(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0056925
(43) 공개일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/572 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 209/16* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *C07F 9/6558* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/5728 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007288
(22) 출원일자(국제) 2023년08월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2023/051048
(87) 국제공개번호 WO 2024/026573
국제공개일자 2024년02월08일
(30) 우선권주장
63/395,499 2022년08월05일 미국(US)

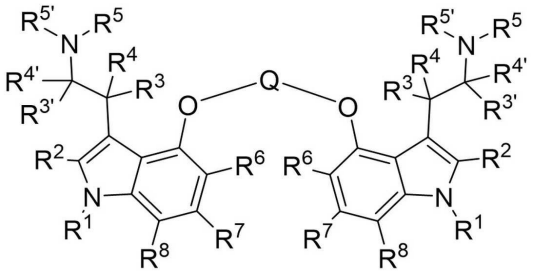
(71) 출원인
마인드셋 파마 인크.
캐나다, 온타리오 엠5브이 0알2, 토론토, 스위트 401, 퀸 스트리트 웨스트 217
(72) 발명자
슬라시, 압델말리크
캐나다 엘5엠 7제이7 온타리오 미시소가 풀웰 로드 4780
아라우호, 조셉 에이.
캐나다 엘3엠 5엘6 온타리오 그림스비 소피 코트 20
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **세로토닌 관련 장애의 치료에 유용한 세로토닌 작용제로서의 3-에틸아미노-인돌 이량체**

(57) 요 약

본 출원은 하기 일반 화학식 I의 3-에틸아민-인돌 이량체, 이를 제조하기 위한 방법, 이를 포함하는 조성물, 및 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화함에 있어서 이들의 용도뿐만 아니라, 세포 내에서 또는 세포 상에서 세로토닌 수용체를 활성화함으로써 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 것에 관한 것이다. 상기 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들어, 정신병, 정신 질환, 및 CNS 장애를 포함한다.



I

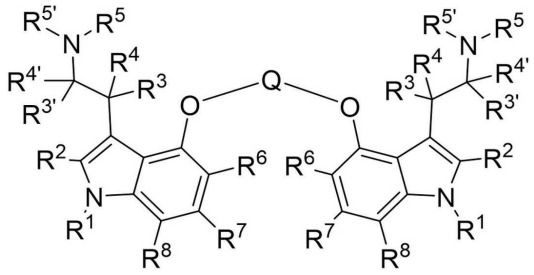
(52) CPC특허분류
A61K 31/675 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 209/16 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07F 9/65583 (2013.01)
C07B 2200/05 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물:



I

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물로서,

식 중:

Q는 $P(O)OR^9$, C_1-C_4알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_6알킬렌, C(O), SO_2; C(O)Q'C(O), C(O)OQ'OC(O), 및 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$로부터 선택되고;

R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $S(O)R^{10}$, 및 SO_2R^{10}으로부터 선택되고;

R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-6}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고;

R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{14}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_3-C_7시클로알킬 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 각각 추가로 할로, CO_2R^{17}, $C(O)N(R^{17})(R^{18})$, SO_2R^{17}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_6시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{19}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_6헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

Q'은 직접 결합, C_1-C_{20}알킬렌, C_1-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_{20}알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_2-C_{20}알키닐렌, C_2-C_{20}할로알키닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{20}으로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{20}알킬렌, C_2-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_6알케닐렌,

C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7헤테로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬렌 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 각각 추가로 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 단, Q가 C(O)OQ'OC(O) 또는 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$인 경우, Q'은 직접 결합이 아니고;

각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

$R^{9'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 선택되고;

모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, 및 $C(O)N(R^{10})(R^{11})$로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1은 H, CH_3, 및 CH_2CH_3으로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1은 H, D, CH_3, 및 CD_3으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 독립적으로 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R^2는 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^2는 H 및 D로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, F, CH_3, 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, CD_2CD_3, $CD(CD_3)_2$, 및 $CH(CH_3)_2$으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^5 및 $R^{5'}$는 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 디아지나닐을 형성하고, 모든 이용 가능한 수소는 중수소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, F, Cl, Br, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 C_2-C_6할로알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 C_2-C_6할로알키닐기는 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, D, F, Cl, Br, 및 CN으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 $P(O)OR^9$ 및 C_1-C_2알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_2알킬렌으로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, Q는 CH_2-$P(O)OR^9$-CH_2이고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 C(O), C(O)Q'C(O), C(O)OQ'OC(O), 및 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용

가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, Q'은 C_1-C_{10}알킬렌, C_2-C_{10}알케닐렌, 및 C_2-C_{10}알키닐렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{10}알킬렌, C_2-C_{10}알케닐렌, 및 C_2-C_{10}알키닐렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬은 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 치환기로 추가로 임의로 치환되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, Q'은 C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, 및 OR^{21} 및 $N(R^{21})(R^{22})$로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_2-C_6알키닐로부터 선택되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬 고리는 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 치환기로 추가로 임의로 치환되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, Q'은 C_1-C_4알킬렌 및 C_2-C_4알케닐렌으로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 21

제17항에 있어서, Q'은 직접 결합인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 24

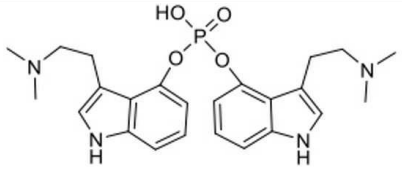
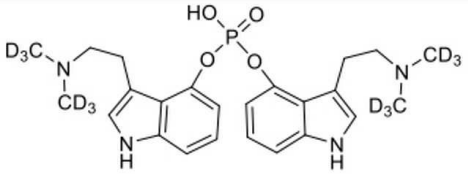
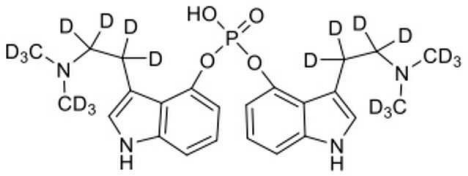
제23항에 있어서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, D, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, CH_2CH_3, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

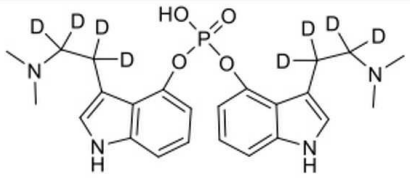
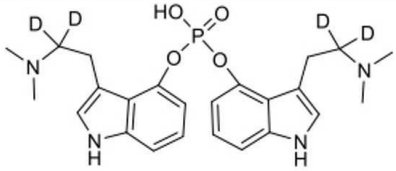
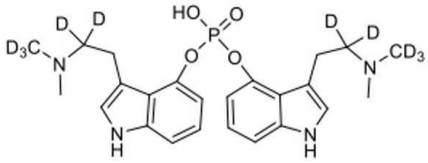
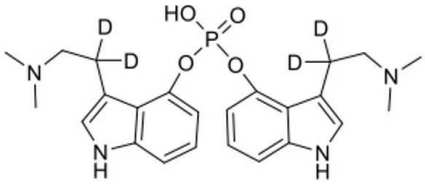
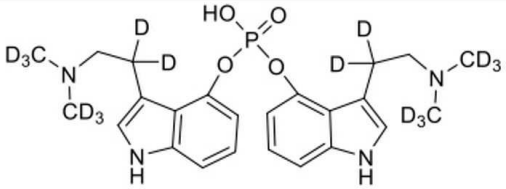
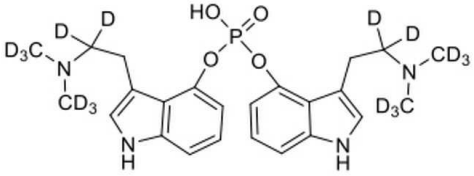
청구항 25

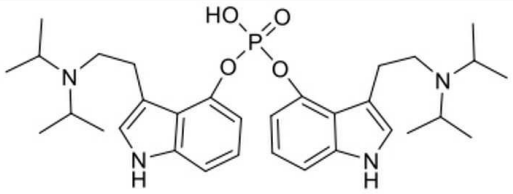
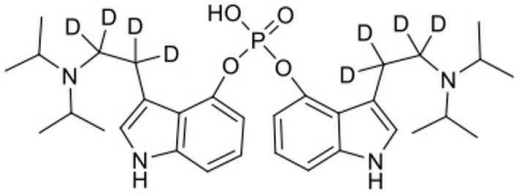
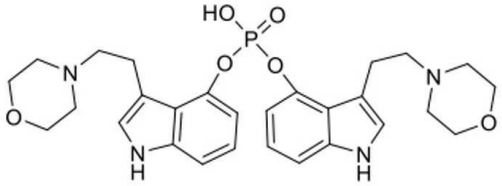
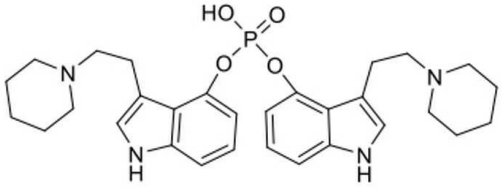
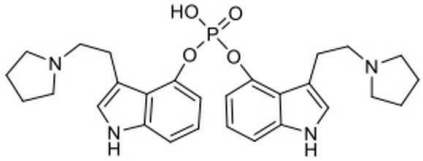
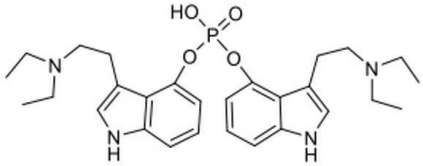
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, $R^{9'}$은 H 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환되는, 화합물.

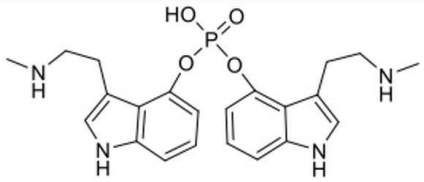
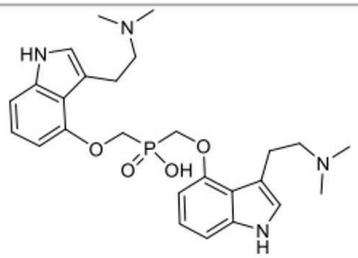
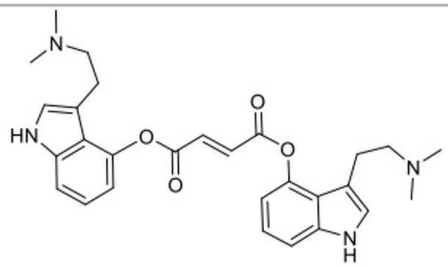
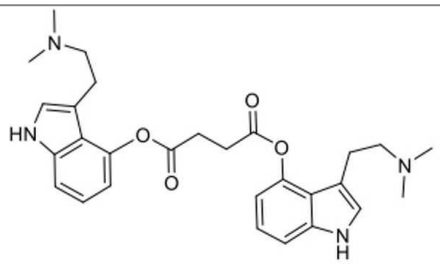
청구항 26

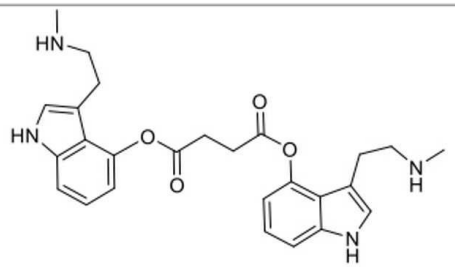
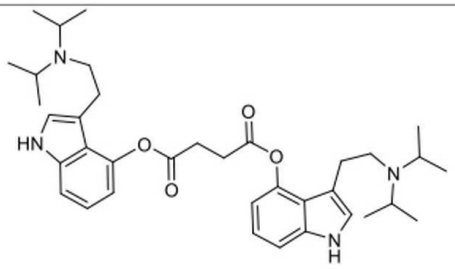
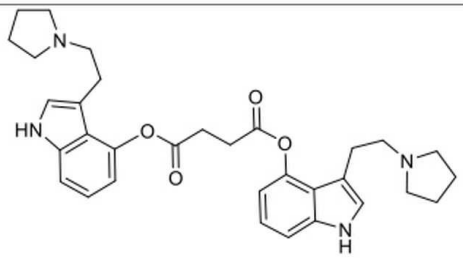
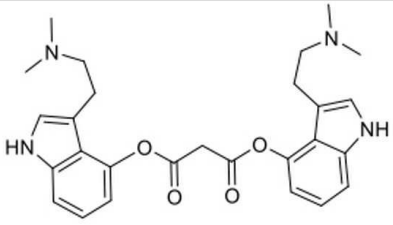
제1항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화합물:

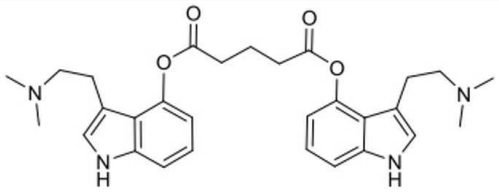
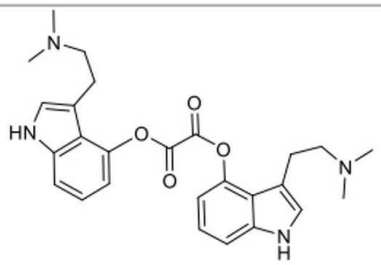
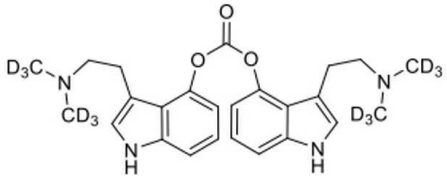
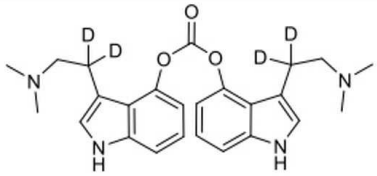
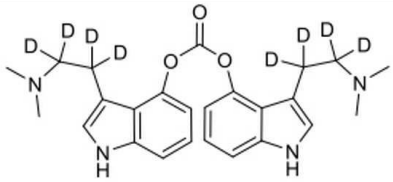
화합물 ID	화학 구조
I-1	
I-2	
I-3	

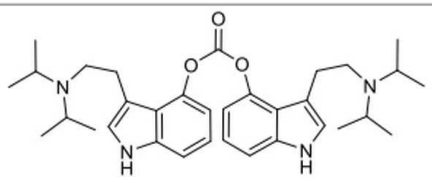
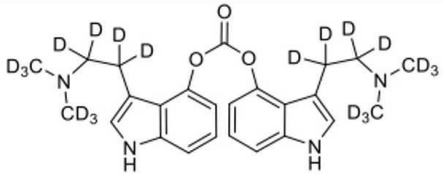
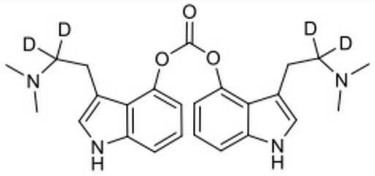
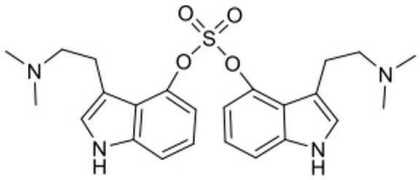
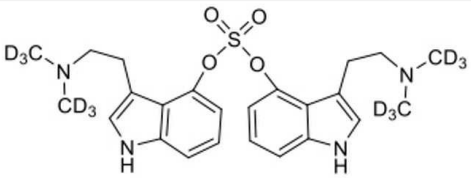
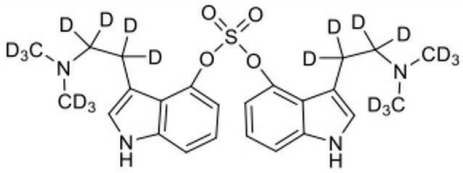
I-4	
I-5	
I-6a	
I-7	
I-8	
I-9	

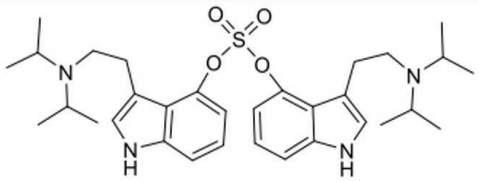
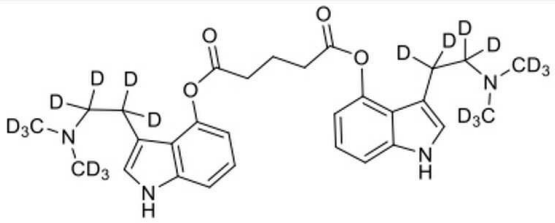
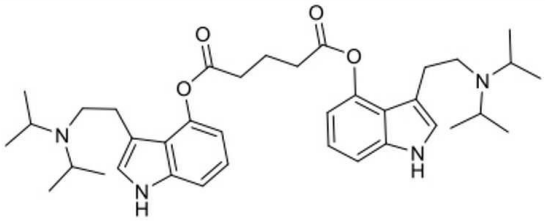
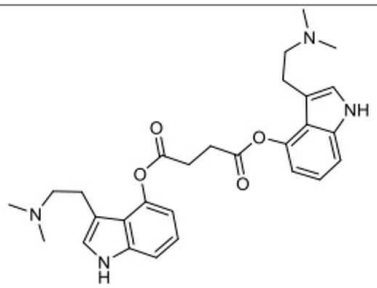
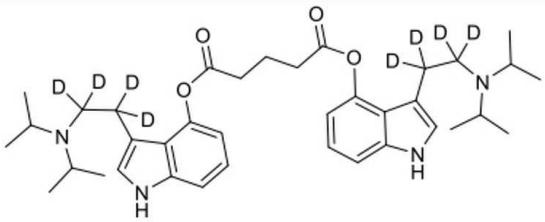
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

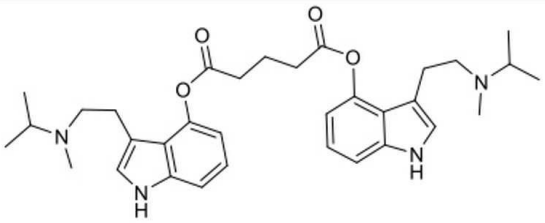
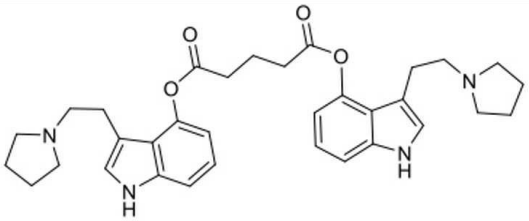
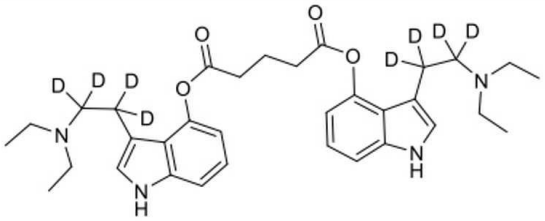
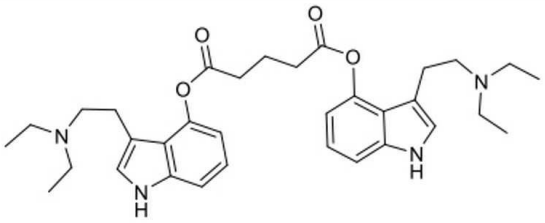
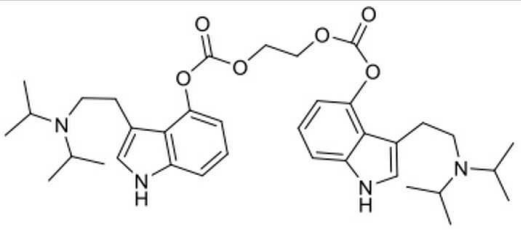
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

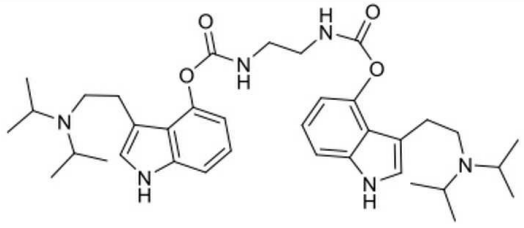
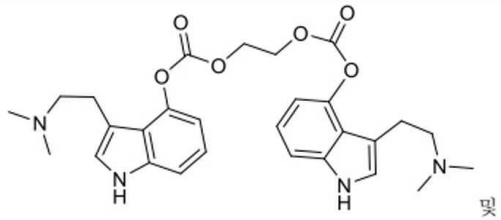
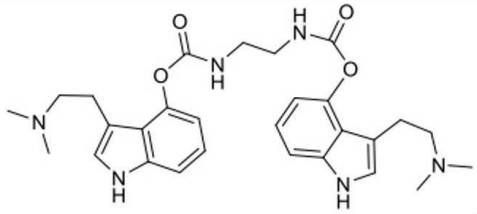
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	

I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

I-45	
I-46	
I-47	

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물의 치료적 유효량을 상기 질환, 장애, 또는 병태를 가진 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 8월 5일에 출원되어 공동 계류 중인 미국 특허 가출원 제63/395,499호의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 정신과, 신경생물학, 및 약물요법 분야에 있어서의 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 상이한 병태, 예를 들어 정신 질환 및 신경 질환의 치료를 위한 일반 화학식 I의 3-에틸아민-인돌 이량체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 정신 건강 장애, 또는 정신 질환은 우울증 장애, 불안 및 공황 장애, 정신분열증, 섭식 장애, 물질 오용 장애, 외상 후 스트레스 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 및 강박 장애를 포함하지만 이에 한정되지 않는 광범위한 장애를 지칭한다. 신경 장애뿐만 아니라 다수의 정신 건강 장애는, 신경정신과 및 신경 질환 간의 공통 내적 표

현형 및 동반이환을 부분적으로 설명할 수 있는, 뇌의 세로토닌성 시스템에 대한 변경, 기능 장애, 퇴행, 및/또는 손상에 의해 영향을 받는다.

[0006] 정신자극제(psychedelic) 신경과학 분야는 이의 법적 지위로 인해 수십 년간의 제한된 연구 끝에 최근 르네상스를 맞이하고 있다. 정신자극제(세로토닌성 환각제)는 지각과 기분을 변화시키고 수많은 인지 과정에 영향을 미치는 강력한 향정신성 물질이다. 오늘날, 정신자극제는 세로토닌 5-하이드록시트립타민 2A(5-HT2A) 수용체의 작용제 또는 부분 작용제라는 데 의견이 일치하고 있다.

[0007] 정신자극제는 기분 및 뇌 기능의 변화를 포함하는, 신속히 개시되는 효과 및 급성 효과 이후의 지속성 효과 둘 모두를 갖는다. 장기간 지속되는 효과는 이의 고유한 수용체 친화도로부터 기인할 수 있으며, 이는 뇌 활동을 조절하는 역할을 하는 신경조절 시스템(신경가소성)을 통해 신경전달에 영향을 미치고, 세포 생존을 촉진하고, 신경보호성이며, 뇌 신경면역계를 조절한다. 이러한 장기적인 신경조절 변화를 초래하는 메커니즘은 후성유전학적 변형, 유전자 발현 변화, 및 시냅스 전 및 후 수용체 밀도의 조절과 연관될 수 있다. 이전에 연구가 부족했던, 이러한 정신자극제 약물은 잠재적으로 차세대 신경치료제를 제공할 수 있으며, 이는 치료 저항성 정신과 및 신경 질환, 예를 들어 우울증, 외상 후 스트레스 장애, 치매, 및 중독에 대해 약리학적 위험 프로파일을 약화시키면서 치료될 수 있게 한다.

[0008] 정신자극제 약물이 생리학적 안전성 관점에서 위험하다는 일반적인 인식이 있지만, 이들은 가장 안전한 알려진 부류의 CNS 약물 중 하나이다. 예비 데이터에 따르면 인간에게 정신자극제를 투여하면 고유한 효과 프로파일과 잠재적 부작용이 나타나며, 안전성을 최대화하기 위해서는 이를 적절히 처리할 필요가 있다. 일차적인 안전성 문제는 생리적 문제라기 보다는 주로 심리적 문제이다. 강력한 심리적 효과를 유도하는 투여량에서도, 신체에 미치는 효과는 다양하지만 비교적 미미하다. 통제된 조건 하에서 투여될 경우, 실로시빈은 일시적 지연성 두통을 유발하고 이의 발생률, 지속 시간, 및 중증도는 투여량 관련 방식으로 증가한다는 것이 빈번하게 보고되어 왔다(Johnson 등의 문헌[Drug Alcohol Depend (2012) 123(1-3):132-140] 참조). 정신자극제의 반복 투여는, 부분적으로 5-HT2A 수용체에 의해 매개되는 것으로 여겨지는 현상인, 속성내성(tachyphylaxis)으로 알려진 내성이 매우 신속하게 발생하는 현상을 초래하는 것으로 밝혀졌다. 실제로, 몇몇 연구는 정신자극제에 대한 신속한 내성이 5-HT2A 수용체의 하향 조절과 상관 관계가 있음을 입증하였다. 예를 들어, LSD의 일일 투여는 랫트 뇌에서의 5-HT2 수용체 밀도를 선택적으로 감소시킨다(Buckholtz 등의 문헌[Eur. J. Pharmacol. 1990, 109:421-425. 1985]; Buckholtz 등의 문헌[Life Sci. 1985, 42:2439-2445] 참조).

[0009] 고전적인 정신자극제 및 해리성 정신자극제는 임의의 현재 이용 가능한 치료제와 달리, 항우울 및 항-중독에 대한 신속한 개시 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 무작위 배정 임상 대조군 연구를 통해 인간에서 고전적인 정신자극제의 항우울 및 항불안 효과를 확인하였다.

[0010] 실로시빈(4-포스포릴옥시-N,N-디메틸트립타민)은 $C_{12}H_{17}N_2O_4P$인 화학식을 갖는다. 이는 트립타민계 전구약물이며, 실로시베(psilocybe) 종의 버섯의 주요 향정신성 성분 중 하나이다. 이는 1957년에 Hofmann에 의해 실로시베 버섯으로부터 처음 단리되었고, 이후 1958년에 Hofmann에 의해 합성되었으며(Passie 등의 문헌[Addict Biol., 2002, 7(4):357-364] 참조), 이는 1960년대 초반 내지 중반부터, 미국에서 1970년에 규제 약물로 지정되기 전까지, 그리고 독일에서는 1980년대까지 정신과, 심리학 연구, 및 심리치료에 사용되었다(Passie 2005 문헌; Passie 등의 문헌[Addict Biol., 2002, 7(4):357-364] 참조). 실로시빈의 효과에 대한 연구는 1990년대 중반에 재개되었고, 현재는 세로토닌성 환각제의 효과에 대한 연구에 사용하기에 바람직한 화합물이며(Carter 등의 문헌[J. Cogn. Neurosci., 2005 17(10):1497-1508]; Gouzoulis-Mayfrank 등의 문헌[Neuropsychopharmacology 1999, 20(6):565-581]; Hasler 등의 문헌[Psychopharmacology (Berl) 2004, 172(2):145-156] 참조), 이는 LSD보다 작용 기간이 더 짧고 악명이 더 낮기 때문일 수 있다. 이러한 부류의 다른 구성원과 마찬가지로, 실로시빈은 때때로 정서적 불안정성을 포함하여 지각, 인지, 및 감정에 상당한 변화를 유도한다.

[0011] 인간뿐만 아니라 다른 포유동물에서, 실로시빈은 활성 대사산물인 실로신, 또는 4-하이드록시-N,N-디메틸트립타민 모 화합물로 전환된다. 실로신은 인간 및 비인간 동물에서 실로시빈의 주관적 및 생리학적 효과의 대부분을 부분적으로 또는 전체적으로 생성할 가능성이 있다. 최근에, 인간 실로시빈 연구에서는 모체인 실로신을 통해 실로시빈의 5HT2A 활성을 확인하였고, 이는 실로시빈이 5-HT2A 활성 및 다른 세로토닌 수용체에서의 가능한 활성을 통해 도파민에 간접적으로 영향을 미친다는 것을 일부 뒷받침한다. 실제로, 정신자극제의 작용에서 다른 수용체의 관여에 대해 가장 일관되게 밝혀진 수용체는 5-HT1A 수용체이다. 이는 특히 트립타민 및 LSD에 해당되는데, 이들은 일반적으로 해당 수용체에서 상당한 친화도 및 기능적 효능을 갖는다. 5-HT1A 수용체는 5-HT2A 수용체와 함께 피질 피라미드 세포에 위치하는 것으로 알려져 있으며(Martin-Ruiz 등의 문헌[J Neurosci. 2001,

21(24):9856-986] 참조), 여기서 2개의 수용체 유형은 서로 반대되는 기능적 효과를 미친다(Araneda 등의 문헌[Neuroscience 1991, 40(2):399-412] 참조).

[0012] 5-HT2A 수용체 및 다른 5-HT2 수용체 계열 구성원의 정확한 역할은 편도체와 관련하여 규명되지는 않았지만, 5-HT2A 수용체는 감정적 반응에서 중요한 역할을 하며 5-HT2A 작용제 정신자극제 작용에서 고려해야 할 중요한 표적임이 명백하다. 실제로, 대부분의 알려진 5-HT2A 작용제는 인간에서 환각 효과를 일으키며, 설치류는 실로시빈과 LSD 사이에서와 같이 하나의 5-HT2A 작용제부터 다른 작용제까지 유사하게 반응한다(Aghajanian 등의 문헌[Eur J Pharmacol., 1999, 367(2-3):197-206]; Nichols 등의 문헌[J Neurochem., 2004, 90(3):576-584] 참조). 실로시빈은 랫트 수용체보다 인간 5-HT2A 수용체에 대해 더 강한 친화도를 가지며, 5-HT2A 및 5-HT2C 수용체 둘 다에 대해 LSD보다 낮은 K(i)를 갖는다. 또한, 랫트를 대상으로 한 일련의 약물-식별 연구(drug-discrimination study)의 결과에 따르면, 5-HT2A 길항제는 랫트가 실로시빈을 인식하지 못하게 하지만, 5-HT1A 길항제는 그렇지 않다는 것이 밝혀졌다(Winter 등의 문헌[Pharmacol Biochem Behav., 2007, 87(4):472-480] 참조). LSD 및 실로시빈을 매일 투여하면 랫트 뇌에서 5-HT2 수용체 밀도가 감소한다.

[0013] 오늘날, 실로시빈은 대상체에서의 상대적인 안전성, 중간 정도의 긴 활성 지속 시간, 및 양호한 흡수로 인해, 인간 연구에서 가장 널리 사용되는 정신자극제 중 하나이다. 최근의 연구가 신경 장애, 알코올 중독, 주요 우울 장애와 연관된 우울증, 말기 암 환자에서의 치료 저항성 우울증, 강박 장애, 중독, 불안, 외상 후 스트레스 장애, 및 심지어 군발성 두통에서 다양한 정도의 성공을 입증한 바와 같이, 실로시빈에 대한 강력한 연구 및 치료 잠재력은 여전히 존재한다.

[0014] 최근 치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애, 및 암 관련 심리사회적 고통이 있는 환자를 대상으로 실로시빈 보조 심리치료에 대한 여러 이중맹검 위약 대조 2상 연구가 진행되어 불안 및 우울증에 대한 전례 없는 긍정적인 완화 효과를 입증하였다. 실로시빈 보조 심리치료에 대한 최근의 2건의 소규모 파일럿 연구는 알코올 및 니코틴 중독 둘 모두의 치료에 있어서도 이의 긍정적인 이점을 입증하였다. 최근에, 정신자극제 투여 후 인간의 생체내 뇌 영상화를 위해 혈중 산소 수치 의존성 기능적 자기 공명 영상(fMRI) 및 자기뇌파(MEG)가 사용되고 있으며, 해당 결과는 정맥내 투여된 실로시빈 및 LSD가 뇌의 디폴트 모드 네트워크 영역에서 진동력을 감소시킴을 나타낸다(Nichols DE.의 문헌[Pharmacol Rev., 2016, 68(2):264-355] 참조).

[0015] 양전자 방출 단층촬영(PET)을 사용한 예비 연구에 따르면, 실로시빈 섭취(경구로 15 또는 20 mg)는 건강한 참가자의 전두엽 피질 영역(다른 영역에서는 더 적은 정도로)과 선조체 및 변연계 피질 하부 구조에서 포도당의 절대 대사율을 증가시켰으며, 이는 실로시빈의 주요 행동 효과 중 일부가 전두엽 피질과 관련이 있음을 시사한다(Gouzoulis-Mayfrank 등의 문헌[Neuropsychopharmacology, 1999, 20(6):565-581]; Vollenweider 등의 문헌[Brain Res. Bull. 2001, 56(5):495-507] 참조). 5HT2A 작용은 고전적인 정신자극제 제제의 주요 작용으로 널리 인식되어 있지만, 실로시빈은 광범위한 다른 시냅스 전 및 후의 세로토닌 및 도파민 수용체뿐만 아니라 세로토닌 재흡수 수송체에 대해 더 낮은 친화도를 갖는다(Tyls 등의 문헌[Eur. Neuropsychopharmacol., 2014, 24(3):342-356] 참조). 실로시빈은 항우울/항불안 효과에 기여할 수 있는 5-HT1A 수용체를 활성화시킨다.

[0016] 우울증과 불안은 전 세계적으로 가장 흔한 정신 장애 중 두 가지이다. 우울증은 무감각증, 정신운동 불만, 죄책감, 주의력 결핍 및 자살 경향과 같은 다른 증상과 함께 기분 장애 에피소드를 특징으로 하는 다면적 병태이며, 이들 모두는 중증도가 다양할 수 있다. 유사하게, 불안 장애는 강력한 심리사회적 고통 및 아형에 따라 다른 증상을 특징으로 하는 병인학적으로 복잡한 장애의 집합체이다. 생명을 위협하는 질환과 관련된 불안증은 정신자극제 보조 요법의 관점에서 연구되어 온 유일한 불안증 아형이다. 약리학적 및 심리사회적 개입은 이러한 유형의 불안증을 관리하는 데 일반적으로 사용되지만, 이들의 효능은 혼합되고 제한되어 종종 정서적 완화를 만족스럽게 제공하지 못한다. 정신자극제 보조 요법의 사용에 대한 최근의 관심은 종래의 방법에 의해 효과적으로 관리되지 못하는 우울증 및 불안증 환자를 위한 유망한 대안이 될 수 있다.

[0017] 일반적으로, 정신자극제 치료 모델은 경구 활성 약물을 투여하여 정신자극제에 따라 약 4 내지 9시간 지속되는 신비로운 경험을 유도하는 것으로 구성된다(Halberstadt의 문헌[Behav Brain Res., 2015, 277:99-120]; Nichols의 문헌[Pharmacol Rev., 2016, 68(2): 264-355] 참조). 이를 통해 참가자들은 어려운 감정과 상황을 헤쳐나가고 통합하여 항우울 및 항불안 효과를 견딜 수 있게 된다. 실로시빈 및 LSD와 같은 고전적인 정신자극제는 잠재적 후보로서 연구되고 있다. 생명을 위협하는 질환과 연관된 우울증 및 불안을 치료하기 위한 고전적인 정신자극제를 이용한 하나의 연구에서, 실로시빈 및 LSD는, 지원 환경에서, 유의하고 지속적인 항우울 및 항불안 효과를 일관되게 나타냈음을 발견하였다.

[0018] 정신자극제 치료는 일반적으로 내약성이 양호하며, 지속적인 부작용이 있는 경우는 거의 없다. 작용 메커니즘과

관련하여, 이들은 세로토닌 수용체 작용을 통해 생화학적으로 주요 치료 효과를 매개하며, 정신적 유연성에 기여하는 의미 있는 심리-정신적 경험을 생성함으로써 주요 치료 효과를 심리적으로 매개한다. 불안 및 기분 장애에 대한 현재의 치료 성공률이 제한적이고, 이들 병태와 연관된 높은 이환율을 고려 시, 종래의 방법에 의해 적절히 관리되지 않는 환자에서 정신자극제가 증상을 완화시킬 잠재력이 있다.

[0019] 추가의 새로운 임상 연구 및 증거에 따르면 정신자극제 보조 요법은 난치성 물질 사용 장애 및 정신 건강 병태에 대한 대안 치료법으로서 잠재력을 나타내므로, 기존의 접근법이 제한적인 성공을 보인 위기 상황에서 중요한 도구가 될 수 있음을 시사한다(dos Santos 등의 문헌[Ther Adv Psychopharmacol., 2016, 6(3):193-213] 참조). 유사하게 고무적인 것은, 담배 사용 장애에 대한 실로시빈 보조 요법의 최근의 파일럿 연구에서, 6개월 추적 관찰 시 80%, 12개월 추적 관찰 시 67%의 금단율을 보였다는 것이며(Johnson 등의 문헌[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441452 J Drug Alcohol Abuse, 2017, 43(1):55-60]; Johnson 등의 문헌[Psychopharmacol. 2014, 28(11):983-992] 참조); 이러한 비율은 금연 문헌에 기록된 것보다 상당히 높은 것이다. 특히, 실로시빈 세션에서 발생한 신비적 경험은 긍정적인 치료 결과와 상당히 연관된다. 이러한 결과는 치료 저항성 우울증 및 임종 불안에 대한 실로시빈 보조 요법의 효과를 뒷받침하는 최근의 임상 시험으로부터의 급증하는 증거와 일치한다(Carhart-Harris 등의 문헌[Neuropsychopharmacology, 2017, 42(11):2105-2113] 참조). 오피오이드(opioid) 사용 장애(OUD)에 대한 정신자극제 보조 요법의 잠재적 이점에 대한 연구가 나타나기 시작했으며, 축적되는 증거는 이러한 계통의 연구를 발전시켜야 할 필요성을 뒷받침한다. 이전 무작위 배정 임상 시험에서 이용 가능한 증거에 따르면, OUD를 치료하는데 유망한 역할을 시사한다: 헤로인 중독에 대한 고용량 LSD 및 케타민 보조 요법을 받은 참가자들이 장기 추적 관찰에서 대조군에 비해 금욕 비율이 더 높은 것으로 관찰되었다. 최근에, 44,000명의 개인을 대상으로 한 대규모 미국 모집단 연구에서, 정신자극제 사용이 DSM-IV 기준에 따른, 오피오이드 남용 위험의 40% 감소 및 다음 해의 오피오이드 의존성 위험의 27% 감소와 관련이 있음을 발견하였다(Pisano 등의 문헌[J Psychopharmacol., 2017, 31(5):606-613] 참조). 유사하게, 소외된 여성에서 오피오이드 사용의 처방과 자살 위험 간의 관계에 대해 정신자극제 사용의 보호 조절 효과가 발견되었다(Argento 등의 문헌[J Psychopharmacol., 2018, 32(12):1385-1391] 참조). 고전적인 정신자극제 제제에 대한 이러한 예비 결과의 유망성에도 불구하고, 정신자극제가 어떻게 오피오이드 위기 대응을 개선할 수 있는지를 결정하기 위한 추가 연구가 필요하다. 한편, 정신 장애 및 물질 사용 장애의 치료를 위한 실로시빈의 안전성 및 효능에 대한 축적되고 있는 증거는 OUD에 대한 새로운 개입 요법으로서의 이의 사용에 대한 추가적인 임상 연구의 동기 부여에 도움이 될 것이다.

[0020] 정신자극제의 규칙적인 투여량은 수면 장애도 개선하는데, 수면 장애는 우울증 환자에서 매우 흔하며, 환자의 80% 이상이 수면 질 저하를 호소한다. 수면 증상은 종종 1차 치료에 의해 해결되지 않으며, 보다 높은 재발 및 재발생 위험도와 연관된다. 흥미롭게도, 수면 문제는 종종 다른 우울증 증상 이전에 나타나며, 재발성 우울증에서는 이러한 증상이 시작되기 전에 주관적 수면 질이 먼저 악화된다. 수면 중 뇌파(EEG) 뇌 활성을 평가하는 2건의 다른 연구는 LSD와 같은 정신자극제가 수면 패턴에 긍정적으로 영향을 미친다는 것을 입증하였다. 또한, 정신자극제의 단일 투여를 통해 수면/각성 사이클의 기저에 있는 생물학적 시계를 재설정하도록 함으로써 우울증 환자의 인지-정서 과정을 향상시킬 뿐만아니라 건강한 개인의 행복감을 개선시키고 기분을 향상시킨다 것이 제안되었다(Kuypers의 문헌[Medical Hyposes, 2019, 125:21-24] 참조).

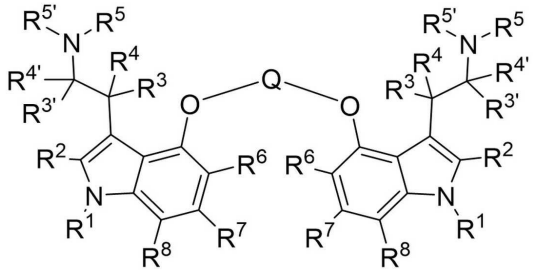
[0021] 중증 또는 말기 질환 및 관련 정신과 질환을 가진 환자를 대상으로 정신자극제 치료의 치료적 사용을 연구한 1960부터 2018년까지의 임상 시험을 체계적으로 메타 분석한 결과, 정신자극제 요법(주로 LSD)이 암 관련 우울증, 불안 및 사망에 대한 두려움을 개선할 수 있다는 사실이 밝혀졌다. 2011년과 2016년 사이에, 주로 실로시빈 치료를 이용한 4건의 무작위 배정 대조군 임상 시험이 공개되었으며, 이는 정신자극제 보조 치료가 암 관련 심리적 및 현존적 고통을 신속하고 강력하며 지속적으로 개선할 수 있음을 입증하였다 (Ross S의 문헌[Int Rev Psychiatry, 2018, 30(4):317-330] 참조). 암 또는 다른 생명을 위협하는 질병에 직면하는 많은 환자들은 삶의 의미 또는 목적의 상실과 관련된 상당한 현존적 고통을 경험하며, 이는 절망감, 의기소침, 무력감, 인지된 부담감, 서둘러 죽고 싶은 욕구와 관련이 있을 수 있다. 이러한 특징은 또한 종종 임상적으로 심각한 불안증 및 우울증의 핵심이며, 이러한 환자 집단에서 삶의 질을 실질적으로 저하시킬 수 있다. 현존적 고통의 이러한 핵심 특징의 완화는 완화 치료의 중심 목표 중 하나여야 한다. 따라서, 암 관련 현존적 고통에 대한 여러 가지 매뉴얼화된 심리치료가 존엄성과 의미 형성에 중점을 두고 최근 몇 년 동안 개발되어 왔다. 그러나, 현재로서는 현존적 고통 그 자체에 대한 약리학적 개입은 없으며, 암 환자에서 우울 증상에 대해 이용 가능한 약리학적 치료는 위약보다 우월함을 입증하지 못하였다. 이러한 병태에 대한 추가의 효과적인 치료에 대한 필요성이 남아 있다(Rosenbaum 등의 문헌[Curr. Oncol., 2019, 26(4): 225-226] 참조).

[0022] 최근에, 실로시빈 및 LSD와 같은 정신자극제에 대한 새로운 투여 패러다임(구어체로 마이크로투여(microdosing)라고 지칭됨)에 대한 관심이 증가하고 있다. 이러한 패러다임 하에서, 세로토닌성 환각제의 인지 이하 투여량, 전체 투여량의 약 10% 이하가 매일, 격일, 또는 3일마다 1회, 또는 이의 조합된 형태로 보다 일관되게 투여된다. 이러한 투여 패러다임은 약리학적 치료에서 현재의 표준과 더 부합할 뿐만 아니라, 알츠하이머병, 다른 신경퇴행성 질환, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉 행동 장애와 같은 소정의 병태, 및 정신자극제 보조 요법에 대해 두려워하거나 거부하는 노인, 청소년, 및 환자와 같은 소정의 환자 집단에 특히 유익할 수 있다. 또한, 이러한 접근법은 인지 결함을 관리하고 신경퇴행을 예방하는 데 특히 적합할 수 있다. 예를 들어, 주의력이 낮고 동기 부여가 낮은 랫트의 하위 집단은, 환각제 투여와 연관된 고전적인 젖은 개 흔들기 행동 반응(wet dog shake behavioral response)을 유도하는 임계치 미만의 실로시빈 투여 후, 5가지 선택 연속 반응 시간(5-choice serial reaction time) 과제 및 점진적 비율(progressive ratio) 과제에서 각각 개선된 성능을 나타냈다(Blumstock 등의 WO 2020/157569 A1 참조). 유사하게, 5-HT2A 작용제의 환각제 투여량으로 환자를 치료하는 것은 BDNF의 증가 및 mTOR 경로의 활성화와 관련이 있으며, 이는 신경가소성을 촉진하는 것으로 여겨지고 치매 및 다른 신경퇴행성 장애의 치료를 위한 분자 표적으로서 기능하는 것으로 가정된다(Ly 등의 문헌[Cell Rep., 2018, 23(11):3170-3182] 참조). 추가로, 몇몇 군은 비-환각성이고 비-심리모방성인 낮은 5-HT2A 작용제의 투여량이 또한 유사한 신경보호 효과 및 증가된 신경가소성 효과(뉴로플라스토겐) 및 감소된 신경염증을 나타낸다는 것을 입증하였으며, 이는 신경퇴행성 및 신경발달성 질환 및 만성 장애 모두에 유익할 수 있다(Manfredi 등의 WO 2020/181194, Flanagan 등의 문헌[Int. Rev. Psychiatry, 2018, 13:1-13]; Nichols 등의 문헌[2016, Psychedelics as Medicine; an emerging new paradigm] 참조). 이러한 반복적인, 낮은 투여량 패러다임은 이들 화합물의 유용성을 추가 적응증으로 확장시킬 수 있고, 웰빙 응용 분야에 유용할 수 있다.

[0023] 정신병은 종종 환각적 경험, 망상적 사고, 및 장애적 사고를 특징으로 하는 정신의 비정상적인 상태로 지칭된다. 또한, 이러한 상태는 사회적 인지 손상, 부적절한 감정적 표현, 및 기이한 행동을 동반한다. 가장 빈번하게, 정신병은 정신 장애의 일부로서 발생하며, 정신분열증의 필수적인 부분을 차지한다. 이는 질환의 가장 심각한 단계에 해당한다. 환자에서 정신병이 최초로 나타나는 경우 이는 초발 정신병으로 지칭된다. 이는 진단된 환자에서 나타나는 점진적인 구조적 및 기능적 이상에 의해 매개되는 것으로 추정되는 질환의 만성화를 향한 중요한 과도기적 단계에 영향을 미친다(ACS Chem. Neurosci., 2018, 9, 2241-2251 참조). 일화적인 증거에 따르면, 환각성이 없는 낮은 투여량(마이크로투여)의 정신자극제를 정기적으로 투여하면 정신분열증 및 정신병의 증상을 감소시킬 수 있다.

발명의 내용

[0024] 본 출원은 화학식 I의 화합물:

[0025] 

I

[0026] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물을 포함하며,

[0027] 식 중:

[0028] Q는 $P(O)OR^9$, C_1-C_4알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_6알킬렌, $C(O)$, SO_2, $C(O)Q'C(O)$, $C(O)OQ'OC(O)$, 및 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$로부터 선택되고;

[0029] R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $S(O)R^{10}$, 및 SO_2R^{10}로부터 선택되고;

[0030] R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0031] R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

[0032] R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-6}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고;

[0033] R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{14}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_3-C_7시클로알킬 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 각각 할로, CO_2R^{17}, $C(O)N(R^{17})(R^{18})$, SO_2R^{17}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_6시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{19}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_6헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 추가로 임의로 치환되고;

[0034] Q'은 직접 결합, C_1-C_{20}알킬렌, C_1-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_{20}알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_2-C_{20}알키닐렌, C_2-C_{20}할로알키닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{20}으로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{20}알킬렌, C_2-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_6알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬렌 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌을 각각 추가로 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되되, 단, Q가 C(O)OQ'OC(O) 또는 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$인 경우, Q'은 직접 결합이 아니고;

[0035] 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌 C_3-C_7시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌헤테로아릴로부터 독립적으로 치환되고;

[0036] $R^{9'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0037] 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0038] 추가의 구현예에서, 본 출원의 화합물은 의약으로서 사용된다. 따라서, 본 출원은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 출원의 화합물을 포함한다.

[0039] 본 출원은 또한 정신병 또는 정신병 증상을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 본 출원은 또한 정신 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0041] 본 출원은 본 출원의 화합물의 제조 방법을 추가로 제공한다. 일반 방법 및 특정 방법은 이하에서 보다 상세히 논의되고 이하의 실시예에 제시된다.

[0042] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 특정 실시예는, 본 출원의 구현예를 나타내지만, 이는 단지 예시로서 주어지는 것이며, 본 청구범위의 범주는 이들 구현예에 의해 한정되어서는 안 되며, 전체적으로 본 설명과 일치하는 가장 넓은 해석이 주어져야 한다는 것을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] I. 정의

[0044] 달리 명시되지 않는 한, 본 섹션 및 다른 섹션에 기술된 정의 및 구현예는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 적합한 본원에 기술된 본 출원의 모든 구현예 및 양태에 적용 가능한 것으로 의도된다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "본 출원(the application 또는 present application)의 화합물(들)" 등은 화학식 I (화학식 I의 범주내에 속하는 화학식 IA, IB, IC, ID, IE, 및 IF 포함함)의 화합물을 지칭하며, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물뿐만 아니라 모든 입체이성질체 및 영역이성질체를 포함한다.

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "본 출원(the application 또는 present application)의 조성물(들)" 등은 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 약학적 조성물을 지칭한다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "및/또는"은 열거된 항목이 개별적으로 또는 조합하여 존재하거나 사용된다는 것을 의미한다. 실제로, 이러한 용어는 열거된 항목 중 "적어도 하나 또는 "하나 이상"이 사용되거나 존재하는 것을 의미한다. 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물과 관련하여 용어 "및/또는"은 본 출원의 화합물이 본 출원의 화합물의 개별 염 및 용매화물뿐만 아니라, 예를 들어 용매화물의 염의 조합으로서 존재한다는 것을 의미한다.

[0048] 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태("a", "an", 및 "the")는 해당 내용이 명백하게 달리 언급하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다. 예를 들어, "화합물"을 포함하는 일 구현예는 하나의 화합물, 또는 2개 이상의 추가 화합물을 갖는 소정의 양태를 제시하는 것으로 이해되어야 한다.

[0049] 본 출원 및 청구범위(들)에서 사용되는 바와 같이, 단어 "포함하는"("comprising", "comprise" 및 "comprises"와 같은 임의의 형태 포함), "갖는"("having", "have" 및 "has"와 같은 임의의 형태 포함), "포괄하는"("including", "include" 및 "includes"와 같은 임의의 형태 포함), 또는 "함유하는"("containing", "contain" 및 "contains"와 같은 임의의 형태 포함)은 포괄형 또는 개방형이며, 추가적인, 언급되지 않은 요소 또는 공정 단계를 배제하지 않는다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "~로 이루어진" 및 이의 유도형은 언급된 특징, 요소, 구성 요소, 군, 정수, 및/또는 단계의 존재를 특정하고, 또한 다른 언급되지 않은 특징, 요소, 구성 요소, 군, 정수, 및/또는 단계의 존재를 배제하는 폐쇄적인 용어로 의도된다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 언급된 특징, 요소, 구성 요소, 군, 정수, 및/또는 단계뿐만 아니라 이들 특징, 요소, 구성 성분, 군, 정수, 및/또는 단계의 기본적이고 신규한 특징(들)에 중대하게 영향을 미치지 않는 것들의 존재를 특정하는 것으로 의도된다.

[0052] 추가의 화합물 또는 제2 화합물에서 같은 "추가" 또는 "제2" 구성 요소를 포함하는 구현예에서, 본원에서 사용하는 바와 같이 제2 구성 요소는 다른 구성 요소 또는 제1 구성 요소와 화학적으로 상이하다. "제3" 구성 요소는 다른, 제1, 및 제2 구성 요소와 상이하고, 추가로 열거된 또는 "추가" 구성 요소도 비슷하게 상이하다.

[0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "적합한"은 특정 화합물 또는 조건의 선택이 수행될 특정 합성 조작, 형질전환될 분자(들)의 동일성, 및/또는 화합물에 대한 특정 용도에 따라 달라질 것이지만, 선택은 당업자의 기술 범위 내에 잘 있음을 의미한다. 본원에 기술된 모든 공정/방법 단계는 도시된 생성물을 제공하기에 충분한 조건하에서 수행되어야 한다. 당업자는, 예를 들어 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 반응 압력, 반응물 비율, 및 반응이 무수 또는 불활성 분위기 하에서 수행되어야 하는지의 여부를 포함하는 모든 반응 조건이 원하는 생성물의 수율을 최적화하기 위해 변경될 수 있고, 그렇게 하는 것이 당업자의 기술 범위 내에 있음을 이해할 것이다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "약", "실질적으로", 및 "대략"은 최종 결과가 크게 변경되지 않도록 변형된 용어의 합

리적인 편차의 양을 의미한다. 이러한 정도의 용어는, 해당 편차가 그것이 수정하는 단어의 의미를 무효화하지 않거나 문맥이 당업자에게 달리 제시하지 않는 한, 변형된 용어의 적어도 ±5%의 편차를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0055] 본 명세서는 당업자에 의해 사용되는 다수의 화학 용어 및 약어를 참조한다. 그럼에도 불구하고, 명확성과 일관성을 위해 선택된 용어의 정의가 제공된다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화합물, 또는 화합물의 염 및/또는 전구약물을 의미하며, 여기서 적절한 용매의 분자는 결정 격자 내에 혼입된다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 투여 후 활성 약물로 전환되는 화합물 또는 화합물의 염을 의미한다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 직쇄 또는 분지쇄, 포화 알킬기를 의미한다. 참조된 알킬기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두어 "C_{n1-n2}"로 표시된다. 따라서, 예를 들어, 용어 "C_{1-6}알킬"(또는 "C_1-C_6알킬")은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 여섯개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다.

[0059] 용어 "알케닐"은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 직쇄 또는 분지쇄, 포화 알킬렌기, 즉 이의 말단 중 2개에 치환기를 함유하는 포화 탄소 사슬을 의미한다. 참조된 알킬렌기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두어 "C_{n1-n2}"로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6}알킬렌은 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기를 의미한다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 알키닐기를 의미한다. 참조된 알킬기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두어 "C_{n1-n2}"로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6}알키닐은 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐기를 의미한다.

[0061] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 조합하여, 산소-연결 원자에 연결된 알킬기를 포함한다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 3 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 고리를 함유하는 포화 탄소환기를 의미한다. 참조된 시클로알킬기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두어 "C_{n1-n2}"로 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{3-10}시클로알킬은 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 의미한다.

[0063] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 3 내지 6개의 원자를 함유하는 적어도 하나의 비방향족 고리를 함유하는 환형 기를 지칭하며, 여기에서 원자 중 하나 이상은 O, S, S(O), SO_2, 및 N으로부터 선택되는 헤테로모이어티이고 나머지 원자는 C이다. 헤테로시클로알킬기는 포화되거나 불포화된다(즉, 하나 이상의 이중 결합을 함유함). 헤테로시클로알킬기가 접두어 C_{n1-n2} 또는 "n1 내지 n2"를 함유하는 경우, 해당 접두어는 상응하는 탄소환기 내의 탄소 원자의 수를 나타내며, 여기서 고리 원자 중 하나 이상, 적합하게는 1 내지 4개는 O, S, S(O), SO_2, 및 N으로부터 선택되는 바와 같은 헤테로모이어티로 치환되고, 나머지 원자는 C이다.

[0064] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "아릴"은, 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하고 6 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 탄소환기를 지칭한다.

[0065] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에, 원자 중 하나 이상이 O, S, 및 N으로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 원자는 C인 5 내지 6개의 원자를 함유하는 적어도 하나의 헤테로방향족 고리를 함유하는 환형기를 지칭한다. 헤테로아릴기가 접두어 C_{n1-n2}를 함유하는 경우, 이 접두어는 상응하는 탄소환기 내의 탄소 원자의 수를 나타내고, 고리 원자의 하나 이상, 적절하게는 1 내지 4개는 상기 정의된 바와 같은 헤테로원자로 치환된다.

[0066] 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 및 시클로알킬기를 포함하는 모든 환형기는 하나 이상의 고리를 함유한다(즉, 다환형임). 환형기가 둘 이상의 고리를 함유하는 경우, 고리는 결합에 의해 융합, 가교, 스피로 융합, 또는 연결될 수 있다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "벤조 융합된"은 벤젠 고리가 또 다른 고리와 융합되는 다환기를 지칭한다.

[0068] 제2 고리와 "융합되는" 제1 고리는 제1 고리 및 제2 고리가 2개의 인접한 원자를 그 사이에 공유한다는 것을 의미한다.

[0069] 제2 고리와 "가교되는" 제1 고리는 제1 고리 및 제2 고리가 2개의 인접하지 않은 원자를 그 사이에 공유한다는 것을 의미한다.

[0070] 제2 고리와 "스피로 융합되는" 제1 고리는 제1 고리 및 제2 고리가 하나의 원자를 그 사이에 공유한다는 것을 의미한다.

[0071] 용어 "할로겐"(또는 "할로")은 단독으로 사용되든지 또 다른 기의 일부로서 사용되든지 간에 할로겐 원자를 지칭하며, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 포함한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "할로알킬"은 이용 가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐으로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6}할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 치환기를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다.

[0073] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "할로알케닐"은 이용 가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐으로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알케닐기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6}할로알케닐"(또는 C_1-C_6할로알케닐)은 하나 이상의 할로겐 치환기를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알케닐기를 지칭한다.

[0074] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "할로알키닐"은 이용 가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐으로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알키닐기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6}할로알키닐"(또는 C_1-C_6할로알키닐)은 하나 이상의 할로겐 치환기를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알키닐기를 지칭한다.

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "중수소알킬"은 이용 가능한 수소 원자 중 하나 이상이 중수소로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6}중수소알킬"은 하나 이상의 중수소 치환기를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다.

[0076] 기의 말단에서의 접미어 "엔(Ene)"(예를 들어, "알킬렌" 또는 "알케닐렌")은 기가 2가임을 의미한다, 즉 기의 상이한 말단에서 각각 2개의 변수에 결합된다.

[0077] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "임의로 치환된"은 대상 기가 치환되지 않거나 치환되는 것을 의미하고, 용어 "임의로 치환된" 및 "치환되지 않은 또는 치환된"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0078] 용어 "본원에 치환된"은 기 내의 하나 이상의 수소 원자가 다음으로부터 독립적으로 선택된 치환기로 치환되거나 대체되는 것을 의미한다: 할로, C_1-C_4알킬, OC_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, OC_1-C_4할로알킬, CN, OH, NH_2, $NH(C_1$-C_4알킬), $N(C_1$-C_4알킬)$(C_1$-C_4알킬), SC_1-C_4알킬, $S(O)C_1$-C_4알킬, SO_2C_1-C_4알킬, CO_2H, CO_2C_1-C_4알킬, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_4알킬, $C(O)N(C_1$-C_4알킬)$(C_1$-C_4알킬), C_3-C_6시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, NH, NC_1-C_4알킬로부터 선택된 1개 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3원 내지 6원 헤테로환 고리.

[0079] 용어 "이용 가능한"은, "이용 가능한 수소 원자" 또는 "이용 가능한 원자"에서와 같이, 치환기에 의해 치환될 수 있는 것으로 당업자에게 알려진 원자를 지칭한다.

[0080] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하나 이상의" 항목은 해당 목록에서 선택된 단일 항목뿐만 아니라 해당 목록에서 선택된 2개 이상의 항목의 혼합을 포함한다.

[0081] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이의 대안적인 동위원소"는 자연에서 가장 풍부한 동위원소 이외의 원소의 동위원소를 지칭한다.

[0082] 일반적인 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물에서, 원자는 이들의 천연 동위원소 풍부도를 나타낼 수 있거나, 원자 중 하나 이상은 동일한 원자 수를 갖지만 원자 질량 또는 질량 수가 자연에서 주로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 특정 동위원소로 인공적으로 풍부화될 수 있다. 본

개시는 일반 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물의 모든 적절한 동위원소 변형을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소(H)의 상이한 동위원소 형태는 프로튬(^{1}H), 중수소(^{2}H), 및 삼중수소(^{3}H)를 포함한다. 프로튬은 자연에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다.

[0083] 용어 "화합물"은 본 화합물 및, 소정의 구현예에서는, 안정한 범위 내에서 이의 임의의 수화물 또는 용매화물을 지칭한다. 수화물은 물과 복합체를 이룬 화합물이고, 용매화물은 유기 용매 또는 무기 용매일 수 있는 용매와 복합체를 이룬 화합물이다. "안정한" 화합물은 제조되고 단리될 수 있고, 본원에 기술된 목적을 위한 화합물의 사용(예를 들어, 대상체에게 치료적 투여)을 허용하기에 충분한 기간 동안 해당 구조 및 특성이 유지되거나 본질적으로 변하지 않게 될 수 있는 화합물이다. 본 출원의 화합물은 식 I에 의해 포괄되는 안정한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 용매화물로 제한된다.

[0084] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 대상체의 치료와 양립할 수 있음을 의미한다.

[0085] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 비독성 용매, 분산제, 부형제, 보조제, 또는 다른 물질을 의미하며, 이는 약학적 조성물, 즉 대상체에게 투여될 수 있는 투여 형태를 형성하기 위해 활성 성분과 혼합된다.

[0086] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립 가능한 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다.

[0087] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립 가능한 산 부가염은 임의의 염기성 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산 부가염이다.

[0088] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립 가능한 염기 부가염은 임의의 산성 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염이다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보호기" 또는 "PG" 등은 분자의 상이한 부분을 조작하거나 반응시키면서 해당 분자의 이들 반응성 부분에서의 부반응을 방지하기 위해 해당 분자의 반응성 부분을 보호하거나 마스킹하는 화학적 모이어티를 지칭한다. 보호기는, 조작 또는 반응이 완료된 후, 해당 분자의 나머지 부분을 분해하거나 분해하지 않는 조건 하에서 제거된다. 당업자는 적절한 보호기를 선택할 수 있다. 다수의 종래의 보호기는, 예를 들어, 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene], T.W. 및 Wuts, P.G.M.의 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999] 및 Kocienski, P.의 문헌[Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)]에 기술된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 포유동물을 포함하는 동물계의 모든 구성원을 포함하며, 적절하게는 인간을 지칭한다. 따라서, 본 출원의 방법은 인간 요법 및 수의학적 응용 둘 모두에 적용 가능하다.

[0091] 본원에서 사용되며 당업계에서 충분히 이해되는 바와 같이, 용어 "치료"("treating" 또는 "treatment")는 임상 결과를 포함하여, 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 의미한다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 검출 가능 여부와 상관없이, 하나 이상의 증상 또는 병태의 완화 또는 경감, 질환 정도의 감소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환 확산 예방, 질환 진행의 지연 또는 감쇠, 질환 상태의 완화 또는 경감, 질환 재발의 감소 및 관해(부분적 또는 전체적)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우에서의 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 예방적 치료도 포함한다. 예를 들어, 초기 암을 가진 대상체는 진행의 방지를 위해 치료될 수 있거나, 대안적으로 관해 상태인 대상체는 재발을 방지하기 위해 본 출원의 화합물 또는 조성물을 사용하여 치료될 수 있다. 치료 방법은 본 출원의 화합물 중 하나 이상의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 이는 임의로 단일 투여로 이루어지거나, 대안적으로 일련의 투여를 포함한다.

[0092] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 기간 동안의 투여에 있어서 효과적인 본원의 하나 이상의 화합물의 양을 의미한다. 예를 들어, 세로토닌 수용체 및 하류 제2 전달자의 작용 또는 활성화에 의해 매개되거나 치료되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 맥락에서, 유효량은, 예를 들어 하나 이상의 화합물을 투여하지 않은 활성화와 비교하여 상기 활성화를 증가시키는 양이다.

[0093] 질환, 장애, 또는 병태에 대한 "완화"는 질환, 장애, 또는 병태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 증상이 경감되고/되거나 시간 경과에 따른 진행이 해당 장애를 치료하지 않는 것과 비교하여 느려지거나 길어지는 것을

의미한다.

[0094] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "투여된"은 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 세포, 조직, 기관, 또는 대상체에게 투여하는 것을 의미한다.

[0095] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방지" 또는 "예방", 또는 이의 동의어는 환자가 질환, 장애, 또는 병태에 걸리거나 질환, 장애, 또는 병태와 연관된 증상을 나타낼 위험 또는 확률을 감소시킨다는 것을 지칭한다.

[0096] 본원에서 사용되는 "질환, 장애, 또는 병태"는, 특히 본원에 기술된 출원의 하나 이상의 화합물과 같은 세로토닌 수용체 작용제를 사용하는 세로토닌 수용체, 예를 들어 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되거나 치료될 수 있는 질환, 장애, 또는 병태를 지칭한다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애, 또는 병태의 치료"는 치료될 질환, 장애, 또는 병태가 세로토닌 활성, 특히 세로토닌 활성의 증가를 포함하는 직접적 또는 간접적 일부 생물학적 근거에 의해 영향을 받고/받거나 이에 의해 조절되고/되거나 이를 갖는 것을 의미한다. 이들 질환은, 질환, 장애, 또는 병태와 연관된 세로토닌 활성이 본 출원의 화합물 또는 조성물 중 하나 이상에 의해 작용할 때 유리하게 반응한다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "활성화"는 세로토닌 수용체의 작용, 부분 작용, 및 양성 알로스테릭 조절을 포함한다.

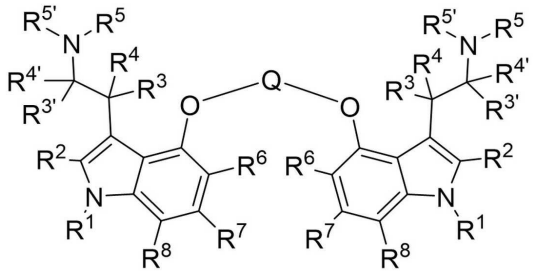
[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "5-HT_{1A}" 및 "5-HT_{2A}"는 5-HT_2 세로토닌 수용체의 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2A} 수용체 아형을 의미한다.

[0100] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료제"는 대상체에게 투여될 때 약학적 효과를 갖는 임의의 약물 또는 활성제를 지칭한다.

[0101] II. 화합물

[0102] 출원인은 신규한 에틸아민-인돌 이량체 화합물을 개발하고 제조하였다. 일부 구현예에서, 이량체 화합물은 생체 내에서 대사되어 활성 대사산물을 제공한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 예시적인 이량체 화합물 I-24 및 I-37은 생체 내에서 대사되어 본원에 기술된 바와 같은 활성 대사산물 실로신 및 화합물 7을 각각 제공한다.

[0103] 본 출원은 화학식 I의 화합물:

[0104] 

I

[0105] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물을 포함하며,

[0106] 식 중:

[0107] Q는 P(O)OR^9, C_1-C_4알킬렌-P(O)OR^9-C_1-C_6알킬렌, C(O), SO_2, C(O)Q'C(O), C(O)OQ'OC(O), 및 C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O)로부터 선택되고;

[0108] R^1은 H, C_1-C_3알킬, C(O)R^{10}, CO_2R^{10}, C(O)N(R^{10})(R^{11}), S(O)R^{10}, 및 SO_2R^{10}로부터 선택되고;

[0109] R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0110] R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

[0111] R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-6}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의

추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고;

[0112] R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{14}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7시클로알킬, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_3-C_7시클로알킬 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 각각 할로, CO_2R^{17}, $C(O)N(R^{17})(R^{18})$, SO_2R^{17}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_6시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{19}로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_6헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 추가로 임의로 치환되고;

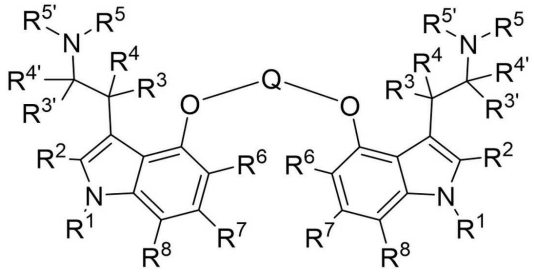
[0113] Q'은 직접 결합, C_1-C_{20}알킬렌, C_1-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_{20}알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_2-C_{20}알키닐렌, C_2-C_{20}할로알키닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{20}으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{20}알킬렌, C_2-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_6알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 상기 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬렌 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 추가로 임의로 치환되고, 단 Q가 C(O)OQ'OC(O) 또는 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$인 경우, Q'은 직접 결합이 아니고;

[0114] 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌헤테로아릴로 독립적으로 선택되고;

[0115] $R^{9'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0116] 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0117] 본 출원은 화학식 I의 화합물:

[0118] 

[0119] I

[0120] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물을 포함하며,

[0121] 식 중:

[0122] Q는 $P(O)OR^9$, C_1-C_4알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_6알킬렌, C(O), SO_2, 및 C(O)Q'C(O)로부터 선택되고;

[0123] R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $S(O)R^{10}$, 및 SO_2R^{10}으로부터 선택되고;

[0124] R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_6알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

[0126] R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-6}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고;

[0127] R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7헤테로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{14}로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7헤테로알킬, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_3-C_7헤테로알킬 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 각각 추가로 할로, CO_2R^{17}, $C(O)N(R^{17})(R^{18})$, SO_2R^{17}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_6헤테로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{19}로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_6헤테로시클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고,

[0128] Q'는 직접 결합, C_1-C_{20}알킬렌, C_1-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_{20}알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_2-C_{20}알키닐렌, C_2-C_{20}할로알키닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{20}으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{20}알킬렌, C_2-C_{20}할로알킬렌, C_2-C_6알케닐렌, C_2-C_{20}할로알케닐렌, C_3-C_7시클로알킬렌, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬렌 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 각각 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 추가로 임의로 치환되고;

[0129] 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌아릴,, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6알킬렌헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0130] 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0131] 일부 구현예에서, 모든 이용 가능한 수소 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서,

수소의 대안적인 동위원소는 중수소이다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 동위원소적으로 중수소로 농축된다.

[0132] 일부 구현예에서, R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, CO_2R^{10}, 및 $C(O)N(R^{10})(R^{11})$로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, C_1-C_3알킬, $C(O)R^{10}$, 및 CO_2R^{10}으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, CH_3, 및 CH_2CH_3으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, CH_3, 및 CH_2CH_3로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 중수소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, D, CH_3, 및 CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, CH_3, CH_2CH_3, $C(O)R^{10}$, 및 CO_2R^{10}으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, CH_3, 및 CH_2CH_3으로부터 선택되고, 여기서 모든 수소 원자는 불소 원자 또는 중수소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 H 및 D로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^1은 H이다. 일부 구현예에서, R^1은 $S(O)R^{10}$ 및 SO_2R^{10}으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0133] 일부 구현예에서, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 수소 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0134] 일부 구현예에서, R^2는 수소, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 중수소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^2는 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 H, D, F, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CD_2CD_3, CF_2CF_3, $CH(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, $CF(CF_3)_2$, $C(CD_3)_3$, $C(CF_3)_3$, 및 $C(CH_3)_3$로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 H 및 D로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 H이다.

[0135] 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및

$C(CH_3)_3$으로 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 중수소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는 D이거나, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는 D를 포함한다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, F, CH_3, 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 H, D, 및 F로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는 F이다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 모두 H이다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$는 모두 F이다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$ 중 적어도 하나는 H이다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$은 모두 D이다. 일부 구현예에서, R^3, $R^{3'}$, R^4, 및 $R^{4'}$ 중 적어도 2개는 D이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 둘 다 D이고 $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$은 둘 다 H이다. 일부 구현예에서, R^3 및 R^4는 둘 다 H이고, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$은 둘 다 D이다.

[0136] 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5, 및 $R^{5'}$은 수소, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5, 및 $R^{5'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, CD_2CD_3, $CD(CD_3)_2$, 및 $CH(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5, 및 $R^{5'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5, 및 $R^{5'}$은 H, D, CH_3, CD_3 CH_2CH_3, 및 $CH(CH_3)_2$로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5, 및 $R^{5'}$은 H, D, CH_3, 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 H 및 D로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 CH_3 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^5는 CD_3이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 둘 다는 CH_3이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 둘 다는 CD_3이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 둘 다는 $CH(CH_3)_2$이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 둘 다는 CH_2CH_3이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 둘 다는 H이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 중 하나는 CH_3 또는 CD_3이고, R^5 및 $R^{5'}$ 중 다른 하나는 H 또는 D이다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$ 중 하나는 CH_2CH_3 및 $CH(CH_3)_2$이고, R^5 및 $R^{5'}$ 중 다른 하나는 H, CH_3, 또는 CD_3이다.

[0137] 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-6}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NC_{1-4}알킬로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 4원 내지 7원 헤테로환 고리를 형성하고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에

서 질소 원자와 함께 취해져 아제티디닐, 디아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티오졸리디닐, 피페리디닐, 디아지나닐(예: 피페라지닐), 모르폴리닐, 또는 아제파닐 고리를 형성하고, 여기서 이용 가능한 모든 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/되거나 이용 가능한 모든 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 이용 가능한 모든 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/되거나 이용 가능한 모든 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 이용 가능한 모든 수소 원자는 불소 원자 및/또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 이용 가능한 모든 수소는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 이용 가능한 모든 수소는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^5 및 $R^{5'}$은 그 사이에서 질소 원자와 함께 취해져 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 모르폴리닐을 형성하고, 여기서 이용 가능한 모든 수소는 중수소로 임의로 치환된다.

[0138] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7헤테로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{14}로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_7헤테로알킬, 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 상기 C_3-C_7헤테로알킬 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 각각 추가로 할로, CO_2R^{17}, $C(O)N(R^{17})(R^{18})$, SO_2R^{17}, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6할로알키닐, C_3-C_6헤테로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{19}로부터 선택된 1개 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_6헤테로시클로알킬로 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0139] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, 할로, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 C_2-C_6할로알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐기, 및 C_2-C_6할로알키닐기는 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, F, Cl, Br, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 C_2-C_6할로알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, C_2-C_6알키닐기, 및 C_2-C_6할로알키닐기는 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{16})$, 및 SR^{15}로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8 은 H, F, Cl, Br, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, $C(O)N(R^{12})(R^{13})$, C_2-C_6알케닐, 및 C_2-C_6알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_1-C_4알킬, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6할로알케닐, 및 C_2-C_6알키닐기는 CN, OR^{15}, $N(R^{15})(R^{15})_2$, 및 SR^{15},로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치

환된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 H, F, Cl, Br, CN, OR^{12}, $N(R^{12})(R^{13})$, SR^{12}, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1-C_4할로알킬, C_2-C_6할로알케닐, CO_2R^{12}, $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12}, 및 C_2-C_6알케닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8는 수소, F, Cl, Br, 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8는 H, D, F, Cl, Br, 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 D로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 모두 H이다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8은 모두 D이다. 일부 구현예에서, R^7은 H, D, F, Cl, Br, 및 CN으로부터 선택되고, R^6 및 R^8은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7은 H, D, F, 및 CN으로부터 선택되고, R^6 및 R^8은 H 및 D로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7은 H, F, 및 CN으로부터 선택되고, R^6 및 R^8은 H 및 D로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^7은 수소, F, 및 CN으로부터 선택되고, R^6 및 R^8 둘 다는 H이다.

[0140] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8에서의 C_3-C_7시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0141] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8에서의 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로환이다. 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8에서의 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 가교된 이환 헤테로환이다. 일부 구현예에서, 포화 또는 불포화 가교된 이환 헤테로환은 아자비시클로헥사닐, 디아자바이시클로헵타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헵타닐, 및 옥소바이시클로헵타닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0142] 일부 구현예에서, R^6, R^7, 및 R^8에서의 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 아지리디닐, 옥시라닐, 티라닐, 옥사시리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 디티에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이속스티오리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피페리디닐, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥사졸릴, 디티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사테트라졸릴, 테트라하이드로피라닐, 디아지나닐(예를 들어, 피페라지닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 및 디아제파닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0143] 일부 구현예에서, Q는 $P(O)OR^9$, C_1-C_2알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_2알킬렌, C(O), SO_2, C(O)Q'C(O), C(O)OQ'OC(O), 및 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 직접 결합, $P(O)OR^9$, C_1-C_2알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_2알킬렌, C(O), SO_2, 및 C(O)(Q')C(O)로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 $P(O)OR^9$ 및 C_1-C_2알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_2알킬렌으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q는 C_1-C_2알킬렌-$P(O)OR^9$-C_1-C_2알킬렌이고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 CH_2-$P(O)OR^9$-CH_2이고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 C(O), C(O)Q'C(O), C(O)OQ'OC(O), 및 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$로부터 선택되고, 여기서

모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 직접 결합, C(O), 및 C(O)(Q')C(O)로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q는 직접 결합이다. 일부 구현예에서, Q는 C(O)이다. 일부 구현예에서, Q는 C(O)(Q')C(O)이다. 일부 구현예에서, Q는 C(O)OQ'OC(O)이다. 일부 구현예에서, Q는 $C(O)NR^{9'}Q'NR^{9'}C(O)$이다. 일부 구현예에서, Q는 SO_2이다.

[0144] 일부 구현예에서, Q'은 C_1-C_{10}알킬렌, C_2-C_{10}알케닐렌, 및 C_2-C_{10}알키닐렌으로부터 선택되고, 상기 C_1-C_{10}알킬렌, C_2-C_{10}알케닐렌, 및 C_2-C_{10}알키닐렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, 및 SR^{21}로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬은 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 치환기로 추가로 임의로 치환되고, 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환되는, 화합물. 일부 구현예에서, Q'은 C_1-C_6알킬렌, C_2-C_6알케닐렌, 및 OR^{21} 및 $N(R^{21})(R^{22})$로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 C_2-C_6알키닐렌으로부터 선택되고/되거나 동일한 탄소 원자 상에서 C_{1-6}알킬 또는 C_{2-6}알킬렌으로 이치환되어 C_3-C_7시클로알킬 고리를 형성하고, 상기 C_3-C_7시클로알킬 고리는 C_1-C_3알킬 및 C_1-C_3할로알킬로부터 선택된 치환기로 추가로 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q'은 C_1-C_4알킬렌 및 C_2-C_4알케닐렌으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q'은 CH_2, CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, 및 CH=CH로부터 선택된다.

[0145] 일부 구현예에서, Q가 C(O)Q'C(O)인 경우, Q'은 직접 결합이다. 일부 구현예에서, Q'은 직접 결합이다.

[0146] 일부 구현예에서, Q'는 C_3-C_7시클로알킬렌 및 O, S, S(O), SO_2, N, 및 NR^{20}으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로모이어티를 포함하는 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌으로부터 선택되고, 상기 C_3-C_7시클로알킬렌 및 C_3-C_7헤테로시클로알킬렌은 CN, OR^{21}, $N(R^{21})(R^{22})$, SR^{21}, C_1-C_3알킬, 및 C_1-C_3할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Q'에서의 C_3-C_7시클로알킬은 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 및 시클로헥실렌으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0147] 일부 구현예에서, Q'에서의 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 포화 또는 불포화 헤테로환으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q'은 다음으로부터 선택되고: 아지리디닐렌, 옥시라닐렌, 티이라닐렌, 옥사시리디닐렌, 디옥시라닐렌, 아제티디닐렌, 옥세타닐렌, 티타닐렌, 디아제티디닐렌, 디옥세타닐렌, 디티에타닐렌, 테트라하이드로푸라닐렌, 테트라하이드로티오페닐렌, 피롤리디닐렌, 이미다졸리디닐렌, 피라졸리디닐렌, 이속스티오리디닐렌, 티아졸리디닐렌, 이소티아졸리디닐렌, 디옥솔라닐렌, 디티올라닐렌, 피페리디닐렌, 트리아졸릴렌, 푸라자닐렌, 옥사디아졸릴렌, 티아디아졸릴렌, 디옥사졸릴렌, 디티아졸릴렌, 테트라졸릴렌, 옥사테트라졸릴렌, 테트라하이드로피라닐렌, 디아지나닐렌(예를 들어, 피페라지닐렌), 모르폴리닐렌, 티오모르폴리닐렌, 디옥사닐렌, 디티아닐렌, 아제파닐렌, 옥세파닐렌, 티에파닐렌, 및 디아제파닐렌, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0148] 일부 구현예에서 각각의 R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌C_3-C_7헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나

치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0149] 일부 구현예에서 각각의 R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_7시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0150] 일부 구현예에서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}에서의 C_3-C_7시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0151] 일부 구현예에서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}에서의 C_3-C_7시클로알킬은 포화 또는 불포화 헤테로환으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^9 R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}에서의 C_3-C_7시클로알킬은 아지리디닐, 옥시라닐, 티라닐, 옥사시리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 디티에타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이속스티오리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피페리디닐, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥사졸릴, 디티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사테트라졸릴, 테트라하이드로피라닐, 디아지나닐(예를 들어, 피페라지닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐, 및 디아제파닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0152] 일부 구현예에서, R^9 및 R^{10}에서의 C_3-C_7헤테로시클로알킬은 포화 또는 불포화 가교된 이환 헤테로환으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 포화 또는 불포화 가교된 이환 헤테로환은 아자비시클로헥사닐, 디아자바이시클로헵타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헵타닐, 및 옥소바이시클로헵타닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0153] 일부 구현예에서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}에서의 헤테로아릴은 아제피닐, 벤지속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리딘, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭시드, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 트리아졸릴, 및 티에닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다.

[0154] 일부 구현예에서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_6알키닐, 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, C1-C4알

킬, C2-C6알케닐, C2-C6알키닐, 및 C1-C4할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, C_1-C_4알킬, 및 C_2-C_6알케닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H 및 C_1-C_4알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 중수소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, $R^{20}R^{21}$, 및 R^{22}는 H, D, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CF_2H, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, CH_2CH_3, 및 CD_2CD_3으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 H, D, CH_3, 및 CD_3으로부터 독립적으로 선택된다.

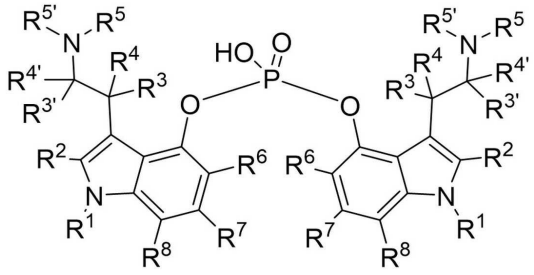
[0155] 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22} 는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌C_3-C_7시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌C_3-C_7헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌아릴, 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌헤테로아릴로 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌헤테로아릴로 독립적으로 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4알킬렌아릴이고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, 및 R^{20}은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 CH_2아릴이고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22}는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 CH_2페닐이다.

[0156] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22}가 치환되는 경우, 일부 구현예에서, 치환기는 하나 이상의 Br, Cl, F, CO_2H, CO_2CH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, SO_2CH_3, C_1-C_4알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6플루오로알케닐, C_2-C_6알키닐, C_2-C_6플루오로알키닐, C_3-C_6시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2, N, NH, 및 NCH_3로부터 선택된 1개 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3원 내지 6원 헤테로환 고리로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21},, 및 R^{22} 상의 치환기는 Br, Cl, F, C_1-C_4알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6플루오로알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 C_2-C_6플루오로알키닐 중 1개 내지 3개로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, R^{9} R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, 및 R^{22} 상의 치환기는 Br, Cl, F, CH_3, 및 CF_3 중 하나 또는 둘로부터 독립적으로 선택된다.

[0157] 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 그리고 독립적으로 치환되고, 모든 이용 가능한 원자는 이의 대안적인 동위원소로 임의로

치환된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H 및 C_1-C_4알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 수소, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, 및 $C(CH_3)_3$으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용 가능한 수소 원자는 불소 원자 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/되거나 모든 이용 가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H, D, F, CH_3, CD_2H, CDH_2, CD_3, CF_3, CHF_2, CFH_2, CH_2CH_3, CH_2CH_2D, CH_2CD_2H, CD_2CD_3, $CD(CD_3)_2$, 및 $CH(CH_3)_2$로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H, D, CH_3, CD_3, CH_2CH_3, 및 $CH(CH_3)_2$로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H, D, CH_3, 및 CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H 및 D로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$는 CH_3 및 CD_3으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 CD_3이다. 일부 구현예에서, $R^{9'}$은 H이다.

[0158] 일부 구현예에서, Q는 P(O)(OH)이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA의 화합물:

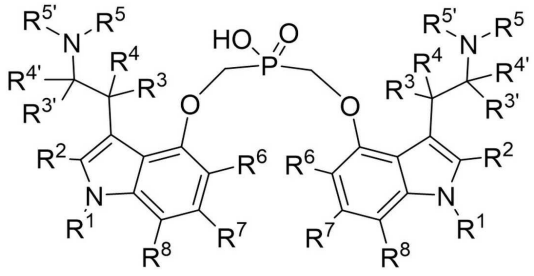
[0159] 

[0160] IA

[0161] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0162] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및 R^8은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0163] 일부 구현예에서, Q는 $CH_2P(O)(OH)CH_2$이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 IB의 화합물:

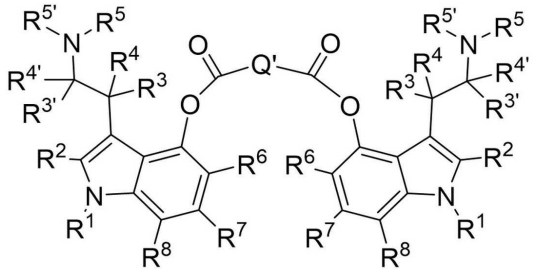
[0164] 

[0165] IB

[0166] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0167] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및 R^8은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0168] 일부 구현예에서, Q는 C(O)-Q'-C(O)이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 IC의 화합물:



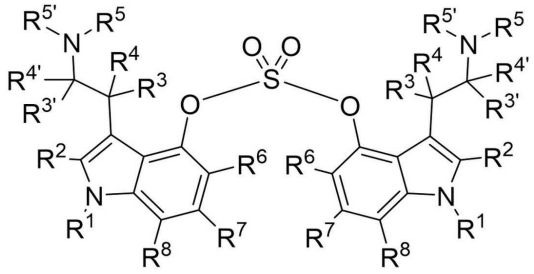
[0169]

[0170] IC

[0171] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0172] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, R^8, 및 Q'은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0173] 일부 구현예에서, Q는 SO_2이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 ID의 화합물:

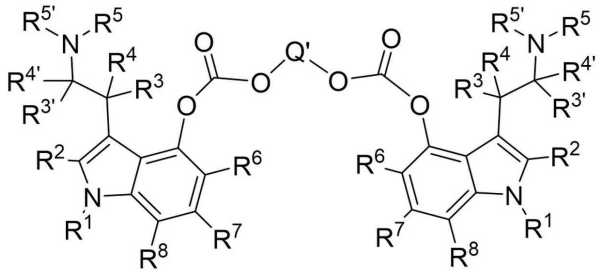


[0174]

[0175] ID

[0176] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0177] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및 R^8은 화학식 I에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, Q는 C(O)OQ'OC(O)이고, 화학식 I의 화합물은 식 IE의 화합물:



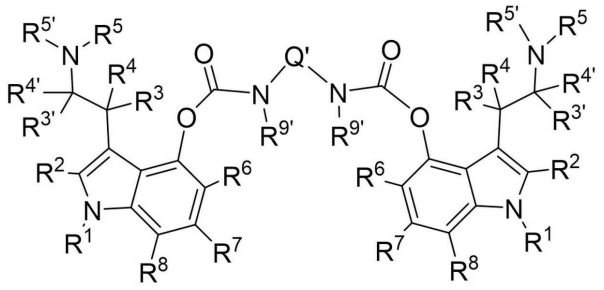
[0178]

[0179] IE

[0180] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0181] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, R^8, 및 Q'은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0182] 일부 구현예에서, Q는 C(O)NR$^{9'}$Q'R$^{9'}$C(O)이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 IF의 화합물:



[0183]

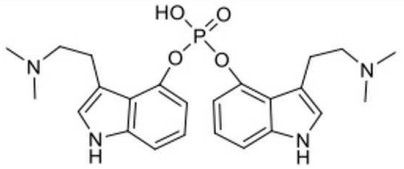
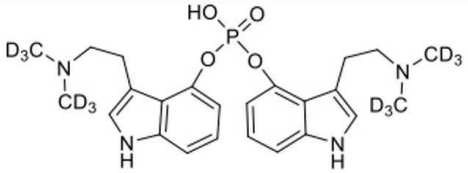
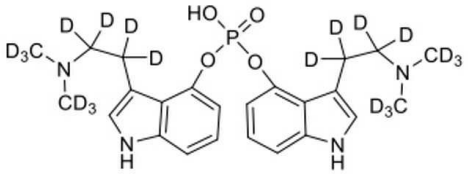
[0184] IF

[0185] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물이며,

[0186] 식 중 R^{1}, R^{2}, R^{3}, R$^{3'}$, R^{4}, R$^{4'}$, R^{5}, R$^{5'}$, R^{6}, R^{7}, R^{8}, R$^{9'}$, 및 Q'은 화학식 I에 정의된 바와 같다.

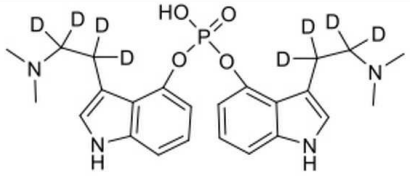
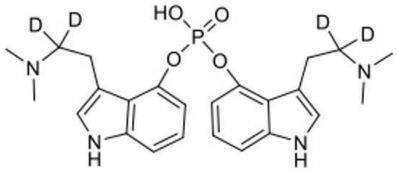
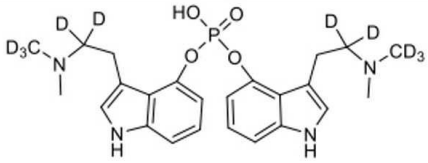
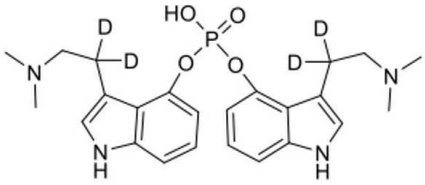
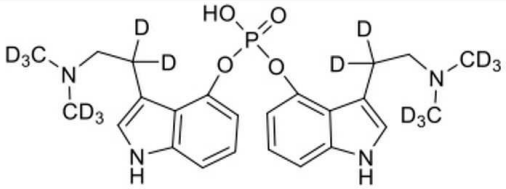
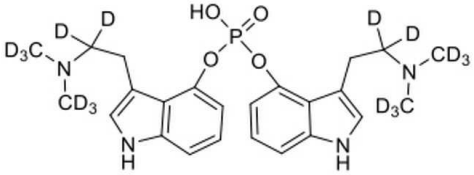
[0187] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 아래 표 1에 열거된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물로부터 선택된다:

표 1

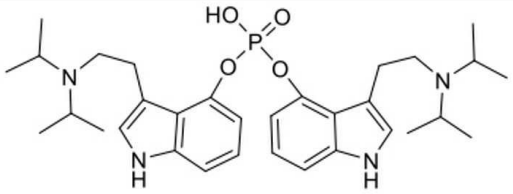
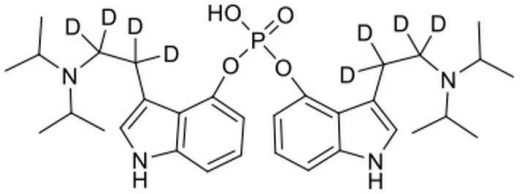
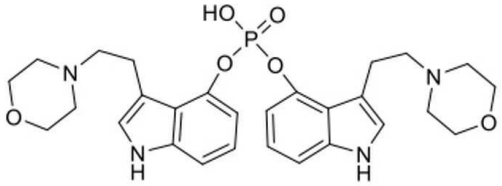
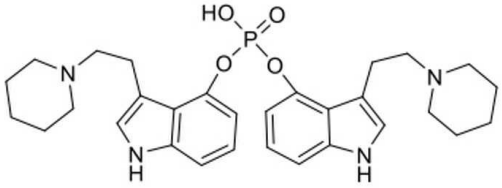
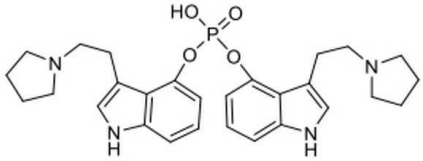
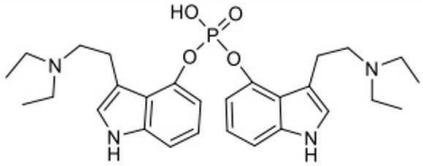
화합물 ID	화학 구조
I-1	
I-2	
I-3	

[0188]

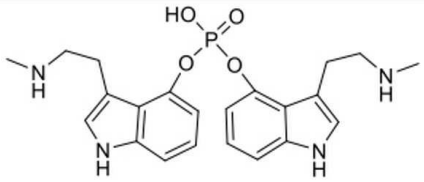
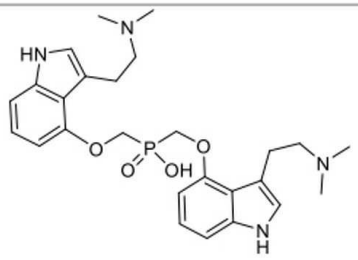
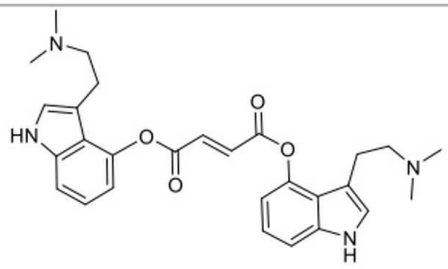
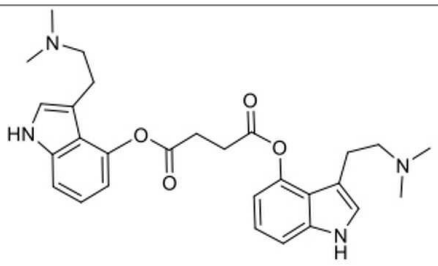
[0189]

I-4	
I-5	
I-6a	
I-7	
I-8	
I-9	

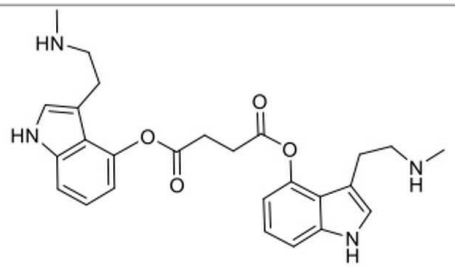
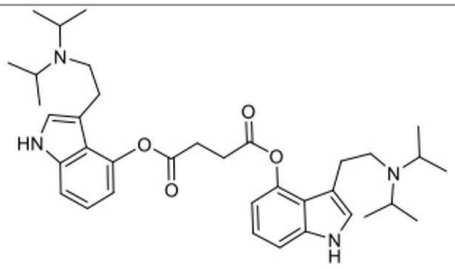
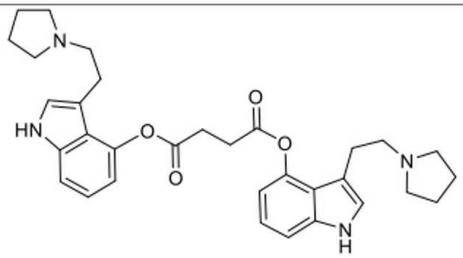
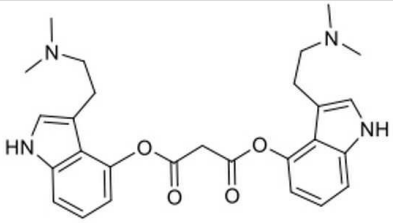
[0190]

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

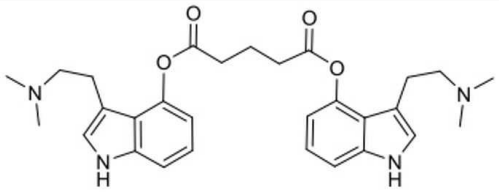
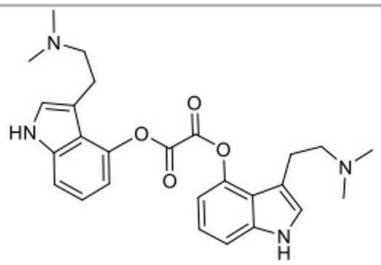
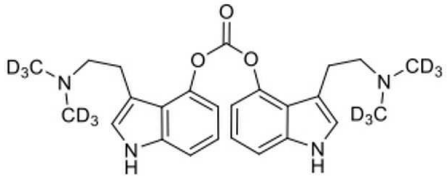
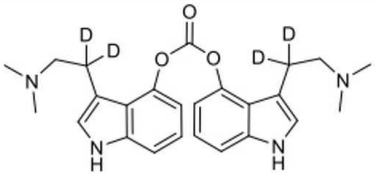
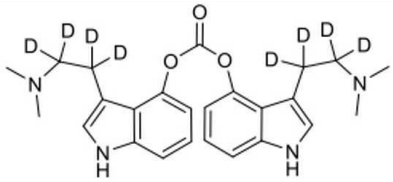
[0191]

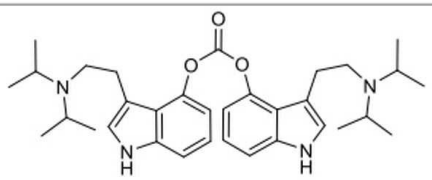
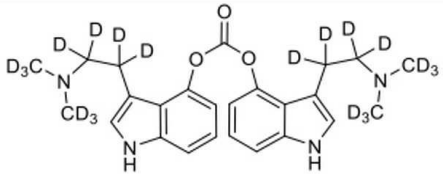
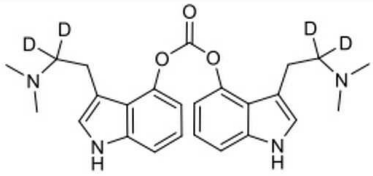
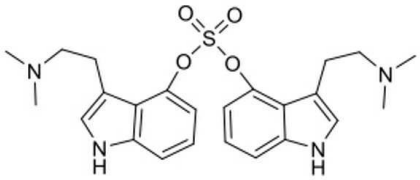
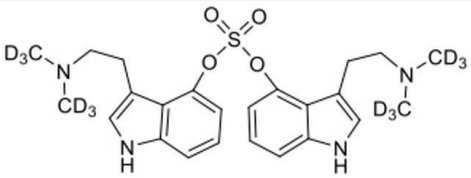
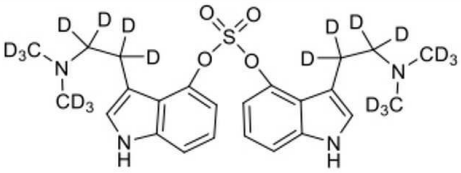
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

[0192]

I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

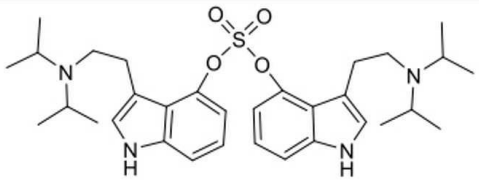
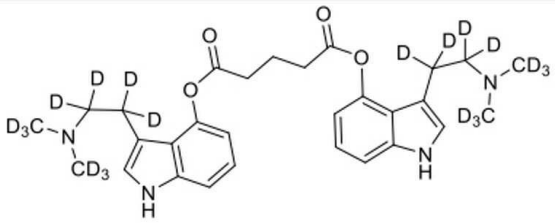
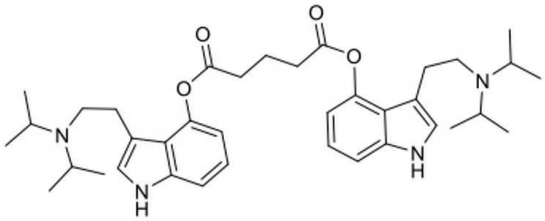
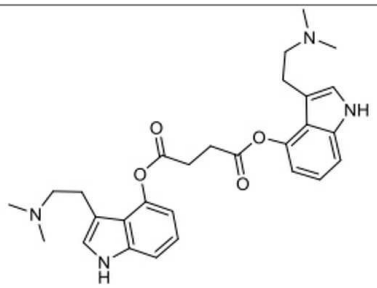
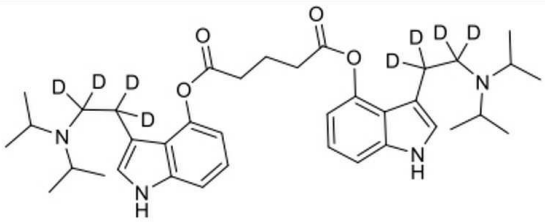
[0193]

I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	

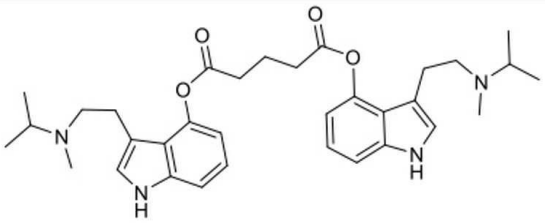
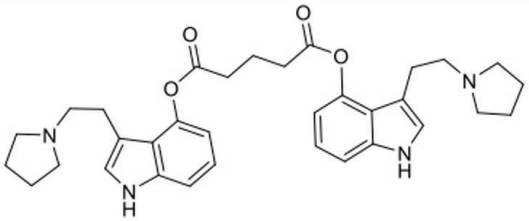
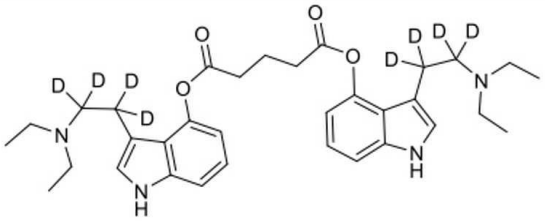
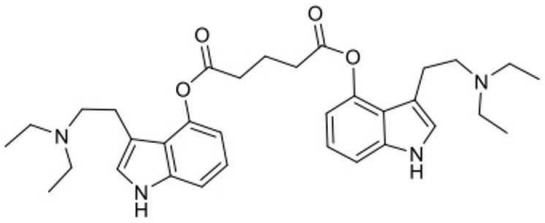
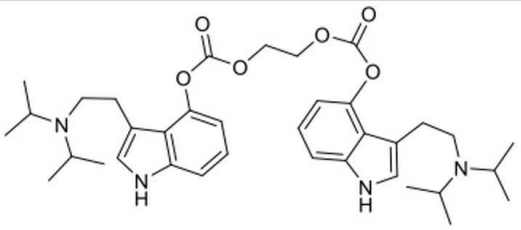
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

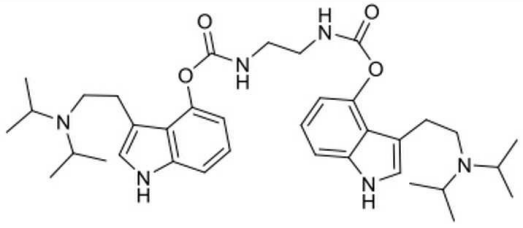
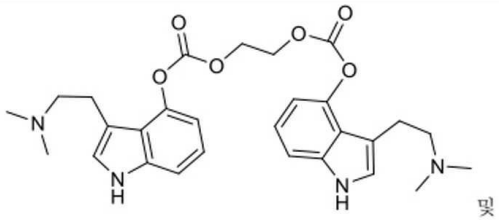
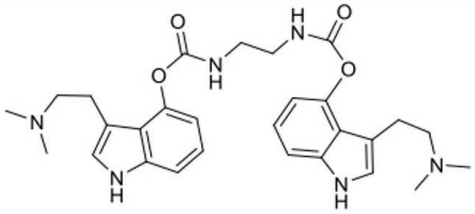
[0194]

[0195]

I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	

[0196]

I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	

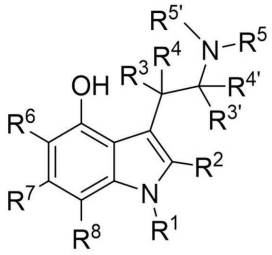
I-45	
I-46	
I-47	

[0197]

[0198] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 표 1에 열거된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 표 1에 열거된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0199] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 생체 내에서 분해되어 활성 대사산물을 제공한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 출원은 화학식 I의 화합물 및 이의 대사산물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 출원은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 대사산물, 및/또는 전구약물을 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, 활성 대사산물은 화학식 II의 화합물이고:

[0201]  II

[0202] 식 중 R^1, R^2, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, 및 R^8은 이의 구현예를 포함하여 화학식 I에 대해 위에서 정의된 바와 같다.

[0203] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가 염 또는 염기 부가 염이다. 당업자는 적절한 염을 선택할 수 있다. 적절한 염은, 예를 들어 화합물의 용액을 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 또는 벤조산과 같은 약학적으로 허용 가능한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산 부가 염을 포함한다. 또한, 염기성 약학적 화합물로부터 약학적으로 유용한 염을 형성하기에 일반적으로 적합한 것으로 간주되는 산은, 예를 들어 다음의 문헌에 논의되어 있다: P. Stahl 등, Camille G.(편집)의 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley VCH]; S. Berge 등의 문헌[Journal of Pharmaceutical Sciences 1977 66(1) 1-19]; P. Gould의 문헌[International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217]; Anderson 등의 문헌[The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York]; 및 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website).

[0204] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립 가능한 산 부가염은 임의의 염기성 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산 부가염이다. 산 부가 염을 형성하는 염기성 화합물은, 예를 들어 아민기를 포함하는 화합물을 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 무기산은 염산, 브롬화수소, 황산, 질산 및 인산뿐만 아니라, 산성 금속 염, 예컨대 일수소 오르토포스페이트 나트륨 및 황산칼륨을 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 유기산은 모노-, 디-, 및 트리카르복실산을 포함한다. 이러한 유기산의 예는, 예를 들어 다음과 같다: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 구연산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 만델산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, p-톨루엔설폰산, 및 메탄설폰산, 에탄설폰산 및 2-하이드록시에탄설폰산과 같은 다른 설폰산. 일부 구현예에서, 예시적인 산 부가염은 또한 다음을 포함한다: 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 중황산염, 붕산염, 부티레이트, 구연산염, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오드, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트("메실레이트"), 나프탈렌설포네이트, 질산염, 옥살레이트, 인산염, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르타르산염, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(토실레이트로도 알려짐) 등. 일부 구현예에서, 모노-산 또는 이산 염이 형성되고, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재한다. 일반적으로, 산 부가염은 물 및 다양한 친수성 유기 용매에서 보다 가용성이며, 일반적으로 이들의 유리 염기 형태에 비해 더 높은 융점을 나타낸다. 적절한 염에 대한 선택 기준은 당업자에게 공지될 것이다. 옥살레이트와 같지만 이에 한정되지 않는 다른 비-약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 실험실 사용을 위한 본 출원의 화합물의 단리에 사용되거나, 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염으로의 후속 변환에 사용될 수 있다.

[0205] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립 가능한 염기 부가염은 임의의 산성 화합물의 임의의 비독성 유기 또는 무기 염기 부가염이다. 염기성 부가염을 형성하는 산성 화합물은, 예를 들어 카르복시산기를 포함하는 화합물을 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 수산화바륨뿐만 아니라 암모니아를 포함한다. 적절한 염을 형성하는 예시적인 유기 염기는 다음을 포함한다: 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 이소프로필아민, 메틸아민, 트리메틸아민, 피콜린, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다. 적절한 염의 선택은, 예를 들어, 화합물의 다른 곳에서 에스테르 작용기가 존재하는 경우 가수분해되지 않도록 하는 데 있어서 유용할 수 있다. 적절한 염에 대한 선택 기준은 당업자에게 공지될 것이다. 일부 구현예에서, 예시적인 염기성 염은 또한 다음을 포함한다: 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 및 마그네슘 염), 유기 염기(예를 들어, 유기 아민)를 갖는 염(예: 디시클로헥실아민, 아부틸 아민, 콜린) 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 갖는 염. 염기성 질소 함유 기는, 다음과 같은 제제로 사분화될 수 있다: 저알킬 할라이드(예를 들어, 메틸, 에틸, 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물), 디알킬 설페이트(예를 들어, 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예를 들어, 데실, 라우릴, 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물), 아랄킬 할라이드(예를 들어, 벤질 및 펜에틸 브롬화물). 산성 모이어티를 갖는 화합물은 적절한 약학적으로 허용 가능한 염과 혼합되어, 예를 들어 알칼리 금속 염(예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염), 및 4차 암모늄 염과 같은 적절한 유기 리간드로 형성된 염을 제공할 수 있다. 또한, 산(-COOH) 또는 알코올기가 존재하는 경우, 약학적으로 허용 가능한 에스테르를 사용하여 화합물의 용해도 또는 가수분해 특성을 변형시킬 수 있다.

[0206] 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본 출원의 범위 내에서 약학적으로 허용 가능한 염이 되는 것으로 의도되고, 모든 산 및 염기 염은 본 출원의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동등한 것으로 간주된다. 또한, 본 출원의 화합물이 지방족 일차, 이차, 삼차, 또는 환형 아민, 방향족 또는 헤테로아릴 아민, 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티 및 테트라졸 또는 카르복시산과 같은 산성 모이어티 둘 모두를 함유하는 경우, 쌍성이온("내부 염")이 형성될 수 있으며, 이는 본 출원에서 사용되는 용어 "염(들)"에 포함된다. 본 출원의 특정 화합물은 동일한 화합물 내에 음이온성 및 양이온성 중심 둘 모두를 갖고 순 중성 전하를 갖는 쌍성이온성 형태로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 쌍성이온은 본 출원 내에 포함된다.

[0207] 본 출원의 화합물의 용매화물은, 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 용매로 제조된 것들을 포함한다. 이러한 용매의 예는 물(결과적인 용매화물은 수화물로 불림) 및 에탄올 등을 포함한다. 적절한 용매는 투여된 투여량에서

생리학적으로 내약성이 있다.

[0208] 본 출원의 화합물의 전구약물은, 예를 들어, 이용 가능한 하이드록시, 티올, 아미노, 또는 카복실기로 형성된 종래의 에스테르를 포함한다. 전구약물로서 사용되는 몇몇 통상적인 에스테르는 페닐 에스테르, 지방족(C_1-C_{24}) 에스테르, 아실옥시메틸 에스테르, 카르바메이트, 및 아미노산 에스테르이다.

[0209] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 적어도 하나의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 거울상 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 임의의 비율로 본 출원의 범주 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 화합물의 입체화학은 본원에 열거된 임의의 주어진 화합물에 도시된 바와 같을 수 있지만, 이러한 화합물은 또한 대안적인 입체화학을 갖는 본 출원의 화합물의 소정의 양(예를 들어, 20% 미만, 적합하게는 10% 미만, 보다 적합하게는 5% 미만)을 함유할 수 있음을 추가로 이해해야 한다. 분리된, 순수하거나 부분적으로 정제된 광학 이성질체 또는 이들의 라세미 혼합물로서의 임의의 광학 이성질체가 본 출원의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0210] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 또한 케토-에놀 호변이성질체 등과 같은 호변이성질체 형태를 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 평행 상태를 이루거나 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 화합물이 형성하는 임의의 호변이성질체 형태뿐만 아니라 이들의 혼합물이 본 출원의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0211] 본 출원의 화합물은 다양한 비정질 및 다형체 형태로 추가로 존재할 수 있고, 임의의 비정질 형태, 다형체, 또는 이들의 혼합물이 본 출원의 범주 내에 포함되는 것으로 고려된다.

[0212] 본 출원의 화합물은 추가로 방사성 표지될 수 있고, 따라서 본 출원의 화합물의 모든 방사성 표지된 버전은 본 출원의 범주 내에 포함된다. 본원의 화합물은 또한 하나 이상의 방사성 원자가 해당 구조 내에 혼입되는 것들을 포함한다.

[0213] III. 조성물

[0214] 본 출원의 화합물은 종래의 방식으로 하나 이상의 담체를 사용하여 조성물로 적절히 제형화된다. 따라서, 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 담체를 포함하는 조성물을 포함한다. 본원의 화합물은 생체 내에 투여하기에 적합한 생물학적으로 적합한 형태로 대상체에게 투여하기 위한 약학적 조성물로 적절히 제형화된다. 따라서, 본 출원은, 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 포함한다. 본 출원의 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기술된 질환, 장애, 또는 병태 중 어느 하나의 치료에 사용된다.

[0215] 본원의 화합물은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 본원의 화합물은 경구, 흡입, 비경구, 구강, 설하, 취입, 경막외, 비강, 직장, 질, 패치, 펌프, 미니펌프, 국소 또는 경피 투여, 및 이에 따라 제형화된 약학적 조성물에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 주기적 또는 연속적인 전달을 위한 펌프에 의한 것이다. 적절한 조성물의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차 및 성분은, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 20th edition)] 및 1999년 출판된 문헌[The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)]에 기술되어 있다.

[0216] 비경구 투여는 위장관(GI) 이외의 전신 전달 경로를 포함하며, 이는, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경피, 비강, (예를 들어, 에어로졸의 사용에 의한) 폐내, 경막내, 직장, 및 국소(패치 또는 다른 경피 전달 장치의 사용을 포함함) 투여 모드를 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸친 연속 주입에 의한 것일 수 있다.

[0217] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은, 예를 들어 불활성 희석제와 함께 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여되거나, 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 둘러싸이거나, 정제로 압축되거나, 식단의 음식과 직접 혼합된다. 일부 구현예에서, 화합물은 부형제와 혼입되고, 섭취 가능한 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 캐플릿, 펠릿, 과립, 캔디, 츄잉 검, 분말, 시럽, 엘릭서, 웨이퍼, 수용액, 및 현탁액 등의 형태로 사용된다. 정제의 경우, 사용되는 담체는 락토오스, 옥수수 전분, 구연산나트륨, 및 인산염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 결합제(예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스); 필러(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로오스 또는 인산칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 전분 글리콜산 나트륨); 또는 습윤제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨), 또는 용매(예를 들어, 중쇄 트리글리세라이드, 에탄올, 물)를 포함한다. 구현예에서, 정제는 당업계에

공지된 방법에 의해 코팅된다. 경구 투여용 정제, 캡슐, 캐플릿, 펠릿, 또는 과립의 경우, 활성 성분의 방출을 제어하도록 설계된 Eudragits™과 같은 pH 민감성 장용 코팅이 선택적으로 사용된다. 경구 투여 형태는 변형 방출형, 예를 들어 즉시 방출형 및 지연 방출형 제형을 또한 포함한다. 변형 방출형 제형의 예는: 예를 들어, 서방형(SR), 연장 방출형(ER, XR, 또는 XL), 지연 방출형 또는 지연된 방출형, 조절 방출형(CR), 또는 연속 방출형(CR 또는 Contin)을 포함하며, 예를 들어, 코팅 정제 형태, 삼투 전달 장치, 코팅된 캡슐, 마이크로캡슐화된 미소구체, 응집된 입자(예를 들어, 분자 체형 입자), 또는, 미세 중공 투과성 섬유 다발, 또는 절단된 중공 투과성 섬유, 섬유상 패킷에 응집되거나 유지된 것을 사용한다. 지연 방출형 조성물은, 예를 들어 리포솜으로서 제형화되거나, 활성 화합물이 마이크로캡슐화, 다중 코팅 등과 같은 차등적으로 분해 가능한 코팅으로 보호되는 것이다. 리포좀 전달 시스템은, 예를 들어, 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층형 소포를 포함한다. 일부 구현예에서, 리포좀은 콜레스테롤, 스테아릴아민, 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성된다. 캡슐 형태로의 경구 투여의 경우, 유용한 담체, 용매, 또는 희석제는 락토오스, 중쇄 트리글리세리드, 에탄올, 및 건조 옥수수 전분을 포함한다.

[0218] 일부 구현예에서, 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어, 용액, 시럽, 또는 현탁액의 형태를 취하거나, 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클과의 구성을 위한 건조 생성물로서 적절히 제공된다. 수성 현탁액 및/또는 유화액이 경구 투여될 경우, 본 출원의 화합물은 유화제 및/또는 현탁제와 조합되는 유성 상에 적절히 현탁되거나 용해된다. 원하는 경우, 소정의 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제가 첨가된다. 이러한 경구 투여용 액체 제제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스 또는 수소화 식용 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예를 들어, 중쇄 트리글리세리드, 아몬드 오일, 유성 에스테르 또는 에틸 알코올); 및 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 포함하는 통상적인 수단에 의해 제조된다. 유용한 희석제는 락토오스 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0219] 또한, 본 출원의 화합물을 동결 건조하고, 수득된 동결건조물을 사용하여, 예를 들어, 주사용 제품을 제조하는 것 또한 가능하다.

[0220] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 비경구 투여된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물의 용액은 하이드록시프로필셀룰로오스와 같은 계면활성제와 적절하게 혼합된 물 중에서 제조된다. 일부 구현예에서, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO, 및 이들의 혼합물(알코올 포함 또는 미포함)과 함께 오일 중에서 제조된다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다. 적절한 제형의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 비경구 투여의 경우, 대체적으로 본 출원의 화합물의 멸균 용액이 제조되고, 용액의 pH는 적절하게 조정되고 완충된다. 정맥내 사용의 경우, 용질의 총 농도를 조절하여 제제가 등장성이 되도록 해야 한다. 안구 투여의 경우, 연고 또는 액적 액체는, 예를 들어 애플리케이터 또는 점적제와 같은 당업계에 공지된 안구 전달 시스템에 의해 전달된다. 일부 구현예에서, 이러한 조성물은 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 또는 폴리비닐 알코올과 같은 점액모방제, 소르브산, EDTA, 또는 벤질 크롬 염화물과 같은 보존제, 및 희석제 또는 담체의 통상적인 양을 포함한다. 폐 투여의 경우, 희석제 또는 담체는 에어로졸의 형성을 허용하기에 적합하도록 선택될 것이다.

[0221] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 종래의 카테터 삽입 기술 또는 주입의 사용을 포함하는, 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화된다. 주사용 제형은, 예를 들어 보존제가 첨가된 단위 투여 형태로, 예를 들어 앰플 또는 다회 투여 용기로 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 멸균 현탁액, 용액 또는 유화액과 같은 형태를 취하며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유한다. 모든 경우, 이러한 형태는 멸균 상태여야 하며, 용이하게 주사될 수 있는 정도까지 유동적이어야 한다. 대안적으로, 본 출원의 화합물은 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원이 없는 물과의 재구성을 위한 멸균 분말 형태이다.

[0222] 일부 구현예에서, 비강 투여용 조성물은 에어로졸, 드롭, 겔, 및 분말로서 편리하게 제형화된다. 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 출원의 화합물은 환자가 압착하거나 펌핑하는 펌프 분무 용기로부터 용액, 건조 분말 제형, 또는 현탁액의 형태로, 또는 가압 용기 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 형태로서 편리하게 전달된다. 에어로졸 제형은 일반적으로 생리학적으로 허용 가능한 수성 또는 비수성 용매 중 활성 물질의 용액 또는 미세 현탁액을 포함하며, 일반적으로 밀봉된 용기 중 멸균 형태로 1회 또는 다회 투여량으로 제공되며, 이는 예를 들어 분무 장치와 함께 사용하기 위한 카트리지 또는 리필의 형태를 취한다. 대안적으로, 밀봉된 용기는 1회 투여량 비강 흡입기와 같은 단일 분배 장치 또는 사용 후 폐기하도록 의도된 계량 밸브가 장착된 에어로졸 분배기이다. 투여 형태가 에어로졸 분배기를 포함하는 경우, 이는, 예를 들어 압축 공기와 같은 압축 가스 또는 플루오로클로로하이드로카본과 같은 유기 추진제인 추진제를 함유할 것이다. 적합한 추진제는 디클로로디

플루오로메탄, 트리플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 헵타플루오로알칸, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 가스를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 적절하게 결정된다. 일부 구현예에서, 가압 용기 또는 분무기는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로 제조됨)는, 예를 들어, 본 출원의 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적절한 분말 염기의 분말 혼합물을 함유하여 제형화된다. 에어로졸 투여 형태는 또한 펌프-분무기의 형태를 취할 수 있다.

[0223] 구강 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 정제, 캔디, 및 파스틸을 포함하며, 여기에서 본 출원의 화합물은 당, 아카시아, 트라가칸스, 또는 젤라틴 및 글리세린과 같은 담체와 함께 제형화된다. 직장 투여용 조성물은 코코아 버터와 같은 종래의 좌제 염기를 함유하는 좌제 형태이다.

[0224] 본원의 화합물의 좌제 형태는 질, 요도, 및 직장 투여에 유용하다. 이러한 좌제는 일반적으로 실온에서는 고체이지만 체온에서는 용융되는 물질의 혼합물로 구성될 것이다. 이러한 비히클을 생성하는 데 일반적으로 사용되는 물질은 테오브로마 오일(코코아 버터로도 알려짐), 글리세린화 젤라틴, 다른 글리세리드, 수소화 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 좌제 투여 형태에 대한 추가 논의에 대해, 다음을 참조한다: Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533.

[0225] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 표적화 가능한 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링된다. 이러한 중합체는, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리하이드록시-에틸아스파라미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리신을 포함한다. 또한, 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 하이드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링된다.

[0226] 본 출원의 화합물은 특히 리포좀, 미셀, 나노입자, 나노-유화액, 지질 나노-시스템 등과 같은 나노-담체 시스템의 공기와 함께 투여될 수 있다(예를 들어, Bhat, M. 등의 문헌[Chem. and Phys. of Lipids, 2021, 236, 105053] 참조). 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 나노-담체 시스템의 하나 이상의 성분을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0227] 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이의 용매화물을 포함하는 본 출원의 화합물은 그 자체로서 적절히 사용되지만, 일반적으로 본 출원의 하나 이상의 화합물(활성 성분)이 약학적으로 허용 가능한 담체와 연관되는 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다. 투여 모드에 따라, 약학적 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 99 중량% 또는 약 0.10 중량% 내지 약 70 중량%의 활성 성분 및 약 1 중량% 내지 약 99.95 중량% 또는 약 30 중량% 내지 약 99.90 중량%의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 것이다(여기에서 모든 중량%는 총 조성물의 중량을 기준으로 함).

[0228] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이의 용매화물을 포함하는 본 출원의 화합물은 추가 치료제를 포함하는 조성물로 투여된다. 따라서, 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화물 및 추가 치료제, 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 세로토닌 수용체, 예를 들어 아래의 방법 및 용도 섹션에 열거된 것들의 활성화에 의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 정신활성화 약물이다.

[0229] 전술한 내용에서, 용어 "화합물"은 또한 하나 이상의 화합물이 참조되는 구현예를 포함한다.

[0230] IV. 본 출원의 방법 및 용도

[0231] 본 출원의 화합물은 세로토닌 수용체를 활성화시킴으로써 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 데 유용하다. 따라서, 본 출원의 화합물은 의약으로서 유용하다. 따라서, 본 출원은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 출원의 화합물을 포함한다.

[0232] 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체, 즉 질환, 장애, 또는 병태를 가진 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0233] 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0234] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체는 5-HT_{2A}이다. 따라서, 본 출원은 생물학적 샘플 또는 환자 중 어느 하나에서, 세포 중 5-HT_{2A}를 활성화시키는 방법을 포함하며, 이는 본 출원의 하나 이상의 화합물의 유효량을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화하기 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세포에서의 5-HT_{2A}의 활성화에 사용하기 위한, 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A}를 활성화하는 방법은 세포 내에 또는 세포 상에 있다.

[0235] 본 출원은 또한 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 질환, 장애, 또는 병태를 가진 대상체인, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0236] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 대상체에서 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 치료되는 정신 질환 장애 및/또는 병태의 중증도를 예방, 치료하고/하거나 감소시키는 데 유용하다. 따라서, 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신 질환이다. 따라서, 본 출원은 또한 정신 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 정신 질환을 치료하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 정신 질환의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 정신 질환의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0237] 일부 구현예에서, 정신 질환은 다음으로부터 선택된다: 불안 장애, 예컨대 범불안 장애, 공황 장애, 사회 불안 장애, 및 특정 공포증; 우울증, 예컨대 절망감, 즐거움 상실, 피로, 및 자살 생각; 기분 장애, 예컨대 우울증 , 양극성 장애, 암 관련 우울증, 불안, 및 순환성 기분 장애; 정신병적 장애, 예컨대 환각, 망상, 정신분열증; 충동 조절 및 중독 장애, 예컨대 방화증(화재 발생), 도벽증(도둑질), 및 강박적 도박; 알코올 중독; 약물 중독, 예컨대 오피오이드 중독; 인격 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 강박성 인격 장애, 및 편집성 인격 장애; 강박 장애(OCD), 예컨대 대상체가 특정 의식 또는 루틴을 수행하게 하는 생각 또는 두려움; 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 스트레스 반응 증후군(이전에는 조절 장애로 지칭됨); 해리성 장애(이전에는 다중인격 장애 또는 "분열된 인격"으로 지칭됨) 및 비인격화 장애; 인위적 장애; 성적 및 성 장애, 예컨대 성 기능장애, 성정체성 장애, 및 성적 이상증; 신체 증상 장애(이전에는 심신증 장애 또는 신체형 장애로 지칭됨); 및 이들의 조합.

[0238] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 다음을 포함한다: 인지 장애; 뇌졸중을 포함하는 허혈; 신경퇴행증; 불응성 물질 사용 장애; 수면 장애; 통증, 예컨대 사회적 고통, 급성 통증, 암성 통증, 만성 통증, 돌파성 통증, 뼈 통증, 연조직 통증, 신경 통증, 전이 통증, 환지 통증, 신경병성 통증, 군발성 두통, 및 편두통; 비만 및 섭식 장애; 간질 및 발작 장애; 뉴런 세포 사멸; 흥분독성 세포 사멸; 또는 이들의 조합.

[0239] 일부 구현예에서, 정신 질환은 환각 및 망상 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0240] 일부 구현예에서, 환각은 다음으로부터 선택된다: 시각적 환각, 청각적 환각, 후각적 환각, 미각적 환각, 촉각적 환각, 고유감각적 환각, 평형감각적 환각, 통각적 환각, 열감각적 환각, 및 시간 감각적 환각, 및 이들의 조합.

[0241] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신병 또는 정신병적

증상이다. 따라서, 본 출원은 또한 정신병 또는 정신병 증상을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0242] 본 출원은 또한, 정신병 또는 정신병 증상의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 정신병 또는 정신병 증상의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 정신병 또는 정신병 증상의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0243] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 단계는 환각 및 망상을 포함하나 이에 한정되지 않는, 정신병 또는 정신병적 증상이 악화되는 결과를 야기하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 단계는 환각 및 망상을 포함하나 이에 한정되지 않는, 정신병 또는 정신병적 증상이 개선되는 결과를 야기한다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 단계는 정신병 또는 정신병 증상을 개선시킨다.

[0244] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 중추신경계(CNS) 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태이다. 따라서, 본 출원은 또한 세로토닌 활성화에 의해 치료되는 CNS 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 중추신경계(CNS) 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태를 가진 대상체인, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 CNS 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 CNS 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 CNS 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0245] 일부 구현예에서, CNS 질환, 장애, 또는 병태 및/또는 신경 질환, 장애, 또는 병태는, 신경발달성 질환 및 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 포함하는 신경 질환; 노인성 치매; 노인성 치매; 혈관성 치매; 루이소체 치매; 인지 장애, 파킨슨병 및 파킨슨 치매와 같은 파킨슨 관련 장애, 피질기저 변성, 및 핵상 마비; 간질; CNS 외상; CNS 감염; CNS 염증; 뇌졸중; 다발성 경화증; 헌팅톤병; 미토콘드리아 장애; 취약 X 증후군; 안젤만 증후군; 유전성 실조증; 신경-이과 및 안구 운동 장애; 망막 근위축성 측색 경화증의 신경퇴행성 질환; 지연성 운동이상증; 운동과잉 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 주의력 결핍 장애; 하지 불안 증후군; 투렛 증후군; 정신분열증; 자폐 스펙트럼 장애; 결절성 경화증; 레트 증후군; 뇌성 마비; 신경성 식욕부진("AN") 및 신경성 폭식증("BN")과 같은 섭식 장애를 포함하는 보상 시스템의 장애; 및 폭식 장애("BED"), 머리뜯기 장애, 손톱 물어뜯기; 편두통; 섬유근육통; 및 임의의 병인의 말초 신경병증, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0246] 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이다. 다른 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 개과 동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 고양이과 동물이다. 따라서, 본 출원의 화합물, 방법, 및 용도는 인간 및 수의학적 질환, 장애, 및 병태 둘 모두에 관한 것이다.

[0247] 일부 구현예에서, "이를 필요로 하는 대상체"는 치료될 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체이다.

[0248] 일부 구현예에서, 본원의 화합물은 고양이과 또는 개과 동물인 대상체에서의 행동 문제를 치료하는 데 유용하다.

[0249] 따라서, 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 고양이과 또는 개과 동물인 대상체에서의 행동 문제이다. 따라서, 본 출원은 또한 행동 문제를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 행동 문제를 가진 비인간 대상체인, 이를 필요로 하는 비인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 비인간 대상체에서의 행동 문제를 치료하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 비인간 대상체에서의 행동 문제의 치료용 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 비인간 대상체에서의 행동 문제를 치료하는 데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0250] 일부 구현예에서, 행동 문제는 불안, 두려움, 스트레스, 수면 장애, 인지 기능 장애, 공격성, 과도한 소음 생성, 긁기, 물기, 및 이들의 조합으로부터 선택되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0251] 일부 구현예에서, 비인간 대상체는 개과 동물이다. 일부 구현예에서, 비인간 대상체는 고양이과 동물이다.

[0252] 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합하여 본 출원의 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료를 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도뿐만 아니라, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료용 의약의 제조를 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0253] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신 질환이다. 일부 구현예에서, 정신 질환은 환각 및 망상 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 중추신경계(CNS) 장애이다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신병 또는 정신병적 증상이다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 비인간 대상체에서의 행동 문제이다.

[0254] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 정신 질환에 대한 추가 치료제는 다음으로부터 선택된다: 전형적인 항정신성 약물 및 비정형 항정신성 약물을 포함하는 항정신성 약물; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)를 포함하는 항우울제, 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제(MAOI)(예를 들어, 부프로피온), 임신성 신경 스테로이드 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 $GABA_A$ 수용체의 알로스테릭(allosteric) 조절제, 예컨대 주라놀론(zuranolone) 및 브렉사놀론(brexanolone); 알프라졸람과 같은 벤조디아제핀을 포함하는 항불안제; 리튬과 같은 기분 안정제 및 카르바마제핀, 디발프로엑스(발프로산), 라모트리진, 가바펜틴, 및 토피라메이트와 같은 항경련제. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신 질환이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환을 위한 하나 이상의 추가 치료와 병용으로 투여된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 정신 질환에 대한 추가 치료제는 다음으로부터 선택된다: 전형적인 항정신성 약물 및 비정형 항정신성 약물을 포함하는 항정신성 약물; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)를 포함하는 항우울제, 삼환계 항우울제 및 모노아민 산화효소 억제제(MAOI)(예를 들어, 부프로피온); 알프라졸람과 같은 벤조디아제핀을 포함하는 항불안제; 리튬과 같은 기분 안정제 및 카르바마제핀, 디발프로엑스(발프로산), 라모트리진, 가바펜틴, 및 토피라메이트와 같은 항경련제.

[0255] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 주의력 결핍 장애, 그리고 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애, 그리고 이들의 조합이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애, 그리고 이들의 조합에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애, 그리고 이들의 조합에 대한 추가 치료체는 메틸페니데이트, 아토목세틴 및 암페타민 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0256] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 치매 또는 알츠하이머병이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 치매 또는 알츠하이머병에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 치매 및 알츠하이머병에 대한 추가 치료제는 아세틸콜린에스테라아제 억제제, NMDA 길항제 및 무스카린 작용제 및 길항제, 및 니코틴 작용제에서 선택된다.

[0257] 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라아제 억제제는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민, 및 펜세린, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0258] 일부 구현예에서, NMDA 길항제는 MK-801, 케타민, 펜시클리딘, 및 메만틴, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0259] 일부 구현예에서, 니코틴 작용제는 니코틴, 니코틴산, 니코틴 알파7 작용제 또는 알파2 베타4 작용제, 또는 이들의 조합이다.

[0260] 일부 구현예에서, 무스카린 작용제는 무스카린 M1 작용제 또는 무스카린 M4 작용제, 또는 이들의 조합이다.

[0261] 일부 구현예에서, 무스카린 길항제는 무스카린 M2 길항제이다.

[0262] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신병 또는 정신병적 증상이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신병 또는 정신병적 증상에 대한 하나 이상의 추가 치료체와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 정신병 또는 정신병 증상에 대한 추가 치료제는 전형적인 항정신성 약물 및 비정형 항정신성 약물에서 선택된다.

[0263] 일부 구현예에서, 전형적인 항정신성 약물은 다음으로부터 선택된다: 아세프로마진, 아세토페나진, 벤페리돌, 브롬페리돌, 부타페라진, 카르페나진, 클로르프로에타진, 클로르프로마진, 클로르프로틱센, 클로펜틱솔, 시아메마진, 디크시라진, 드로페리돌, 플루아니손, 플루펜틱솔, 플루페나진, 플루스피릴렌, 할로페리돌, 레보메프로마진, 렌페론, 록사핀, 메소리다진, 메타이트핀, 몰린돈, 모페론, 옥시퍼틴, 옥시프로테핀, 펜플루리돌, 페라진, 페리시아진, 페르페나진, 피모지드, 피팜페론, 피페라세타진, 피포티아진, 프로클로르페라진, 프로마진, 프로티펜딜, 스파이페론, 설포리다진, 티오프로파제이트, 티오프로페라진, 티오리다진, 티오톡센, 티미페론, 트리플루오페라진, 트리플루페리돌, 트리플루프로마진 및 주클로펜틱솔, 및 이들의 조합.

[0264] 일부 구현예에서, 비정형 항정신성 약물은 다음으로부터 선택된다: 아목사핀, 아미설프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 블로난세린, 브렉스피프라졸, 카리프라진, 카르피프라민, 클로카프라민, 클로로로테핀, 클로티아핀, 클로자핀, 일로페리돈, 레보설피리드, 루라시돈, 멜페론, 모사프라민, 네모나프리드, 올란자핀, 팔리페리돈, 페로스피론, 쿠티아핀, 레목시프리드, 레세르핀, 리스페리돈, 세르틴돌, 설피리드, 설토프리드, 티아프리드, 베랄리프리드, 지프라시돈, 및 조테핀, 및 이들의 조합.

[0265] 일부 구현예에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애, 또는 병태는 정신 질환이며, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 정신 질환에 대한 추가 치료제는 전형적인 항정신성 약물 및 비정형 항정신성 약물에서 선택된다.

[0266] 일부 구현예에서, 유효량은 대상체 또는 종의 질환 상태, 연령, 성별, 및/또는 체중과 같은 인자에 따라 상이하다. 일부 구현예에서, 유효량에 상응하는 주어진 화합물 또는 화합물들의 양은 주어진 약물(들) 또는 화합물(들), 약학적 제형, 투여 경로, 병태, 질환, 또는 장애의 유형, 치료 중인 대상체의 아이덴티티 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0267] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 1년에 1회, 2회, 3회, 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 적어도 주 1회 투여된다. 그러나, 다른 구현예에서, 화합물은 2주, 3주, 또는 1개월마다 약 1회 대상체에게 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물은 주당 약 1회 내지 1일 약 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 매일 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여된다. 치료 기간의 길이는 질환, 장애, 또는 병태의 중증도, 대상체의 연령, 본 출원의 화합물의 농도 및/또는 활성 및/또는 이들의 조합과 같은 다양한 인자에 따라 달라진다. 또한, 치료에 사용되는 화합물의 유효 투여량은 특정 치료 요법의 과정에 걸쳐 증가하거나 감소할 수 있음을 이해할 것이다. 투여량의 변경은 당업계에 공지된 표준 진단 검정으로부터 결정될 수 있고 이로부터 명백해질 수 있다. 일부 경우, 만성 투여가 요구된다. 예를 들어, 화합물은 대상체를 치료하기에 충분한 양 및 기간 동안 해당 대상체에게 투여된다.

[0268] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 환각성 또는 정신이상발동 투여량으로 투여되며, 1년에 1회, 2회, 3회, 또는 4회 발생할 수 있는 심리치료 또는 요법과 함께 투여될 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 화합물은 환각성 또는 정신이상발동이 없는 투여량으로, 1일 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 주 1회, 2주마다 1회, 월 1회, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 대상체에게 투여된다.

[0269] 본 출원의 화합물은 단독으로 사용되거나 본 출원의 화합물과 같은, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합하여 사용된다. 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애의 치료에 유용한 다른 공지된 제제와 조합하여 사용될 경우, 일 구현예에서, 본 출원의 화합물은 이들 제제와 동시에 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체에 대한 2개의 물질의 "동시 투여"는 해당 2개의 물질 각각을 제공하여 이들이 해당 개체에서 동시에 활성이 되도록 하는 것을 의미한다. 이러한 투여의 정확한 세부 사항은 서로의 존재 하에서의 2개의 물질의 약동학에 따라 달라질 것이며, 약동학이 적절한 경우, 해

당 2개의 물질을 서로에 대해 수시간 이내에 투여하는 것, 또는 심지어 하나의 물질을 다른 하나의 투여 후 24시간 이내에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적절한 투여 요법의 설계는 당업자에게 통상적인 것이다. 특정 구현예에서, 2개의 물질은 실질적으로 동시에, 즉 서로에 대해 수 분 이내에, 또는 두 물질을 모두 함유하는 단일 조성물로 투여될 것이다. 제제의 조합이 비동시적인 방식으로 대상체에게 투여되는 것이 본 출원의 추가적인 구현예이다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 별도의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 동시에 또는 순차적으로 다른 치료제와 함께 투여된다. 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물, 추가 치료제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.

[0270] 본 출원의 화합물의 투여량은 화합물의 약력학적 특성, 투여 방식, 수용자의 연령, 건강 및 체중, 증상의 성질 및 정도, 치료 빈도 및 존재하는 경우 병용 치료의 유형, 및 치료 대상 대상체에서의 화합물의 제거율과 같은 많은 인자에 따라 달라진다. 당업자는 전술한 인자에 기초하여 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 임상 반응에 따라, 필요한 경우 조정되는 적절한 투여량으로 초기에 투여된다. 투여량은 일반적으로 본 출원의 하나 이상의 화합물의 혈청 수준을 약 0.01 μg/cc 내지 약 1000 μg/cc, 또는 약 0.1 μg/cc 내지 약 100 μg/cc로 유지하도록 선택될 것이다. 대표적인 예로서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 경구 투여량은 성인의 경우 약 10 μg/일 내지 약 1000 mg/일, 적절하게는 약 10 μg/일 내지 약 500 mg/일, 보다 적절하게는 약 10 μg/일 내지 약 200 mg/일의 범위일 것이다. 비경구 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.0001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 또는 약 0.0001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg이 투여될 것이다. 경구 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.001 μg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 μg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 μg/kg 내지 약 1 mg/kg, 또는 약 0.1 μg/kg 내지 약 1 mg/kg이다. 좌제 형태의 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg이다. 본원의 일부 구현예에서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화되고, 하나 이상의 화합물은 적절하게는 정제 당 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100.0, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 또는 1000 mg의 활성 성분(본 출원의 하나 이상의 화합물)을 함유하는 정제 형태이다. 본 출원의 일부 구현예에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 1일 1회, 주 1회, 또는 월 1회 투여량으로 투여되거나, 총 일일 투여량은 2회, 3회, 또는 4회 일일 투여량으로 나누어진다.

[0271] 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 임상적으로 의미 있는 정신자극적/정신이상적 작용이 없는 투여량 또는 투여 요법의 투여를 포함하는 유효량으로 사용되거나 투여된다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은, 4 ng/mL 이하의 인간 혈장 실로신 Cmax 및/또는 40% 이하의 인간 5-HT_{2A} 인간 CNS 수용체 점유도로 나타나는 것, 또는 1 ng/mL 이하의 인간 혈장 실로신 Cmax 및/또는 30% 이하의 인간 5-HT_{2A} 인간 CNS 수용체 점유도로 나타나는 것과 유사한 임상 효과를 제공하는 투여량 또는 투여 요법의 투여를 포함하는 유효량으로 사용되거나 투여된다. 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은, 60분 초과, 120분 초과, 또는 180분 초과의 인간 혈장 실로신 Tmax로 나타나는 것과 유사한 임상 효과를 제공하는 투여량 또는 투여 요법을 포함하는 유효량으로 사용되거나 투여된다.

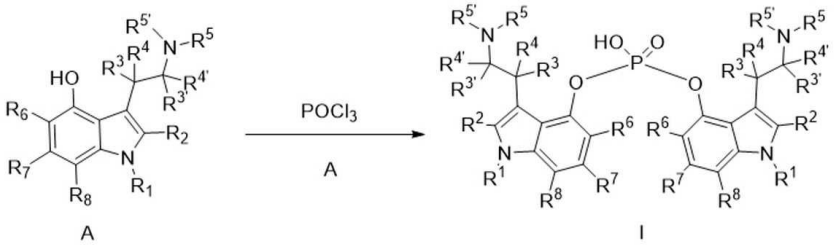
[0272] 명확히 하자면, 전술한 내용에 있어서, 용어 "화합물"은 또한 하나 이상의 화합물이 참조되는 구현예를 포함한다. 마찬가지로, 용어 "본 출원의 화합물"은 또한 단지 하나의 화합물이 참조되는 구현예를 포함한다.

[0273] V. 화합물의 제조

[0274] 본 출원의 화합물은 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 구조적 특징부 및/또는 치환기의 선택은 하나의 방법이 다른 방법보다 더 우월한지의 여부를 결정하는 데 영향을 미칠 수 있다. 본 출원의 주어진 화합물을 제조하기 위한 특정 방법의 선택은 당업자의 범위 내에 있다. 본 출원의 화합물을 제조하기 위한 몇몇 출발 물질은 상업적 화학물질 공급원으로부터 이용 가능하거나, 세포, 식물, 동물, 또는 곰팡이로부터 추출될 수 있다. 예를 들어 후술하는 바와 같은 다른 출발 물질은 당업계에 공지된 간단한 변환을 사용하여, 이용 가능한 전구체로부터 용이하게 제조된다. 본 출원의 화합물의 제조 방법의 일부 구현예를 나타내는 아래 반응식에서, 달리 언급되지 않는 한, 모든 변수는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0275] 본 출원의 일부 구현예에서, 본 출원의 화합물은 일반적으로 반응식 I 내지 V에 도시된 방법에 따라 제조된다.

[0276] 일부 구현예에서, Q가 $P(O)OR^9$이고 R^9가 H인 화학식 I의 화합물은 반응식 I에 도시된 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물은 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 하에 디클로로메탄과 같은 적절한 용매에서 포스포릴 클로라이드와 같은 포스포릴화제와 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

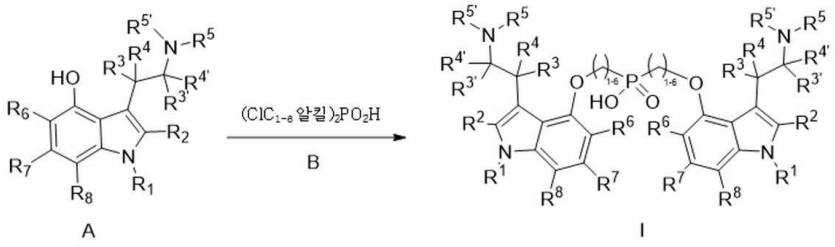


[0277]

[0278] 반응식 I

[0279] 일부 구현예에서, 반응식 I에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, CN102382135(Faming Zhuanli Shenqing) 및 Mondal 등의 문헌[Tetrahedron Letters, 58(25), 2460-2464; 2017]에서 제시된 반응 조건을 사용하여 수득된다.

[0280] 일부 구현예에서, Q는 C_1-C_6알킬렌-P(O)OR^9-C_1-C_6알킬렌이고 R^9는 H인 화학식 I의 화합물은 반응식 II에 도시된 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물은 나트륨 염기와 같은 적절한 염기의 존재 하에 디메틸 포름아미드와 같은 적절한 용매에서 약 140℃와 같은 적절한 온도에서 화학식 B의 화합물과 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

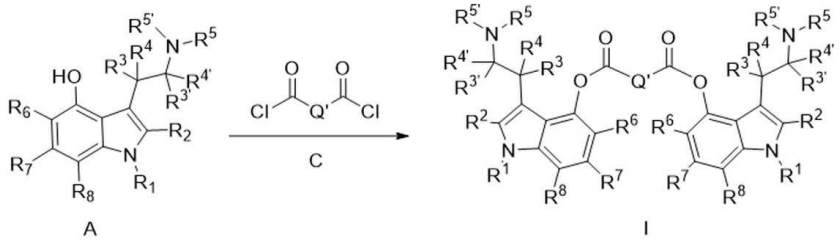


[0281]

[0282] 반응식 II

[0283] 일부 구현예에서, 반응식 II에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 다음 문헌에서 제시된 반응 조건을 사용하여 수득된다: Mukhametzyanova 등의 문헌[Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, Issue: 2, Pages: 373-80, 1969.

[0284] 일부 구현예에서, Q가 C(O)Q'C(O)인 화학식 I의 화합물은 반응식 III에 도시된 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물은 트리에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 하에 디클로로메탄과 같은 적절한 용매에서 약 0℃ 내지 약 실온(예를 들어, 약 18℃ 내지 약 25℃)과 같은 적절한 온도에서 화학식 C의 화합물과 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0285]

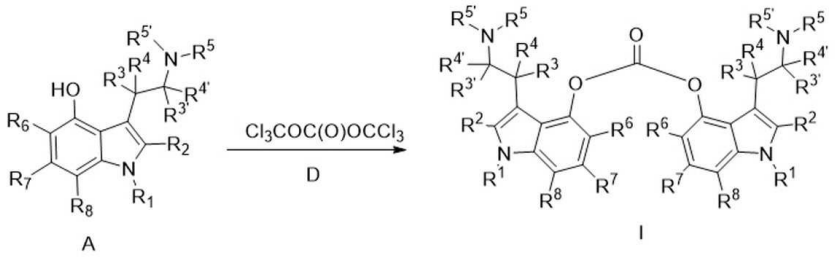
[0286] 반응식 III

[0287] 일부 구현예에서, 반응식 III에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, Derosa J. 등의 문헌[*Journal of the American Chemical Society,* 2021 Volume 143, Issue 25, pp 9303-9307]에서 제시된 반응 조건을 사용하여 수득된다.

[0288] 일부 구현예에서, Q가 C(O)OQ'OC(O) 또는 C(O)$NR^{9'}$Q'$NR^{9'}$C(O)인 화학식 I의 화합물은 화학식 C의 적절한 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 반응식 III에 도시된 바와 같이 제조된다.

[0289] 일부 구현예에서, Q가 C(O)인 화학식 I의 화합물은 반응식 IV에 도시된 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A

의 화합물은 트리에틸아민 및 수산화나트륨과 같은 적절한 염기의 존재 하에 디클로로메탄 및 H_2O와 같은 적절한 용매에서 가열(예: 약 25℃ 초과)과 같은 적절한 온도에서 화학식 D의 화합물(트리포스겐)과 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

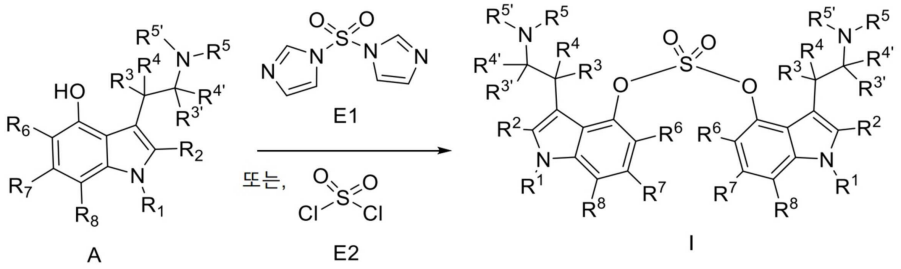


[0290]

[0291] 반응식 IV

[0292] 일부 구현예에서, 반응식 IV에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 문헌[Guangzhou Huagong, 39(14), 81-82; 201]에서 제시된 반응 조건을 사용하여 수득된다.

[0293] 일부 구현예에서, Q가 SO_2인 화학식 I의 화합물은 반응식 V에 도시된 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 화합물은 탄산세슘과 같은 적절한 염기의 존재 하에 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매에서 약 환류 내지 약 실온(예: 약 70℃ 내지 약 25℃)과 같은 적절한 온도에서 N,N'-설퍼릴디이미다졸 E1과 반응하여 화학식 I의 화합물을 제공하고/하거나 설퍼릴 염화물 E2를 사용하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.



[0294]

[0295] 반응식 V

[0296] 일부 구현예에서, 반응식 V에 도시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 Guan, Bing-Tao 등의 문헌[Organic Letters, 12(2), 396-399; 2010] 및/또는 Younker, Jarod M.의 문헌[Journal of Organic Chemistry, 69(26), 9043-9048; 2004]에서 제시된 반응 조건을 사용하여 수득된다.

[0297] 일부 구현예에서, 화학식 A의 화합물은 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어 WO2021/155468A1(Mindset Pharma Inc.)에서 제시된 합성 절차를 사용하여 제조된다.

[0298] 당업자는 공지된 화학물질을 사용하는 치환기의 추가적인 조작이 전술한 반응식 내의 중간체 및 최종 화합물에 대해 수행되어 본 출원의 대안적인 화합물을 제공할 수 있음을 이해할 것이다.

[0299] 본 출원의 화합물의 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어 본 출원의 화합물을 염이 침전되는 배지 또는 수성 배지에서 산 또는 염기의 양, 예컨대 등가량과 반응시키고 이어서 동결건조함으로써 형성될 수 있다.

[0300] 용매화물의 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고 해당 용매화물을 냉각시키거나 반용매를 사용하여 단리함으로써 형성된다. 용매화물은 통상적으로 주변 조건 하에서 건조되거나 공비혼합된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적절한 조건의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 적절한 용매의 예는 에탄올, 물 등이다. 물이 용매인 경우, 해당 분자는 "수화물"로서 지칭된다. 본원의 화합물의 용매화물의 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고 해당 용매화물을 냉각시키거나 반용매를 사용하여 단리함으로써 형성된다. 용매화물은 통상적으로 주변 조건 하에서 건조되거나 공비혼합된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적절한 조건의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다.

[0301] 본 출원의 동위원소 풍부 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및/또는 전구약물은 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해, 과도한 실험 없이 또는 적절한 동위원소가 풍부한 시약 및/또는 중간체를 사용

하여 본원의 반응식 및 실시예에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0302] 본원에 기술된 방법 전반에 걸쳐, 적절한 경우, 적절한 보호기가, 당업자가 용이하게 이해될 수 있는 방식으로 다양한 반응물 및 중간체에 첨가되고 후속하여 이로부터 제거될 것임을 이해해야 한다. 이러한 보호기의 사용에 대한 종래의 절차, 그리고 적절한 보호기의 예는, 예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)에 기술되어 있다. 화학적 조작에 의해 기 또는 치환기를 다른 기 또는 치환기로 변환하는 것은, 최종 생성물로 향하는 해당 합성 경로 상의 임의의 중간 생성물 또는 최종 생성물에 대해 수행될 수 있으며, 여기에서 가능한 유형의 변환은 해당 단계에서 분자가 보유하는 다른 작용기 및 해당 변환에 사용된 조건 또는 시약의 본질적인 비호환성에 의해서만 제한된다는 것을 이해해야 한다. 이러한 내재적인 비호환성 및 적절한 변환과 합성 단계를 적절한 순서로 수행하여 이를 회피하는 방법은 당업자는 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 변환의 예가 본원에 제공되며, 본 기술된 변환은 해당 변환이 예시되는 일반적인 기 또는 치환기에 대해서만 한정되지 않음을 이해해야 한다. 다른 적절한 변환에 대한 참조 및 설명은 "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)에 제공되어 있다. 다른 적절한 반응에 대한 참조 및 설명은 유기 화학 분야의 교과서, 예를 들어, "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992), 또는 "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)에 제공되어 있다.

[0303] 친핵성 변위 반응 조건은 친핵성이 이탈기를 변위시켜 전술한 반응식에 나타낸 중간체 및 생성물과 상용성이거나 본 출원의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 결합을 형성하게 하는 임의의 공지된 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 조건은 적절한 용매 중 염기의 존재 하에 반응물을 조합하는 단계를 포함한다.

[0304] 중간체 및 최종 생성물의 정제 기술은, 당업자가 용이하게 이해하는 바와 같이, 예를 들어 컬럼 또는 회전 플레이트 상의 직선상 및 역상 크로마토그래피, 재결정화, 증류 및 액체-액체 또는 고체-액체 추출을 포함한다.

[0305] 실시예

[0306] 다음의 비제한적인 실시예는 본 출원을 예시한다.

[0307] A. 합성 프로토콜

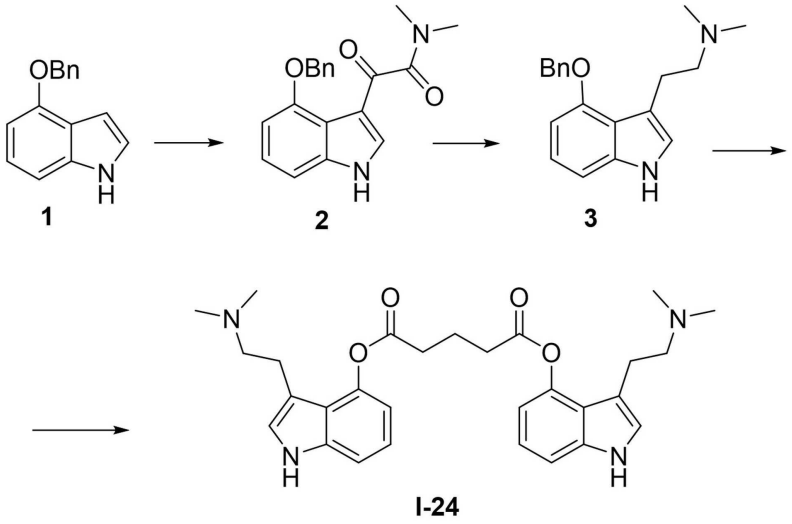
[0308] 일반 방법

[0309] 본원에 사용된 모든 출발 물질은 상업적으로 이용 가능한 것이거나 문헌 상에 이전에 기술된 것이다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은, 달리 명시되지 않는 한, 중수소화된 클로로포름 중에서, 내부 기준으로서 TMS 또는 잔류 용매 신호를 사용하여, ^{1}H NMR에 대해 각각 300, 400, 및 400 MHz에서 작동하는 Bruker 300, Bruker DPX400, 또는 Varian +400 분광계 상에서 기록하였다. 보고된 모든 화학적 이동은 델타-스케일의 ppm이며, 기록에서 나타나는 신호의 미세 분할은 대체적으로, 예를 들어, s: 단일항, br s: 넓은 단일항, d: 이중항, t: 삼중항, q: 사중항, m: 다중항으로 표시된다. 달리 명시되지 않는 한, 아래의 표에서는, $CDCl_3$을 용매로서 사용하여 400 MHz에서 ^{1}H NMR 데이터를 수득하였다.

[0310] 생성물의 정제는 Chem Elut Extraction Columns(Varian, 카탈로그 #1219-8002), Mega BE-SI(Bond Elut Silica) SPE Columns(Varian, 카탈로그 # 12256018; 12256026; 12256034)을 사용하거나 실리카로 충진된 유리 컬럼에서의 플래시 크로마토그래피로 수행하였다.

[0311] 본 출원의 예시적인 화합물의 합성

[0312] *실시예 1: 비스(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)글루타레이트 (I-24)*



[0313]

[0314] 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N, N-디메틸-2-옥소아세트아미드 (2)의 합성:

[0315] 건식 에테르(100 mL) 중 4-(벤질옥시)-1H-인돌(3.77 g, 16.88 mmol)의 용액을 0℃에서 옥살릴 염화물(1.43 mL, 16.88 mmol)로 적가하면서 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다(3시간). 반응물을 0℃로 냉각하고 디메틸아민 용액(42.2 mL, 84.41 mmol, THF 중 2 M 용액)으로 5분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새(18시간) 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 퀀칭시키고, 생성물을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 아세트산에틸 층을 염수(50 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH: CH_2Cl_2, 2:98)로 정제하여 표제 화합물 2(3.7 g, 68%)를 연갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.14 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.05 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.26 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 345 (M+Na), 323 (MH^+, 100).

[0316] 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N, N-디메틸에탄-1-아민 (3)의 합성:

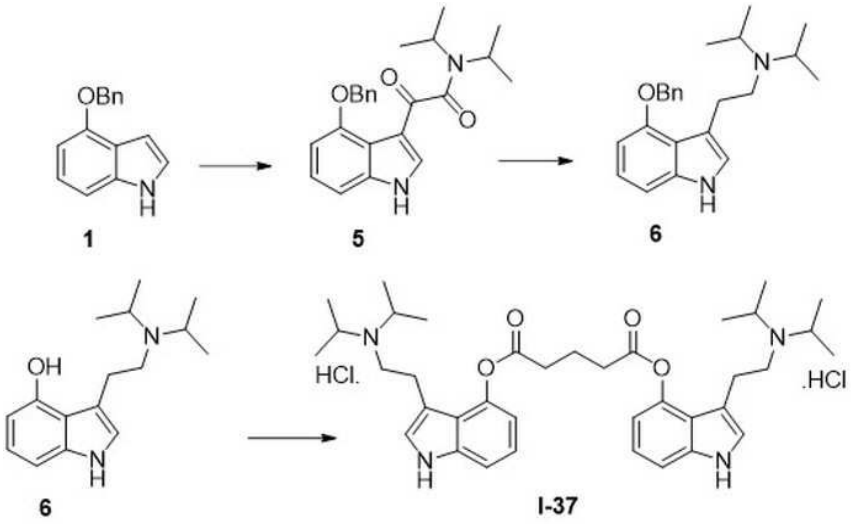
[0317] 건식 THF(50 mL) 중 수소화 리튬 알루미늄(3.32 g, 87.60 mmol)의 현탁액을 건식 THF(50 mL) 중 2-(4-(벨질옥시)-1H-인돌-3-일)-N, N-디메틸-2-옥소아세트아미드(3.53 g, 10.95 mmol)로 0℃에서 10분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시킨 다음, 추가로 16시간 동안 환류시켰다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물(3.3 mL), 2 N NaOH 용액(3.3 mL), 및 물(3.3 mL)을 순차적으로 첨가하여 퀀칭시켰다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 고형분을 여과하고 THF(2 x 50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 THF 층을 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피(MeOH 중 2 M NH_3: CH_2Cl_2, 5:95)로 정제하여 표제 화합물 3(2.85 g, 88.5%)을 황갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.76 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.56-6.51 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.06 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 295 (MH^+, 100).

[0318] 비스(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)글루타레이트 디하이드로클로라이드 (I-24)의 합성:

[0319] MeOH(50 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N, N-디메틸에탄-1-아민(1.7 g, 5.87 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐(0.6 g, 10% 건조 기준)으로 처리하고, Paar 장치를 사용하여 40 PSI에서 1시간 동안 수소화하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 메탄올(2 x 25 mL)로 세척하였다. 합쳐진 메탄올 층을 증발시키고 미정제물을 건식 THF(50 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 Et_3N(1.93 mL, 13.97 mmol)으로 처리한 다음, 10분에 걸쳐 0℃에서 건식 THF(20 mL) 중 글루타로일 디클로라이드(0.35 mL, 2.79 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새(16시간) 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 퀀칭시키고, 생성물을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(25 mL)로 세척하고 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고, 미정제물을 실리카 겔을 이용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(MeOH 중 2 M NH_3:CH_2Cl_2, 5:95 내지 1:9)로 정제하여 표제 화합

물 I-24 (0.65 g, 46%)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 에테르 중 2 M HCl을 이용해 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다. ^{1}H NMR (HCl salt, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 2H), 10.64 (s, 2H), 7.31-7.28 (m, 4H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.87-6.75 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.03 (t, 4H, J = 6.0 Hz), 2.86-2.81 (m, 12H), 2.14-2.07 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 505 (MH^+, 100).

[0320] *실시예 2: 비스(3-(2-(디이소프로필아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)글루타레이트 디하이드로클로라이드 (I-37)의 합성*



[0321]

[0322] 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N, N-디이소프로필-2-옥소아세트아미드 (5)의 합성:

[0323] 건식 THF(150 mL) 중 4-(벤질옥시)-1H-인돌(10.0 g, 44.78 mmol)의 용액을 0℃에서 옥살릴 염화물(3.79 mL, 44.78 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 5시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 디이소프로필아민(19.0 mL, 134.35 mmol)으로 5분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새(16시간) 교반하였다. 반응물을 화합물 2에 대해 기술된 바와 같이 처리하고 정제하여 표제 화합물 5(13.37 g, 79%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 12 13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.26 (s, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 1.46 (d, 6 H, J = 6.0Hz), 1.11 (d, 6H, J = 6.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 438 (100), 401 (M+Na), 379 (MH^+).

[0324] N-(2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)에틸)-N-이소프로필프로판-2-아민 (6)의 합성:

[0325] 건조 THF(200 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N,N-디이소프로필-2-옥소아세트아미드(10.0 g, 31.02 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 0℃에서 $LiAlH_4$(9.4 g, 248.17 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시킨 다음 밤새(16시간) 환류시켰다. 반응물을 화합물 3에 대해 기술된 바와 같이 처리하고 정제하여 표제 화합물 6(6.8 g, 74.5%)을 연갈색 접착물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.75 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 12H); ESI-MS (m/z, %): 351 (MH^+, 100).

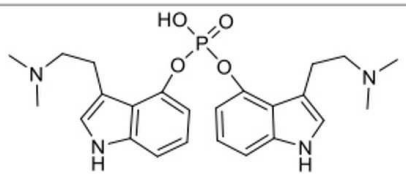
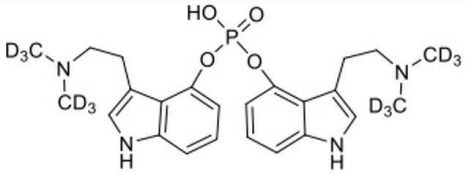
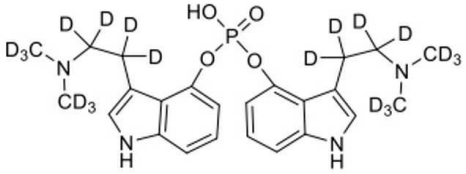
[0326] 비스(3-(2-(디이소프로필아미노)에틸)-1H-인돌-4-일)글루타레이트 디하이드로클로라이드 (I-37)의 합성:

[0327] MeOH(50 mL) 중 N-(2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)에틸)-N-이소프로필프로판-2-아민(2.01 g, 5.74 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐(0.5 g, 10% 건조 기준)으로 처리하고, Paar 장치를 사용하여 40 PSI에서 1시간 동안 수소화하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 메탄올(2 x 25 mL)로 세척하였다. 합쳐진 메탄올 층을 증발시키고, 수득된 미정제 생성물 7을 건식 THF(50 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 Et_3N(1.44 mL, 10.44 mmol)으로 처리한 다음, 건식 THF(20 mL) 중 글루타로일 디클로라이드(0.33 mL, 2.61 mmol)로 0℃에서 10분에 걸쳐 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새(16시간) 교반하였다. 반응물을 화합물 I-24에 대해 기술된 바와 같이 처리하고 정제하여 표제 화합물 I-37 (0.45 g, 28%)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 에테르 중 2 M HCl

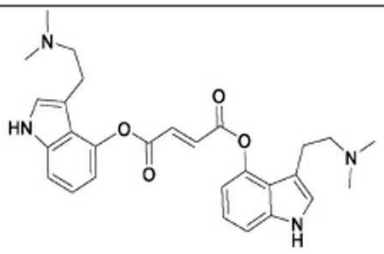
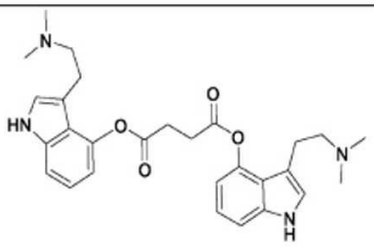
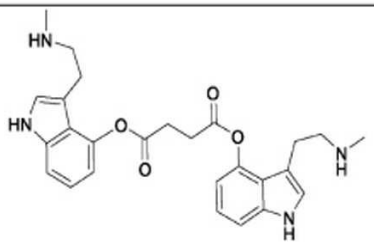
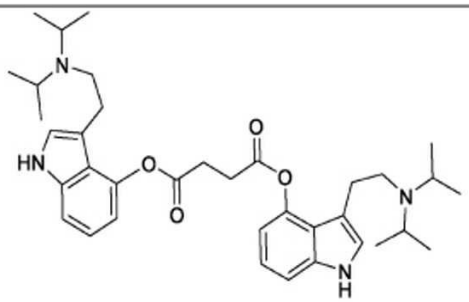
를 이용해 디하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다. ^{1}H NMR (HCl salt, DMSO-d_6): δ 11.32 (s, 2H), 9.73 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.29 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.74 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.23-3.18 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 24H); ESI-MS (m/z, %): 617 (MH^+, 100).

[0328] 반응식 I 내지 V, 및 실시예 1 및 2에 개략된 합성 방법 중 하나 이상을 사용하여 유사한 방식으로 다음의 화합물을 제조하였다:

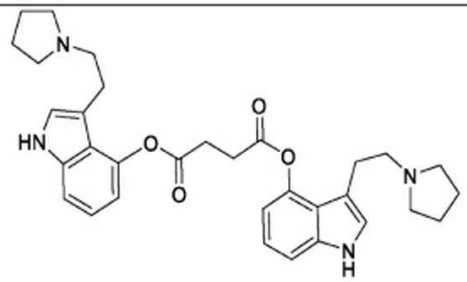
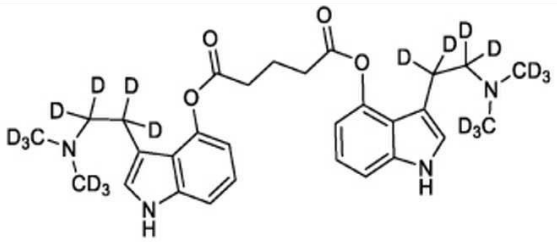
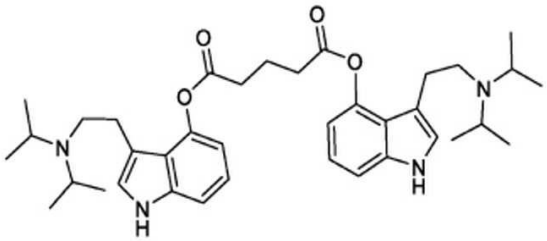
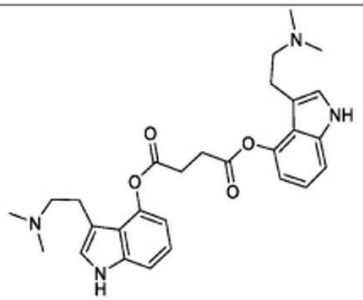
[0329]

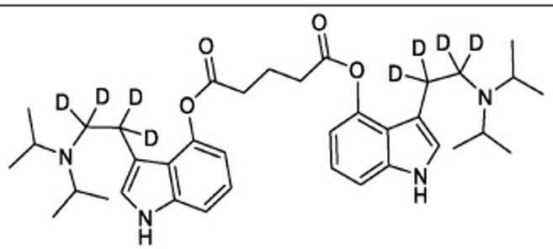
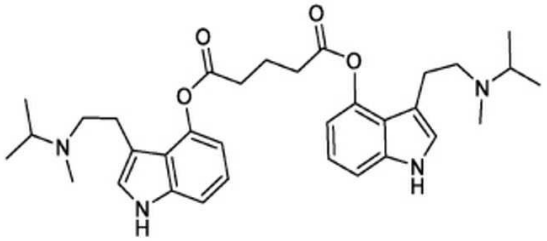
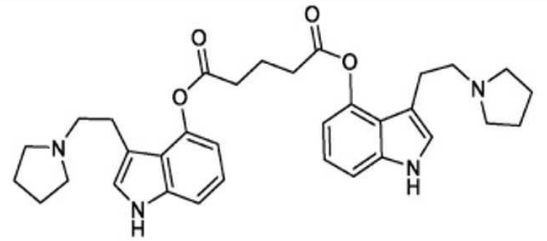
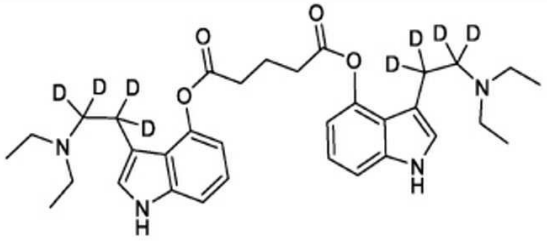
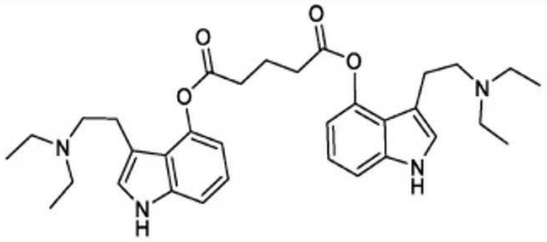
화합물 ID	화학 구조
I-1	
I-2	
I-3	

[0330]

I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

[0331]

I-22	
I-36	
I-37	
I-38	

I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	

[0332]

[0333] B. 생물학적 시험

[0334] *실시예 3: 인간 5-HT2A: 기능적 FLIPR 검정*

[0335] 목적:

[0336] 작용제 모드 하에서 인간 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT2A)에 표적화하는 화합물의 잠재적 흥분 효과를 평가한다.

[0337] 1 물질 및 기기

[0338] 1.1 세포주

[0339]

세포주 명칭	표적	숙주 세포
HTR2A&G α 15-HEK293	5HT2A	Flp-In-293

[0340] 1.2 물질

시약	공급자	카탈로그#
DMEM	Gibco	10569-010
투석된 FBS	BIOSUN	BS-0005-500
페니실린-스트렙토마이신	Invitrogen	15140
하이그로마이신 B	Invivogen	Ant-hg-5
테트라시클린 염산염	Abcam	ab141223
TrypLE™ Express	Gibco	12604-013
DPBS	Gibco	14190250
DMSO	Millipore	1029312500
Probenecid	Sigma	P8761
FLIPR 칼슘 6 검정 키트	Molecular Device	R8191
HEPES	Invitrogen	15630
Hank 완충 식염수 용액	Invitrogen	14025
세로토닌 HCl	Selleck	S4244

[0341]

[0342] 1.3 기기 및 소모품

항목	공급업체	카탈로그#
형광 이미징 플레이트 판독기(FLIPR)	Molecular Device	Tetra
Countess 자동 세포 계수기	Invitrogen	Countess
세포 계수 챔버 슬라이드	Invitrogen	C10312
STERI-CYCLE CO2 인큐베이터	Thermo	371
1300 시리즈 클라스 II 생물학적 안전 캐비넷	Thermo	1389
테이블형 대용량 저속 원심분리기	Cence	L550
원심분리기	Eppendorf	5702
Echo	Labcyte	550
Echo	Labcyte	655
전기-열 인큐베이터	Shanghai Yiheng	DHP-9031
플레이트 진탕기	IKA	MS3 digital
물 정제 시스템	ULUPURE	UPH-III-20T
다용도 및 범용 pH 및 전도도 측정기	Mettler Toledo	S220
384-웰 플레이트	Corning	3764
384-웰 LDV 투명 마이크로플레이트	LABCYTE	LP-0200
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	LABCYTE	PP-0200
384-웰 화합물 플레이트	Corning	3657
T25 세포 배양 플라스크	Corning	430639
50 mL 폴리프로필렌 원심분리 튜브	JET	CFT011500
15 mL 폴리프로필렌 원심분리 튜브	JET	CFT011150

[0343]

[0344] 2 실험 방법

[0345] 2.1 세포 배양

[0346] HTR2A&Gα15-HEK293 세포를 10% 투석된 FBS 및 1x 페니실린-스트렙토마이신, 100 μg/mL 하이그로마이신 B 및 300 μg/mL G418을 함유하는 DMEM 배지에서 배양하였다. 세포를 주 약 3회 계대하고, 약 30% 내지 약 90%의 컨플루언시(confluence)를 유지하였다.

[0347] 2.2 세포 플레이팅

[0348] 1. 세포 배양 배지(10% 투석된 FBS 및 1x 페니실린-스트렙토마이신, 100 μg/mL 하이그로마이신 B 및 300 μg/mL G418을 함유하는 DMEM 배지), TrypLE™ Express, 및 DPBS를 실온으로 미리 가온시켰다.

[0349] 2. 유도를 위해, 1 μg/ml 테트라사이클린(최종 농도)을 세포 배양 배지에 첨가하고, 세포를 37℃, 5%(v/v) CO2에서 플레이트에 시딩하기 전에 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 배양 배지를 플라스크로부터 제거하였다. DPBS로 세포를 세척하였다.

[0350] 3. 2 mL TrypLE™ Express를 플라스크에 첨가하고, 부드럽게 흔들어 잘 혼합하고, 세포를 37℃에서 수 분 동안 인큐베이션하였다.

[0351] 4. 현미경으로 세포 형태학적 변화를 확인하고, 대부분의 세포가 둥글게 변했을 때 플라스크에 4 mL 세포 배양 배지를 첨가하여 분해를 중단시켰다.

[0352] 5. 세포 현탁액을 15 mL 원심분리 튜브에 옮긴 다음, 1,200 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다.

[0353] 6. 상청액을 제거하였다. 세포 펠릿을 2 mL 세포 배양 배지로 재현탁하였다.

[0354] 7. 세포 계수기를 사용하여 세포 밀도를 계수하였다. 생존율이 >85%인 세포만을 검정에 사용하였다.

[0355] 8. 세포를 세포 배양 배지로 $6.67x10^5$/mL로 희석하였다.

[0356] 9. 384-웰 세포 플레이트에 30 μL/웰 세포 현탁액을 첨가하였다(세포 밀도는 20,000 세포/웰임).

[0357] 10. 세포 플레이트를 37℃, 5%(v/v) CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0358] 2.3 세포 취급

[0359] 1. 실험 당일, 배양 배지를 세포 플레이트로부터 제거하였다.

[0360] 2. 10 μL의 검정 완충액(1x HBSS 중 20 mM HEPES, pH 7.4)을 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0361] 3. FLIPR® 칼슘 6 검정 키트의 매뉴얼에 따라 2x염료 용액을 제조하였다:

[0362] i. 염료를 검정 완충액으로 희석하였다.

[0363] ii. Probenecid를 5 mM의 최종 농도로 첨가하였다.

[0364] iii. 1 내지 2분 동안 격렬하게 와류시켰다.

[0365] 4. 10 μL의 2x 염료 용액을 세포 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다.

[0366] 5. 세포 플레이트를 플레이트 쉐이커 상에 놓은 다음, 600 rpm에서 2분 동안 진탕하였다.

[0367] 6. 플레이트를 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음, 25℃에서 15분 동안 추가로 인큐베이션하였다.

[0368] 2.4 3x화합물의 제조

[0369] 1. 세로토닌 HCl을 DMSO로 10 mM의 농도로 제조하였다.

[0370] 2. 시험 화합물을 DMSO로 10 mM의 농도로 제조하였다.

[0371] 3. 화합물을 384-웰 화합물 소스 플레이트에 첨가하였다.

[0372] 4. DMSO로 3배 연속 희석을 수행하였다.

[0373] 5. 90 nL/웰의 연속 희석된 화합물을 Echo를 사용하여 소스 플레이트에서 384-웰 화합물 플레이트로 옮겼다.

[0374] 6. 30 μL/웰의 검정 완충액(1x HBSS 중 20 mM HEPES, pH 7.4)을 화합물 플레이트에 첨가하였다.

[0375] 7. 플레이트를 플레이트 쉐이커 상에서 2분 동안 혼합하였다.

[0376] 2.5 FLIPR 검정

[0377] 1, 세포를 염료 용액과 함께 인큐베이션한 후, 세포 플레이트, 3x화합물을 함유하는 화합물 플레이트 및 FLIPR 팁을 FLIPR에 넣었다.

[0378] 2, 10 μL의 3x화합물을 FLIPR에 의해 화합물 플레이트로부터 세포 플레이트로 옮겼다.

[0379] 3, 플레이트를 1초 간격으로 160초 동안 판독하여 작용제 모드의 데이터를 수득하였다.

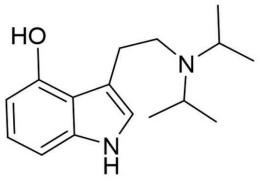
[0380] 3 데이터 분석

[0381] 1, 정규화된 형광 판독치(RFU)는 아래에 나타낸 바와 같이 계산하였으며, 여기에서 $F_{최대}$ 및 $F_{최소}$는 정의된 시간 윈도우 동안 칼슘 신호의 최대 및 최소를 나타낸다:

[0382] $RFU = F_{최대} - F_{최소}$

[0383] 2. XLfit을 사용하는 Hill 방정식으로 화합물 농도의 로그에 대한 RFU를 피팅하여 EC_{50}을 계산하였다.

[0384] II. 결과 및 논의

[0385] 본 출원의 예시적인 이량체 화합물(I-24 및 I-37) 및 인간 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT2A)를 표적으로 하는 이들의 각각의 대사산물(실로신 및 7, )의 잠재적 경쟁 결합 특성의 결과가 표 2에 요약되어 있다. 본 출원의 예시적인 화합물의 결과는 표 2에 제공된 IC_{50}으로서 제시된다.

【표 2】 FLIPR 기능적 검정을 사용하는 화학식 I의 예시적인 화합물이 인간 5-HT2A 수용체에 미치는 효과

화합물 ID#	h5-HT2A, EC_{50} [nM]	*RFU@10 μM* (1)
실로시빈	ND(2)	257
I-24(실시예 1)	24.86	3061
실로신 (I-24의 대사산물)	72.5	308
I-37(실시예 2)	158	6768
7(I-37의 대사산물)	81.36	6358

(1) 10mM에서의 활성화(%)와 RFU를 이용한 커브 피팅
(2) 검출되지 않음

[0386]

[0387] 인간 5-HT2A 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 검정을 사용하여 화학식 I의 예시적인 화합물을 평가하였다. EC50(nM) 농도는 표 2에 표시되어 있다. 이러한 검정은 본 출원의 예시적인 화합물 또는 대사산물이 표적 인간 5-HT2A 수용체의 효과적인 리간드임을 확인한다.

[0388] *실시예 4: 인간 5-HT2A: 방사성 리간드 결합 검정:*

[0389] 목적

[0390] 본 연구의 목적은 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT2A) 상에서 화학식 I의 예시적인 화합물의 결합 특성을 평가하는 것이었다.

[0391] 1 물질 및 기기

[0392] 1.1 시약

항목	공급자	카탈로그#
케탄세린 염산염, [에틸렌-3H]-	PerkinElmer	NET791250UC
케탄세린	MedChemExpress	HY-10562
소 혈청 알부민(BSA)	Sigma	A1933
염화칼슘($CaCl_2$)	Sigma	C5670
트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris)	Alfa Aesar	A18494
폴리에틸렌이민, 분지형(PEI)	Sigma	408727

[0393]

[0394] 1.2 기기 및 소모품

항목	공급업체	카탈로그#
Microbeta^2 마이크로플레이트 계수기	PerkinElmer	2450-0060
UniFilter-96 GF/B	PerkinElmer	6005177
TopSeal	Biotss	SF-800
MicroBeta Filtermate-96	PerkinElmer	D961962
Seven Compact pH 미터	Mettler Toledo	S220
초순수 물 계량기	Sichuan Ulupure	UPH-III-20T
벤치탑 원심분리기	Hunan Xiangyi	L550
마이크로플레이트 진탕기	Allsheng	MX100-4A
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	Labcyte	PP-0200
96 둥근 웰 플레이트	Corning	3799
96 둥근 깊은 웰 플레이트	Axygen	P-DW-11-C
Echo	LABCYTE	550

[0395]

[0396] 2 실험 방법

[0397] 1. 아래 표에 따라 검정 완충액을 제조하였다.

시약	농도
Tris	50 mM
$CaCl_2$	4 mM
BSA	0.1% (w/v)

[0398] pH를 7.4로 조정한 다음 0.2 μM 멸균 여과

[0399] 2. 필요에 따라 10 mM 스톡 용액으로 시작하여 8회 투여량의 기준 화합물 및 시험 화합물을 100%(v/v) DMSO로 5배 연속 희석하여 제조하였다.

[0400] 3. UniFilter-96 GF/B 플레이트를 전처리하였다:

[0401] i. 50 μl/웰의 0.5%(v/v) PEI를 UniFilter-96 GF/C 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 4℃에서 3시간 동안 인큐베이션하였다.

[0402] ii. 인큐베이션 후, 플레이트를 얼음 냉각 세척 완충액(50 mM Tris, pH7.4)으로 3회 세척하였다.

[0403] 4. 검정 플레이트를 제조하였다:

[0404] i. 세포막을 검정 완충액으로 희석하고, 330 μl/웰을 96개의 둥근 깊은 웰 플레이트에 첨가하여 최종 농도를 20 μg/웰로 도달시켰다.

[0405] ii. 8가지 농도의 기준 화합물 또는 시험 화합물을 제조하고, 110 μl/웰을 96개의 둥근 깊은 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0406] iii. [3H]-케탄세린을 검정 완충액으로 5 nM(5X 최종 농도)로 희석하고, 110 μl/웰을 96개의 둥근 깊은 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0407] 5. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리한 다음, 실온에서 5분 동안 600 rpm으로 교반하였디.

[0408] 6. 플레이트를 밀봉하고 27℃에서 90분 동안 인큐베이션하였다.

[0409] 7. GF/B 필터 플레이트 상에서 진공 여과로 인큐베이션을 중단한 다음, 얼음 냉각 세척 완충액(50 mM Tris, pH7.4)으로 4회 세척하였다.

[0410] 8. 플레이트를 37℃에서 45분 동안 건조시켰다.

[0411] 9. 필터 플레이트를 밀봉하고, 40 μl/웰의 섬광 칵테일을 첨가하였다.

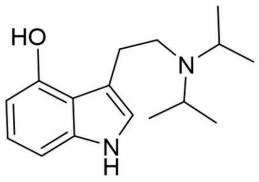
[0412] 10. Microbeta^{2} 마이크로플레이트 카운터를 사용하여 플레이트를 판독하였다.

[0413] 3 데이터 분석

[0414] 1. 기준 화합물 및 시험 화합물의 경우, 정규화 방정식을 사용하여 결과를 억제(%)로서 표현하였다: N = 100 - 100x(U-C2)/(C1-C2), 식 중 U는 알려지지 않은 값이고, C1은 높은 대조군의 평균이고, C2는 낮은 대조군의 평균이다.

[0415] 2. IC_{50}을 XLfit을 사용하여 화합물 농도의 함수로서 억제 백분율을 Hill 방정식으로 피팅함으로써 결정하였다.

[0416] 결과 및 논의

[0417] 본 출원의 예시적인 전구약물 화합물인 I-24 및 I-37 및 인간 5-하이드록시트립타민 수용체 2A(5-HT2A)를 표적으로 하는 이들의 각각의 대사산물 실로신 및 

(7)의 잠재적 경쟁 결합 특성의 결과가 표 3에 요약되어 있다. 본 출원의 예시적인 화합물의 결과는 표 3에 제공된 IC_{50}으로서 제시된다.

【표 3】 방사성 리간드 결합 검정을 사용한 화학식 I의 예시적인 화합물이 인간 5-HT2A 수용체에 미치는 효과

화합물 ID#	h5-HT2A, IC_{50} [nM]
실로시빈	4248
I-24(실시예 1)	127.21
실로신 (I-24의 대사산물)	187.2
I-37(실시예 2)	547
7(I-37의 대사산물)	6410.63

[0418]

[0419] II. 결과 및 논의

[0420] 인간 5-HT2A 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 검정을 사용하여 화학식 I의 예시적인 화합물을 평가하였다. IC_{50}(nM) 농도는 표 3에 표시되어 있다. 이러한 검정은 본 출원의 전구체 모 화합물 또는 이들 각각의 대사산물이 표적 인간 5-HT2A 수용체의 효과적인 리간드임을 확인한다.

[0421] *실시예 5: 인간 5-HT1A: 기능적 FLIPR 검정*

[0422] 1 목적

[0423] 작용제 모드 하에서 5-하이드록시트립타민 수용체 1A를 표적으로 하는 화합물의 잠재적 흥분 효과를 평가하였다.

[0424] 2 물질 및 기기

[0425] 2.1 세포주

세포주 명칭	표적	숙주 세포
HTR1A&G α 15-CHO	5HT1A	Flp-in CHO

[0426]

[0427] 2.2 물질

시약	공급자	카탈로그#
DMEM/F12	Gibco	11330057
투석된 FBS	BIOSUN	BS-0005-500
페니실린-스트렙토마이신	Invitrogen	15140
하이그로마이신 B	Invivogen	Ant-hg-5
TrypLE™ Express	Gibco	12604-013
DPBS	Gibco	14190250
DMSO	Millipore	1029312500
Probenecid	Sigma	P8761
FLIPR 칼슘 6 검정 키트	Molecular Device	R8191
HEPES	Invitrogen	15630
Hank 완충 식염수 용액	Invitrogen	14025
세로토닌 HCl	Selleck	S4244

[0428]

[0429] 2.3 기기 및 소모품

항목	공급업체	카탈로그#
형광 이미징 플레이트 판독기(FLIPR)	Molecular Device	Tetra
Countess 자동 세포 계수기	Invitrogen	Countess
세포 계수 챔버 슬라이드	Invitrogen	C10312
STERI-CYCLE CO2 인큐베이터	Thermo	371
1300 시리즈 클라스 II 생물학적 안전 캐비넷	Thermo	1389
테이블형 대용량 저속 원심분리기	Cence	L550
원심분리기	Eppendorf	5702
Echo	Labcyte	550
Echo	Labcyte	655
전기-열 인큐베이터	Shanghai Yiheng	DHP-9031
플레이트 진탕기	IKA	MS3 digital
물 정제 시스템	ULUPURE	UPH-III-20T
다용도 및 범용 pH 및 전도도 측정기	Mettler Toledo	S220
384-웰 플레이트	Corning	3764
384-웰 LDV 투명 마이크로플레이트	LABCYTE	LP-0200
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	LABCYTE	PP-0200
384-웰 화합물 플레이트	Corning	3657
T25 세포 배양 플라스크	Corning	430639
50 mL 폴리프로필렌 원심분리 튜브	JET	CFT011500
15 mL 폴리프로필렌 원심분리 튜브	JET	CFT011150

[0430]

[0431] 3 실험 방법

[0432] 3.1 세포 배양

[0433] HTR1A&Gα15-CHO 세포를 10% 투석된 FBS, 1x 페니실린-스트렙토마이신 및 600 μg/mL 하이그로마이신 B를 함유하는 DMEM/F12 배지에서 배양하였다. 세포를 주 약 3회 계대하고, 약 30% 내지 약 90%의 컨플루언시를 유지하였다.

[0434] 3.2 세포 플레이팅

[0435] 1. 세포 배양 배지(10% 투석된 FBS, 1x 페니실린-스트렙토마이신 및 600 μg/mL 하이그로마이신 B를 함유하는 DMEM/F12 배지), TrypLE™ Express 및 DPBS를 미리 실온으로 가온시켰다.

[0436] 2. 세포 배양 배지를 플라스크로부터 제거하였다. 세포를 DPBS로 세척하였다.

[0437] 3. 1 mL TrypLE™ Express를 플라스크에 첨가하고, 부드럽게 흔들어 잘 혼합한 다음 세포를 37℃에서 수 분 동안 인큐베이션하였다.

[0438] 4. 현미경으로 세포 형태학적 변화를 확인하고, 대부분의 세포가 둥글게 변했을 때 플라스크에 2 mL 세포 배양 배지를 첨가하여 분해를 중단시켰다.

[0439] 5. 세포 현탁액을 15 mL 원심분리 튜브에 옮긴 다음, 1,200 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다.

[0440] 6. 상청액을 제거하였다. 세포 펠릿을 2 mL 세포 배양 배지로 재현탁하였다.

[0441] 7. 세포 계수기를 사용하여 세포 밀도를 계수하였다. 생존율이 >85%인 세포만을 검정에 사용하였다.

[0442] 8. 세포를 세포 배양 배지로 $4x10^5$/mL로 희석하였다.

[0443] 9. 30 μL/웰 세포 현탁액을 384-웰 세포 플레이트에 첨가하였다(세포 밀도는 12,000 세포/웰임).

[0444] 10. 세포 플레이트를 37℃, 5%(v/v) CO_2에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0445] 3.3 세포 취급

[0446] 1. 실험 당일, 배양 배지를 세포 플레이트로부터 제거하였다.

[0447] 2. 10 μL의 검정 완충액(1x HBSS 중 20 mM HEPES, pH 7.4)을 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0448] 3. FLIPR® 칼슘 6 검정 키트의 매뉴얼에 따라 2x 염료 용액을 제조하였다:

[0449] i. 염료를 검정 완충액으로 희석하였다.

[0450] ii. Probenecid를 5 mM의 최종 농도로 첨가하였다.

[0451] iii. 1 내지 2분 동안 격렬하게 와류시키고, pH를 7.4로 조정하였다.

[0452] 4. 10 μL의 2x 염료 용액을 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0453] 5. 세포 플레이트를 플레이트 쉐이커 상에 놓은 다음, 600 rpm에서 2분 동안 진탕하였다.

[0454] 6. 플레이트를 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음, 25℃에서 15분 동안 추가로 인큐베이션하였다.

[0455] 3.4 3x 화합물의 제조

[0456] 1. 세로토닌을 DMSO로 10 mM의 농도로 제조하고, DMSO로 3배 연속 희석을 수행하였다.

[0457] 2. 시험 화합물을 DMSO로 10 mM의 농도로 제조하고, DMSO로 3배 연속 희석을 수행하였한다.

[0458] 3. 화합물을 384-웰 화합물 소스 플레이트에 첨가하였다.

[0459] 4. 90 nL/웰의 연속 희석된 화합물을 Echo를 사용하여 소스 플레이트에서 384-웰 화합물 플레이트로 옮겼다.

[0460] 5. 30 μL/웰의 검정 완충액을 화합물 플레이트에 첨가하였다.

[0461] 6. 플레이트-온-플레이트 쉐이커를 2분 동안 혼합하였다.

[0462] 3.5 FLIPR 검정

[0463] 1. 세포를 염료 용액과 함께 인큐베이션한 후, 세포 플레이트, 3x화합물을 함유하는 화합물 플레이트, 및 FLIPR 팁을 FLIPR에 넣었다.

[0464] 2. 10 μL의 3x화합물을 FLIPR에 의해 화합물 플레이트로부터 세포 플레이트로 옮겼다.

[0465] 3. 플레이트를 1초 간격으로 160초 동안 판독하여 작용제 모드의 데이터를 수득하였다.

[0466] 4 데이터 분석

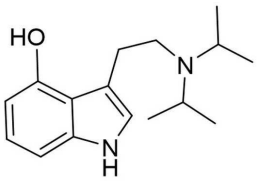
[0467] 1. 정규화된 형광 판독치(RFU)는 아래에 나타낸 바와 같이 계산하였으며, 여기에서 $F_{최대}$ 및 $F_{최소}$는 정의된 시간 윈도우 동안 칼슘 신호의 최대 및 최소를 나타낸다:

[0468] $RFU = F_{최대} - F_{최소}$

[0469] 2. XLfit을 사용하는 Hill 방정식으로 화합물 농도의 로그에 대한 RFU를 피팅하여 EC_{50}을 계산하였다.

[0470] II. 결과 및 논의

[0471] 본 출원의 예시적인 전구약물 화합물(I-24 및 I-37) 및 인간 5-하이드록시트립타민 수용체 1A(5-HT1A)를 표적으



로 하는 이들의 각각의 대사산물(실로신 및 (7))의 잠재적 경쟁 결합 특성의 결과가 표 4에 요약되어 있다. 본 출원의 예시적인 화합물의 결과는 표 4에 제공된 IC_{50}으로서 제시된다.

【표 4】 FLIPR 기능적 검정을 사용하는 화학식 I 의 예시적인 화합물이 인간 5-HT1A 수용체에 미치는 효과

화합물 ID#	h5-HT1A, EC_{50} [nM]	*RFU@10 μM* (1)
실로시빈	ND(2)	143
I-24(실시예 1)	ND	169
실로신 (I-24 의 대사산물)	ND	140
I-37(실시예 2)	ND	62
7 (I-37 의 대사산물)	ND	74

(1) 10mM 에서의 활성화(%)와 RFU 를 이용한 커브 피팅
(2) 검출되지 않음

[0472]

[0473] 화학식 I의 예시적인 화합물을 인간 5-HT1A 수용체 상에서 FLIPR 검정을 사용하여 평가하였다. EC50(nM) 농도는 표 4에 표시되어 있다. 이러한 검정은 본 출원의 화합물 또는 대사산물이 표적 인간 5-HT1A 수용체에서 중간 정도의 기능적 활성을 가짐을 확인한다.

[0474] *실시예 6: 인간 5-HT1A: 방사성 리간드 결합 검정:*

[0475] 1 목적

[0476] 본 연구의 목적은 5-하이드록시트립타민 수용체 1A에 대한 시험 화합물의 결합 특성을 평가하는 것이었다.

[0477] 2 물질 및 기기

[0478] 2.1 시약

항목	공급자	카탈로그#
[3H]-8-하이드록시-DPAT	PE	NET929250UC
세로토닌 HCl	Selleck	S4244
소 혈청 알부민(BSA)	Sigma	A1933
염화칼슘($CaCl_2$)	Sigma	C5670
$MgCl_2$	Sigma	M1028
트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris)	Alfa Aesar	A18494
폴리에틸렌이민, 분지형(PEI)	Sigma	408727

[0479]

[0480] 2.2 기기 및 소모품

항목	공급업체	카탈로그#
Microbeta^2 마이크로플레이트 계수기	PerkinElmer	2450-0060
UniFilter-96 GF/B	PerkinElmer	6005177
TopSeal	Biotss	SF-800
MicroBeta Filtermate-96	PerkinElmer	D961962
Seven Compact pH 미터	Mettler Toledo	S220
초순수 물 계량기	Sichuan Ulupure	UPH-III-20T
벤치탑 원심분리기	Hunan Xiangyi	L550
마이크로플레이트 진탕기	Allsheng	MX100-4A
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	Labcyte	PP-0200
96 둥근 웰 플레이트	Corning	3799
96 둥근 깊은 웰 플레이트	Axygen	P-DW-11-C
Echo	LABCYTE	550

[0481]

[0482] 3 실험 방법

[0483] 1. 아래 표에 따라 검정 완충액을 제조하였다.

시약	농도
Tris	25 mM
$MgCl_2$	10 mM
$CaCl_2$	1 mM
BSA	0.5%(w/v)

[0484] pH를 7.4로 조정한 다음 0.2 μM 멸균 여과

[0485] 1. 필요에 따라 10 mM 스톡 용액으로 시작하여 8회 투여량의 기준 화합물 및 시험 화합물을 100%(v/v) DMSO로 5배 연속 희석하여 제조하였다.

[0486] 2. UniFilter-96 GF/B 플레이트를 전처리하였다:

[0487] i. 50 μl/웰의 0.5%(v/v) PEI를 UniFilter-96 GF/B 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 4℃에서 3시간 동안 인큐베이션하였다.

[0488] ii. 인큐베이션 후, 플레이트를 얼음 냉각 세척 완충액(50 mM Tris, pH7.4)으로 3회 세척하였다.

[0489] 3. 검정 플레이트를 제조하였다:

[0490] i. 세포막을 검정 완충액으로 희석하고, 100 μl/웰을 96개의 둥근 웰 플레이트에 첨가하여 농도를 20 μg/웰로 도달시켰다.

[0491] ii. 8가지 농도의 기준 화합물 또는 시험 화합물을 제조하고, 50 μl/웰을 96개의 둥근 깊은 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0492] iii. [3H]-8-하이드록시-DPAT을 검정 완충액으로 2 nM(4X 최종 농도)로 희석하고, 50 μl/웰을 96개의 둥근 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0493] 4. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리한 다음, 실온에서 5분 동안 600 rpm으로 교반하였디.

[0494] 5. 플레이트를 밀봉하고, 플레이트를 27℃에서 90분 동안 인큐베이션하였다.

[0495] 6. GF/B 필터 플레이트 상에서 진공 여과로 인큐베이션을 중단한 다음, 얼음 냉각 세척 완충액(50 mM Tris, pH7.4)으로 4회 세척하였다.

[0496] 7. 플레이트를 37℃에서 45분 동안 건조시켰다.

[0497] 8. 필터 플레이트를 밀봉하고, 40 μl/웰의 섬광 칵테일을 첨가하였다.

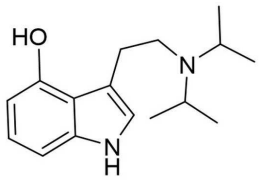
[0498] 9. Microbeta^{2} 마이크로플레이트 카운터를 사용하여 플레이트를 판독하였다.

[0499] 4 데이터 분석

[0500] 1. 기준 화합물 및 시험 화합물의 경우, 정규화 방정식을 사용하여 결과를 억제(%)로서 표현하였다: N = 100 - 100x(U-C2)/(C1-C2), 식 중 U는 알려지지 않은 값이고, C1은 높은 대조군의 평균이고, C2는 낮은 대조군의 평균이다.

[0501] 2. IC_{50}을 XLfit을 사용하여 화합물 농도의 결합으로서 억제 백분율을 Hill 방정식으로 피팅함으로써 결정하였다.

[0502] 결과 및 논의

[0503] 본 출원의 예시적인 전구약물 화합물인 I-24 및 I-37 및 인간 5-하이드록시트립타민 수용체(5-HT1A)를 표적으로 하는 이들의 각각의 대사산물 실로신 및 

(7)의 잠재적 경쟁 결합 특성의 결과가 표 5에 요약되어 있다. 본 출원의 예시적인 화합물의 결과는 표 5에 제공된 IC_{50}으로서 제시된다.

【표 5】 방사성 리간드 결합 검정을 사용하는 화학식 I 의 예시적인 화합물이 인간 5-HT1A 수용체에 미치는 효과

화합물 ID#	h5-HT1A, IC_{50} [nM]
실로시빈	4785
I-24(실시예 1)	336.36
실로신 (I-24 의 대사산물)	195.7
I-37(실시예 2)	3957
7 (I-37 의 대사산물)	4687.13

[0504]

[0505] II. 결과 및 논의

[0506] 화학식 I의 예시적인 화합물 및 이의 대사산물을 인간 5-HT1A 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 검정을 사용하여 평가하였다. IC_{50}(nM) 농도는 표 5에 도시되어 있다. 이러한 검정은 본 출원의 전구체 모 화합물 또는 이들 각각의 대사산물이 표적 인간 5-HT1A 수용체의 효과적인 리간드임을 확인한다.

[0507] *실시예 7: 인간, 랫트, 및 마우스 간 마이크로솜 안정성*

[0508] 목적

[0509] 본 연구의 목적은 풀링된 인간, 수컷 랫트, 및 수컷 마우스 간 마이크로솜에서의 예시적인 화합물 I-24 및 I-37의 시험관내 대사 안정성을 추정하는 것이었다. 반응 시스템에서의 모 화합물의 농도를 LC-MS/MS로 평가하여 풀

링된 인간, 수컷 랫트, 및 수컷 마우스 간 마이크로솜에서의 안정성을 추정하였다. 시험 화합물의 시험관내 내인성 제거율 또한 결정하였다.

[0510] 프로토콜

[0511] 인산염 완충액, 초순수 H_2O, $MgCl_2$ 용액 및 간 마이크로솜을 함유하는 "배양 플레이트" 내의 마스터 용액을 표 6에 따라 제조하였다. 혼합물을 37℃ 수조에서 5분 동안 예열하였다.

【표 6】 마스터 용액의 제조

시약	원액 농도	부피	최종 농도
인산염 완충액	200 mM	200 µL	100 mM
초순수 H_2O	-	106 µL	-
$MgCl_2$ 용액	50 mM	40 µL	5 mM
마이크로솜	20 mg/mL	10 µL	0.5 mg/mL

[0512]

[0513] 40 µL의 10 mM NADPH 용액을 각 웰에 첨가하였다. NADPH의 최종 농도는 1 mM이었다. NADPH를 40 µL의 초순수 H_2O로 대체하여 음성 대조군 샘플을 제조하였다. 샘플을 이중으로 제조하였다. 음성 대조군은 단일체로 제조되었다.

[0514] 4 µL의 200 µM의 본 출원의 예시적인 시험 화합물 또는 대조군 화합물을 각 마스터 용액에 첨가함으로써 반응을 시작하여 2 µM의 최종 농도를 수득하였다. 이러한 연구는 중복 수행되었다.

[0515] 0, 15, 30, 45, 및 60분차에 반응 용액으로부터 50 µL의 부분 표본을 취하였다. 반응 용액을 IS(100 nM 알프라졸람, 200 nM 이미프라민, 200 nM 라베탈롤, 및 2 µM 케토프로펜)와 함께 4부피의 차가운 메탄올을 첨가하여 중단시켰다. 샘플을 3,220 g로 40분 동안 원심분리하였다. 90 µL의 상청액의 부분 표본을 90 µL의 초순수 H2O와 혼합한 다음, 이를 LC-MS/MS 분석에 사용하였다.

[0516] 본 연구의 모든 샘플에 대해 다음을 구비한 Shimadzu 액체 크로마토그라피를 사용하여 LC/MS 분석을 수행하였다: 탈기제 DGU-20A5R; 용매 전달 유닛 LC-30AD; 시스템 컨트롤러 SIL-30AC; 컬럼 오븐 CTO-30A; CTC 분석 HTC PAL 시스템. 질량 분광분석은 Triple QuadTM 5500 기기를 사용하여 수행하였다.

[0517] 모든 계산은 Microsoft Excel을 사용하여 수행하였다. (아래 표에 열거된) 내부 표준 물질에 대한 시험 화합물의 피크 면적 비율을 추출된 이온 크로마토그램으로부터 결정하였다.

[0518] 모든 계산은 Microsoft Excel을 사용하여 수행하였다. 추출된 이온 크로마토그램으로부터 피크 면적을 결정하였다. 기울기 값 k는 모약물 대 인큐베이션 시간 곡선의 나머지 백분율의 자연 로그의 선형 회귀에 의해 결정되었다.

[0519] 기울기 값으로부터 시험관 내 반감기(시험관 내 t1/2)를 결정하였다:

[0520] 시험관내 $t_{1/2} = -(0.693 / k)$

[0521] 시험관내 t1/2(분)의 시험관내 내인성 제거율(시험관내 CLint, µL/분/mg 단백질)로의 변환은 다음 식(이중 측정치 평균)을 사용하여 수행되었다:

$$\text{시험관내 } CL_{int} = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})}\right) * \left(\frac{\text{인큐베이션 부피}(\mu L)}{\text{단백질의 양}(mg)}\right)$$

[0522]

[0523] 초기의 빠른 소멸 후 느린 소멸을 나타낸 본 출원의 예시적인 화합물 또는 대조군 화합물의 경우, 초기 속도 내에 있었던 시점만을 계산에 포함시켰다.

[0524] 결과 및 논의

[0525] 인간, 랫트, 및 마우스 간 마이크로솜은 매우 다양한 약물 대사 효소를 함유하며, 이들은 대체적으로 시험관내 ADME(흡수, 분배, 대사, 및 배설) 연구를 뒷받침하는 데 일반적으로 사용된다. 이들 마이크로솜을 사용하여 경구 투여된 약물의 잠재적 일차 통과 대사 부산물을 조사하였다. 본 출원의 예시적인 화합물을 인간, 랫트, 및 마우스 간 마이크로솜에서의 이들의 안정성에 대해 평가하였다. 3개의 종, 인간, 랫트, 및 마우스 간 마이크로솜에서 본 출원의 예시적인 화합물의 대부분은 60분의 기간 내에 회수되었는데, 이는 화합물이 신속하게 제거되지 않았음을 나타낸다(화학식 I의 예시적인 화합물에 대해서는 표 7 참조).

【표 7】 NADPH를 갖는 인간, 랫트, 및 마우스에서 화학식 I의 예시적인 이량체 화합물(I-24 및 I-37), 및 대조군 화합물인 디클로페낙 및 실로신의 대사 안정성

실시예 ID#	$t_{1/2}$ (분)			CL_{int} CLint (μL/분/mg 단백질)		
	인간	랫트	마우스	인간	랫트	마우스
디클로페낙 (Diclofenac)	10.35	15.73	40.63	133.92	88.12	34.11
실로신	117.32	89.01	141.71	11.81	15.57	9.78
실시예 1 (I-24)	4.94	<4.51	<4.51	280.53	>307.01	>307.01
실시예 2 (I-37)	<4.51	<4.51	<4.51	>307.01	>307.01	>307.01

*30분에 남아 있는 %가 1% 미만인 경우, CL_{int} 및 $t_{1/2}$는 각각 “>307.01” 및 “<4.51”로 보고되었다.

[0526]

【표 8】 인간, 랫트, 및 마우스 간 마이크로솜에서 화학식 I의 예시적인 이량체 화합물(I-24 및 I-37), 및 대조군 화합물인 디클로페낙 및 실로신의 대사 안정성

실시예 ID#	잔여 백분율(%) 60분 후					
	인간		랫트		마우스	
	보조인자 있음	보조인자 없음	보조인자 있음	보조인자 없음	보조인자 있음	보조인자 없음
디클로페낙	1.90	95.90	7.11	97.86	35.94	97.86
실로신	70.16	NT(1)	62.68	NT	96.89	NT
실시예 1 (I-24)	0	1.08	0	0	0	0
실시예 2 (I-37)	0	0	0	0	0	0

(1) 시험되지 않음

[0527]

[0528] 논의:

[0529] 결과는 예시적인 화합물(I-24 및 I-37)이 신속하게 대사됨을 입증한다.

[0530] *실시예 8: 인간, 랫트, 마우스, 및 개: 혈장 안정성*

[0531] 1. 스톡 용액의 제조

[0532] 시험 화합물의 스톡 용액을 DMSO에서 제조하고 200 μM의 최종 농도로 희석하였다. 1 mM 로바스타틴(lovastatin) 및 프로판텔린(propantheline) 작업 용액을 DMSO 및 아세토니트릴에서 각각 제조하였다. 로바스타틴을 랫트 및 개 혈장 안정성 분석을 위한 양성 대조군으로서 사용하였다. 프로판텔린을 인간, 마우스, 및 원숭

이 혈장 안정성 분석에서 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0533] 2. 혈장 안정성 절차

[0534] a. 2.5 μL의 200 μM 또는 1 mM 시험 화합물 또는 대조군 화합물 용액을 497.5 μL 혈장에 스파이크하여 최종 농도를 1 μM 또는 5 μM로 도달시켰다. 유기 용매의 최종 농도는 0.5%였다. 검정을 중복하여 수행하였다.

[0535] b. 반응 샘플을 수조에서 약 60 rpm으로 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0536] c. 0, 30, 60, 120, 180, 및 240분차에 반응 샘플로부터 50 μL의 부분 표본을 취하였다. 내부 표준(IS: 100 nM 알프라졸람, 200 nM 이미프라민, 200 nM 라베탈롤, 및 2 μM 케토프로펜)을 함유하는 7부피의 차가운 아세토니트릴을 첨가하여 반응을 중단시켰다.

[0537] d. 모든 샘플을 2분 동안 와동시킨 다음, 3,220 g에서 30분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 100 μL의 상청액을 새로운 플레이트로 옮겼다. 상청액을 LC-MS 신호 반응 및 피크 형상에 따라 초순수로 희석하였다.

[0538] 3. 샘플 분석

[0539] 샘플을 LC-MS/MS로 분석하였다.

[0540] · LC 시스템: Shimadzu

[0541] · MS 분석: ESI 인터페이스가 있는 AB Inc(Canada)의 Triple QuadTM 6500+

[0542] · 컬럼 온도: 40℃

[0543] · 컬럼: 프리가드 컬럼과 결합된 Xselect® Hss T3 2.5 μ(2.1x30 mm)

[0544] · 이동상: 물 중 0.1% 포름산(A) 및 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(B)

[0545]

시간(분)	0	0.1	0.5	0.8	0.81	1.0
% B	5	5	100	100	5	5

[0546] 4. 데이터 분석

[0547] 모든 계산은 Microsoft Excel을 사용하여 수행하였다. 추출된 이온 크로마토그램으로부터 피크 면적 비율을 결정함으로써, 각 시점에서의 모 화합물의 잔여 백분율을 추정하였다.

【표 9】 상이한 종의 혈장에서 예시적인 화합물의 안정성 결과

화합물	종	$T_{1/2}$ (분)	잔여 백분율(%)					
			0 분	30 분	60 분	120 분	180 분	240 분
프로판텔린	인간	9.53	100.00	18.68	1.28	0.00	0.00	0.00
I-37		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-24		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
로바스타틴	랫트	N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-37		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-24		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
프로판텔린	마우스	34.36	100.00	65.32	32.49	9.12	2.90	0.87
I-37		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
I-24		N.A.	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
로바스타틴	개	73.25	100.00	100.99	64.77	40.82	22.40	11.03
I-37		114.80	100.00	82.62	70.48	50.48	31.60	24.21
I-24		18.99	100.00	32.92	11.19	0.00	0.00	0.00

1. 30 분에 피크가 검출되지 않은 경우, $T_{1/2}$를 "N.A."로서 보고하였다.

2. 초기의 빠른 소멸 후 느린 소멸을 나타낸 화합물의 경우, 초기 속도 내에 있었던 시점만을 계산에 포함시켰다.

[0548]

[0549] *실시예 9: Caco-2 세포 단층을 사용한 본 출원의 예시적인 화합물 및 이의 대사산물의 장 점막 투과*

[0550] 1. 세포 시딩 준비

[0551] 1. Caco-2 세포 배양 배지를 제조하였고 이는 10% FBS, 1x 페니실린-스트렙토마이신 혼합물, 및 1 x 비필수 아미노산(NEAA)이 보충된 고 글루코오스 및 L-글루타민을 갖는 둘베코의 변형된 이글 배지(DMEM)로 구성되어 있다.

[0552] 2. 50 μL의 배양 배지를 트랜스웰 삽입체가 있는 각 웰에 첨가하였다. 트랜스웰 삽입체를 저장조로부터 제거하고 25 mL의 배양 배지를 첨가하였다.

[0553] 3. 37℃, 5% CO_2에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트가 세포 시딩할 준비가 되었다.

[0554] 4. 세포를 37℃, 5% CO_2, 95% 상대 습도로 설정된 세포 배양 인큐베이터의 T-75 플라스크에서 배양하였다. 분리 및 분할 전에 세포가 80 내지 90%의 컨플루언시에 도달하도록 하였다.

[0555] 5. 배양된 세포를 5 mL PBS로 T-75 플라스크에서 헹구었다. 흡인해 버린 다음, 1.5 mL 트립신/EDTA를 첨가하고, 37℃에서 약 5 내지 10분 동안 또는 세포가 분리되어 부유할 때까지 인큐베이션하였다. 과량의 혈청 함유 배지를 첨가하여 트립신/EDTA를 불활성화시켰다.

[0556] 6. 세포 현탁액을 원뿔형 튜브에 옮기고, 세포를 120 x g에서 10분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다.

[0557] 7. 세포를 6.86 x 10^5 세포/mL의 밀도로 시딩 배지에 재현탁하였다. 이 세포 농도를 사용하여 2.40 x 10^5 세포/cm^2를 시딩할 수 있다.

[0558] 2. 트랜스웰 플레이트에서 Caco-2 세포의 시딩 및 공급

[0559] 1. 50 μL의 상기 세포 현탁액을 이전에 제조된 트랜스웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0560] 2. 플레이트를 14 내지 18일 동안 인큐베이션하였다. 배지를 초기 플레이팅 후 48시간 이상 지난 후 시작하여 격일로 교체하였다.

[0561] 3. 배지 변경에 대한 절차는 다음과 같았다: 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고 후드에 넣었다. 배지를 저장조 및 각각의 트랜스웰 삽입체로부터 흡인하였다. 75 μL의 배양 배지를 트랜스웰 삽입체의 각 웰에 첨가하고, 25 mL의 배양 배지를 저장조 트레이에 첨가하였다. 플레이트를 인큐베이터로 복귀시켰다.

[0562] 3. 세포 단층 무결성의 평가

[0563] 1. 14일차 Caco-2 배양 세포가 컨플루언시에 도달하여 분화되었을 때, 이들은 수송 연구에 사용될 준비가 된 것으로 간주되었다.

[0564] 2. 배지를 저장조 및 트랜스웰 삽입체로부터 제거하였다.

[0565] 3. 75 μL의 예열된 배양 배지를 각각의 트랜스웰 삽입체 및 25 mL의 저장조 트레이에 첨가하였다.

[0566] 4. 단층을 가로지르는 전기 저항은 자동화된 조직 저항 측정 시스템(World Precision Instruments, Sarasota, FL)을 사용하여 측정하였다.

[0567] 5. 전기 저항을 각 웰에 대해 기록하였다.

[0568] 6. 모든 웰이 측정되면, 플레이트를 인큐베이터로 복귀시켰다.

[0569] 7. 각 웰의TEER을 하기 식에 의해 계산하였다. 각 웰의 TEER 값은 230 ohm · cm^2보다 커야 한다.

[0570] TEER 측정(ohm) x 막 면적(cm^2) = TEER 값(ohm · cm^2)

[0571] 4. 약물 수송 검정 수행

[0572] 1. Caco-2 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하였다. 다음으로, 단층을 세척하고, 부피를 미리 가온된 HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)를 사용하여 2회 교환하였다. 그런 다음, 플레이트를 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0573] 1 mM 스톡 용액의 대조군 화합물 및 시험 화합물(들)을 DMSO에서 제조하고, HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)로 희석하여 최종 농도는 5 μM에 도달하였다. 인큐베이션 시스템에서 DMSO의 최종 농도는 0.5%였다. 디곡신(Digoxin), 프라조신(prazosin), 및 프로프라놀롤(propranolol)을 이 검정에서 대조군 화합물로서 사용하였다.

[0574] 3. HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)를 30분 사전 인큐베이션 후 제거하였다.

[0575] 4. 정점에서 기저측 방향으로 약물 수송 속도를 결정하였다. 75 μL의 대조군 화합물 및 시험 화합물을 트랜스웰 삽입체에 첨가하였다(정점 구획). 웰을 235 μL의 HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)로 수신기 플레이트 내에 충진하였다(기저측 구획).

[0576] 5. 기저측에서 정점 방향으로 약물 수송 속도를 결정하였다. 235 μL의 대조군 화합물 및 시험 화합물(들)을 수신기 플레이트 웰에 첨가하였다(기저측 구획). 트랜스웰 삽입체(정점 구획)을 75 μL의 HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)로 충진하였다.

[0577] 6. 시점 0 샘플은 50 μL의 작업 용액을 96-깊은 웰 플레이트의 웰에 옮긴 다음, 적절한 내부 표준(100 nM 알프라졸람, 200 nM 라베탈롤, 200 nM 카페인, 및 200 nM 디클로페낙)을 함유하는 200 μL의 차가운 메탄올을 첨가함으로써 제조하였다.

[0578] 7. 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다.

[0579] 8. 이송 기간의 종료시, 50 μL 샘플을 공여자 측 및 수용자 측으로부터 제거하고 새로운 플레이트로 옮겼다. 그런 다음, 내부 표준(100 nM 알프라졸람, 200 nM 라베탈롤, 200 nM 카페인, 및 200 nM 디클로페낙)을 함유하는 200 μL의 차가운 메탄올을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 5분 동안 와동시켰다. 샘플을 3,220 g로 40분 동안 원심분리하였다. LC-MS/MS 분석을 위해 100 μL의 상청액의 부분 표본을 100 μL의 초순수 물과 혼합하였다. 모든 인큐베이션을 중복으로 수행하였다.

[0580] 9. 트랜스웰 플레이트로부터의 용액을 폐기하였다. 100 μL 루시퍼 황색 용액(HBSS 중 100 μM)을 트랜스웰 삽입체의 각 웰에 첨가하고, 300 μL의 HBSS를 수용기의 각 웰에 첨가하였다. 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 정점 및 기저측의 각 웰로부터 고형 흑색 플레이트로 80 μL를 제거하였다. 플레이트를 Tecan Infinite™ M 200(여기/방출 파장 485 nM/530 nM)으로 판독하였다.

[0581] 결과 및 논의

[0582] 실로신(I-24의 대사산물)에 대한 $P_{app(A\rightarrow B)}$ 및 $P_{app(B\rightarrow A)}$ 값은 각각 24.57 및 18.71 cm/s x 10^{-6}이었고, 상응하는 유출 비율은 0.76이었다. Caco-2 세포 단층에서 실로신 및 예시적인 본 출원의 화합물에 대한 투과성 결과는 표 10에 제시되어 있다.

[0583] 결과는 화학식 I의 예시적인 이량체 화합물 대사산물이 높은 투과성 화합물을 가지며 유출 수송체의 기질일 가능성이 낮음을 나타낸다.

【표 10】 Caco-2 세포 단층에서 화학식 I의 대표적인 화합물 및 이들의 대사산물에 대한 투과성 결과(평균, n=2)

시험 항목	P_{app}(cm/s x 10^{-6})		회수율(%)		유출비
	A→B	B→A	A→B	B→A	
*프로프라놀롤	33.5	23.09	91.34	92.59	0.69
*디곡신	0.53	18.89	86.58	104.27	35.38
*프라조신	10.14	33.06	79.47	104.81	3.28
실로시빈	0.06	0.03	41.39	103.77	0.45
실로신	24.57	18.71	100.30	102.03	0.76
실시예 1(I-24)	0.27	2.47	111.56	105.22	9.16
실시예 2(I-37)	0.54	11.31	74.93	106.56	21.03
**7			NT		

* 값은 n=3의 평균을 나타냄

** 테스트되지 않음

[0584]

【표 11】 Caco-2 세포 단층 무결성의 평가

화합물 ID	$TEER_{A-B}$ (W x cm^2)	$TEER_{B-A}$ (W x cm^2)	LY 누출 $_{A-B}$ (%)	LY 누출 $_{B-A}$ (%)
*프로프라놀롤	807	835	0.50	0.43
*디곡신	817	851	0.53	0.46
*프라조신	815	841	0.39	0.41
I-24	717	748	0.75	0.66
I-37	968	961	0.45	0.64

* 값은 n=3의 평균을 나타냄

[0585]

[0586] 본 출원은 실시예를 참조하여 설명되었지만, 본 청구범위의 범주는 본 실시예에 제시된 구현예에 의해 제한되어서는 안 되며, 전체적으로 본 설명과 일치하는 가장 광범위한 해석이 주어져야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0587] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 이들 간행물의 개시 내용은 전체적으로 본 출원에 참조로 포함되어, 본 출원에서 기술하고 청구하는, 출원일 당시의 해당 분야의 숙련자에게 알려진 최신 기술을 보다 완벽하게 설명한다.