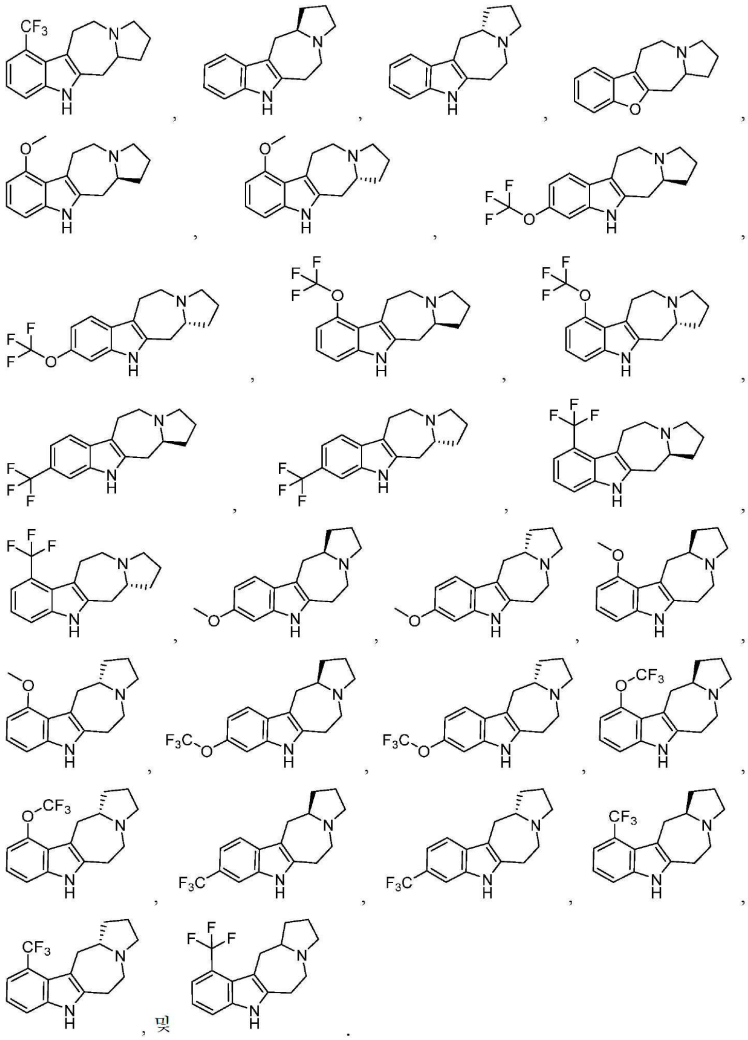
[0234] 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), 또는 (IB-3)의 일부 실시양태에서, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR^a$, 또는 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 할로겐(예를 들어, Fl, Cl, Br, I)이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 할로겐(예를 들어, Fl, Cl, Br, I)이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 할로겐(예를 들어, F, Cl, Br, I)이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 할로알킬(예를 들어, 플루오로메틸, 플루오로에틸)이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 할로알킬(예를 들어, 플루오로메틸, 플루오로에틸)이다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 할로알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 할로알

킬옥시, 예를 들어, 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오로에톡시이다). 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 할로알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 할로알킬옥시, 예를 들어, 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오로에톡시이다). 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 아릴알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 아릴알킬옥시, 예를 들어 벤질옥시이다). 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 아릴알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 아릴알킬옥시, 예를 들어 벤질옥시이다). 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 알콕시, 예를 들어 메톡시이다). 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 OR^a이고, 여기서 R^a는 알킬이다(예를 들어, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 하나는 알콕시, 예를 들어 메톡시이다).

[0235] 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), 또는 (IB-3)의 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 수소, 벤질옥시, 메톡시, 플루오로, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^3는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^4는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1은 벤질옥시이다. 일부 실시양태에서, R^2는 벤질옥시이다. 일부 실시양태에서, R^3는 벤질옥시이다. 일부 실시양태에서, R^4는 벤질옥시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^2는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^3는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^4는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^1은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^2는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^3는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^4는 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^1은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R^3는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R^4는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R^1은 트리플루오로메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^2는 트리플루오로메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^3는 트리플루오로메톡시이다. 일부 실시양태에서, R^4는 트리플루오로메톡시이다.

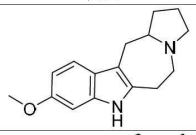
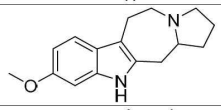
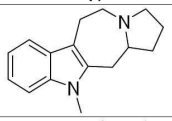
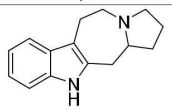
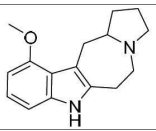
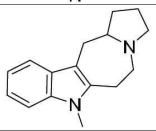
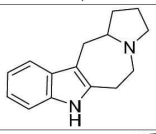
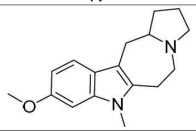
[0236] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다:

[0237] 

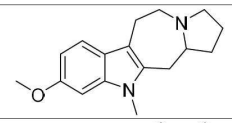
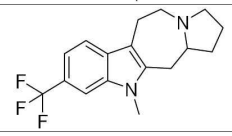
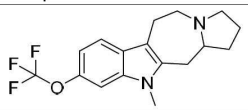
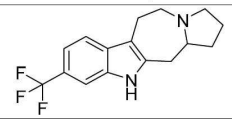
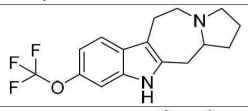
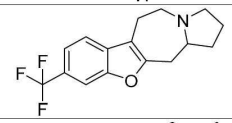
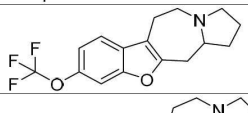
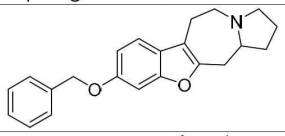
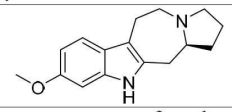
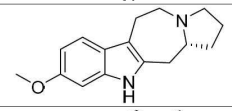
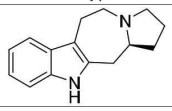
[0238] 

[0239] 일부 실시양태에서 표 1에 제공된 구조를 갖는, 화합물, 그의 입체이성질체, 또는 화합물 또는 입체이성질체의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다.

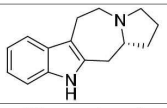
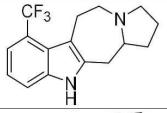
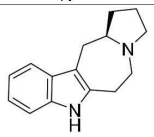
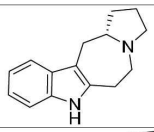
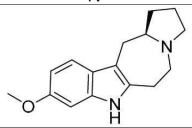
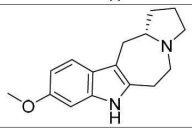
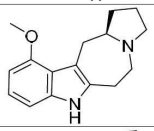
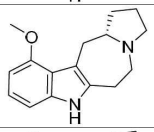
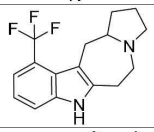
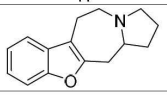
표 1

화합물	구조	화학명
1		9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
2		9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
3		11-메틸-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
4		1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
5		11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
6		7-메틸-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
7		1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
8		9-메톡시-7-메틸-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌

[0240]

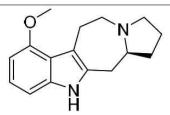
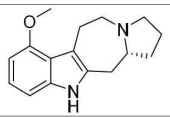
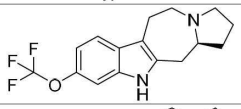
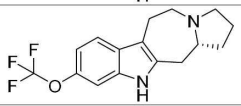
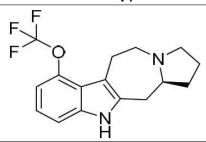
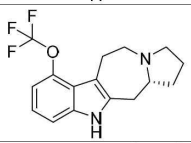
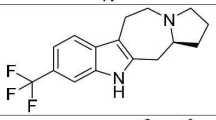
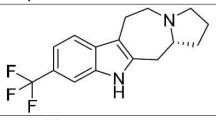
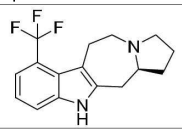
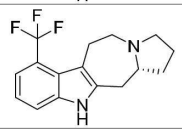
9		9-메톡시-11-메틸-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
10		11-메틸-9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
11		11-메틸-9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
12		9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
13		9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
14		9-(트리플루오로메틸)-2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀
15		9-(트리플루오로메톡시)-2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀
16		9-(벤질옥시)-2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀
17		(S)-9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
18		(R)-9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
19		(S)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌

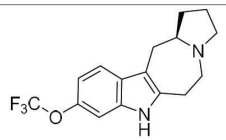
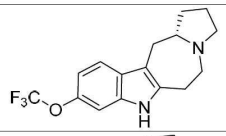
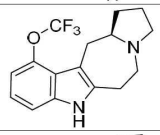
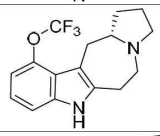
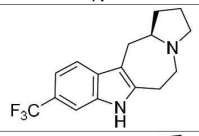
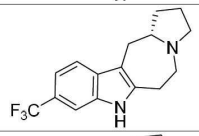
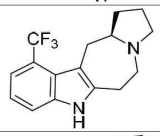
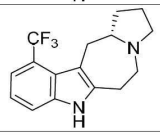
[0241]

20		(R)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
21		7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
22		(R)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
23		(S)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
24		(R)-9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
25		(S)-9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
26		(R)-11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
27		(S)-11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
28		11-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
29		2,3,5,6,12,12a-헥사하이드로-1H-벤조푸로[2,3-d]피롤로[1,2-a]아제핀

[0242]

[0243]

30		(S)-7-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
31		(R)-7-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
32		(S)-9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
33		(R)-9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
34		(S)-7-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
35		(R)-7-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
36		(S)-9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
37		(R)-9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
38		(S)-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌
39		(R)-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌

40		(R)-9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
41		(S)-9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
42		(R)-11-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
43		(S)-11-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
44		(R)-9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
45		(S)-9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
46		(R)-11-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌
47		(S)-11-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌

[0244]

[0245] 다양한 변수에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에 고려된다. 명세서 전반에서, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 기술분야의 당업자에 의해 선택된다.

[0246] **추가의 형태의 화합물**

[0247] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다. 일부 실시양태에서, 임의의 본원에 제공된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 염(예컨대, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물의 푸마레이트염 또는 본원에 제공된 화합물의 말리에이트염)이다. 일부 실시양태에서, 임의의 본원에 제공된 화합물은 본원에 제공된 화합물의 푸마레이트염이다. 일부 실시양태에서, 임의의 본원에 제공된 화합물은 본원에 제공된 화합물의 말리에이트염이다.

[0248] 물론 또한, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물은 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않고 존재할 뿐만 아니라 약학적으로 허용 가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매화된 형태의 본원에 제시된 화합물이 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0249] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물을 산과 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이고, 유기산 또는 무기산과 반응된다. 무기산은, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함한다. 유기산은, 비제한적으로, 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클

라민산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티신산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 석신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔설폰산(*p*); 및 운데실렌산을 포함한다.

[0250] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이고, 말레산과 반응된다.

[0251] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이고, 푸마르산과 반응된다.

[0252] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물을 염기와 반응시킴으로써 얻어진다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물은 산성이고, 염기와 반응된다. 이러한 상황에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 화합물은 비제한적으로 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기와 배위 결합된다. 다른 경우에, 본원에 기재된 화합물은 비제한적으로 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과 함께 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 함께 염을 형성하기 위해 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 비제한적으로 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로 제조된다.

[0253] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 포함하고, 약학적으로 허용 가능한 용매 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알코올인 경우 알코올레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 임의로 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다.

[0254] 본원에 기재된 방법 및 제제는 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조를 갖는 화합물의 *N*—산화물(적절한 경우), 또는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다.

[0255] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물의 유기 라디칼(예를 들어 알킬기, 방향족 고리) 상의 부위는 다양한 대사 반응에 대해 민감하다. 유기 라디칼에 적절한 치환기를 혼입시키면 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나 또는 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환기는 단지 예로서 할로겐, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 듀테로알킬기이다.

[0256] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 (예를 들어, 방사성 동위원소를 사용하여) 또는 비제한적으로 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하는 기타 다른 수단에 의해 표지된다.

[0257] 본원에 기재된 화합물은 동위원소로 표지된 화합물을 포함하며, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 점을 제외하고, 본원에 제시된 다양한 화학식 및 구조로 언급된 것과 동일하다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P 및 ^{33}P와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소, 염소, 요오드, 인의 동위원소를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 동위원소로 표지된 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 하나의 실시양태에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 예를 들어 생체내 반감기의 증가

또는 투여량 요건의 감소와 같은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 장점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물의 하나 이상의 수소는 중수소로 대체된다.

[0258] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 갖고, 각각의 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물은 R 배열로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물은 S 배열로 존재한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 개별 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스(cis), 트랜스(trans), 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen)(E), 및 주잠멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절합 혼합물을 포함한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물의 라세미 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물의 라세미체이다.

[0260] 개별 입체이성질체는, 원하는 경우, 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리, 또는 비키랄 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼, 또는 적절한 용매 또는 용매의 혼합물에서의 결정화 및 재결정화에 의한 부분입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 얻어진다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적 활성 분해제를 반응시켜 부분입체이성질체 화합물/염의 쌍을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 개별 거울상이성질체를 회수하는 것에 의해 그것의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 개별 거울상이성질체의 분해는 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 실시된다. 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기반한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 형성되는 부분입체이성질체 염과 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates 및 Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 얻어진다.

[0261] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전구약물로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 전구약물은 생체내에서 모 약물로 전환되는 제제이다. 전구약물은 종종 유용하며, 그 이유는 일부 상황에서 이것이 모 약물보다 더 용이하게 투여되기 때문이다. 이는 예로서 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용 가능하지만, 반면 모 약물은 그렇지 않다. 추가적으로 또는 대안적으로, 전구약물은 또한 모 약물보다 약학적 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전구약물의 설계는 효과적인 수용해도를 증가시킨다. 제한 없이 전구약물의 예는 에스테르("전구약물")로서 투여되고 이후 대사적으로 가수분해되어 활성 물질을 제공하는 본원에 기재된 화합물이다. 전구약물의 추가 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)이며, 여기서 펩티드는 대사되어 활성 모이어티를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 생체내 투여시, 전구약물은 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 전구약물은 하나 이상의 단계 또는 공정에 의해 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사된다.

[0262] 본원에 기재된 화합물의 전구약물은, 비제한적으로, 에스테르, 에테르, 카르보네이트, 티오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, N-알킬옥시아실 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기(N-Mannich base), 쉬프 염기(Schiff base), 아미노산 접합체, 인산염 에스테르, 및 설포네이트 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al.*, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396]; 문헌[Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191]; 및 문헌[Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하며, 이들 각각은 본원에 참조로 편입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서의 하이드록실기는 전구약물을 형성하기 위해 사용되며, 여기서 하이드록실기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등에 혼입된다. 일부 실시

양태에서, 본원에 개시된 화합물에서의 하이드록실기는 하이드록실이 이후 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공하는 전구약물이다. 일부 실시양태에서, 카르복실기는 에스테르 또는 아미드(즉, 전구약물)을 제공하기 위해 사용되며, 이는 이후 생체 내에서 대사되어 카르복실산기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 알킬 에스테르 전구약물로서 제조된다.

[0263] 전구약물이 생체 내에서 대사되어 본원에 제시된 바와 같은 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물을 생성하는 전구약물 형태의 본원에 기재된 화합물이 청구항의 범위 내에 포함된다.

[0264] 일부 실시양태에서, 하이드록실기(들), 아미노기(들) 및/또는 카르복실산기(들) 중 어느 것은 적절한 방식으로 작용화되어 전구약물 모이어티를 제공한다. 일부 실시양태에서, 전구약물 모이어티는 상기 기재된 바와 같다.

[0265] 부가적인 또는 추가적인 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에게 투여시 대사되어 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하기 위해 이후 사용되는 대사산물을 생성한다.

[0266] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 대사산물은 화합물이 대사될 때 형성되는 이 화합물의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 본원에 제공된 화합물의 생물학적 활성 유도체이다. 일부 실시양태에서, 대사작용은 유기체에 의해 특정 물질이 이에 의해 변화되는 전체 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매작용되는 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않음)이다. 일부 실시양태에서, 효소는 화합물에 대한 특정 구조적 변경을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응에 대해 촉매 작용을 하고, 한편 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴기로의 전달에 대해 촉매 작용한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 대사산물은 숙주로의 화합물의 투여와 숙주로부터의 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관 내에서 간 세포와 함께 화합물을 인큐베이션시키고 생성된 화합물을 분석하는 것에 의해 선택적으로 식별된다.

[0267] **화합물의 합성**

[0268] 본원에 기재된 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 화합물은 표준 합성 기술을 사용하거나 또는 본원에 기재된 방법과 조합되는 본 기술분야에 알려진 방법을 사용하여 합성된다.

[0269] 달리 나타내지 않는 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 종래의 방법이 이용된다.

[0270] 화합물은, 예를 들어, 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc]에 기재된 것과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변화뿐만 아니라 다양한 화학 시약 및 기타 반응 조건과 같은 본원에 기재된 합성 변환을 위한 대안적인 반응 조건이 이용될 수 있다.

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 실시예에 개략된 바와 같이 합성된다.

[0272] **약학적 조성물**

[0273] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물), 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적 조성물로 제제화된다. 약학적 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로 활성 화합물을 처리하는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 사용하는 종래의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택되는 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 요약은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 보여지며, 이는 이러한 개시내용에 대해 참조로 본원에 편입된다.

[0275] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 약학적 조성물에 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위에의 화합물의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이들 방법은 장 경로(경구, 위 또는 십이지장 영양관, 직장 좌약 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 척수강내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(피내, 경피, 관장, 점안제, 점이제, 비강내, 질 포함) 투여를 통한 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 한편 가장 적절한 경로는 예를 들어 수령체의 병태 및 장애에 좌우될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어 수술 중 국소 주입, 크림 또는 연고와 같은 국소 적용, 주사, 카테터, 또는 임플란트에 의해 치료를 필요로 하는 부위에 국소적으로 투여될 수 있다. 투여는 또한 이환된 조직 또는 기관의 부위에 직접 주사에 의할 수 있다.

[0276] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위해 적합한 약학적 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는, 캡슐, 카셰(cachet) 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 볼루스, 연약제 또는 페이스트로 제공된다.

[0277] 경구로 사용될 수 있는 약학적 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합되는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고, 그 안에 있는 활성 성분의 서방성 또는 제어 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여를 위해 적합한 용량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석이나 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제와 혼합되는 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특성화하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0278] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 주사에 의한, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화된다. 주사를 위한 제제는 단위 제형으로, 예를 들어 보존제가 첨가된 앰플 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 포함할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수 또는 멸균된 발열성 물질이 제거된 물의 첨가만을 필요로 하는, 분말 형태 또는 냉동-건조(동결건조된) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0279] 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 산화 방지제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도된 수용체의 혈액과 등장성이게 만드는 용질을 포함할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성 (유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방유 예컨대 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 덱스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 고도로 농축된 용액을 제조할 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 제제를 포함할 수 있다.

[0280] 상기에 구체적으로 언급된 성분 이외에, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 논의되는 제형 유형을 고려하여 본 기술분야에 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 예를 들어 경구 투여를 위해 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있다.

[0281] **치료 방법, 투여 및 치료 요법**

[0282] 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체는 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선하는 데 유용하다.

[0283] 시냅스 연결성 및/또는 가소성의 상실과 관련된 하나 이상의 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용한 비환각성 사이코플라스토겐이 본원에 제공된다.

[0284] 일부 실시양태에서, 개체에 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)을 투여하는 것에 의해 개체에서 신경 가소성(예를 들어, 피질 구조 가소성)을 촉진시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)을 투여하는 것에 의해 개체에서 5-HT_{2A}를 조절하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)의 구조로 표시되는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)을 투여하는 것에 의해 개체에서 5-HT_{2A}를 작용시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 장애 또는 본원에 기재된 다른 병태를 갖거나 또는 이를 가지는 것으로 진단받은 것이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 신경세포 성장의 촉진을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 신경세포 성장을 촉진시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0286] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 신경세포 구조의 개선을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 신경세포 구조를 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0287] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A}) 수용체의 활성의 조절을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A}) 수용체의 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공된다.

[0288] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A})에서 5-하이드록시트립타민(5-HT)의 작용에 의해 매개되는 이를 필요로 하는 개체에서의 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 시냅스 연결성, 가소성, 또는 이들의 조합의 상실에 의해 매개되는 이를 필요로 하는 개체에서의 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0290] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학적 조성물(예를 들어, 화학식 (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB), (IB-1), (IB-2), (IB-3)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 예를 들어 표 1에 기재된 임의의 화합물)의 치료적 유효량을 신경 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 신경 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0291] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 투여되는 개체는 환각 사례(hallucinogenic event)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 투여되는 개체는 환각 사례를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 투여되는 개체는 본원에 제공된 화합물이 개체에서 특정 최대 농도(C_{max})에 도달된 후 환각 사례를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체에서의 특정 최대 농도(C_{max})는 본원에 제공된 화합물의 환각 유발 임계값

(hallucinogenic threshold)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 본원에 제공된 화합물의 환각 유발 임계값 미만으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 기재되며, 여기서 질환 또는 장애는 신경 질환 및 장애이다.

[0293] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 신경 질환을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 예를 들어 항중독 특성, 항우울 특성, 항불안 특성, 또는 이들의 조합을 갖는다.

[0294] 일부 실시양태에서, 신경 질환은 신경정신 질환이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환은 기분 또는 불안 장애이다. 일부 실시양태에서, 신경 질환은 편두통, 두통(예를 들어, 군발성 두통), 외상후 스트레스 장애(PTSD), 불안, 우울증, 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 생각, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 조현병, 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 및 중독(예를 들어, 물질 사용 장애)이다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 편두통 또는 군발성 두통이다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 신경퇴행성 장애, 알츠하이머병, 또는 파킨슨병이다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 생각, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 조현병, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 중독(예를 들어, 물질 사용 장애), 우울증 또는 불안이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 장애는 정신 장애, 치료 저항성 우울증, 자살 생각, 주요 우울 장애, 양극성 장애, 조현병, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 중독(예를 들어, 물질 사용 장애), 우울증 또는 불안이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 외상후 스트레스 장애(PTSD), 중독(예를 들어, 물질 사용 장애), 조현병, 우울증 또는 불안이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 중독(예를 들어, 물질 사용 장애)이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 우울증이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 불안이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 외상후 스트레스 장애(PTSD)이다. 일부 실시양태에서, 신경 질환은 뇌줄중 또는 외상성 뇌 손상이다. 일부 실시양태에서, 신경정신 질환 또는 신경 질환은 조현병이다.

[0295] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체는 5-하이드록시트립타민(5-HT) 수용체의 조절을 위해 유용하다. 일부 실시양태에서, 화합물 및 방법에 의해 조절되는 5-HT 수용체는 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A})이다.

[0296] 일부 실시양태에서 5-HT_{2A} 활성과 관련된 하나 이상의 질환 또는 장애를 치료하기 위해 유용한 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT_{2A})의 조절제가 제공된다.

[0297] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 5-HT_{2A} 활성의 억제 또는 감소가 유리할 것인 포유동물에서 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약물의 제조 방법에 사용된다.

[0298] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 신경세포 성장을 촉진시키고/시키거나 신경세포 구조를 개선하는 것이 유리할 것인 포유동물에서 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약물의 제조에 사용된다.

[0299] 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에 기재된 질환 또는 병태 중 어느 것을 치료하기 위한 방법은 상기 포유동물에의 치료적 유효량으로의 적어도 하나의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 활성 대사산물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하는 약학적 조성물의 투여를 포함한다.

[0300] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 응용분야에서, 조성물은 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 포유동물에 질환 또는 병태의 증상들 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 중지시키는 데 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 포유동물의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 의료 전문가의 판단에 좌우된다. 치료적 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0301] 예방적 적용에 있어서, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 특정 질병, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 또는 그렇지 않으면 이환 위험이 있는 포유동물에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적으로 유효한 양 또는 용량"인 것으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 포유동물의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 포유동물에 사용될 때, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 포유동물의 건강 상태, 및 약물에 대한 반응, 및 의료 전문가의 판단에 좌우될 것이다. 하나의 실시양태에서, 예방적 치료

는 질환 또는 병태의 증상의 재발을 방지하기 위해, 치료되는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 경험하고, 현재 완화된 포유동물에 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0302] 포유동물의 병태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의료 전문가의 재량에 따라, 화합물의 투여는 포유동물의 질환 또는 병태의 증상을 완화시키거나 또는 그렇지 않으면 조절하거나 제한하기 위해, 지속적으로, 즉, 포유동물 수명의 전체 기간을 포함하는 연장된 기간 동안 투여된다.

[0303] 포유동물의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 또는 특정 기간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "약물 휴지기"). 특정 실시양태에서, 약물 휴지기의 기간은, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 포함하는 2일 내지 1년이다. 약물 휴지기 동안의 용량 감소는, 단지 예로서, 10%-100%이며, 이는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함한다.

[0304] 환자의 병태의 개선이 일어날 때, 필요한 경우, 유지 용량이 투여된다. 이후, 특정 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 포유동물은 증상의 임의의 재발시 장기간에 걸쳐 간헐적인 치료를 필요로 한다.

[0305] 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그것의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 신원(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 요인에 따라 변화되지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정 환경에 따라 결정된다.

[0306] 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 대해 이용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 성인 인간 치료에 대해 이용되는 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 하나의 실시양태에서, 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들어, 1일당 2, 3, 4회 이상의 서브-용량으로 편리하게 제공된다.

[0307] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 적절한 일일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 제형에서 활성제의 일일 투여량 또는 양은 개별 치료 요법과 관련된 다수의 변수에 기반하여 본원에 나타낸 범위보다 더 적거나 더 많다. 다양한 실시양태에서, 일일 및 단위 투여량은 비제한적으로 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0308] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 비제한적으로 LD_{50} 및 ED_{50}의 결정을 포함하는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD_{50}과 ED_{50} 사이의 비로서 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에 사용하기 위한 치료적으로 유효한 일일 투여량 범위 및/또는 치료적으로 유효한 단위 투여량을 제제화하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 일일 투여량은 독성이 최소인 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 일일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 이용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변화된다.

[0309] 상술한 양태 중 어느 것에 있어서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량이 다음과 같이 투여되는 추가의 실시양태가 존재한다: (a) 포유동물에의 전신적 투여; 및/또는 (b) 포유동물에의 경구 투여; 및/또는 (c) 포유동물에의 정맥내 투여; 및/또는 (d) 포유동물에의 주사에 의한 투여; 및/또는 (e) 포유동물에의 국소적 투여; 및/또는 (f) 포유동물에의 비전신적 또는 국소적 투여.

[0310] 상술한 양태 중 어느 것에 있어서, (i) 화합물이 1일 1회 투여되거나; 또는 (ii) 화합물이 포유동물에 1일의 기간에 걸쳐 복수회 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다.

[0311] 상술한 양태 중 어느 것에 있어서, (i) 화합물이 단일 용량으로서 지속적으로 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 복수회 투여 사이의 시간은 6시간 마다이고; (iii) 화합물이 포유동물에 8시간 마다 투여되고; (iv) 화합물이 포유동물에 12시간 마다 투여되고; (v) 화합물이 포유동물에 24시간 마다 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 복수회 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 존재한다. 추가적인 또는 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 약물 휴지기를 포함하며, 여기서 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 또는 투여되

는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 약물 휴지기의 종료시 화합물의 투여가 재개된다. 하나의 실시양태에서, 약물 휴지기의 기간은 2일 내지 1년 사이에서 변화된다.

[0312] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효과는 아주반트의 투여에 의해 향상된다(즉, 아주반트 자체는 최소의 치료 이점을 갖지만, 다른 치료제와 조합되어 환자에 대한 전반적인 치료 이점이 향상된다). 또는, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 하나를 치료적 이점을 또한 갖는 다른 제제(치료 요법을 또한 포함함)와 함께 투여함으로써 환자가 경험하는 이점이 증가된다.

[0313] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물의 상이한 치료적으로 유효한 투여량은 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 추가적인 제제, 예컨대 추가적인 치료적 유효량 약물, 아주반트 등과 조합하여 투여될 때 약학적 조성물의 제제화 및/또는 치료 요법에서 이용될 것이다. 병용 치료 요법에 사용하기 위한 약물 및 다른 제제의 치료적으로 유효한 투여량은 활성 자체에 대해 상기에 제시된 것과 유사한 수단에 의해 임의로 결정된다. 또한, 본원에 기재된 예방/치료의 방법은 규칙적인 투여의 사용, 즉 독성 부작용을 최소화하기 위해 보다 빈번하고 낮은 투여량을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 병용 치료 요법은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 투여가 본원에 기재된 제2 제제로 치료하기 이전, 그 동안, 또는 그 이후에 시작하고, 제2 제제로의 치료 과정의 임의의 시점까지 또는 제2 제제로의 치료의 종료 이후까지 지속되는 치료 요법을 포괄한다. 이는 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 조합되어 사용되는 제2 제제가 동시에 또는 상이한 시점에 및/또는 치료 기간 동안 감소되거나 증가되는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 병용 치료는 환자의 임상 관리를 지원하기 위해 다양한 시점에 시작하고 중단하는 주기적인 치료를 추가로 포함한다.

[0314] 완화를 원하는 질병(들)을 치료하거나, 예방하거나 또는 개선하기 위한 투여 요법은 다양한 요인(예를 들어, 대상체가 앓는 질환 또는 장애; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이, 및 의학적 상태)에 따라 변형되는 것으로 이해된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 실제로 이용되는 투여 요법은 변화되고, 일부 실시양태에서, 본원에 제시된 투여 요법으로부터 벗어난다.

[0315] **실시예**

[0316] 하기 실시예는 단지 예시 목적을 위해 제공되며, 본원에 제공되는 청구항의 범위를 제한하지 않는다.

[0317] *일반*

[0318] 모든 시약을 상업적으로 구하여, 달리 언급하지 않는 한, 정제하지 않고 사용하였다. 12 psi N_2 하에서 활성화된 알루미나 컬럼을 통과시켜 DMSO를 정제하였다. 감압(~1 Torr)하에서 화염 건조된 유리 용기를 사용하여 반응을 수행하였다. 크로마토그래피에 의해 정제되는 화합물을 장입하기 전에 실리카 겔에 흡착시켰다. 박층 크로마토그래피를 Millipore 실리카 겔 60 F_{254} 실리카 겔 플레이트 상에서 수행하였다. 형광 켄칭(fluorescence quenching)에 의해 또는 닌히드린 또는 수성 세릭 암모늄 몰리브데이트(ceric ammonium molybdate, CAM)를 사용한 염색에 의해 전개된 크로마토그램의 시각화를 달성하였다.

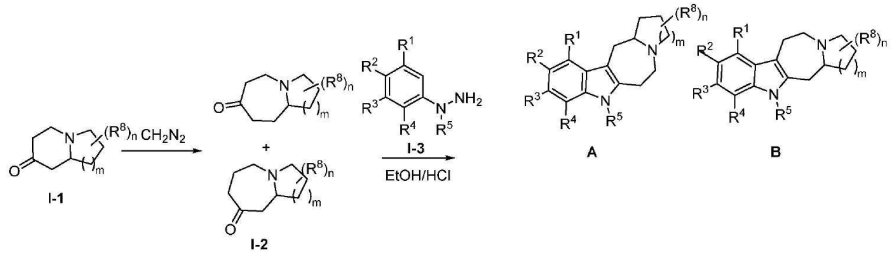
[0319] 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼을 각각 ^{1}H 및 ^{13}C에 대해, 400 및 100 MHz에서 작동하는 Bruker 400, 400 및 100 MHz에서 작동하는 Varian 400, 또는 500 및 125 MHz에서 작동하는 Varian 500에서 얻었고, 잔류 용매 신호에 따라 내부적으로 참조된다. ^{1}H NMR에 대한 데이터는 다음과 같이 기록되었다: 화학적 이동(δ, ppm), 다중도(s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선), 결합 상수(Hz), 및 적분. ^{13}C NMR에 대한 데이터는 화학적 이동(δ, ppm)과 관련하여 기록되었다. 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS)을 Ion Trap 또는 ELSD 검출기를 가진 Agilient LC-MS, 또는 UPLC 검출기를 가진 Waters LC-MS를 사용하여 수행하였다.

[0320] *화학물질*

[0321] **일반 합성 반응식:**

[0322] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하기 반응식 1에 개략된 바와 같이 제조된다.

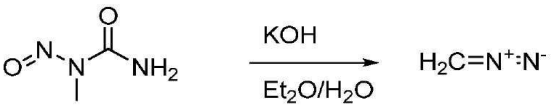
[0323] **반응식 1**



[0324]

[0325] 반응식 1에서, R^1-R^5, R^8, m 및 n은 본원에 기재된 바와 같다.

[0326] **디아조메탄의 제조:**



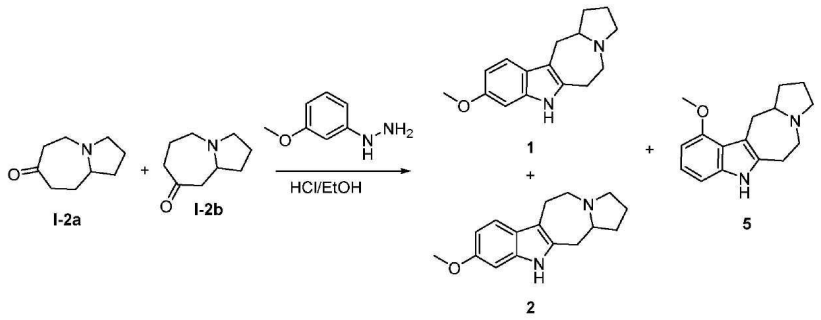
[0327]

[0328] 물(16.1 mL, 1 vol) 중의 Et_2O(80.3 mL) 및 KOH(16.1 g, 287 mmol, 5.28 eq)의 2상 혼합물에 7 내지 8회분으로 0℃에서 상업적으로 이용 가능한 N-니트로소-N-메틸우레아(5.6 g, 54.3 mmol, 1.0 eq)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가 20분 동안 0℃에서 교반하였다. 황색 에테르층을 디켄팅시키고, 정제 또는 농축 없이 다음 반응으로 직접적으로 이송시켰다. 0℃로 냉각된 추가적인 15 mL의 에테르를 수성층에 첨가하고, 온건하게 회전시켰다. 에테르층을 디켄팅시키고, 다음 반응으로 이송시켰다. 담황색의 디아조메탄이 사라질 때까지, 0℃에서 농축된 아세트산을 조심스럽게 적하하여 수성층에서의 잔류 디아조메탄을 조심스럽게 중화시켰다.

[0329] **중간체 I-2의 제조:** 일부 실시양태에서, EtOH(10 vol) 중의 상업적으로 이용 가능한 중간체 **I-1**(1.0 eq)의 용액에 0℃에서 10분의 기간에 걸쳐 디에틸 에테르(2.2 eq) 중의 디아조메탄의 용액을 적하하였고, 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 추가 4시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 0℃에서 아세트산으로 켄칭시키고, 진공 중에서 농축시켜 위치이성질체 혼합물로서 중간체 **I-2**를 얻고 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0330] **화합물 A 및 B의 제조:** 일부 실시양태에서, EtOH(0.1M) 중의 중간체 **I-2**(1.0 eq)의 교반된 용액에 상업적으로 이용 가능한 중간체 **I-3**(1.0 eq) 그 다음 HCl(6.0 eq, 37% 수용액)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하에서 교반하였다. 조 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 조 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, NaOH(1.0M 수용액)으로 염기성화시키고, CH_2Cl_2 중의 10% MeOH로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켜 조 반응 생성물을 제공하였다. 이러한 조 반응 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 위치이성질체 혼합물을 얻었고 이를 역상 HPLC로 추가로 분리하여 화합물 **A** 및 **B**를 얻었다. 각 유사체의 화학 구조는 2D-NMR 분광 기술을 사용하여 지정되었다.

[0331] **9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(1), 9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(2), 및 11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(5)의 합성:**



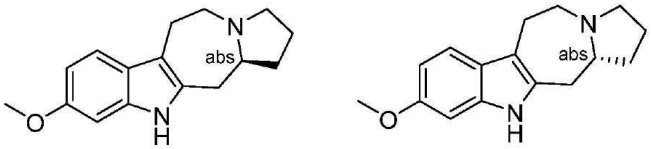
[0332]

[0333] EtOH(43.1 mL) 중의 중간체 **I-2a** 및 **I-2b**(600 mg, 4.31 mmol, 1.0 eq)의 혼합물의 교반된 용액에 (3-메톡시페닐)히드라진 하이드로클로라이드(751 mg, 4.31 mmol, 1.0 eq) 그 다음 HCl의 용액(930 mg 25.86 mmol, 6.0 eq, 물 중 36% w/w)을 첨가하였고, 생성된 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하에 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 조 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석시키고, NaOH의 용액(물 중 1M NaOH)을 첨가하였다. 조 반응 혼합물을 CH_2Cl_2(25 mL, CH_2Cl_2 중 10% MeOH)로 추출하였고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 조합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켜 조 생성물을 제공하였고 이를 실리카-겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 10% MeOH)에 의해 정제하여 레지오머(regiomer)의 혼합물(480 mg)을 얻었다. LC-MS 크로마토그램은 44%, 22% & 21%의 비를 나타내었다. 개별 위치이성질체는 역상 분취 HPLC에 의해 분리하여 화합물 1, 화합물 2 및 화합물 5를 제공하였다.

[0334] 아세톤(1.0 ml) 중의 화합물 2(33 mg, 0.13 mmol, 1.0 당량)의 용액에 50℃에서 아세톤(2.0 ml) 중의 푸마르산(12 mg, 0.10 mmol 0.8 당량)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 고체 잔류물을 디에틸에테르로 세척하여 화합물 2의 푸마레이트염을 수득하였다.

[0335] 화합물 1 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0336] **(S)-9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(17), (R)-9-메톡시-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(18)의 키랄 분할(chiral resolution):**



17 **18**

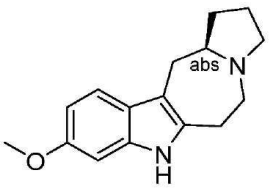
[0337]

[0338] 키랄 HPLC(Chiralcel OJ-H 250 mm (L) x 30 mm (ID) 5 μ, 헥산/EtOH(50%/50%, 40.0 mL/min) 중의 0.1% DEA의 구배)를 사용하여 라세미 화합물 2(80 mg)을 그것의 거울상이성질체로 분리하였다. 첫 번째 용출 거울상이성질체는 7.60분의 체류 시간을 가졌고, 두 번째 용출 거울상이성질체는 9.41분의 체류 시간을 가졌다.

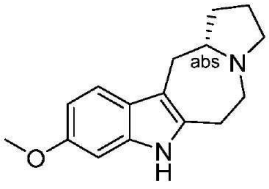
[0339] 화합물 17 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0340] 화합물 18 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0341] **(R)-9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(24), (S)-9-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(25)의 키랄 분할:**



24



25

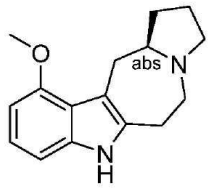
[0342]

[0343] 키랄 HPLC(Chiralcel OJ-H 250 mm (L) x 30 mm (ID) 5 μ, 헥산/EtOH(50%/50%, 40.0 mL/min) 중의 0.1% DEA의 구배)를 사용하여 라세미 화합물 1(140 mg)을 그것의 거울상이성질체로 분리하였다. 첫 번째 용출 거울상이성질체는 7.560분의 체류 시간을 가졌고, 두 번째 용출 거울상이성질체는 9.54분의 체류 시간을 가졌다.

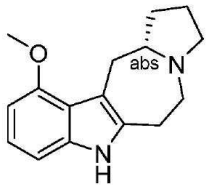
[0344] 화합물 24 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0345] 화합물 25 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0346] **(R)-11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(26) & (S)-11-메톡시-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(27)의 키랄 분할:**



26

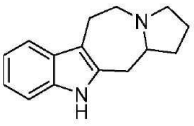


27

[0347]

[0348] 키랄 HPLC(Chiral pak-IG (250*30)5um, 헥산/IPA(90%/10%, 35.0 mL/min) 중의 0.1% DEA의 구배)를 사용하여 라세미 화합물 5(20 mg)을 그것의 거울상이성질체로 분리하였다. 첫 번째 용출 거울상이성질체는 7.92분의 체류 시간을 가졌고, 두 번째 용출 거울상이성질체는 12.35분의 체류 시간을 가졌다.

[0349] **1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(4), 및 1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(7)의 제조:**



4



7

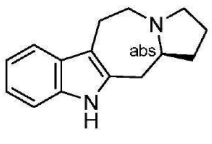
[0350]

[0351] 출발 물질로서 페닐히드라진을 사용하는 것을 제외하고, 표제 화합물을 화합물 1 & 화합물 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

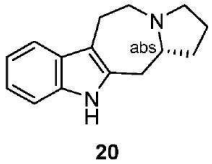
[0352] 화합물 4 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0353] 화합물 7 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0354] **(S)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌 (19), (R)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(20)의 키랄 분할:**



19



20

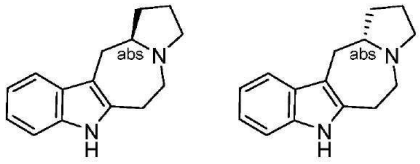
[0355]

[0356] 키랄 HPLC(Chiral pak-IG (250*20)5um, 헥산/IPA(80%/20%, 32.0 mL/min) 중의 0.1% DEA의 구배)를 사용하여 화합물 4(270 mg)을 그것의 거울상이성질체로 분리하였다. 첫 번째 용출 거울상이성질체는 5.45분의 체류 시간을 가졌고, 두 번째 용출 거울상이성질체는 6.57분의 체류 시간을 가졌다.

[0357] 화합물 19 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0358] 화합물 20 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0359] **(R)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(22) & (S)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(23)의 키랄 분할:**

[0360] 

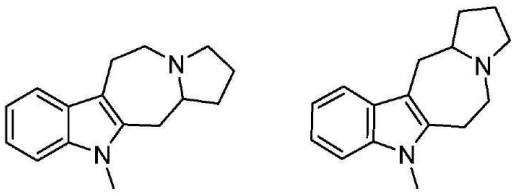
22 23

[0361] 키랄 HPLC(Chiral pak-IG (250*30)5um, 헥산/IPA(90%/10%, 33.0 mL/min) 중의 0.1% DEA의 구배)를 사용하여 화합물 7(360 mg)을 그것의 거울상이성질체로 분리하였다. 첫 번째 용출 거울상이성질체는 5.53분의 체류 시간을 가졌고, 두 번째 용출 거울상이성질체는 7.41분의 체류 시간을 가졌다.

[0362] 화합물 22 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0363] 화합물 23 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0364] **11-메틸-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(3), 및 7-메틸-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(6)의 제조:**

[0365] 

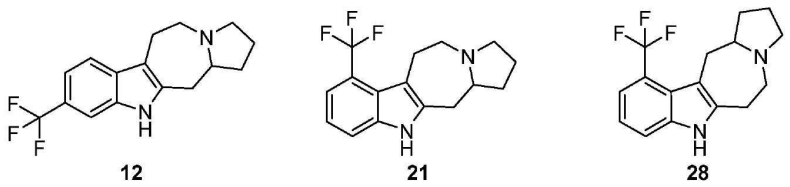
3 6

[0366] 출발 물질로서 1-메틸-페닐히드라진을 사용한 것을 제외하고, 표제 화합물을 화합물 1 & 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0367] 화합물 3 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0368] 화합물 6 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0369] **9-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(12), 7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(21), 및 11-(트리플루오로메틸)-1,2,3,5,6,7,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,7]아제피노[4,5-b]인돌(28)의 제조:**

[0370] 

12 21 28

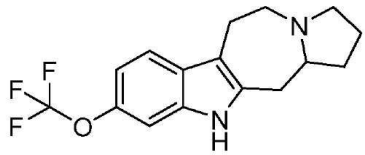
[0371] 출발 물질로서 3-(트리플루오로메틸)페닐)히드라진을 사용하는 것을 제외하고, 표제 화합물을 화합물 1 & 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0372] 화합물 12 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0373] 화합물 21 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0374] 화합물 28 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

[0375] **9-(트리플루오로메톡시)-1,2,3,5,6,11,12,12a-옥타하이드로피롤로[1',2':1,2]아제피노[4,5-b]인돌(13)의 제조:**



13

[0376]

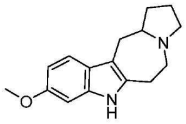
[0377] 출발 물질로서 3-(트리플루오로메톡시)페닐)히드라진.HCl을 사용하는 것을 제외하고, 표제 화합물을 화합물 1 & 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0378] 화합물 13 푸마레이트염: 화합물 2에 대해 기재된 바와 같이 제조됨.

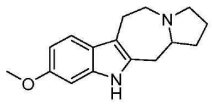
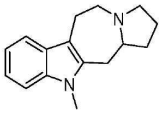
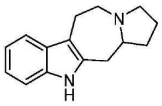
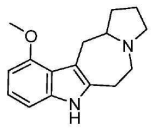
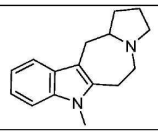
[0379] 화학식 I-2 및 I-3의 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여 **표 2**에서의 화합물을 화합물 A 및 B에 기재된 바와 같이 제조하였다.

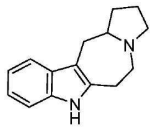
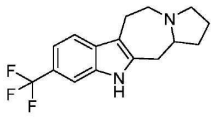
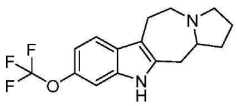
표 2

[0380]

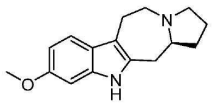
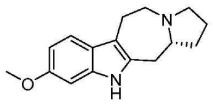
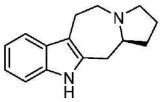
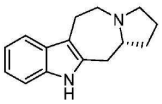
화합물	구조	NMR 및 질량 스펙트럼 데이터
1		MS: *m/z* = 257.2 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.59 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27 - 3.06 (m, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.57 (ddd, J = 15.4, 10.5, 1.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.28 - 12.27 (m, 2H), 10.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.58 (s, 4H), 3.76 - 3.69 (m, 3H), 3.21 - 3.11 (m, 3H), 3.08 - 2.93 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 3H)

[0381]

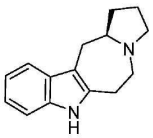
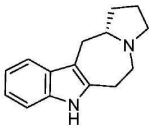
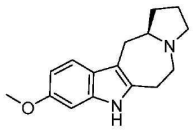
2		MS: *m/z* =257.1 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.56 (br s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.01 - 2.79 (m, 4H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 2H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.55 - 10.48 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 3H), 3.73 (s, 4H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 2.67 (m, 5H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 3H)
3		MS: m/z=241.1 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.66 (br s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.61 (br s, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.58 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 2H), 3.18 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 3H)
4		MS: m/z=227.1 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10.74 - 10.69 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 3.29 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10.75 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 3H)
5		MS: *m/z* = 257.1 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.68 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.33 (br s, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 4H), 1.73 - 1.43 (m, 4H)
6		MS: m/z=241.2 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.18 (s, 3H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 1H),

		2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 6H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 3H)
7		MS: m/z=227.1 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.74 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 3H), 3.18 - 3.15 (m, 4H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.41 - 12.49 (m, 1H), 10.80 - 10.72 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.88 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 3H)
12		MS: m/z: 295.2 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 7.52 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.19 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.58 - 2.31 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.93 - 1.65 (m, 4H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.37 - 12.76 (m, 1H), 11.33 - 11.26 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.23 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.59 (m, 4H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.85 - 2.57 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.58 (m, 3H), 1.33 - 1.08 (m, 1H)
13		MS: m/z: 311.2 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.08 - 10.92 (m, 1H), 7.45 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.90 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.17 (br s, 2H), 3.07 (br s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.14 - 10.87 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.80 - 1.50 (m, 3H)

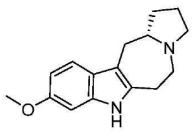
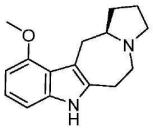
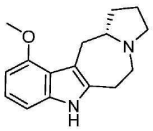
[0382]

17		MS: *m/z* = 257.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.47 (br s, 1H), 7.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.58 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.96 (br s, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.10 (br s, 3H), 1.60 (br d, *J* = 14.9 Hz, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.91 - 12.22 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 6.58 - 6.57 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.04 (br d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.78 - 1.59 (m, 3H)
18		MS: *m/z* = 257.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.47 (br s, 1H), 7.22 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 6.57 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 - 3.03 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.02 (m, 3H), 1.75 - 1.50 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.14 - 12.37 (m, 1H), 10.69 - 10.35 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 1H), 6.57 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 3H)
19		MS: m/z: 226.8 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 - 10.49 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.86 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.07 (br s, 3H), 1.74 - 1.51 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.97 - 11.82 (m, 1H), 10.80 - 10.67 (m, 1H), 7.38 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.94 (br s, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.53 (m, 4H)
20		MS: m/z: 226.8 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.03 - 10.49 (m, 1H), 7.39 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (br dd, *J* =13.7, 6.8 Hz, 2H), 3.19 - 2.83 (m, 4H), 2.83 - 2.58 (m, 2H), 2.36 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.49 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.89 - 10.73 (m, 1H), 7.40 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 6.90 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (br s, 2H), 3.01 (br s, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.80 (br d, *J* = 4.4 Hz, 2H)

[0383]

21		MS: m/z: 295.2 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ = 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.40 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.34 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.29 (br d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.49 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.94 - 1.67 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.71 (s, 4H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.31 - 1.29 (m, 2H)
22		MS: m/z: 226.9 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.69 (br s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 3.17 (br d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.43 (br dd, *J* = 14.9, 10.3 Hz, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 1.60 (br s, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (br s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.12 (br d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.61 (br d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 3H)
23		MS: m/z: 227.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.69 (br s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.34 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 3H), 1.77 - 1.53 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (br s, 1H), 7.39 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.87 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (br s, 3H)
24		MS: m/z: 257.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 (br s, 1H), 7.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 - 6.50 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.86 (br d, *J* = 14.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.32 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.25 - 2.01 (m, 3H), 1.78 - 1.45 (m, 3H)

[0384]

		*^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.93 - 12.38 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (br s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 3H)
25		MS: m/z: 257.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 (br s, 1H), 7.23 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.58 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.84 (br s, 2H), 2.74 - 2.56 (m, 2H), 2.32 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 3H), 1.76 - 1.44 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.28 - 12.34 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.22 (br s, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.79 - 1.57 (m, 3H)
26		MS: m/z: 257.4 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.71 (br s, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 3H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.30 - 1.21 (m, 1H
27		MS: m/z: 257.4 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.32 - 3.13 (m, 3H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.52 - 2.26 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 1H)
28		MS: m/z:295.2 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (td, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.49 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.37 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 3H) *^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.16 - 2.84 (m, 4H), 2.39 (s, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 3H)

* 푸마레이트염에 대한 스펙트럼 데이터

[0385]

[0386] **약학적 조성물**

[0387] **실시예 A-1: 비경구용 약학적 조성물**

[0388] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여를 위해 적합한 비경구용 약학적 조성물을 제조하기 위해, 1-1000 mg의 본원에 기재된 화합물의 수용성 염, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 멸균수에 용해시키고, 이후 10 mL의 0.9% 멸균 식염수와 혼합하였다. 적합한 완충제뿐만 아니라 임의의 산 또는 염기를 임의로 첨가하여 pH를 조정하였다. 혼합물을 주사에 의한 투여를 위해 적합한 단위 제형에 혼입시켰다.

[0389] **실시예 A-2: 경구용 용액**

[0390] 경구 전달용 약학적 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 (임의의 안정화제(들), 임의의 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여 20 mg/mL 용액을 제공하였다.

[0391] **실시예 A-3: 경구용 정제**

[0392] 20-50 중량%의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 20-50 중량%의 미세결정질 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적합한 부형제를 혼합하여 정제를 제조하였다. 직접 압축에 의해 정제를 제조하였다. 압축된 정제의 총 중량을 100 -500 mg으로 유지시켰다.

[0393] **실시예 A-4: 경구용 캡슐**

[0394] 경구 전달용 약학적 조성물을 제조하기 위해, 1-1000 mg의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합하였다. 혼합물을 경구 투여 단위 예컨대 경구 투여를 위해 적합한 경질 젤라틴 캡슐에 혼입시켰다.

[0395] 다른 실시양태에서, 1-1000 mg의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 사이즈 4(Size 4) 캡슐 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로오스 또는 경질 젤라틴)에 배치하였고, 캡슐을 밀폐시켰다.

[0396] **생물학적 실시예**

[0397] **환각 유발 잠재력.** 환각성 화합물 5-MeO-DMT는 마우스에서 강한 용량-의존적 머리 흔들기 반응(HTR)을 일으킨다. 그러나, 등입체성 화합물(isosteric 화합물) 6-MeO-DMT는 효능이 훨씬 적다. 약물-식별 데이터에 기반하여 예상한 바와 같이, 6-MeO-DMT는 HTR을 일으키지 않는다. 마지막으로, 강력한 가소성-촉진 화합물은 HTR을 일으키지 않으며, 이는 환각 유발 잠재력과 사이코플라스토겐 특성(psychoplastogenicity)이 분리될 수 있음을 나타낸다.

[0398] 환각제(예를 들어, LSD 및 5-MeO-DMT)는 작용제 모드에서 $5HT_{2A}$ 센서 검정을 활성화시킬 수 있지만, 그것의 비환각성 동족체(리수리드(LIS) 및 6-MeO-DMT)는 그러지 않을 수 있다. 또한, 동물(예를 들어, 인간)에서 환각성인 예를 들어, 5-MeO-DMT, LSD, DMT, DOI와 같은 화합물은 작용제 모드에서 $5HT_{2A}$ 센서 검정을 활성화시키고, 반면, 동물(예를 들어, 인간)에서 비환각성인 예를 들어, 6-MeO-DMT, LIS, 6-F-DET, L-MDMA, R-MDMA, 케탄세린, BOL148과 같은 화합물은 작용제 모드에서 $5HT_{2A}$ 센서 검정을 활성화시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 환각 유발 잠재력은 시험관 내에서 결정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 환각 유발 잠재력은 $5HT_{2A}$ 센서 검정을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, $5HT_{2A}$ 센서 검정은 작용제 모드 또는 길항제 모드로 이루어진다. 일부 실시양태에서, $5HT_{2A}$ 센서 검정은 작용제 모드로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 작용제 모드에서 센서를 활성화시키지 않고, 환각 유발 잠재력을 가지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 작용제 모드에서 센서를 활성화시키지 않으며, 비환각성 화합물이다.

[0399] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 환각 유발 잠재력은 작용제 모드에서 $5HT_{2A}$ 센서 검정으로 평가된다.

[0400] 또한, 일부 실시양태에서, 비환각성 화합물(예를 들어, 리수리드 및 6-MeO-DMT)는 $5HT_{2A}$ 센서 검정이 길항제 모드로 실행될 때 5-HT와 경쟁한다. 추가적으로, 동물(예를 들어, 인간)에서 비환각성인 예를 들어, 6-F-DET, 케탄세린, BOL148과 같은 화합물은 길항제 모드 센서 검정에서 $5HT_{2A}$에 결합하는 5HT와 경쟁할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에의 5-HT의 결합을 방지한다. 일부 실시양태에서, $5HT_{2A}$ 센서 검정은 길항제 모드로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에의 5-HT의 결합을 방지하고, 환각 유발 잠재력을 가지지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 $5HT_{2A}$에의 5-HT의 결합을 방지하고, 비환각성이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 길항제 모드에서 $5HT_{2A}$에의 5-HT의 결합을 방지하고, 환각 유발 잠재력을 가지지 않는다. 일부 실시양태에서, 길항제 모드에서 5-HT의 결합을 방지하는 본원에 제공된 화합물은 비환각성 화합물이다. 일부 실시양태에서, 길항제 모드에서 센서 검정의 반응을 억제하는 본원에 제공된 화합물은 환각 유발 잠재력을 가지지 않는다. 일부 실시양태에서, 길항제 모드에서 센서 검정의 반응을 억제하는 본원에 제공된 화합물은 비환각성 화합물이다.

[0401] 일부 실시양태에서, 작용제 모드 센서 검정에 대한 결과는 본원에 제공된 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다. 일부 실시양태에서, 길항제 모드 센서 검정에 대한 결과는 본원에 제공된 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다. 일부 실시양태에서, 작용제 모드와 길항제 모드 센서 검정에 대한 결과는 함께 본원에 제공된 화합물이 $5\text{-}HT_{2A}$ 수용체의 비환각성 리간드임을 시사한다.

[0402] 일부 실시양태에서, 화합물의 환각 유발 잠재력은 길항제 모드로 $5HT_{2A}$ 센서 검정에서 평가된다.

[0403] **강제 수영 시험.** 뇌의 전방부에서의 증가된 피질 구조 가소성은 케타민의 지속적인 (>24시간) 항우울제-유사 효

과를 중재하고, 5-HT2A 작용제의 치료 효과에 있어서 역할을 하기 때문에, 강제 수영 시험(FST) 거동에 대한 화합물을 영향을 사용하여 본원에 제공된 화합물의 치료 가능성을 평가한다. 우선, 우울증 표현형을 유도하기 위해 사전 시험이 사용된다. 화합물은 사전 시험 후 24시간 시점에 투여되고, 약물 투여 후 24시간 및 7일 시점에 FST를 수행한다.

[0404] **신경돌기 성장 검정.** 신경돌기 성장의 패턴 변화는 신경퇴행성 장애뿐만 아니라 외상성 손상과 관련되어 있다. 신경돌기 생성에 긍정적인 영향을 미칠 수 있는 화합물의 발견은 신경 질환에 대한 새로운 치료법을 개발하는 데 중요하다. 일부 실시양태에서, 자동화된 이미지-기반 검정을 사용하는 래트 피질 뉴런의 신경돌기 성장의 측정을 사용하여 본원에 제공된 화합물의 신경 가소성 효과를 결정한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 신경돌기 성장의 패턴을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 대조군에 비해 신경돌기 평균 길이를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 대조군과 비교하여 신경돌기 가지점(neurite branch point)을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 대조군과 비교하여 신경돌기 평균 길이 및 신경돌기 가지점을 증가시킨다.

[0405] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 가소성 잠재력(plastogenic potential)은 신경돌기 발달의 변화를 측정하여 평가된다.

[0406] **수상돌기 생성 검정(Dendritogenesis Assay).** 표현형 스크리닝(phenotypic screening)은 새로운 작용 메커니즘을 가진 약물을 식별하기 위한 표적-기반 접근법보다 역사적으로 더 성공적인 것으로 입증되었다. 표현형 검정을 사용하여, 피질 뉴런의 배양물에서 수상돌기 가지 복잡성을 증가시키는 능력에 대해 본원에 제공된 화합물을 시험하였다. 처리 후, 뉴런의 세포체 수상돌기 구획에 국한된 세포골격 단백질 - MAP2에 대한 항체를 사용하여 뉴런을 고정하고 시각화하였다. 이후 Sholl 분석을 수행하고, 최대 교차 수(N_{max})를 수상돌기 가지 복잡성의 정량적 측정 기준으로서 사용하였다. 특정 화합물 간의 통계적 비교를 위해, 미가공 N_{max} 값을 비교하였다. 효능 백분율은 비히클(DMSO) 및 양성(케타민) 대조군에 대한 N_{max} 값을 각각 0% 및 100%로 설정하여 결정된다.

[0407] **동물.** 수상돌기 생성 실험을 위해, Charles River Laboratories(매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 적시에 임신한 스프라그-다우리 래트(Sprague Dawley rat)를 구하였다. 일부 실시양태에서, 수컷 및 암컷 C57BL/6J 마우스를 Jackson Laboratory(캘리포니아주 새크라멘토 소재)로부터 얻었다. 일부 경우에, 마우스를 4-5마리의 그룹(동일 성별)으로 12-시간 명/암 주기가 유지되는 온도 및 습도 제어실에 수용하였다.

[0408] **수상돌기 생성 - Sholl 분석.** 뉴런은 1% 페니실린-스트렙토마이신, 10% 열-불활성화 소 태아 혈청, 및 0.5 mM 글루타민을 포함하는 Neurobasal(Life Technologies)에 약 15,000개 세포/웰의 밀도로 뉴런을 96-웰 포맷(웰당 200 μL의 배지)에 플레이팅시켰다. 24시간 후, 1x B27 보충제(Life Technologies), 1% 페니실린-스트렙토마이신, 0.5 mM 글루타민 및 12.5 μM 글루타메이트를 포함하는 Neurobasal로 배지를 교체하였다. 시험관 내에서 3일(DIV3) 후, 세포를 화합물로 처리한다. 수상돌기 생성 검정에서 시험된 화합물을 달리 언급하지 않는 한 10 μM로 처리하였다. DMSO 중의 화합물의 저장 용액을 우선 Neurobasal에서 100배 희석시키고 이후 각 웰에서 추가로 10배 희석시켰다(총 희석 = 1:1000, 0.1% DMSO 농도). 무작위적으로 처리하였다. 1시간 후, 배지를 제거하고 1x B27 보충제, 1% 페니실린-스트렙토마이신, 0.5 mM 글루타민 및 12.5 μM 글루타메이트를 포함하는 새로운 Neurobasal 배지로 교체하였다. 세포를 추가 71시간 동안 성장시켰다. 이 시점에 배지의 80%를 제거하고 이를 웰의 작업 부피의 50%에 해당하는 4% 수성 파라포름알데히드(Alfa Aesar)의 부피로 교체함으로써 뉴런을 고정시켰다. 이후, 세포를 20분 동안 실온에서 인큐베이션시키고 이후 고정액을 흡인하고, 각 웰을 DPBS로 2회 세척하였다. 진탕시키지 않고 실온에서 20분 동안 DPBS 중 0.2% Triton X-100(ThermoFisher)을 사용함으로써 세포를 투과화시켰다. 실온에서 1시간 동안 DPBS 중의 2% 소 혈청 알부민(BSA)을 포함하는 항체 희석 완충액(ADB)을 사용하여 플레이트를 차단시켰다. 이후, 닭 항-MAP2 항체(1:10,000; EnCor, CPCA-MAP2)를 포함하는 ADB에서 온건하게 진탕하면서 플레이트를 4℃에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, 플레이트를 DPBS로 3회 세척하고, DPBS 중의 2% ADB로 1회 세척하였다. Alexa Fluor 488(Life Technologies, 1:500)에 접합된 항-닭 IgG 2차 항체를 포함하는 ADB에서 실온에서 1시간 동안 플레이트를 인큐베이션시키고, DPBS로 5회 세척하였다. 최종 세척 후, 100 μL의 DPBS를 웰당 첨가하고, 20x 대물렌즈를 가진 ImageXpress Micro XL High-Content Screening System(Molecular Devices, 캘리포니아주 서니베일 소재)에서 영상화하였다.

[0409] 이미지는 ImageJ Fiji(버전 1.51W)를 사용하여 분석되었다. 우선, 각 처리에 해당하는 이미지는 개별 폴더로 분류되고 그 다음 데이터 분석을 위해 맹검화하였다. 플레이트 대조군(둘다 양성 및 음성)을 사용하여 검정이 적절하게 실시되는지 여부을 보장할 뿐만 아니라 명도/대비에 대한 적합한 수치 값 및 무작위화된 이미지의 나머

지에 보편적으로 적용되는 임계값을 시작적으로 결정하였다. 그 다음, 명도/대비 설정을 적용하고, 이미지당 대략 1-2개의 개별 피라미드-유사 뉴런(즉, 양극성 뉴런이 아님)을 직사각형 선택 도구를 사용하여 선택하고, 별도의 파일로서 저장하였다. 다른 세포와 광범위하게 중첩되거나 또는 시야를 훨씬 넘어 확장되지 않는 뉴런을 선택하였다. 임계값 설정은 이후 개별 이미지에 적용된다. 페인트브러시 도구는 인접한 뉴런에서 발생하는 아티팩트(artifact) 및 수상 돌기(dendritic process)를 제거하는 데 사용된다(클린업 페이스넥스트(cleanup phaseNext), 포인트 도구를 사용하여 뉴런의 중심을 선택하고, 이미지는 저장되고 다음의 Sholl 분석 배치 매크로(batch macro)를 사용하여 처리된다:

[0410] 실행("Sholl Analysis...", "starting=0 ending=NaN radius_step=2 #_samples=1 integration=Mean enclosing=1 #_primary=4 infer fit linear polynomial=[Best fitting degree] most semi-log normalizer=Area create background=228 save do");

[0411] Sholl 분석 원 반경 = 2 픽셀 증분 = 0.67 μm. 모든 이미지를 취하여, 처리 조건에 대해 맹검화된 실험자에 의해 분석하였다. 각각의 개별 반경에서 각 뉴런에 대한 교차의 수를 평균화하여 각 처리에 대한 평균 Sholl 플롯을 생성하였다. N_{max} 값은 각각의 플롯의 최대값을 확인함으로써 간단하게 결정된다. 각각의 처리에 대해, 뉴런은 2개의 플레이트(9개 부위/웰 x 3개의 웰/플레이트 x 2개의 플레이트)에 걸쳐 분산된 적어도 6개의 웰로부터 선택되었다. 독립적인 임신한 모체로부터 얻은 뉴런을 사용하여 각각의 플레이트를 준비하였다.

[0412] **수상돌기 가시 생성 실험.** 세포를 DIV19로 처리되고, DIV20으로의 처리 후 24시간 시점에 고정시킨 것을 제외하고 앞서 기재된 바와 같이 수상돌기 가시 생성 실험을 수행하였다(Ly, C. et al., 2018). 100x/NA 1.45 오일 대물렌즈가 구비된 Nikon HCA 공초점 현미경으로 이미지를 촬영하였다. DMSO 및 케타민(10 μM)을 각각 비히클 및 양성 대조군로서 사용하였다.

[0413] **세로토닌 5-HT2A 시험관내 방사성 리간드 결합 경쟁 검정.** 5-HT2A 방사성 리간드 결합 경쟁 검정을 종래의 방법을 사용하여 Epics Therapeutics S.A.(벨기에, FAST-0505B)에서 수행하였다. 간략하게는, 결합 완충제(각 수용체에 대해 최적화됨), 막 추출물(각 수용체에 대해 최적화된 단백질/웰의 양), 방사성 추적자 [^{3}H]-DOI(각 수용체에 대해 최적화된 최종 농도) 및 시험 화합물을 포함하는 96 웰 플레이트(Master Block, Greiner, 786201)의 웰에서 경쟁 결합을 2회 수행한다. 비특이적 결합은 200배 과량의 콜드 컴페티터(cold competitor)와의 공동 인큐베이션에 의해 결정되었다. 각 수용체에 대해 최적화된 온도에서 그리고 기간 동안 0.1 ml의 최종 부피로 샘플을 인큐베이션시키고, 이후 필터 플레이트 상에서 여과시켰다. 필터를 0.5 ml의 빙냉된 세척 완충액(각 수용체에 대해 최적화됨)으로 6회 세척하였고, 50 μl의 Microscint 20(Packard)를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 오비탈 진탕기에서 15분 동안 인큐베이션시키고, 이후 1 분/웰 동안 TopCountTM으로 계수하였다.

[0414] **세로토닌 5-HT2A 시험관내 세포 IPOne 효능작용 검정.** 5-HT2A IPOne HTRF 검정을 종래의 방법을 사용하여 Epics Therapeutics S.A.(벨기에, FAST-0505I)에서 수행하였다. 간략하게는, 항생제가 없는 배양 배지에서 중간-로그 기(mid-log phase)까지 성장된 인간 재조합 5-HT2A 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포를 PBS-EDTA로 분리하고, 원심분리하고, 항생체 완충액이 없는 배지에서 재현탁시켰다. 20,000개의 세포를 96 웰 플레이트에 분산시키고, 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0415] 작용제 시험의 경우, 배지를 제거하였고, 20μl의 시험 화합물 또는 참조 작용제가 더해진 20μl의 검정 완충액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다.

[0416] IP1-d2 및 항-IP1 크립테이트 검출 시약을 포함하는 용해 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, HTRF 키트를 사용하여 제조사 사양에 따라 형광 비율을 측정하였다.

[0417] **세로토닌 5-HT2C 시험관내 방사성 리간드 결합 경쟁 검정.** 5-HT2C편집형(5-HT2Cedited)(등록 번호 AAF35842.1) 방사성 리간드 결합 경쟁 검정을 종래의 방법을 사용하여 Epics Therapeutics S.A.(벨기에, FAST-0507B)에서 수행하였다. 간략하게는, 결합 완충제(각 수용체에 대해 최적화됨), 막 추출물(각 수용체에 대해 최적화된 단백질/웰의 양), 방사성 추적자 [^{3}H]-DOI(각 수용체에 대해 최적화된 최종 농도) 및 시험 화합물을 포함하는 96 웰 플레이트(Master Block, Greiner, 786201)의 웰에서 경쟁 결합을 2회 수행하였다. 비특이적 결합은 200배 과량의 콜드 컴페티터와의 공동 인큐베이션에 의해 결정되었다. 각 수용체에 대해 최적화된 온도에서 그리고 기간 동안 0.1 ml의 최종 부피로 샘플을 인큐베이션시키고, 이후 필터 플레이트 상에서 여과시켰다. 필터를 0.5 ml의 빙냉된 세척 완충액(각 수용체에 대해 최적화됨)으로 6회 세척하였고, 50 μl의 Microscint 20(Packard)를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 오비탈 진탕기에서 15분 동안 인큐베이션시키고, 이후 1 분/웰 동안 TopCountTM으

로 계수하였다.

[0418] **세로토닌 5-HT2C 시험관내 세포 IPOne 효능작용 검정.** 5-HT2C IPOne HTRF 검정을 종래의 방법을 사용하여 Epics Therapeutics S.A.(벨기에, FAST-0507I)에서 수행하였다. 간략하게는, 항생제가 없는 배양 배지에서 중간-로그 기까지 성장된 인간 재조합 5-HT2C편집형 수용체(등록 번호 AAF35842.1)를 발현하는 CHO-K1 세포를 PBS-EDTA로 분리하고, 원심분리하고, 항생제 완충액이 없는 배지에서 재현탁시켰다. 20,000개의 세포를 96 웰 플레이트에 분산시키고, 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0419] 작용제 시험의 경우, 배지를 제거하였고, 20μl의 시험 화합물 또는 참조 작용제가 더해진 20μl의 검정 완충액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다.

[0420] IP1-d2 및 항-IP1 크립테이트 검출 시약을 포함하는 용해 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, HTRF 키트를 사용하여 제조사 사양에 따라 형광 비율을 측정하였다.

[0421] 본원에 제공된 화합물을 세로토닌 5-HT2A 및 5-HT2C 시험관내 방사성 리간드 결합 및 세포 IPOne 효능작용 검정에서 시험하였다. (그것의 IC_{50}s 또는 EC_{50}s에 의해 표시된 바와 같은) 화합물의 결합 및 효능작용 기능 잠재력은 표 3에 나타나 있다.

표 3

화합물	5HT2A 방사성 리간드 결합 활성	5HT2A IPONE 효능작용 활성	5HT2C 방사성 리간드 결합 활성	5HT2C IPONE 효능작용 활성
1	D	E	D	E
2	E	E	D	D
3	C	D	C	C
4	C	C	C	C
5	D	D	C	D
6	C	E	C	C
7	C	D	C	C
12	D	E	D	E
13	D	E	D	E
17	E	E	D	E
18	E	E	D	E
19	C	C	C	C
20	C	C	C	B
21	D	E	C	C
22	D	C	C	C
23	C	E	C	C
24	D	E	D	D
25	E	E	D	D
26	C	B	B	B
27	B	B	C	C
28	C	D	B	C

A: IC50 또는 EC50 은 <0.010 μM 이고; **B:** IC50 또는 EC50 은 0.010 μM - 0.100 μM 이고; **C:** IC50 또는 EC50 은 0.101 μM - 1 μM 이고; **D:** IC50 또는 EC50 은 1.001 μM - 10 μM 이고; **E:** IC50 또는 EC50 은 >10 μM 임

[0422]

[0423] **세로토닌 5-HT2A 시험관내 세포 IPOne 길항작용 검정.** 5-HT2A IPOne HTRF 검정을 종래의 방법을 사용하여 길항작용 모드로 Epics Therapeutics S.A.(벨기에, FAST-0505I)에서 수행하였다. 간략하게는, 항생제가 없는 배양 배지에서 중간-로그 기까지 성장된 인간 재조합 5-HT2A 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포를 PBS-EDTA로 분리하고, 원심분리하고, 항생제 완충액이 없는 배지에서 재현탁시켰다. 20,000개의 세포를 96 웰 플레이트에 분산시키고, 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0424] 길항제 시험의 경우, 참조 작용제 a-Me-5HT를 첨가하고, 형광 신호를 수분 동안 모니터링하였고, 이후 20μl의 시험 화합물 또는 참조 길항제 케탄세린이 더해진 20μl의 검정 완충액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2를 사용하여 37℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다.

[0425] IP1-d2 및 항-IP1 크립테이트 검출 시약을 포함하는 용해 완충액을 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, HTRF 키트를 사용하여 제조사 사양에 따라 형광 비율을 측정하였다.

[0426] 본원에 제공된 화합물을 세로토닌 5-HT2A 길항작용 검정에서 시험하였다. 결과는 **표 4**에 나타나 있다.

표 4

화합물	5HT2A IPOne 길항작용 활성
3	C
4	C
6	C
7	C
13	C
17	E
18	C
19	C
20	D
21	C
22	C
23	B
24	C
25	C
26	A
27	B
28	B

A: IC50 또는 EC50 은 <0.010 μM 이고; **B:** IC50 또는 EC50 은 0.010 μM - 0.100 μM 이고; **C:** IC50 또는 EC50 은 0.101 μM - 1 μM 이고; **D:** IC50 또는 EC50 은 1.001 μM - 10 μM 이고; **E:** IC50 또는 EC50 은 >10 μM 임

[0427]

[0428] **신경돌기 성장 검정. 1차 신경세포 배양 검정에서의 신경돌기 성장**. 신경돌기 성장의 패턴 변화는 정신 및 신경퇴행성 장애뿐만 아니라 외상성 손상과도 관련되어 있다. 신경돌기 생성에 긍정적인 영향을 미칠 수 있는 신규 화합물의 발견은 신경 질환에 대한 새로운 치료법을 개발하는 데 중요하다. 자동화된 이미지 기반 검정을 사용한 래트 피질 뉴런의 신경돌기 성장의 측정을 사용하여 본 개시내용의 화합물의 신경가소성 효과를 결정하였다. 신경돌기 성장 검정은 아래에 기재된 바와 같이 Neurofit SAS(프랑스 소재)에서 수행되었다.

[0429] 임신한 Wistar 래트(Janvier, 프랑스 소재)를 연구에 대해 사용하였다. 이를 사용하기 6일 전에 이것을 전달받았다. Neurofit 동물 시설에 도착시, 이것은 케이지당 하나씩 수용되었고, 온도가 조절되고(21-22℃), 역 명-암 주기(12시간/12시간, 조명 켜기: 17:30 - 05:30; 조명 끄기: 05:30 - 17:30)가 사용되고 음식과 물을 자유롭게 이용할 수 있는 공간에 보관되었다.

[0430] 임신 17일차 암컷 Wistar 래트는 경추 탈구로 사멸되었고, 새끼를 자궁에서 빼내었다. 이것의 뇌를 Leibovitz(L15, Gibco, Fisher bioblock, 프랑스 소재)의 빙냉된 배지에 배치시켰다. 피질을 절개하고, 수막을 조심스럽게 제거하였다. 0.1 mg/ml DNAse I(Roche, 프랑스 소재)의 존재하에서 37℃(트립신-EDTA, Gibco)에서 30분 동안 트립신화에 의해 피질 뉴런을 분리하였다. 10%의 태아 소 혈청(FBS; Gibco)과 함께 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(DMEM; Gibco)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 현탁액을 10 ml 피펫과 바늘 주사기 21G를 사용하여 분쇄하고, 실온에서 10분 동안 350 x g으로 원심분리하였다. 해리된 세포의 펠릿을 2% B27 보충제(Gibco), 0.5 mM L-글루타민(Gibco), 항생제-항균제 혼합물이 보충된 Neurobasal(Gibco)로 구성된 배지에 재현탁시켰다. 트리판 블루 배제 시험(Sigma)를 사용하여 Neubauer 세포 계측기에서 생존 가능한 세포를 계수하였다. 폴리-L-라이신으로 사전 코팅된 96-웰 플레이트(Costar)에 웰당 10000개 세포의 밀도로 세포를 시딩하였다. 상이한 농도의 시험 화합물을 배양물에 첨가하였다. 도네피질(donepezil)(양성 대조군)을 250 nM에서 시험하였다.

[0431] 72시간(3일)의 플레이팅 후, 배양물을 PBS(4%, Sigma) 중 파라포름알데하이드로 30분 동안 4℃에서 고정시켰다. 이후, 세포를 30분 동안 0.1% Triton X100으로 연속적으로 투과화시키고, 3%의 BSA를 포함하는 PBS로 포화시켰고, 0.5%의 BSA를 포함하는 PBS에서 1/10 000로 항-베타 III 튜불린 항체(Sigma)와 함께 1시간 인큐베이션시켰다. 세포를 0.5%의 BSA를 포함하는 PBS로 3회 세척하고, 이를 0.5%의 BSA를 포함하는 PBS에서 1/1000로 희석된 AF488(Invitrogen A11001)과 결합된 염소 항-마우스 항체와 함께 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 마지막으로, 0.5%의 BSA를 함유하는 PBS에서 1/1000으로의 DAPI 1 mg/ml를 사용하여 핵을 염색시켰다. PBS로 린스한 후, 플레이트를 촬영하고, 신경돌기 네트워크를 검사하고, High-Content Screening(CellInsight, Thermo Scientific)을 사용하여 분석하였다. 뉴런당 신경돌기의 평균 수와 뉴런당 신경돌기의 평균 총 길이가 분석되는 주요 파라미터이었다. 데이터 분석은 분산 분석(ANOVA)을 사용하여 수행되었다. Fisher의 Protected Least Significant Difference 시험을 다중 비교를 위해 사용하였다. ≤0.05의 p 값은 유의미한 것으로 간주되었다. 사용되는 소프트웨어는 SAS Institut로부터의 StatView 5.0이다.

[0432] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 신경돌기 성장의 패턴을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 대조군에 비해 신경돌기 평균 길이를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 대조군에 비해 신경돌기 가지점을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 대조군에 비해 새로운 신경돌기의 수 및/또는 평균 신경돌기 길이를 상당하게 증가시킨다.

[0433] (신경돌기 성장 절차 B에 의해 측정되는 바와 같은) 화합물의 가소성 잠재력은 표 5에 나타나 있다.

표 5

화합물	신경돌기 수의 증가	신경돌기 길이의 증가	신경돌기 가지의 증가
1	B	B	B
2	B	A	A
3	B	A	B
4	A	A	A
5	B	A	B
6	B	A	B
7	A	A	A
12	B	A	A
13	B	A	B
17	A	A	A
18	A	A	A
19	A	A	A
20	A	A	A
21	B	A	A
22	A	A	A
23	A	A	A
24	A	A	A
25	A	A	A
26	A	A	A
27	A	A	A
28	A	A	A

[0434]

[0435] **A:** 10 μM 또는 미만에서 DMSO 대조군의 백분율로서의 통계적으로 유의미한 평균 증가.

[0436] **B:** 10 μM 또는 미만에서 DMSO 대조군의 백분율로서의 통계적으로 유의미하지 않은 평균 증가.

[0437] **$5HT_{2A}$ 센서 검정.** HEK293T (ATCC) 5HT2A 센서 안정 라인(sLight1.3s)은 HIV-EF1α-sLight1.3의 렌티바이러스 형질도입을 통해 생성되고, 단일 콜로니로부터 전파된다. 렌티바이러스는 2세대 렌티바이러스 플라스미드 pHIV-EF1α-sLight1.3, pHCMV-G 및 pCMV-deltaR8.2를 사용하여 생성된다.

[0438] 스크리닝을 위해, 영상화하기 24시간 전에 40000개의 밀도로 96-웰 플레이트에 sLight1.3s 세포를 플레이팅시켰다. 영상화 당일에, DMSO에 용해된 화합물을 1%의 DMSO 농도를 사용하여 100 mM 저장 용액에서 1 mM, 100 μM 및 1 μM의 작업 농도까지 희석시켰다. 영상화 직전에, DMEM(Gibco)에서 성장하는 세포를 HBSS(Gibco)로 2회 세척하고, 작용제 모드에서는 180 μL의 HBSS 또는 길항제 모드에서는 160 μL의 HBSS를 최종 세척 후 각 웰에 첨

가하였다. 작용제 모드의 경우, 180 μL HBSS가 포함된 웰에 20 μL 화합물 작업 용액을 첨가하기 전과 후에 이미지를 촬영하였다. 이는 0.1%의 DMSO 농도를 사용하여 100 μM, 10 μM 및 100 nM의 최종 화합물 농도를 생성한다. 길항제 모드의 경우, 20 μL의 900 nM 5-HT를 첨가하기 전과 후에 이미지를 촬영하고, 그리고 다시 1%의 DMSO 농도를 사용하여 5HT의 경우 100nM의 최종 농도 그리고 화합물의 경우 100 μM, 10 μM 및 100 nM의 최종 농도를 생성하기 위해 20 μL의 화합물 작업 용액 이후에 이미지를 촬영하였다. 화합물을 각 농도(100 μM, 10 μM 및 100 nM)에 대해 3회(3개의 웰) 시험하였다. 추가적으로, 각 플레이트 내에서, 100 nM 5HT 및 0.1% DMSO 대조군을 또한 영상화하였다.

[0439] 460 nm의 여기 및 512-542 nm의 방출로 사전 설정된 FITC를 사용하는 40x 대물렌즈를 갖춘 Leica DMi8 도립 현미경을 사용하여 영상화를 수행하였다. 각 웰에 대해, 5HT2A 센서가 표적화한 세포막은 적응형 초점 제어를 사용하여 자동 초점이 맞추어지며, 웰 내의 상이한 영역들로부터의 5개의 이미지를 2x2 비닝(binning)으로 처리된 각 이미지로 촬영하였다.

[0440] 데이터 처리를 위해, 각 이미지로부터의 막을 분할하고, 단일 미가공 형광 강도 값을 생성하는 MATLAB에 기록된 맞춤형 알고리즘을 사용하여 분석하였다. 각 웰에 대해 5개 이미지로부터 생성된 5개의 미가공 형광 강도 값을 평균화하고, 형광 강도의 변화(dFF)를 다음과 같이 계산한다:

[0441] $dFF = (F_{sat} - F_{apo})/ F_{apo}$

[0442] 작용제 및 길항제 모드 둘다에 대해, HBSS에서 화합물을 첨가하기 이전의 형광 강도 값만을 F_{apo} 값으로 사용하고, 한편 화합물을 첨가한 이후의 형광 강도 값을 F_{sat} 값으로 사용한다.

[0443] 작용제 모드의 경우, 데이터는 5HT에 대한 활성화 백분율이며, 여기서 0은 DMSO 웰의 평균이고, 100은 100 μM 5HT 웰의 평균이다. 길항제 모드의 경우, 비활성화 점수는 다음과 같이 계산된다:

[0444] 비활성화 점수 = (dFFF(화합물+5HT) - dFF(5HT))/dFF(5HT)

[0445] **마우스 머리 흔들기 반응(HTR) 실험.** C57BL/6J 마우스(9-10 주령)는 IACUC 승인 프로토콜에 따라 수용되었다. 마우스를 시험 케이지에서 적어도 30분 동안 길들이고, 화합물(주사 부피 5 ml/kg)을 복강 내로 주사하고, 빈 시험 케이지로 복귀시키고, 20분 동안 촬영하였다. 각 비디오는 처리 조건에 대해 맹검화된 훈련된 관찰자에 의해 머리 흔들기 횟수에 대해 점수가 매겨졌다.

[0446] **강제 수영 시험(FST).** Envigo(Indianapolis, IN)로부터 수컷 스프라그-다우리 래트를 얻었고, IACUC 승인 프로토콜에 따라 케이지당 3마리의 래트를 수용하였다. 모든 실험은 투명 아크릴로 구성된 강제 수영 챔버(높이 = 40 cm, 직경 = 20.3cm)에서 명/암 주기 중의 명 주기 일부 동안 인공 조명하에 주위 온도(20 및 23℃)에서 모든 실험을 실시하였다. 각각의 수영 시험에 대해 한번에 단지 한 마리의 래트를 수영 챔버에 배치하였다. 물을 교체고, 챔버를 각 동물 사이에 청소하였다. 모든 래트를 2번의 수영 세션에 노출시켰다. 수심은 제1 수영 세션에서 16 cm이고, 제2 수영 세션에서 30 cm이며, 모든 수영 세션에서 수온은 23±1 ℃로 유지시켰다. FST 동안, 동물은 15분의 수영 세션(수영 전)을 거쳤고, 15분을 지속시키고, 종이 타월로 건조시키고, 홈 케이지로 복귀시켰다. 습관화(habituation) 세션 후 래트에 식염수, 케타민(양성 대조군) 또는 시험 화합물을 주사하였고, 홈 케이지로 복귀시켰고, 이후 나중에 5분 ~ 24시간 동안 지속되는 제2 FST(제2 수영 시험)에서 시험하였다. 제2 수영 시험은 채점을 위해 비디오 녹화되었다. 체중을 이틀에 걸쳐 측정하였다. 제2 수영 시험의 채점은 훈련된 기술자가 비디오 녹화 시험에서의 동물을 5초마다 보고 관찰되는 행동을 기록하는 시간 샘플링 기술을 사용하여 수행되었다. 기록된 측정값은 부동(immobility), 기어오르기 및 수영 행동이다.

[0447] **통계 분석.** 처리는 무작위로 이루어지며, 처리 조건에 대해 맹검화된 실험자가 데이터를 분석하였다. GraphPad Prism(버전 8.1.2)를 사용하여 통계 분석을 수행하였다. 각 실험을 수행하기 전에 비교를 계획하였다.

[0448] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시를 위한 것이며, 본 기술분야의 당업자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 한다.