



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0022792
(43) 공개일자 2018년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) **A61K 31/135** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) **A61K 31/27** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) **A61K 31/554** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/415 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7000937

(22) 출원일자(국제) 2016년06월10일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년01월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/037090

(87) 국제공개번호 WO 2016/201373
국제공개일자 2016년12월15일

(30) 우선권주장
62/174,983 2015년06월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엑소반트 사이언시즈 계엠베하
스위스 바젤 씨에이치-4051 비아덕트스트라쎄 8
라마스와미, 상카
미국 오하이오 45241, 10092 킹스포트 드라이브
신시내티
(뒷면에 계속)

(72) 발명자
프리도프, 로렌스 팀
미국 뉴저지 07678, 525 리버베일 로드 리버베일
라마스와미, 상카
미국 오하이오 45241, 10092 킹스포트 드라이브
신시내티
웬, 앤동
미국 코네티컷 06883, 4 헤리티지 레인 웨스턴

(74) 대리인
허용록

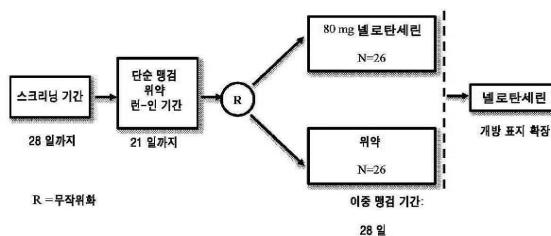
전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 램 수면 행동 장애의 예방 및 치료에 유용한 디아릴 및 아릴헵테로아릴 우레아 유도체

(57) 요 약

본 발명은 5-HT_{2A} 세로토닌 수용체의 활성을 조절하는 화학식 I의 특정 피라졸 유도체 및 이의 약학 조성물, 및 램(REM) 수면 행동 장애의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)
A61K 31/27 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 31/55 (2013.01)
A61K 31/5513 (2013.01)
A61K 31/554 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)

(71) 출원인

웬, 얀동

미국 코네티컷 06883, 4 헤리티지 레인 웨스턴
프리도프, 로렌스 팀
미국 뉴저지 07678, 525 리버베일 로드 리버베일

(30) 우선권주장

62/194,084	2015년07월17일	미국(US)
62/236,562	2015년10월02일	미국(US)
62/263,967	2015년12월07일	미국(US)
62/278,198	2016년01월13일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

렘 수면 행동 장애(REM sleep behavior disorder), 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하여, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린, 피마반세린, 프루반세린, 애플리반세린, 불리난세린, 글레만세린, 케탄세린, 리탄세린, 클로자핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 I, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 II 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 10 mg 내지 약 160 mg인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 10 mg, 20 mg, 약 40 mg, 80 mg, 또는 약 160 mg인 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 10 mg, 20 mg, 약 40 mg, 80 mg, 또는 약 160 mg인 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 10 mg인 방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 20 mg인 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 40 mg인 방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 80 mg인 방법.

청구항 12

제3항에 있어서, 넬로탄세린의 치료적 유효량은 약 160 mg인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회, 또는 1 일 4 회 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 5-HT_{2A} 역작동제는 속효성(immediate release), 지속성(extended release), 지연성(delayed release), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 5-HT_{2A} 역작동제는 약학 조성물에 존재하며, 약학 조성물은 경구 투여용으로 제형화되는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 오전에 1 일 약 1 회, 1 일 2 회 또는 대상체의 취침 시간 약 1 시간 전에 1 일 1 회 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 인간은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 성인인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시에 진단받은 것인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 인간은 약 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어를 갖는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 인간은 루이소체 치매와 관련된 램 수면 행동 장애로 진단받은 성인인 방법.

청구항 22

제17항에 있어서, 인간은 50 세 이상 85 세 이하의 성인인 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 인간은 램 수면 행동 장애의 빈번한 에피소드를 경험한 것인 방법.

청구항 24

제17항에 있어서, 인간은 램 수면 행동 장애의 에피소드를 경험한 것인 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 인간은 램 수면 행동 장애의 에피소드를 일주일에 적어도 3 일 내지 4 일 경험한 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 대상체는 멜라토닌, 쿠에티아핀, 클로나제팜, 레보도파, 카르비도파, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료적 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 동시에 투여받은 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 항파킨슨병 약물은 MAO-B 억제제, COMT 억제제, 도파민 작용제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 32

제26항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴, 아만타딘, 케타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 34

제26항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물인 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제의 투여는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 치료, 및/또는 예방을 초래하는 것인 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 에피소드의 빈도, 중증도, 또는 이들의 조합을 감소시키는 것인 방법.

청구항 37

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 수면 기간당 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도를 감소시키는 것인 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 치료는 수면 기간당 악몽 콘텐츠의 양을 감소시키는 것인 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 수면 기간 동안 상기 대상체의 손상 가능성 또는 손상을 감소시키는 것인 방법.

청구항 40

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 파트너 수면의 질을 증가시키는 것인 방법.

청구항 41

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 주관적인 수면 질, 객관적인 수면 측정, 또는 이들의 조합을 개선시키는 것인 방법.

청구항 42

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애와 관련된 전반적인 변화에 대한 임상의 평가를 개선시키는 것인 방법.

청구항 43

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동의 빈도를 감소시키는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 램 수면 행동 장애 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 45

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동의 중증도를 감소시키는 것인 방법.

청구항 46

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 주당 대상체 또는 베드 파트너(bed partner)에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수를 감소시키는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 손상을 주는 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 48

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 주당 악몽의 수를 감소시키는 것인 방법.

청구항 49

제1항에 있어서, 치료 또는 예방은 대상체의 간이 정신 상태 검사 스코어를 개선시키는 것인 방법.

청구항 50

램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 램 수면 행동 장애, 특

발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여되는 것인 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 대상체는 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시에 진단받은 것인 방법.

청구항 53

렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에게, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 경구 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 대상체는 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시에 진단받은 것인 방법.

청구항 56

렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 대상체는 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시에 진단받은 것인 방법.

청구항 59

렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 경구 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여되는 것인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 인간 성인인 방법.

청구항 62

렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 첫 번째 기간 동안 약 40 mg 용량의 넬로탄세린을 상기 대상체에게 투여한 다음 두 번째 기간 동안 약 80 mg 용량의 넬로탄세린을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합을 예방 및/또는 치료하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 임간 성인의 방법.

발명의 설명

기술분야

관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은 35 U.S.C. 119(e)에 따라서 2015년 6월 12일에 출원된 미국 가출원 62/174,983, 2015년 7월 17일에 출원된 미국 가출원 62/194,084, 2015년 10월 2일에 출원된 미국 가출원 62/236,562, 2015년 12월 7일에 출원된 미국 가출원 62/263,967 및 2016년 1월 13일에 출원된 미국 가출원 62/278,198의 우선권 이익을 주장하며, 상기 출원의 개시내용은 전체가 참고로 포함된다.

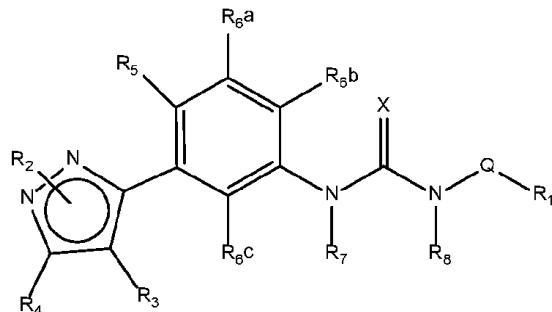
발명의 내용

해결하려는 과제

본 발명은 5-HT_{2A} 세로토닌 수용체의 활성을 조절하는 화학식 I의 특정 디아릴 및 아릴헤테로아릴 우레아 유도체 및 이의 약학 조성물에 관한 것이다. 화합물 및 이의 약학 조성물은 급속 안구 운동(rapid eye movement; REM) 수면 행동 장애(sleep behavior disorder)의 예방 또는 치료에 유용한 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 양태는 화학식 I에 나타난 바와 같은 특정 디아릴 및 아릴헥테로아릴 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하며:

[화학식 I]



여기서:

i) R_1 은 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 는 각각 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알킬닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노,

C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-6} 알킬이미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설휘아미드, 할로젠, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설휘닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로사이클릭, 하이드록실, 티올, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 는 이들이 부착된 원자와 함께 F, Cl, 또는 Br로 각각 선택적으로 치환된 C_{5-7} 사이클로알킬 기 또는 헤�테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬이미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 헤�테로사이클릭, 및 페닐은 각각 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설휘아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설휘닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, 할로젠, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설휘닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0009] ii) R_2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010] iii) R_3 은 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설휘아미드, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, 할로젠, 헤�테로아릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설휘아미드, C_{3-7} 사이클로알킬, 헤�테로아릴 및 페닐 기 각각은 C_{1-5} 아실, C_{1-5} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-4} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 알킬설휘아미드, C_{1-4} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설휘닐, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬우레일, 아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-6} 디알킬카르복스아미드, 할로젠, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알킬설피닐, C_{1-4} 할로알킬설휘닐, C_{1-4} 할로알킬티오, 하이드록실, 니트로 및 설휘아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0011] iv) R_4 는 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설휘아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설휘닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설휘아미드, 할로젠, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설휘닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및 설휘아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] v) R_5 는 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설휘아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설휘닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설휘아미드, 할로젠, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설휘닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및 설휘아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알콕시 기는 C_{1-5} 아실, C_{1-5} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-8} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-4} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 알킬설휘아미드, C_{1-4} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설휘닐, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬우레일, 아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-6} 디알킬카르복스아미드, 할로젠, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알킬설피닐, C_{1-4} 할로알킬설휘nil, C_{1-4} 할로알킬티오, 하이드록실, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고; 여기서 상기 아미노 및 페닐은 각각 할로젠 및 카르보- C_{1-6} -알콕시로 이루어진

군으로부터 선택된 1 개 내지 5 개의 추가 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0013] vi) R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 는 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설폰아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및설폰아미드로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0014] vii) R_7 및 R_8 은 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0015] viii) X는 O 또는 S이고;

[0016] ix) Q는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 카르복시, 시아노, C_{1-3} 할로알킬, 할로겐 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이거나; 또는 Q는 결합이다.

[0017] 본 발명의 한 양태는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

[0018] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물 또는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체의 램 수면 행동 장애(REM sleep behavior disorder), 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법을 포함한다.

[0019] 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제의 투여로, 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합이 치료 및/또는 예방된다.

[0020] 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린, 피마반세린, 프루반세린, 애플리반세린, 블리난세린, 글레만세린, 케탄세린, 리탄세린, 클로자핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 I, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 II 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 160 mg 또는 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 20 mg, 약 40 mg, 또는 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 1 일 1 회, 1 일 2 회, 또는 1 일 3 회 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 속효성(immediate release), 지속성(extended release), 지연성(delayed release), 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 약학 조성물에 존재하며, 여기서 약학 조성물은 경구, 비강, 설하, 협측, 경피, 질 또는 직장 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 대상체의 취침 시간 약 1 시간 전에 투여된다.

[0021] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 노인이다. 일부 구현예에서, 인간은 신경퇴행성 질환으로 진단된 성인이다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 루이소체 가능 치매(probable dementia with Lewy Bodies), 루이소체 치매(Dementia with Lewy Bodies), 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 질환으로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치

매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 질환으로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 약 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 치매와 관련된, 렘 수면 행동 장애, 특발성 렘 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 50 세 이상 85 세 이하의 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 렘 수면 행동 장애의 빈번한 에피소드를 경험하였다. 일부 구현예에서, 인간은 렘 수면 행동 장애를 일주일에 적어도 3 일 내지 4 일 경험하였다.

[0022]

일부 구현예에서, 대상체는 멜라토닌, 쿠에티아핀, 클로나제팜, 레보도파, 카르비도파, 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료적 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 동시에 투여받는다. 일부 구현예에서, 멜라토닌의 치료적 유효량은 약 1 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 구현예에서, 쿠에티아핀의 치료적 유효량은 약 12.5 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 구현예에서, 클로나제팜의 치료적 유효량은 약 0.0625 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 구현예에서, 항파킨슨병 약물은 MAO-B 억제제, COMT 억제제, 도파민 작용제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 10,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 8,000 mg이다. 일부 구현예에서, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 285 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 435 mg, 500 mg, 약 585 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 735 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 980 mg, 약 1,000 mg, 약 1,225 mg, 약 1,250 mg, 약 1,470 mg, 약 1,500 mg, 약 1,715 mg, 약 1,750 mg, 약 1,960 mg, 약 2,000 mg, 약 2,205 mg, 약 2,250 mg, 약 2,450 mg, 약 2,500 mg, 약 2,750 mg, 약 3,000 mg, 약 3,250 mg, 약 3,500 mg, 약 3,750 mg, 약 4,000 mg, 약 4,250 mg, 약 5,000 mg, 약 5,250 mg, 약 5,500 mg, 약 5,750 mg, 약 6,000 mg, 약 6,250 mg, 약 6,500 mg, 약 6,750 mg, 약 7,000 mg, 약 7,250 mg, 약 7,500 mg, 약 7,750 mg, 또는 약 8,000 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 카르비도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 카르비도파의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 700 mg이다. 일부 구현예에서, 카르비도파의 치료적 유효량은 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 71.25 mg, 약 80 mg, 약 108.75 mg, 약 146.25 mg, 183.75 mg, 약 245 mg, 약 245 mg, 약 306.25 mg, 약 367.5 mg, 약 428.75 mg, 약 490 mg, 약 551.25 mg, 또는 약 612.5 mg이다. 일부 구현예에서, 카르비도파 및 레보도파는 동시에 투여된다.

[0023]

일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 5 mg, 10 mg, 또는 23 mg이다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 1.5 mg, 약 3 mg, 약 4.5 mg, 약 6 mg, 약 9 mg, 약 9.5 mg, 약 12 mg, 또는 약 13.3 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 또는 약 24 mg이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴, 아만타딘, 케타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이

루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 5 mg, 약 7 mg, 약 10 mg, 약 14 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 또는 약 28 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 지속성, 지연성, 또는 이들의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 100 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg 또는 약 400 mg이다.

[0024]

일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 에피소드의 빈도, 중증도, 또는 이들의 조합을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 수면 기간당 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 수면 기간당 악몽 콘텐츠(nightmare content)의 양을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 수면 기간 동안 상기 대상체의 손상 가능성 또는 손상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 파트너 수면의 질을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주관적인 수면 질 및 객관적인 수면 척도를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애와 관련된 전반적인 변화에 대한 임상의 평가를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애의 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 램 수면 행동 장애 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동의 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주당 대상체 또는 베드 파트너(bed partner)에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 손상을 주는 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주당 악몽의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동과 관련된 임상의 전반적인 인상 변화(Clinician's Global Impression of Change)를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 대상체의 간이 정신 상태 검사 스코어를 개선시킨다.

[0025]

일부 구현예는 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 질환으로 동시 진단받는다.

[0026]

일부 구현예는 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 경구 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 질환으로 동시 진단받는다.

[0027]

일부 구현예는 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 질환으로 동시 진단받는다.

[0028] 일부 구현예는 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 경구 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 질환으로 진단받은 인간 성인이다.

[0029] 일부 구현예는 첫 번째 기간 동안 약 40 mg 용량의 넬로탄세린을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그 다음 두 번째 기간 동안 약 80 mg 용량의 넬로탄세린을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 질환으로 진단받은 인간 성인이다.

[0030] 본원에 개시된 본 발명의 이들 및 다른 양태는 특히 개시가 진행됨에 따라 보다 더 상세하게 설명될 것이다.

과제의 해결 수단

[0031] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 구현예의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 이제 예시적인 방법, 장치, 및 재료가 기재된다.

[0032] 본원에 기재된 각각의 구현예에서, 방법은 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-페라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-페라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아는 또한 넬로탄세린 또는 RVT-102로도 공지될 수 있으며, 이를 용어는 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 본원에 기재된 각각의 구현예에서, 방법은 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-페라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계로 본질적으로 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 각각의 구현예에서, 방법은 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-페라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계로 이루어질 수 있다. 용어 "포함하는"은 "포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌"을 의미한다. 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 방법 또는 조성물이 구체적으로 열거된 단계 또는 성분을 포함하며, 본 발명의 기본적인 신규 특징에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 또한 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 용어 "~로 이루어진"은 방법 또는 조성물이 구체적으로 열거된 단계 또는 성분만을 포함한다는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 그리고 첨부된 청구범위에서, 단수형("a", "an" 및 "the")은 달리 문맥상 명백하게 지시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다는 것이 주지되어야 한다.

[0033] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 사용되는 수의 수치의 +10% 또는 -10%를 의미한다. 그러므로, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 의미한다.

[0034] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 구조, 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있으며, 기재된 것은 사건이 일어나는 경우와 사건이 일어나지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미하는 것으로 간주될 수 있다.

[0035] "투여하는"은, 치료제와 함께 사용될 때, 치료제를 환자에게 투여하여 치료제가 표적으로 하는 조직에 긍정적으로 영향을 미치도록 치료제를 표적 조직에 또는 표적 조직 상에 직접적으로 또는 간접적으로 투여하는 것을 의미한다. 조성물을 "투여하는"은 경구 비강, 설하, 협측, 경피, 질 또는 직장 투여, 주사, 주입, 흡입, 흡수 또는 다른 공지된 기술과 조합된 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. "투여하는"은 자가 투여 행위 또는 건강 관리 제공자와 같은 또 다른 사람에 의한 투여 행위를 포함할 수 있다.

[0036] 용어 "개선하다"는 본 발명이 제공, 적용 또는 투여되는 조직의 외관, 형태, 특징, 구조, 기능 및/또는 물리적 속성을 변화시킨다는 것을 나타내기 위해 사용된다. "개선하다"는 또한 활성제가 투여된 개체의 전반적인 신체적 상태를 말할 수 있다. 예를 들어, 개체의 전반적인 신체적 상태는 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상이 활성제의 투여에 의해 완화된다면 "개선"될 수 있다.

[0037] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 환자의 원치 않는 질환, 병태 또는 장애를 치료, 퇴치, 개선 또는

예방하기 위해 이용되는 작용제를 의미한다.

[0038] 본원에 개시된 각각의 구현예에서, 화합물 및 방법은 이와 같은 치료를 필요로 하는(이는 또한 "이를 필요로 하는"으로 지칭될 수도 있음) 대상체와 함께 또는 대상체에 대하여 이용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "이를 필요로 하는"은 대상체가 특정 방법 또는 치료에 대하여 필요성을 가지고 있는 것으로 확인된 것 및 치료가 특정 목적으로 대상체에게 제공된 것을 의미한다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "대상체" 또는 "개체"는 상호교환 가능하며, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 임의의 살아있는 유기체를 의미하는 것으로 간주될 수 있다. 이와 같이, 용어 "환자" 및 "대상체"는, 임의의 비-인간 포유동물, 영장류 또는 인간을 포함할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, "환자" 또는 "대상체"는 성인, 노인, 소아, 유아, 또는 태아이다. 일부 구현예에서, 노인은 약 50 세 이상의 성인이다. 또 다른 구현예에서, 노인은 약 50 세 내지 85 세의 성인이다. 일부 구현예에서, "환자" 또는 "대상체"는 인간이다. 일부 구현예에서, "환자" 또는 "대상체"는 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 기타 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류, 또는 인간이다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료적 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 다른 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학 작용제의 양을 말하며, 상기 반응은 다음 중 하나 이상을 포함한다: (1) 질환의 예방; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환의 병적 측면 또는 종합적 증상을 경험하거나 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 예방, (2) 질환의 억제; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병적 측면 또는 종합적 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 억제(즉, 병적 측면 및/또는 종합적 증상의 추가 발전의 저지), 및 (3) 질환의 개선; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병적 측면 또는 종합적 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애의 개선(즉, 병적 측면 및/또는 종합적 증상의 반전). 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 0.0001 mg 내지 약 1,000 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 20 mg, 약 40 mg, 또는 약 80 mg이다.

일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 20 mg, 약 40 mg, 또는 약 80 mg이다.

[0041] 용어 "치료하는"은 특정 장애, 질환 또는 병태의 예방, 특정 장애, 질환 또는 병태와 관련된 증상의 완화 및/또는 특정 장애, 질환 또는 병태와 관련된 증상의 예방을 의미하는 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 장애, 질환 또는 병태의 진행을 늦추는 것 또는 특정 장애, 질환 또는 병태와 관련된 증상을 완화시키는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특정 장애, 질환 또는 병태와 관련된 증상을 완화시키는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특정 장애, 질환 또는 병태와 관련된 증상을 완화시키는 것을 말한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특정 질환, 장애 또는 병태로 인해 손상되거나 소실된 기능을 회복시키는 것을 말한다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이 "예방 또는 치료를 필요로 하는"은 개체 또는 동물이 예방 또는 치료를 필요로 하거나 예방 또는 치료로부터 이익을 얻을 것이라는 간병인(예를 들어 인간의 경우에 의사, 간호사, 전담 간호사(nurse practitioner) 등; 비-인간 포유동물을 포함하는 동물의 경우에 수의사)에 의해 내려진 판단을 말한다. 이 판단은 간병인의 경험의 영역 내에 있지만, 개체 또는 동물이 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있는 질환, 병태 또는 장애의 결과로 아프거나 아플 것이라는 이해를 포함하는 다양한 인자를 기반으로 내려진다. 일반적으로, "예방을 필요로 하는"은 개체가 아프게 될 것이라는 간병인에 의해 내려진 판단을 말한다. 이러한 맥락에서, 본 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용된다. 그러나, "치료를 필요로 하는"은 개체가 이미 아프

다라는 간병인의 판단을 말하며; 그러므로, 본 발명의 화합물이 질환, 병태 또는 장애를 완화, 억제 또는 개선하기 위해 사용된다.

[0043] 용어 "약학 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미할 것이며, 이에 따라 조성물은 포유동물(예를 들어, 제한 없이, 인간)에서 명시된, 효과적인 결과에 대해 조사될 수 있다. 당업자는 활성 성분이 속련가의 요구에 기초하여 원하는 효과적인 결과를 갖는지 여부를 결정하기에 적절한 기술을 이해하고 인식할 것이다. 약학 조성물은, 예를 들어, 활성 성분으로서 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 함유할 수 있다. 대안적으로, 약학 조성물은 활성 성분으로서 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 함유할 수 있다.

[0044] "약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염, 수화물 또는 용매화물을 지시하는 것으로 의도된다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol 6. 1-19]에 약학적으로 허용 가능한 염이 상세하게 기재되어 있다. 약학적으로 허용 가능한 "염"은 임의의 산 부가 염, 바람직하게는 할로겐산 염 예컨대 브롬화수소산, 염산, 하이드로플로릭(hydrofloric) 및 요오드화수소산 염; 무기산 염, 예를 들어, 질산, 과염소산, 황산 및 인산 염; 유기산 염, 예를 들어, 셀폰산 염(메탄셀폰산, 트리플루오로메탄 셀폰산, 에탄셀폰산, 벤젠셀폰산 또는 p-톨루엔су阜nic(p-toluenesufonic), 아세트산, 말산, 푸마르산, 석신산, 시트르산, 벤조산 글루콘산, 락트산, 만델산, 점액산, 파모산, 판토텐산, 옥살산 및 말레산 염; 및 아미노산 염 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산 염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아닌 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염이다. 산 부가 염은 일산 또는 이산 부가 염, 예컨대 디-하이드로할로직(di-hydrohalologic), 이황산, 이인산 또는 디-유기산(di-organic acid) 염일 수 있다. 모든 경우에, 산 부가 염은 본 개시의 생성물의 특정 광학 이성질체와의 상호작용 또는 이의 침전에 대한 임의의 예상되거나 알려진 선호도에 기초하여 선택되지 않는 비키랄 시약으로서 사용된다.

[0045] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "1 일 용량"은 환자에게 투여되거나 처방되는 1 일당 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 양을 말한다. 이 양은 다수의 단위 용량으로 또는 단일 단위 용량으로 하루 중 한 번 또는 하루 중 여러 번 투여될 수 있다. 다수의 용량은 하루 중 예를 들어 2 회, 3 회 또는 4 회 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은 오전, 오후, 저녁에 1 일 1 회, 또는 대상체의 취침 시간 약 1 시간 전에 1 일 1 회 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 1 일 2 회 투여된다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 0.0001 mg 내지 약 1,000 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 160 mg 또는 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 1 일 용량은 약 20 mg, 약 40 mg, 또는 약 80 mg이다.

[0046] "조성물"은 적어도 2 개의 화합물 또는 2 개의 성분을 포함하는 물질을 의미할 것이며; 예를 들어, 제한 없이, 약학 조성물은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물이다.

[0047] "화합물 효능"은 수용체 결합 친화성이 아닌 수용체 기능을 억제 또는 자극하는 화합물의 능력의 측정을 의미할 것이다.

[0048] "구성적으로 활성화된 수용체(Constitutively Activated Receptor)"는 구성적 수용체 활성화에 영향을 받는 수용체를 의미할 것이다.

[0049] "구성적 수용체 활성화"는 수용체가 이의 내인성 리간드 또는 이의 화학적 등가물과 결합하는 것 이외의 수단에 의한 활성 상태의 수용체의 안정화를 의미할 것이다.

[0050] "접촉시키다" 또는 "접촉시키는"은 시험관내 시스템이든 또는 생체내 시스템이든 지시된 모이어티를 모이게 하는 것을 의미할 것이다. 따라서, 5-HT_{2A} 수용체를 본 발명의 화합물과 "접촉시키는"은 5-HT_{2A} 수용체를 갖는 개체, 바람직하게는 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 뿐만 아니라, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 5-HT_{2A} 수용체를 함유하는 세포 제조물 또는 더 정제된 제조물을 함유하는 샘플에 도입하는 것을 포함한다.

[0051] "내인성"은 포유동물이 자연적으로 생산하는 물질을 의미할 것이다. 예를 들어, 제한 없이, 용어 "수용체"와 관련하여 내인성은 포유동물 (예를 들어, 제한 없이, 인간) 또는 바이러스에 의해 자연적으로 생산된 것을 의미할 것이다.

[0052] 그에 반해, 이러한 맥락에서 용어 "비-내인성"은 포유동물 (예를 들어, 제한 없이, 인간) 또는 바이러스에 의해 자연적으로 생산되지 않은 것을 의미할 것이다. 예를 들어, 제한 없이, 내인성 형태에서는 구성적으로 활성이 아니지만, 조작될 때, 구성적으로 활성이 되는 수용체는 가장 바람직하게는 "비-내인성, 구성적으로 활성화된 수용체"로 본원에서 지칭된다. 두 용어 모두는 "생체내" 및 "시험관내" 시스템 둘 모두를 설명하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, 스크리닝 접근법에서, 내인성 또는 비-내인성 수용체는 시험관내 스크리닝 시스템과 관련될 수 있다. 추가의 예로서, 제한 없이, 포유동물의 게놈이 비-내인성 구성적으로 활성화된 수용체를 포함하도록 조작된 경우, 생체내 시스템에 의한 후보 화합물의 스크리닝은 실행 가능하다.

[0053] "억제하다" 또는 "억제하는"은 용어 "반응"과 관련하여 화합물이 부재할 때가 아니라 화합물이 존재할 때 반응이 감소되거나 예방된다는 것을 의미할 것이다.

[0054] "역작동제"는 수용체의 내인성 형태 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하고, 수용체의 활성 형태에 의해 개시된 기준선 세포내 반응을 작동제 또는 부분적 작동제의 부재시 관찰되는 활성의 정상 기저 수준 아래로 억제하거나, 또는 막에 대한 GTP 결합을 감소시키는 모이어티를 의미할 것이다. 바람직하게는, 기준선 세포내 반응은 역작동제의 부재 하의 기준선 반응과 비교할 때, 역작동제의 존재 하에서 적어도 30%, 더 바람직하게는 적어도 50%, 가장 바람직하게는 적어도 75% 억제된다.

[0055] "리간드"는 내인성, 천연 발생 수용체에 특이적인 내인성, 천연 발생 분자를 의미할 것이다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절하다" 또는 "조절하는"은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과의 증가 또는 감소를 말하는 것으로 의미될 것이다.

[0057] 본 조성물 및 방법이 기재되기 전에, 본 발명은 기재된 특정 공정, 조성물, 또는 방법에 한정되는 것은 아니며, 이들은 달라질 수 있음이 이해되어야 한다. 더욱이, 특정 구현예에 기재된 공정, 조성물 및 방법은 상호교환 가능하다. 그러므로, 예를 들어, 특정 구현예에 기재된 조성물, 투여 요법, 투여 경로 등은 다른 특정 구현예에 기재된 임의의 방법에서 사용될 수 있다. 설명에 사용된 용어는 특정 버전 또는 구현예만을 설명하기 위한 것이며, 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것인 본 발명의 범주를 한정하는 것으로 의도되지 않음이 또한 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법이 본 발명의 구현예의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 이제 바람직한 방법이 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물 및 참조 문헌은 참조로 포함되어 있다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 개시보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0058] 수용체를 중심으로 발전된 과학 문헌은 수용체에 대한 다양한 효과를 갖는 리간드를 지칭하기 위해 여러 용어를 채택하였다. 명료성 및 일관성을 위해, 다음의 정의가 이 특허 문헌 전체에 걸쳐 사용될 것이다.

[0059] "작동제"는 5-HT_{2A} 수용체와 같은 수용체와 상호 작용하고, 이를 활성화시키고, 상기 수용체의 생리학적 또는 약리학적 반응 특징을 개시하는 모이어티를 의미할 것이다. 예를 들어, 모이어티가 수용체에 결합할 때 세포내 반응을 활성화시키거나 막에 대한 GTP 결합을 향상시키는 경우.

[0060] 용어 "길항제"는 작동제와 동일한 부위에서 수용체 (예를 들어, 내인성 리간드)에 대해 경쟁적으로 결합하지만, 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않으며, 이에 따라 작동제 또는 부분적 작동제에 의한 세포내 반응을 억제할 수 있는 모이어티를 의미하는 것으로 의도된다. 길항제는 작동제 또는 부분적 작동제가 없을 때 기준선 세포내 반응을 감소시키지 않는다.

[0061] 용어 "C₁₋₆ 아실"은 카르보닐에 부착된 C₁₋₆ 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬의 정의는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며; 일부 예로는 아세틸, 프로피오닐, n-부타노일, 이소-부타노일, 2급-부타노일, 3급-부타노일 (i.e., 피발로일), 펜타노일 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0062] 용어 "C₁₋₆ 아실옥시"는 산소 원자에 부착된 아실 라디칼을 의미하며, 여기서 아실은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며; 일부 예로는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 이소-부타노일옥시, 2급-부타노일옥시, 3급-부타노일옥시 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 용어 "C₂₋₆ 알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는, 2 개 내지 6 개의 탄소를 함유하는 라디칼을 의미하며, 일부 구현예는 2 개 내지 4 개의 탄소이고, 일부 구현예는 2 개 내지 3 개의 탄소이며, 일부 구현예는 2 개의 탄소를 갖는다. E 및 Z 이성질체 둘 모두는 용어 "알케닐"에 포함된다. 더욱이, 용어 "알케닐"은 디알케닐 및 트리알케닐을 포함한다. 따라서, 1 개 초과의 이중 결합이 존재한다면, 결합은 E 또는 Z 모두 또는 E와 Z의 혼합물일 수 있다. 알케닐의 예로는 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2,4-헥사디에닐 등을 포함한다.

[0064] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "C₁₋₆ 알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된 본원에 정의된 라디칼 알킬을 의미한다. 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소-프로포록시, n-부톡시, 3급-부톡시, 이소-부톡시, 2급-부톡시 등을 포함한다.

[0065] 용어 "C₁₋₈ 알킬"은 1 개 내지 8 개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄소 라디칼을 의미하며, 일부 구현예는 1 개 내지 6 개의 탄소이고, 일부 구현예는 1 개 내지 4 개의 탄소이며, 일부 구현예는 1 개 내지 3 개의 탄소이고, 일부 구현예는 1 개 또는 2 개의 탄소이다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, 3급-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸부틸[즉, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-메틸부틸[즉, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], n-헥실 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0066] 용어 "C₁₋₆ 알킬카르복사미드" 또는 "C₁₋₆ 알킬카르복스아미드"는 아미드 기의 질소에 부착된 단일 C₁₋₆ 알킬 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 발견되는 것과 동일한 정의를 갖는다. C₁₋₆ 알킬카르복사미드는 화학식 II로 나타낼 수 있다:

[0067] [화학식 II]

[0068]

[0069] 예로는 N-메틸카르복스아미드, N-에틸카르복스아미드, N-n-프로필카르복스아미드, N-2급-부틸카르복스아미드, N-이소-부틸카르복스아미드, N-3급-부틸카르복스아미드 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0070] 용어 "C₁₋₃ 알킬렌"은 C₁₋₃ 2 개 직쇄 탄소 기를 말한다. 일부 구현예에서, C₁₋₃ 알킬렌은, 예를 들어, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 등을 말한다. 일부 구현예에서, C₁₋₃ 알킬렌은 -CH-, -CHCH₂-, -CHCH₂CH₂- 등을 말하며, 여기서 이들 예는 일반적으로 가변 또는 청구항 요소 "Q"와 관련된다.

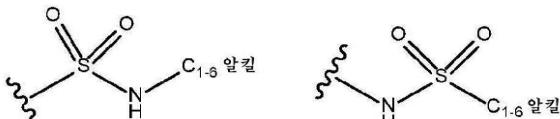
[0071] 용어 "C₁₋₆ 알킬이미노"는 -C(=NH)- 기의 탄소에 직접 부착된 C₁₋₆ 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬의 정의는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며; 일부 예로는 1-이미노-에틸[즉, -C(=NH)CH₃], 1-이미노-프로필[즉, -C(=NH)CH₂CH₃], 1-이미노-2-메틸-프로필[즉, -C(=NH)CH(CH₃)₂] 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니

다.

[0072] 용어 "C₁₋₆ 알킬설피닐"은 화학식 -S(0)-의 설품사이드 라디칼에 부착된 C₁₋₆ 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 메틸설피닐, 에틸설피닐, n-프로필설피닐, 이소-프로필설피닐, n-부틸설피닐, 2급-부틸설피닐, 이소-부틸설피닐, 3급-부틸설피닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0073] 용어 "C₁₋₆ 알킬설플론아미드"는 화학식 III의 기를 말한다:

[화학식 III]



[0075]

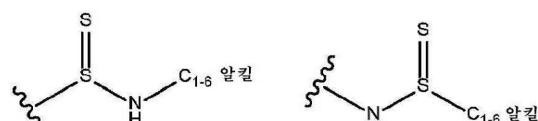
[0076] 여기서 C₁₋₆ 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0077] 용어 "C₁₋₆ 알킬설포닐"은 화학식 -S(O)₂-의 설폰 라디칼에 부착된 C₁₋₆ 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 메틸설포닐, 에틸설포닐, n-프로필설포닐, 이소-프로필설포닐, n-부틸설포닐, 2급-부틸설포닐, 이소-부틸설포닐, 3급-부틸설포닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0078] 용어 "C₁₋₆ 알킬티오"는 화학식 -S-의 설플론사이드에 부착된 C₁₋₆ 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 메틸설플론(즉, CH₃S-), 에틸설플론, n-프로필설플론, 이소-프로필설플론, n-부틸설플론, 2급-부틸설플론, 이소-부틸설플론, 3급-부틸설플론 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0079] 용어 "C₁₋₆ 알킬티오카르복스아미드"는 하기 화학식 IV의 티오아미드를 의미한다:

[화학식 IV]



[0081]

[0082] 여기서 C₁₋₄ 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0083]

용어 "C₁₋₆ 알킬티오우레일"은 화학식 -NC(S)N-의 기를 의미하며, 여기서 질소의 하나 또는 둘 모두는 동일하거나 상이한 C₁₋₆ 알킬 기로 치환되고, 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 알킬티오우레일의 예로는 CH₃NHC(S)NH₂-, NH₂C(S)NCH₃-, (CH₃)₂N(S)NH₂-, (CH₃)₂N(S)NH₂-, (CH₃)₂N(S)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(S)NH₂-, CH₃CH₂NHC(S)NCH₃-, 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0084]

용어 "C₁₋₆ 알킬우레일"은 화학식 -NC(O)N-의 기를 의미하며, 여기서 질소의 하나 또는 둘 모두는 동일하거나 상이한 C₁₋₆ 알킬 기로 치환되고, 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 알킬우레일의 예로는 CH₃NHC(O)NH₂-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂NC(O)NH₂-, (CH₃)₂NC(O)NH₂-, (CH₃)₂NC(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH₂-, CH₃CH₂NHC(O)NCH₃-, 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0085]

용어 "C₂₋₆ 알키닐"은 2 개 내지 6 개의 탄소 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 라디칼을 의미하며, 일부 구현예는 2 개 내지 4 개의 탄소이고, 일부 구현예는 2 개 내지 3 개의 탄소이며, 일부 구현예는 2 개의 탄소를 갖는다. 알키닐의 예로는 에티닐, 1-프로파닐, 2-프로파닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티

닐, 2-펜ти닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 "알키닐"은 디인(diyn) 및 트리인(triyn)을 포함한다.

[0086] 용어 "아미노"는 기 $-\text{NH}_2$ 를 의미한다.

[0087] 용어 " C_{1-6} 알킬아미노"는 아미노 라디칼에 부착된 하나의 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노, 2급-부틸아미노, 이소-부틸아미노, 3급-부틸아미노 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예는 " C_{1-2} 알킬아미노"이다.

[0088] 용어 "아릴"은 6 개 내지 10 개의 고리 탄소를 함유하는 방향족 고리 라디칼을 의미한다. 예로는 폐닐 및 나프탈을 포함한다.

[0089] 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 추가로 치환된 C_{1-C_4} 알킬렌, 예컨대 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 등을 정의한다. "아릴알킬"의 예로는 벤질, 폐네틸렌 등을 포함한다.

[0090] 용어 "아릴카르복사미도"는 아미드 기의 질소에 부착된 단일 아릴 기를 의미하며, 여기서 아릴은 본원에서 발견되는 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 N-페닐카르복스아미드가 있다.

[0091] 용어 "아릴우레일"은 기 $-\text{NC(O)N}-$ 을 의미하며, 여기서 질소 중 하나가 아릴로 치환된다.

[0092] 용어 "벤질"은 기 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 를 의미한다.

[0093] 용어 "카르보- C_{1-6} -알콕시"는 카르복실산의 C_{1-6} 알킬 에스테르를 말하며, 여기서 알킬 기는 본원에서 정의된 바와 같다. 예로는 카르보에톡시, 카르보에톡시, 카르보프로포록시, 카르보이소프로포록시, 카르보부톡시, 카르보-2급-부톡시, 카르보-이소-부톡시, 카르보-3급-부톡시, 카르보-n-펜톡시, 카르보-이소-펜톡시, 카르보-3급-펜톡시, 카르보-네오-펜톡시, 카르보-n-헥실옥시 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0094] 용어 "카르복스아미드"는 기 $-\text{CONH}_2$ 를 말한다.

[0095] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 기 $-\text{CO}_2\text{H}$ 를 의미하며; 또한 카르복실산 기로도 지칭된다.

[0096] 용어 "시아노"는 기 $-\text{CN}$ 을 의미한다.

[0097] 용어 " C_{4-7} 사이클로알케닐"은 4 개 내지 7 개의 고리 탄소 및 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 비-방향족 고리 라디칼을 의미하며; 일부 구현예는 4 개 내지 6 개의 탄소를 함유하고; 일부 구현예는 4 개 내지 5 개의 탄소를 함유하며; 일부 구현예는 4 개의 탄소를 함유한다. 예로는 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

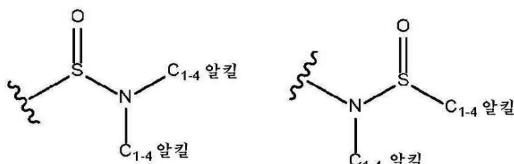
[0098] 용어 " C_{3-7} 사이클로알킬"은 3 개 내지 7 개의 탄소를 함유하는 포화된 고리 라디칼을 의미하며; 일부 구현예는 3 개 내지 6 개의 탄소를 함유하고; 일부 구현예는 3 개 내지 5 개의 탄소를 함유하며; 일부 구현예는 5 개 내지 7 개의 탄소를 함유하고; 일부 구현예는 3 개 내지 4 개의 탄소를 함유한다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다.

[0099] 용어 " C_{2-8} 디알킬아미노"는 2 개의 동일하거나 상이한 C_{1-4} 알킬 라디칼로 치환된 아미노를 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 예로는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노, 메틸이소프로필아미노, 에틸프로필아미노, 에틸이소프로필아미노, 디프로필아미노, 프로필이소프로필아미노 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예는 " C_{2-4} 디알킬아미노"이다.

[0100] 용어 " C_{2-8} 디알킬카르복사미도" 또는 " C_{2-8} 디알킬카르복스아미드"는 아미드 기에 부착된 동일하거나 상이한 2 개의 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{2-8} 디알킬카르복사미도는 화학식 V로 나타낼 수 있다:

[0101]

[화학식 V]



[0102]

[0103]

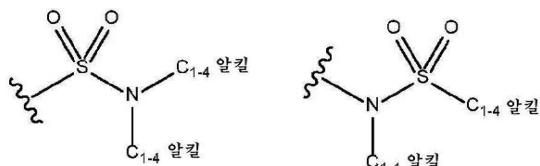
여기서 C₁₋₄는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬카르복스아미드의 예로는 N,N-디메틸카르복스아미드, N-메틸-N-에틸카르복스아미드, N,N-디에틸카르복스아미드, N-메틸-N-이소프로필카르복스아미드 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0104]

용어 "C₂₋₈ 디알킬설폰아미드"는 화학식 VI으로 나타낸 하기 기 중 하나를 말한다:

[0105]

[화학식 VI]



[0106]

[0107]

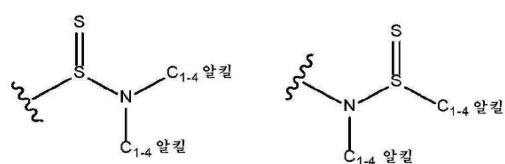
여기서 C₁₋₄는 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등(이에 한정되는 것은 아님)이 있다.

[0108]

용어 "C₂₋₈ 디알킬티오카르복사미도" 또는 "C₂₋₈ 디알킬티오카르복스-아미드"는 티오아미드 기에 부착된 동일하거나 상이한 2 개의 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C₂₋₈ 디알킬티오카르복사미도 또는 C₂₋₈ 디알킬티오카르복스아미드는 화학식 VII로 나타낼 수 있다:

[0109]

[화학식 VII]



[0110]

[0111]

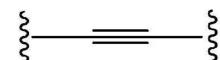
디알킬티오카르복스아미드의 예로는 N,N-디메틸티오카르복스아미드, N-메틸-N-에틸티오카르복스아미드 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0112]

용어 "에티닐렌"은 화학식 VIII로 나타낸 탄소-탄소 삼중 결합 기를 말한다:

[0113]

[화학식 VIII]



[0114]

용어 "포르밀"은 기 -CHO를 말한다.

[0115]

용어 "C₁₋₆ 할로알콕시"는 산소 원자에 직접 부착된 본원에 정의된 할로알킬을 의미한다. 예로는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0116]

용어 "C₁₋₆ 할로알킬"은 알킬이 하나의 할로겐으로 치환된 것부터 완전히 치환될 때까지 치환된, 본원에 정의된

C_{1-6} 알킬 기를 의미하며, 완전히 치환된 C_{1-6} 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1} 로 나타낼 수 있으며, 여기서 L은 할로겐이고, "n"은 1, 2, 3 또는 4이다. 하나 초과의 할로겐이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이하고, F, Cl, Br 및 I, 바람직하게는 F로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. C_{1-4} 할로알킬 기의 예로는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0118] 용어 " C_{1-6} 할로알킬카르복스아미드"는 알킬이 하나의 할로겐으로 치환된 것부터 화학식 C_nL_{2n+1} (여기서 L은 할로겐이고, "n"은 1, 2, 3 또는 4임)로 표시되는 완전히 치환될 때까지 치환된, 본원에 정의된 알킬카르복스아미드 기를 의미한다. 하나 초과의 할로겐이 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이하고, F, Cl, Br 및 I, 바람직하게는 F로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0119] 용어 " C_{1-6} 할로알킬설피닐"은 화학식 $-S(O)-$ 의 설품사이드 기에 부착된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 트리플루오로메틸설피닐, 2,2,2-트리플루오로에틸설피닐, 2,2-디플루오로에틸설피닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0120] 용어 " C_{1-6} 할로알킬설포닐"은 화학식 $-S(O)_2-$ 의 설품 기에 부착된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예로는 트리플루오로메틸설포닐, 2,2,2-트리플루오로에틸설포닐, 2,2-디플루오로에틸설포닐 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0121] 용어 " C_{1-6} 할로알킬티오"는 황에 직접 부착된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 예로는 트리플루오로메틸티오(즉, CF_3S- , 트리플루오로메틸설플포닐로도 지칭됨), 1,1-디플루오로에틸티오, 2,2,2-트리플루오로에틸티오 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

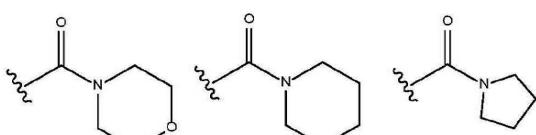
[0122] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 기를 의미한다.

[0123] 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리, 2 개의 융합된 고리 또는 3 개의 융합된 고리일 수 있는 방향족 고리 시스템을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 고리 탄소는 O, S 및 N으로 이루어진 군(이에 한정되는 것은 아님)으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, 여기서 N은 H, C_{1-4} 아실 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기의 예로는 피리딜, 벤조푸라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀린, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 1H-벤즈이미다졸, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 원자는 O, S, NH이다. 예로는 피롤, 인돌 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 예로는 표 1, 표 2에 나타난 것들 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0124] 용어 "헤테로사이클릭"은 1 개, 2 개 또는 3 개의 고리 탄소가 O, S, N으로 이루어진 군(이에 한정되는 것은 아님)으로부터 선택되는 헤�테로원자로 대체된 비-방향족 탄소 고리(즉, 본원에 정의된 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알케닐)를 의미하며, 여기서 N은 H, C_{1-4} 아실 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환될 수 있으며, 고리 탄소 원자는 선택적으로 옥소 또는 티오옥소로 치환되어 카보닐 또는 티오카보닐 기를 형성할 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 3 원, 4 원, 5 원, 6 원 또는 7 원 함유 고리이다. 헤테로사이클릭 기의 예로는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 피페르진(piperzin)-1-일, 피페르진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, [1,3]-디옥솔란-2-일 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0125] 용어 "헤테로사이클릭카르복사미도"는 카르보닐에 직접 결합하여 아미드를 형성하는 고리 질소를 갖는 본원에 정의된 헤�테로사이클릭 기를 의미한다. 예로는 화학식 IX의 것들 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

[화학식 IX]



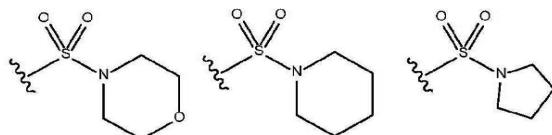
[0127]

[0128] 용어 "헤테로사이클릭설포닐"은 $-SO_2-$ 기에 직접 결합하여 설품아미드를 형성하는 고리 질소를 갖는 본원에 정의

된 헤테로사이클릭 기를 의미한다. 예로는 화학식 X의 것들 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다:

[0129]

[화학식 X]



[0130]

용어 "하이드록실"은 기 -OH를 말한다.

[0132]

용어 "하이드록실아미노"는 기 -NHOH를 말한다.

[0133]

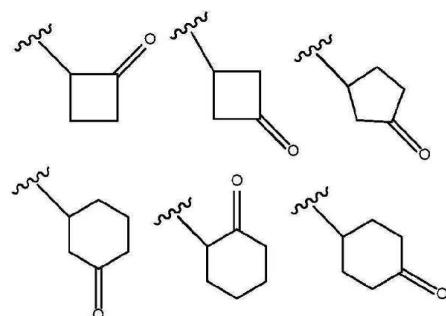
용어 "니트로"는 기 -NO₂를 말한다.

[0134]

용어 "C₄₋₇ 옥소-사이클로알킬"은 고리 탄소 중 하나가 카르보닐로 대체된 본원에 정의된 C₄₋₇ 사이클로알킬을 말한다. C₄₋₇ 옥소-사이클로알킬의 예로는 2-옥소-사이클로부틸, 3-옥소-사이클로부틸, 3-옥소-사이클로펜틸, 4-옥소-사이클로헥실 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니며, 각각 화학식 XI의 구조로 표시된다:

[0135]

[화학식 XI]



[0136]

용어 "페플루오로알킬"은 화학식 -C_nF_{2n+1}의 기를 의미하며; 달리 말하면, 페플루오로알킬은 알킬이 불소 원자로 완전히 치환되어 할로알킬의 하위 집합으로 간주되는 본원에 정의된 알킬이다. 페플루오로알킬의 예로는 CF₃, CF₂CF₃, CF₂CF₂CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₂CF₂CF₃, CF₂CF(CF₃)₂, CF(CF₃)CF₂CF₃ 등을 포함한다.

[0138]

용어 "페녹시"는 기 C₆H₅O-를 말한다.

[0139]

용어 "페닐"은 기 C₆H₅-를 말한다.

[0140]

용어 "설폰산"은 기 -SO₃H를 말한다.

[0141]

용어 "티올"은 기 -SH를 의미한다.

[0142]

"코돈"은 일반적으로 포스페이트 기에 커플링된 뉴클레오사이드[아데노신(A), 구아노신(G), 시티딘(C), 우리딘(U) 및 티미딘(T)]를 포함하고, 번역될 때, 아미노산을 인코딩하는 3 개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드의 등가물)의 그룹핑(grouping)을 의미할 것이다.

[0143]

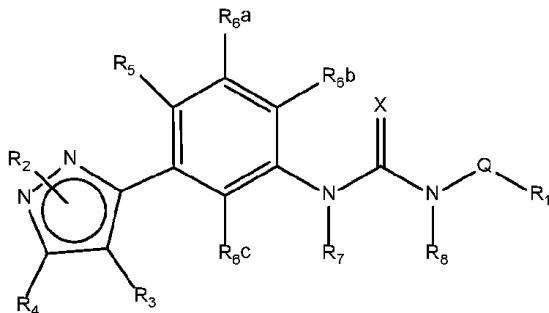
본 발명의 화합물:

[0144]

본 발명의 일 양태는 화학식 I로 나타낸 바와 같은 특정 디아릴 및 아릴헤테로아릴 우레아 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함한다:

[0145]

[화학식 I]



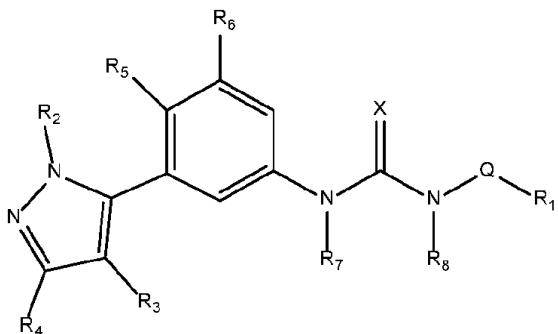
[0146]

[0147] 여기서 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{6a}, R_{6b}, R_{6c}, R_7, R_8, X$, 및 Q 는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0148] 본 발명의 일부 구현에는 하기 화학식 II에 나타낸 바와 같이 특정 디아릴 및 아릴혜테로아릴 우레아 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함한다

[0149]

[화학식 II]



[0150]

[0151]

[0152] i) R_1 은 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 는 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설폰아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로, 폐녹시 및 폐닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 는 이들이 부착된 원자와 함께 F, Cl, 또는 Br로 각각 선택적으로 치환된 C_{5-7} 사이클로알킬 기 또는 헤테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐 및 폐닐 기는 각각 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0153]

i) $R_2 \subseteq C_{1-6}$ 일킬, C_{2-6} 일케닐, C_{2-6} 일키닐 및 C_{3-7} 사이클로알킬로 이루어진 고으로부터 선택되고;

[0154]

iii) R_3 은 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, 할로제, 헤테로아

릴 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설퐴아미드, C_{3-7} 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 페닐 기는 각각 C_{1-5} 아실, C_{1-5} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-4} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 알킬설퐴아미드, C_{1-4} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설포닐, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬우레일, 아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-6} 디알킬카르복스아미드, 할로겐, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알킬설퐴닐, C_{1-4} 할로알킬설포닐, C_{1-4} 할로알킬티오, 하이드록실, 니트로 및 설퐴아미드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0155] iv) R_4 는 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설퐴아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설퐴아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및 설퐴아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0156] v) R_5 는 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설퐴아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설퐴아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및 설퐴아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_{1-6} 알콕시 기는 C_{1-5} 아실, C_{1-5} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-4} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 알킬설퐴아미드, C_{1-4} 알킬설피닐, C_{1-4} 알킬설포닐, C_{1-4} 알킬티오, C_{1-4} 알킬우레일, 아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{2-6} 디알킬카르복스아미드, 할로겐, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 할로알킬설피닐, C_{1-4} 할로알킬설포닐, C_{1-4} 할로알킬티오, 하이드록실, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 페닐은 1 개 내지 5 개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환되고;

[0157] vi) R_6 은 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설퐴아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설퐴아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로 및 설퐴아미드로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0158] vii) R_7 및 R_8 은 독립적으로 H 또는 C_{1-8} 알킬이고;

[0159] viii) X는 O 또는 S이고;

[0160] ix) Q는 C_{1-3} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 카르복시, 시아노, C_{1-3} 할로알킬, 할로겐 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬렌이거나; 또는 Q는 결합이다.

[0161] 명료성을 위해, 별개의 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특징은 단일 구현예로 조합하여 제공될 수도 있음이 이해된다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합(subcombination)으로 제공될 수 있다.

[0162] 본원에서 사용된 바와 같이, "치환된"은 화학 기의 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 치환기 또는 기로 대체되며, 비-수소 치환기 또는 기는 1 가 또는 2 가 일 수 있음을 나타낸다. 치환기 또는 기가 2 개인 경우, 이러

한 기는 또 다른 치환기 또는 기로 추가로 치환되는 것이 이해된다. 본원에서 화학 기가 "치환된" 경우, 이는 완전한 치환 벨런스까지 가질 수 있으며; 예를 들어, 메틸 기는 1 개, 2 개, 또는 3 개의 치환기로 치환될 수 있으며, 메틸렌 기는 1 개 또는 2 개의 치환기로 치환될 수 있으며, 페닐 기는 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 또는 5 개의 치환기로 치환될 수 있으며, 나프틸 기는 1 개, 2 개, 3 개, 4 개, 5 개, 6 개, 또는 7 개의 치환기 등으로 치환될 수 있다. 마찬가지로, "하나 이상의 치환기로 치환된"은 하나의 치환기부터 기가 물리적으로 허용하는 치환기의 총 수까지의 기의 치환을 말한다. 또한, 기가 하나 초과의 기로 치환되는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0163] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 평형 상태에 있거나 적절한 치환에 의해 입체적으로 하나의 형태로 고정될 수 있다. 다양한 호변이성질체 형태는 본 발명의 화합물의 범주 내에 있는 것으로 이해된다.

[0164] 본 발명의 화합물은 또한 중간체 및/또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위 원소를 포함할 수 있다. 동위 원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위 원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다.

[0165] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으므로 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있음이 이해되고 인식된다. 본 발명은 라세미체(이에 한정되는 것은 아님)를 포함하여, 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물로 확장되고 이들을 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명의 일부 구현예는 R 거울상이성질체인 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 일부 구현예는 S 거울상이성질체인 본 발명의 화합물에 관한 것이다. 하나 초과의 키랄 중심이 존재하는 예에서, 본 발명의 일부 구현예는 RS 또는 SR 거울상이성질체인 화합물을 포함한다. 추가 구현예에서, 본 발명의 화합물은 RR 또는 SS 거울상이성질체이다. 달리 진술되거나 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물은 모든 개별 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도됨이 이해된다.

[0166] 일부 구현예에서, R₁은 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 아실옥시, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르복스아미드, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬설폰아미드, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬우레일, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃₋₇사이클로알킬, C₂₋₈ 디알킬카르복스아미드, C₂₋₈ 디알킬설폰아미드, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬설피닐, C₁₋₆ 할로알킬설포닐, C₁₋₆ 할로알킬티오, 헤테로사이클릭, 하이드록실, 티올, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 헤테로사이클릭, 및 페닐은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 아실옥시, C₂₋₆ 알케닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬카르복스아미드, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알킬설폰아미드, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 알킬우레일, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃₋₇ 사이클로알킬, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알킬설피닐, C₁₋₆ 할로알킬설포닐, C₁₋₆ 할로알킬티오, 하이드록실, 티올 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된다;

[0167] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 각각 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬설포닐, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃₋₇ 사이클로알킬, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤�테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 헤�테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤�테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬설포닐, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 카르복스아미드, 시아노, C₃₋₇ 사이클로알킬, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시

시, C₁₋₆ 할로알킬, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물에 관한 것이다.

[0168] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 페닐이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆알킬설포닐, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C₃₋₇ 사이클로알킬, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 헤테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬설포닐, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤�테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅은 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 헤�테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤�테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물에 관한 것이다.

[0169] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 각각 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤�테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 헤�테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤�테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물에 관한 것이다.

[0170] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 페닐이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤�테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇사이클로알킬 기 또는 헤�테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤�테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물에 관한 것이다.

[0171] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노[즉, -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂], (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노[즉, -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂], -C(=NOH)CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0172] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃, R₁₄로 선택적으로 치환된 페닐이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃, R₁₄는 각각 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노[즉, -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂], (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노[즉, -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂], -C(=NOH)CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

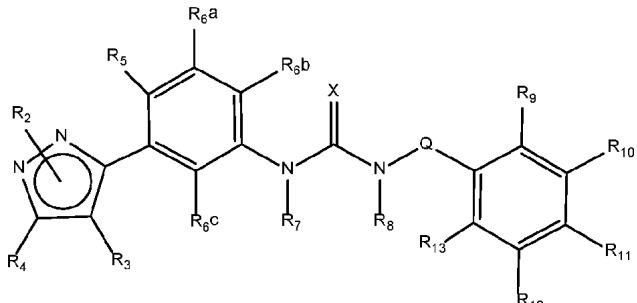
[0173] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 -OCH₃, -CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, 및 -CF₃으로 이루어진 군

으로부터 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0174] 본 발명의 일부 구현예는 R_1 이 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 으로 선택적으로 치환된 페닐이고, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 은 각각 $-OCH_3$, $-CH_3$, 시아노, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCF_3$, 및 $-CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0175] 본 발명의 일부 구현예는 R_1 이 페닐이고, 하기 나타낸 화학식 XIII으로 나타낼 수 있는 화합물에 관한 것이다:

[화학식 XIII]

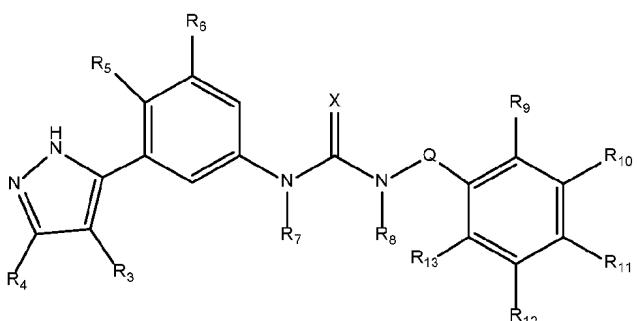


[0177]

[0178] 상기 화학식에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, R_7 및 R_8 은 둘 모두 $-H$ 이고, Q 는 결합이고, X 는 O 이다.

[0179] 본 발명의 일부 구현예는 R_1 이 페닐이고, 하기 나타낸 화학식 XIV로 나타낼 수 있는 화합물에 관한 것이다:

[화학식 XIV]



[0181]

[0182] 여기서:

[0183] R_9 내지 R_{13} 치환기는 각각 H , C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 하이드록실, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 치환기들은 페닐과 함께 1 개 내지 2 개의 산소 원자를 선택적으로 포함하는 C_{5-7} 사이클로알킬을 형성하고; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬 기 및 페닐 기는 각각 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 하이드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0184] 일부 구현예에서, R_1 은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 내지 R_{13} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고; 여기서 상기 페닐은 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0185] 일부 구현예에서, R_1 은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 니

트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 내지 R_{13} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0186] 일부 구현예에서, R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 시아노, F, Cl, Br, I, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CF_2CF_3$, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 내지 R_{13} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0187] 일부 구현예에서, R_1 은 R_9 내지 R_{13} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이고, R_9 내지 R_{13} 치환기는 각각 $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노, (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노, $-C(=NOH)CH_3$, 시아노, -F, -Cl, -Br, $-OCF_3$, $-CF_3$, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0188] 일부 구현예에서, R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, 시아노, -F, -Cl, -Br, $-OCF_3$, $-CF_3$, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0189] 본 발명의 일부 구현예는 R_1 이 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설페닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 하이드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 $R_{10}R_{11}$ R_{12} R_{13} R_{14} 및 R_{15} 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸인 화합물에 관한 것이며; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 하이드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0190] 일부 구현예에서, R_1 은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0191] 일부 구현예에서, R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 시아노, -F, -Cl, -Br, -I, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2CF_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$ 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0192] 일부 구현예에서, R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 시아노, -F, -Cl, -Br, -I, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCHF_2CF_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$ 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0193] 일부 구현예에서, R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, 시아노, -F, -Cl, -Br, $-OCF_3$, $-CF_3$ 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} 및 R_{15} 치환기로 선택적으로 치환된 나프틸이다.

[0194] 본 발명의 일부 구현예는 R_1 이 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 은 각각 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-6} 알킬이미노, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 헤테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , 및 R_{15} 는 이들이 부착된 원

자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆알킬아미노, 및 혼테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 화합물에 관한 것이다.

[0195] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노, (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노, -C(=NOH)CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴인 화합물에 관한 것이다.

[0196] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 -OCH₃, -CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, 및 -CF₃으로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴인 화합물에 관한 것이다.

[0197] 본 발명의 일부 구현예는 R₁이 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃은 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 아실옥시, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆ 알킬카르복스아미드, C₁₋₆ 알킬설폰아미드, C₁₋₆ 알킬설피닐, C₁₋₆ 알킬설포닐, C₁₋₆ 알킬티오, 아미노, C₁₋₆알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 하이드록실, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 이들이 부착된 원자와 함께 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 혼테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬 기 및 페닐 기는 각각 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 하이드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 화합물에 관한 것이다.

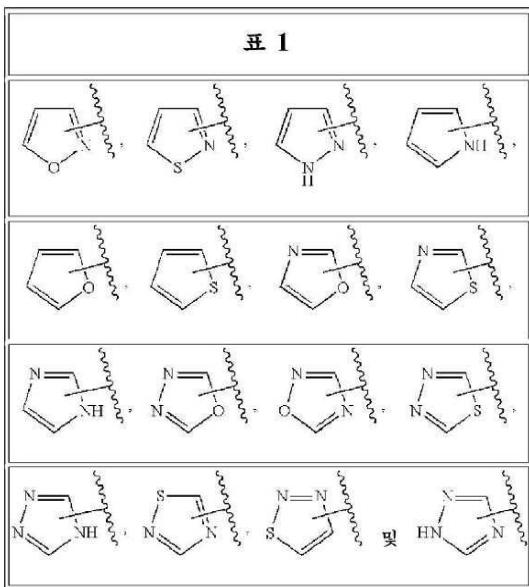
[0198] 일부 구현예에서, R₁은 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이고; 여기서 상기 페닐은 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0199] 일부 구현예에서, R₁은 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이다.

[0200] 일부 구현예에서, R₁은 -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -I, -OCF₃, -OCHF₂, -OCFH₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃, -CH₂CF₃, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이다.

[0201] 일부 구현예에서, R₁은 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이다. 일부 구현예에서, R₁은 H, -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 니트로 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, 및 R₁₃으로 선택적으로 치환된 혼테로아릴이다.

[0202] 일부 구현예에서, R₁은 방향족 고리에서 5-원자를 갖는 혼테로아릴이며, 이의 예는 하기 표 1의 화학식으로 표시된다:



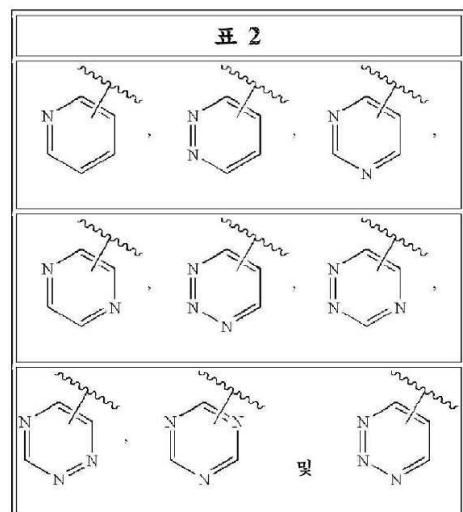
[0203]

[0204]

여기서 5 원 헤테로아릴은 고리의 임의의 이용 가능한 위치에서 결합되며, 예를 들어, 이미다졸릴 고리는 고리 질소 중 하나에서(즉, 이미다졸-1-일 기) 또는 고리 탄소 중 하나에서(즉, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일 기) 결합될 수 있다.

[0205]

일부 구현예에서, R_1 은 6 원 헤테로아릴, 예를 들어, 표 2에 나타낸 바와 같은 6 원 헤테로아릴이다:



[0206]

[0207]

여기서 헤테로아릴 기는 임의의 고리 탄소에서 결합된다. 일부 구현예에서, R_1 은 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1 은 피리디닐이다.

[0208]

일부 구현예에서 R_1 은 헤테로아릴, 예를 들어 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, C_{2-8} 디알킬설폰아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 치환된 표 1 및 표 2에 나타낸 것들(이에 한정되는 것은 아님)이며; 여기서 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐 및 페닐 기는 각각 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬설폰아미드, C_{1-6} 알킬설피닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카

르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, C_{2-8} 디알킬카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬설피닐, C_{1-6} 할로알킬설포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 하이드록실, 티올 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0209]

본 발명의 일부 구현에는 R_2 가 H 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물에 관한 것이다.

[0210]

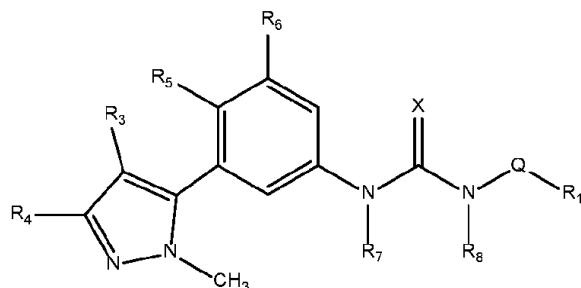
본 발명의 일부 구현에는 R_2 가 C_{1-6} 알킬인 화합물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0211]

본 발명의 일부 구현에는 하기로 나타낸 바와 같이 각각 화학식 IIb 및 화학식 IIc로 표시될 수 있다:

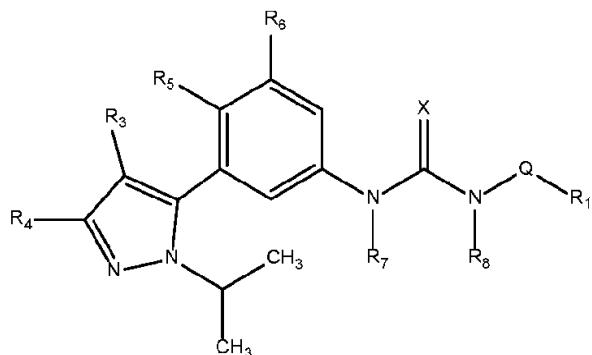
[0212]

[화학식 IIb]



[0213]

[화학식 IIc]



[0214]

화학식 IIb 및 화학식 IIc에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0215]

본 발명의 일부 구현에는 R_2 가 H인 화합물에 관한 것이다.

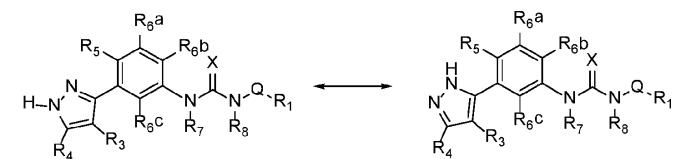
[0216]

R_2 가 H인 경우, 호변이성질체가 가능함이 이해된다. 피라졸이 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업계에서 잘 이해되고 인식된다. 하기 화학식 IIId 및 화학식 IIId'와 같이 2 개의 가능한 호변이성질체 형태가 예시된다:

[0217]

[화학식 IIId]

[화학식 IIId']



[0220]

호변이성질체 형태는 또한 각각의 대표되는 호변이성질체에 대해 상응하는 명명법을 가질 수 있음이 또한 이해되며, 예를 들어, 화학식 IIId 및 화학식 IIId'는 각각 일반 화학명 1H-피라졸-3-일 및 2H-피라졸-3-일로 나타낼 수 있다. 그러므로, 본 발명은 모든 호변이성질체 및 다양한 명명법 명칭을 포함한다.

[0222] 본 발명의 일부 구현예는 R_2 가 C_{2-6} 알케닐인 화합물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, R_2 는 $-CH_2CH=CH_2$ 이다.

[0223] 본 발명의 일부 구현예는 R_2 가 C_{2-6} 알키닐인 화합물에 관한 것이다.

[0224] 본 발명의 일부 구현예는 R_2 가 C_{3-7} 사이클로알킬인 화합물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, R_2 는 사이클로프로필이다.

[0225] 본 발명의 일부 구현예는 R_3 이 H , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로겐, 헤테로아릴 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이며; 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 헤테로아릴 및 페닐 기는 각각 C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 아미노, 할로겐, C_{1-4} 할로알콕시 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0226] 일부 구현예에서, R_3 은 H , C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 사이클로알킬, 할로겐, 헤�테로아릴 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알키닐 및 페닐 기는 각각 C_{2-8} 디알킬아미노, C_{2-6} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, C_{2-6} 알키닐, 할로겐, C_{1-4} 할로알콕시 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0227] 일부 구현예에서, R_3 은 H , $-CH=CH_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C=CH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 카르복시, 시아노, 사이클로프로필, F, Cl, Br, I, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 페닐, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, $-CH=CH-C=CH$, 4-플루오로페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, $-CH_2OH$ 및 $-CH_2CH_2OH$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0228] 본 발명의 일부 구현예는 R_3 이 H 또는 할로겐인 화합물에 관한 것이다.

[0229] 일부 구현예에서, R_3 은 H , F, Cl 또는 Br이다.

[0230] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIe 및 화학식 Ie의 화합물에 관한 것이다:

[0231] [화학식 IIe]

[0232]

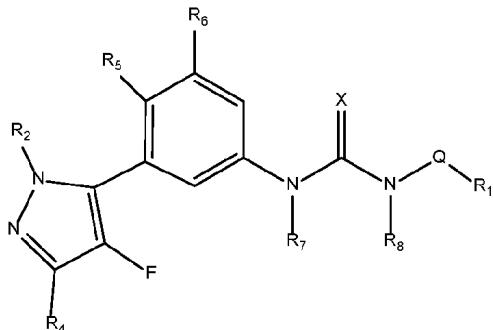
[0233] [화학식 Ie]

[0234]

[0235] 화학식 IIe 및 화학식 Ie에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

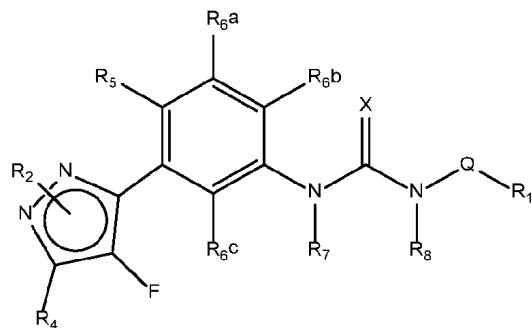
[0236] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIIf 및 화학식 If의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 IIIf]



[0238]

[화학식 If]

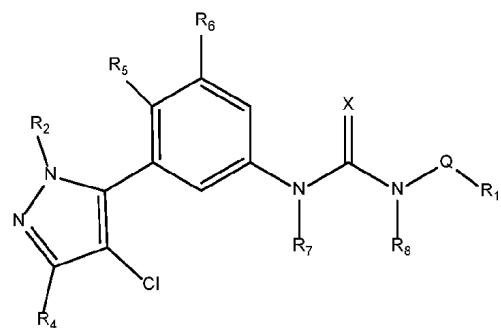


[0240]

[0241] 화학식 IIIf 및 화학식 If에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

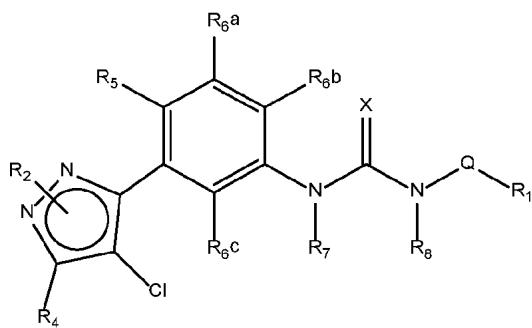
[0242] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIg 및 화학식 Ig의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 IIg]



[0244]

[화학식 Ig]

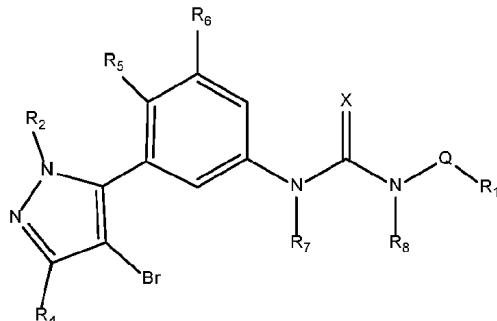


[0246]

[0247] 화학식 IIg 및 화학식 Ig에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

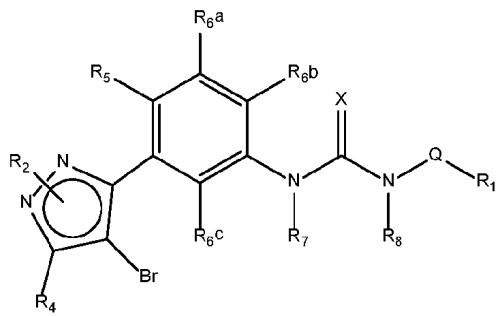
[0248] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIh 또는 화학식 Ih의 화합물에 관한 것이다:

[0249] [화학식 IIh]



[0250]

[0251] [화학식 Ih]



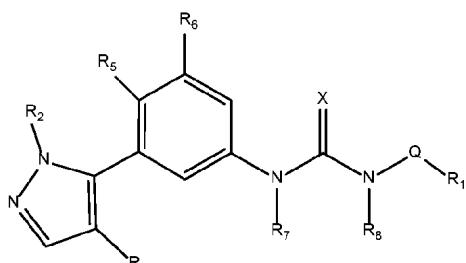
[0252]

[0253] 화학식 IIh 및 화학식 Ih에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0254] 본 발명의 일부 구현예는 R₄가 H, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다.[0255] 일부 구현예에서, R₄는 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CF₂CF₃ 및 -CH₂CF₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.[0256] 일부 구현예에서, R₄는 H 또는 -CF₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0257] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIIi 및 화학식 IIj로 나타낼 수 있다:

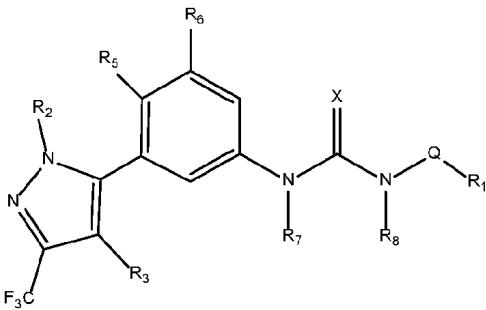
[0258] [화학식 IIIi]



[0259]

[0260]

[화학식 IIj]



[0261]

[0262]

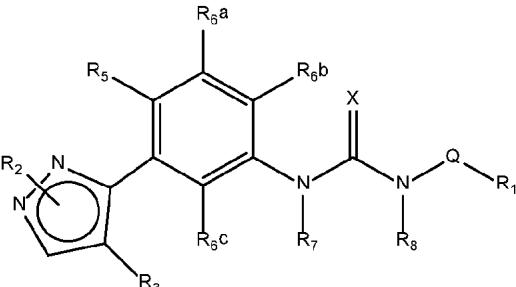
화학식 IIi 및 화학식 IIj에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0263]

본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 Ii 및 화학식 Ij로 나타낼 수 있다:

[0264]

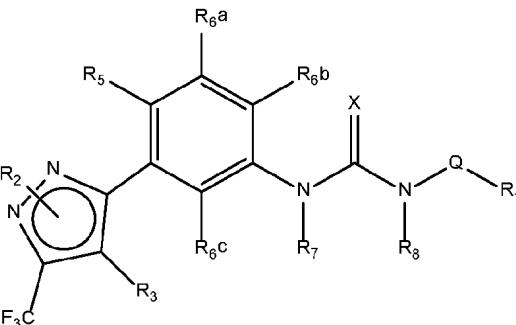
[화학식 Ii]



[0265]

[0266]

[화학식 Ij]



[0267]

[0268]

화학식 Ii 및 화학식 Ij에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0269]

본 발명의 일부 구현예는 R₅가 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 C₁₋₆알콕시기는 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 아미노, 카르보-C₁₋₆-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 상기 아미노 및 페닐은 각각 할로겐 및 카르보-C₁₋₆-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 5 개의 추가 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0270]

본 발명의 일부 구현예는 R₅가 C₁₋₆ 알콕시, 또는 하이드록실인 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 C₁₋₆알콕시기는 C₁₋₄알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 알킬설피닐, C₁₋₄ 알킬설포닐, C₁₋₄ 알킬티오, 아미노, 할로겐, C₁₋₄ 할로알콕시, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 할로알킬설피닐, C₁₋₄ 할로알킬설포닐, C₁₋₄ 할로알킬티오, 하이드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 상기 페닐은 1 개 내지 5 개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된다.

[0271] 본 발명의 일부 구현예는 R_5 가 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알콕시 기는 아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 카르복시, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 상기 아미노 및 페닐은 각각 할로겐 및 카르보- C_{1-6} -알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 5 개의 추가 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0272] 일부 구현예에서, R_5 는 C_{1-6} 알콕시, 또는 하이드록실이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알콕시 기는 C_{1-4} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 아미노, C_{1-4} 할로알콕시, 하이드록실 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 상기 페닐은 1 개 내지 5 개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된다.

[0273] 본 발명의 일부 구현예는 R_5 가 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, 하이드록실, 벤질옥시, 4-클로로-벤질옥시, 페네틸옥시, 2-디메틸아미노-에톡시[즉, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$], 3-디메틸아미노-프로록시[즉, $-OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$], 카르복시메톡시[즉, $-OCHC(O)OH$], 및 2-3급-부톡시카르보닐아미노-에톡시[즉, $-OCH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$]로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0274] 일부 구현예에서, R_5 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, 하이드록실, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCF_3$, $-OCH_2CH_2OCHF_2$, $-OCH_2CH_2OCH_2HF_2$, $-OCH_2C_6H_5$, $-OCH_2CH_2C_6H_5$, $-OCH_2C_6H_5-O-CI$, $-OCH_2C_6H_5-m-CI$ 및 $-OCH_2C_6H_5-p-CI$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0275] 일부 구현예에서, R_5 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, 하이드록실, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2C_6H_5$, $-OCH_2CH_2C_6H_5$ 및 $-OCH_2C_6H_5-p-CI$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0276] 일부 구현예에서, R_5 는 $-OCH_3$ 이다.

[0277] 본 발명의 일부 구현예는 R_6 이 H, C_{1-6} 알콕시, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0278] 일부 구현예에서, R_6 은 H이다.

[0279] 본 발명의 일부 구현예는 R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 가 H, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 시아노, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0280] 본 발명의 일부 구현예는 R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 가 H, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노, $-F$, $-CI$, $-Br$, $-OCF_3$, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0281] 본 발명의 일부 구현예는 R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 가 H, C_{1-6} 알콕시, 카르보- C_{1-6} -알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, 할로겐 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 화합물에 관한 것이다.

[0282] 본 발명의 일부 구현예는 R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 가 모두 H인 화합물에 관한 것이다.

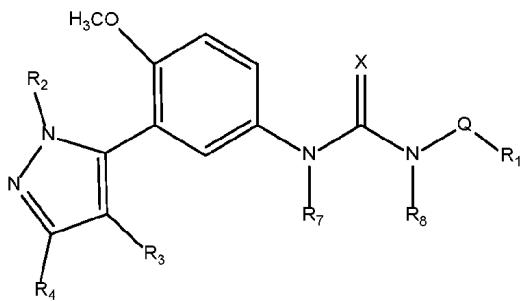
[0283] 본 발명의 일부 구현예는 R_5 가 C_{1-6} 알콕시이고, R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 가 모두 H인 화합물에 관한 것이다.

[0284] 일부 구현예에서, R_5 는 $-OCH_3$ 이다.

[0285] 본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIk 및 화학식 Iik로 나타낸 화합물에 관한 것이다:

[0286]

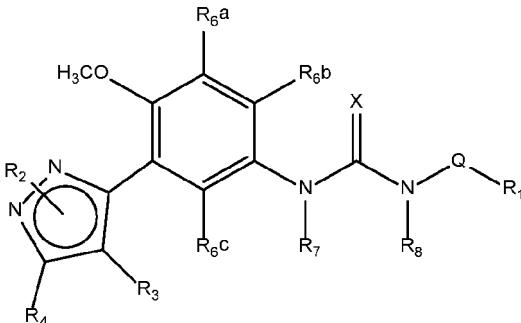
[화학식 IIk]



[0287]

[0288]

[화학식 Ik]



[0289]

[0290]

화학식 IIK에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IIK를 가지며, Q는 결합이다.

[0291]

본 발명의 일부 구현예는 화학식 IK로 나타낸 화합물에 관한 것이며, 화학식 IK에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IK를 가지며, Q는 결합이다.

[0292]

본 발명의 일부 구현예는 R7의 H 또는 C₁₋₈ 알킬인 화합물에 관한 것이다.

[0293]

일부 구현예에서, R7은 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ 및 -CH₂CH₂CH₂CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0294]

일부 구현예에서, R7은 H이다.

[0295]

본 발명의 일부 구현예는 R8의 H 또는 C₁₋₈ 알킬인 화합물에 관한 것이다.

[0296]

일부 구현예에서, R8은 H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ 및 -CH₂CH₂CH₂CH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0297]

일부 구현예에서, R8은 H이다.

[0298]

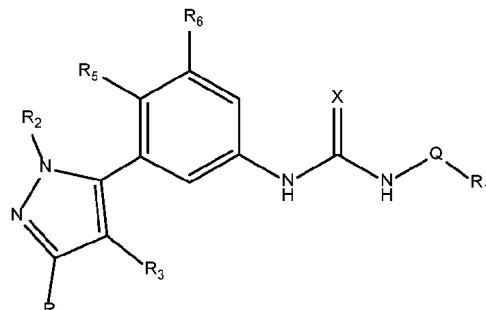
본 발명의 일부 구현예는 R7 및 R8 둘 모두가 H인 화합물에 관한 것이다.

[0299]

본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIIm 및 화학식 Im으로 나타낸 화합물에 관한 것이다:

[0300]

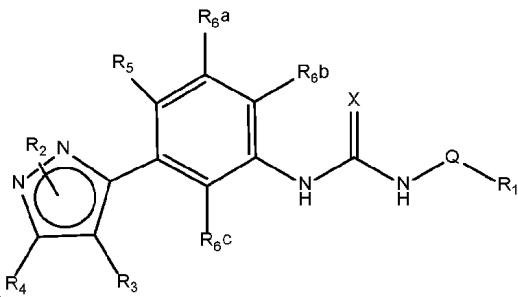
[화학식 IIIm]



[0301]

[0302]

[화학식 IIm]



[0303]

[0304]

화학식 IIIm 및 화학식 IIm에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0305]

본 발명의 일부 구현예는 X가 O(즉, 산소)인 화합물에 관한 것이다.

[0306]

본 발명의 일부 구현예는 X가 S(즉, 황)인 화합물에 관한 것이다.

[0307]

본 발명의 일부 구현예는 Q가 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 할로겐 및 옥소로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬렌인 화합물에 관한 것이다.

[0308]

본 발명의 일부 구현예는 Q가 옥소로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬렌인 화합물에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 옥소는 이중 결합된 산소를 말한다. 일부 구현예에서, Q는 $-C(O)-$ (즉, 카르보닐)이다.

[0309]

일부 구현예에서, Q는 $-CH_2-$ 이다.

[0310]

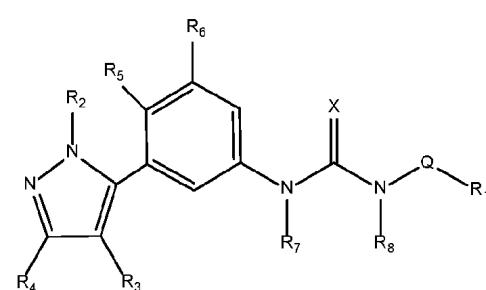
본 발명의 일부 구현예는 Q가 결합인 화합물에 관한 것이다.

[0311]

본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 화학식 IIIn 및 화학식 In으로 나타낸 화합물에 관한 것이다:

[0312]

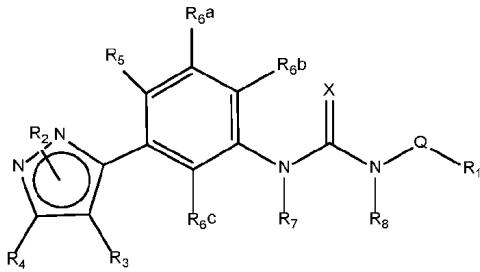
[화학식 IIIn]



[0313]

[0314]

[화학식 In]



[0315]

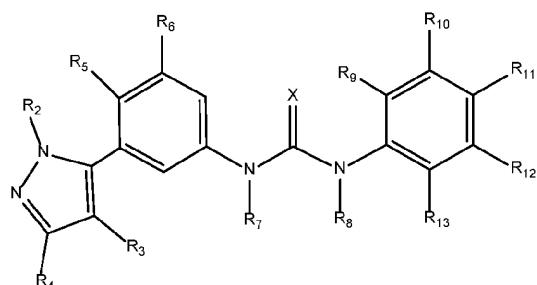
화학식 IIIn 및 화학식 In에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0317]

일부 구현예에서, R₁은 페닐이고, 하기 나타낸 바와 같이 화학식 XIIIa로 나타낼 수 있다:

[0318]

[화학식 XIIIa]



[0319]

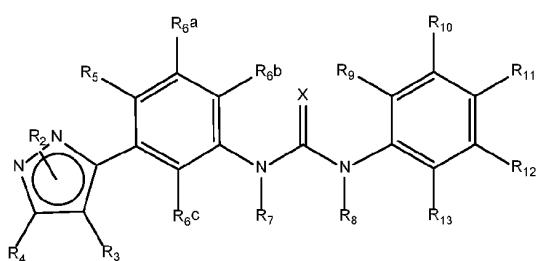
화학식 XIIIa에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, R₇ 및 R₈은 둘 모두 H이다. 일부 구현예에서, X는 O(즉, 산소)이다.

[0321]

일부 구현예에서, R₁은 페닐이고, 하기 나타낸 바와 같이 화학식 XIVa로 나타낼 수 있다:

[0322]

[화학식 XIVa]



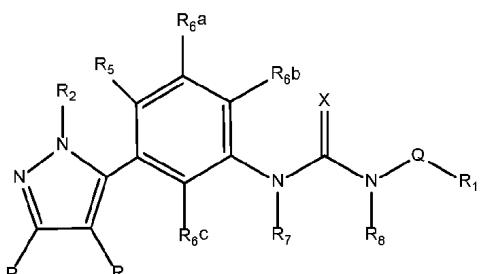
[0323]

화학식 XIVa에서 각각의 변수는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, R₇ 및 R₈은 둘 모두 H이다. 일부 구현예에서, X는 O(즉, 산소)이다.

[0325] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다:

[0326]

[화학식 IIa]



[0327]

[0328] 여기서:

R₁은 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 각각 C₁₋₆ 아실, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬이미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 헤테로사이클릭, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 2 개의 인접한 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅는 이들이 부착된 원자와 함께 F로 각각 선택적으로 치환된 C₅₋₇ 사이클로알킬 기 또는 헤테로사이클릭 기를 형성하고; 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬이미노, 및 헤�테로사이클릭은 각각 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₂는 C₁₋₆ 알킬이고;

R₃은 H 또는 할로겐이고;

R₄는 H, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₅는 C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, 및 하이드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₆알콕시 기는 아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 카르복시, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 상기 아미노 및 페닐은 각각 할로겐 및 카르보-C₁₋₆-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 내지 5 개의 추가 치환기로 선택적으로 치환되고;

R_{6a}, R_{6b}, 및 R_{6c}는 H, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 시아노, 할로겐, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고

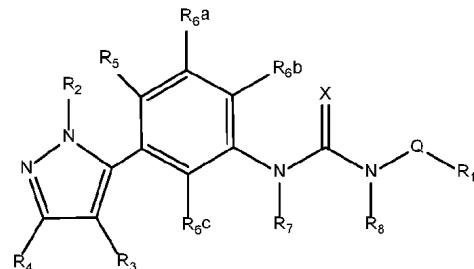
R₇ 및 R₈은 둘 모두 H이고;

X는 0이고;

Q는 결합이다.

본 발명의 일부 구현예는 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 IIa]



[0340] 여기서:

R₁은 -C(O)CH₃, -OCH₃, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(OH)CH₃, -N(CH₃)₂, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노, (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노, -C(=NOH)CH₃, 시아노, -F, -Cl, -Br, -OCF₃, -CF₃, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, 및 R₁₅로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸이고;

R₂는 -CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂이고;

R₃은 H, F, Cl, 또는 Br이고;

R₄는 -H, 또는 -CF₃이고;

[0346] R_5 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, 하이드록실, 벤질옥시, 4-클로로-벤질옥시, 페네틸옥시, 2-디메틸아미노-에톡시, 3-디메틸아미노-프로포록시, 카르복시메톡시, 및 2-3급-부톡시카르보닐아미노-에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0347] R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 는 H, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCF_3$, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

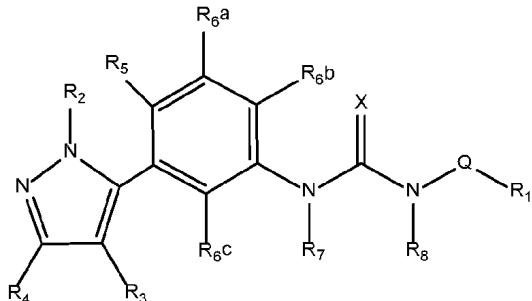
[0348] R_7 및 R_8 은 둘 모두 H 이고;

[0349] X는 0이고;

[0350] Q는 결합이다.

[0351] 본 발명의 일부 구현에는 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다:

[0352] [화학식 IIa]



[0353]

여기서:

[0355] R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, (2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노, (3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노, $-C(=NOH)CH_3$, 시아노, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCF_3$, $-CF_3$, 4-메틸-피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 하이드록실, 니트로, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0356] R_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이 고;

[0357] R_3O^- -H , -F , -Cl , 또는 -Br 이고;

[0358] R_4 는 $-\text{H}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이 고;

[0359] R_5 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, 하이드록실, 벤질옥시, 4-클로로-벤질옥시, 폐네틸옥시, 2-디메틸아미노-에톡시, 3-디메틸아미노-프로록시, 카르복시메톡시, 및 2-3급-부톡시카르보닐아미노-에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0360] R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 는 $-H$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노, F, Cl, Br, $-OCF_3$, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0361] R_7 및 R_8 은 둘 모두 H이고;

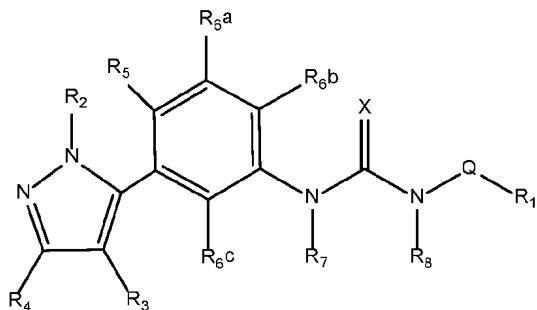
[0362] X는 0이 고;

[0363] Q는 결합이다.

[0364] 본 발명의 일부 구현에는 화학식 IIa의 화합물에 관한 것이다:

[0365]

[화학식 IIa]



[0366]

[0367]

여기서:

[0368]

R_1 은 $-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, 시아노, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OCF_3$, $-CF_3$, 하이드록실, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , 및 R_{13} 으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0369]

 R_2 는 $-CH_3$ 이고;

[0370]

 R_3 은 $-H$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-Br$ 이고;

[0371]

 R_4 는 $-H$ 이고;

[0372]

R_5 는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, 하이드록실, 벤질옥시, 4-클로로-벤질옥시, 페네틸옥시, 2-디메틸아미노-에톡시, 3-디메틸아미노-프로포록시, 카르복시메톡시, 및 2-3급-부톡시카르보닐아미노-에톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0373]

 R_{6a} , R_{6b} , 및 R_{6c} 는 각각 $-H$ 이고;

[0374]

 R_7 및 R_8 은 둘 모두 $-H$ 이고;

[0375]

 X 는 O 이고;

[0376]

 Q 는 결합이다.

[0377]

본 발명의 일부 구현예는 하기 나타낸 바와 같이 표 3에 예시된 화합물을 포함한다:

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
1		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
2		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
3		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(2,4-다클로로-페닐)-우레아
4		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-메독시-페닐)-우레아
5		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-브로모-페닐)-우레아
6		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0378]

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
7		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3,5-디플루오로페닐)-우레아
8		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로페닐)-우레아
9		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-2-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
10		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3,4-디플루오로페닐)-우레아
11		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
12		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
13		1-(3,5-디이소프로필페닐)-3-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-우레아
14		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-3-나프탈렌-2-일-우레아
15		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-3-(3-나이트로-4-플루오로-페닐)-우레아
16		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-3-(4-플루오로-3-나이트로-페닐)-우레아
17		1-(3-아세틸-페닐)-3-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-우레아
18		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-옥소-4-페닐부틸]-3-(3-플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
19		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-우레아
20		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-클로로-페닐)-우레아
21		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-시아노-페닐)-우레아
22		1-바이페닐-2-일-3-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
23		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-이소프로필-페닐)-우레아
24		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-나프탈렌-1-일-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
25		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(2-플루오로-페닐)-우레아
26		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
27		1-(4-클로로-페닐)-3-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-우레아
28		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
29		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아
30		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(3-메목시-페닐)-우레아
31		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메목시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
32		1-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-우레아
33		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-3-(3-플루오로-페닐)-우레아
34		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-3-(2-트리플루오로페닐)-우레아
35		1-(3-아세틸-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-우레아
36		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-3-(3-플루오로-페닐)-우레아
37		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-페닐시-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
38		1-[3-(4-브로모-2-메틸-5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
39		1-[3-(4-브로모-2-메틸-5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
40		1-[3-(4-클로로-2-메틸-5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
41		1-[3-(4-클로로-2-메틸-5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
42		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(2-메톡시-3-(2-메틸-5-트리플루오로메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐)-페닐]-우레아
43		1-(4-클로로-페닐)-3-[3-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2-메톡시-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
44		1-(4-플루오로-페닐)-3-[3-(2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
45		1-[3-(4-클로로-2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
46		1-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[3-(2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
47		1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-[3-(2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
48		1-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-3-[3-(2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
49		1-[3-(4-브로모-2-이소프로필-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
50		1-[3-(4-브로모-2-이소프로필-2H- 피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
51		1-[3-(4-브로모-2-이소프로필-2H- 피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-우레아
52		1-[3-(4-브로모-2-이소프로필-2H- 피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-우레아
53		1-[3-(4-브로모-2-이소프로필-2H- 피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
54		1-[3-(4-클로로-2-이소프로필-2H- 피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
55		1-[3-(4-클로로-2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-우레아
56		1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
57		1-[3-(4-클로로-2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2-클로로-4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
58		1-[3-(4-브로모-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
59		1-[3-(4-브로모-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-이소프로포시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
60		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-이소프로포록시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
61		1-[4-벤질옥시-3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
62		1-[4-벤질옥시-3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
63		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(4-클로로-벤질옥시)-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
64		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(4-클로로-벤질옥시)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
65		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(페네틸옥시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
66		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(페네틸옥시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
67		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(에톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
68		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(에톡시-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
69		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
70		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
71		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-에톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-티오우레아
72		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-에톡시-페닐]-3-(3-메톡시-페닐)-우레아
73		1-벤조일-3-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-에톡시-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
74		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
75		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-메톡시-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
76		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-이소프로필-페닐)-우레아
77		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디클로로-페닐)-우레아
78		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-나프탈렌-1-일-우레아
79		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-2-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
80		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
81		1-(4-브로모-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
82		1-(3,5-비-(트리플루오로메틸-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
83		1-(3-클로로-페닐)-3-[3-(4-(트리플루오로메틸-페닐)-4-메톡시-페닐)-4-메톡시-페닐]-우레아
84		1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸-페닐)-3-[3-(4-(트리플루오로메틸-페닐)-4-메톡시-페닐)-4-메톡시-페닐]-우레아
85		1-(4-브로모-페닐)-3-[3-(4-(트리플루오로메틸-페닐)-4-메톡시-페닐)-4-메톡시-페닐]-우레아

五 3

화합물 번호	구조식	화학명
86		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티오우레아
87		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-(4-메톡시-페닐)-우레아
88		1-(3-아세틸-페닐)-3-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
89		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
90		1-[3-(4-플루오로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
91		1-[3-(4-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-클로로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
92		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(3,4-디플루오로페닐)-우레아
93		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(3,5-디플루오로페닐)-우레아
94		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-[3-(1-하이드록시-에틸)-페닐]-우레아
95		1-벤조일-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-우레아
96		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-[3-(1-하이드록시-에틸)-페닐]-우레아
97		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메독시-페닐]-3-(2-플루오로페닐)-우레아

五 3

화합물 번호	구조식	화학명
98		1-(4-클로로-페닐)-3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-우레아
99		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-우레아
100		1-(4-플루오로-페닐)-3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-우레아
101		1-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
102		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-[4-(1-메틸피페라진-1-일)-페닐]-우레아
103		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아

표 3

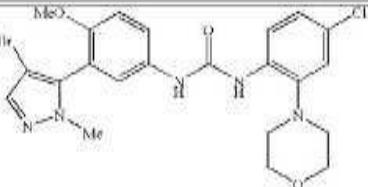
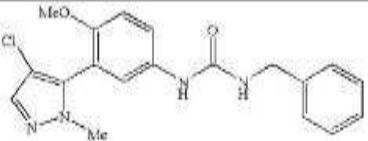
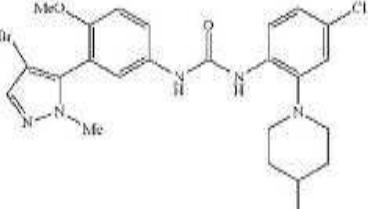
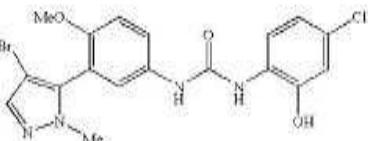
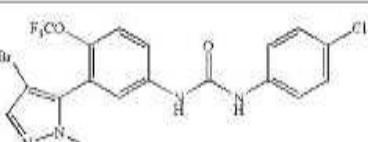
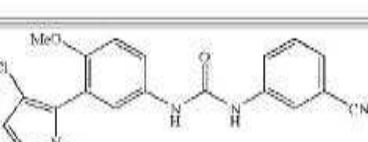
화합물 번호	구조식	화학명
104		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-2-모르폴린-4-일-페닐)-우레아
105		1-벤질-3-[3-(4-클로로-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-우레아
106		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-[4-클로로-2-(4-메틸-피페리딘-1-일)-페닐]-우레아
107		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-우레아
108		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
109		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-시아노-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
110		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(3-니트로-페닐)-우레아
111		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-[4-클로로-2-(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-페닐]-우레아
112		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-[4-클로로-2-(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-페닐]-우레아
113		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아
114		1-(3-아세틸-페닐)-3-[3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-트리플루오로메톡시-페닐]-우레아
115		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥신-5-일)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
116		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(4-디메틸아미노페닐)-우레아
117		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노프로포록시)-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
118		{2-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-[3-(4-클로로-페닐)-우레이도]-페녹시}-아세트산
119		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-하이드록시-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-우레아
120		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-하이드록시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아

五 3

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
121		1-[3-(4-클로로-2H-피라졸-3-일)-4-하이드록시페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
122		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
123		1-[3-(4-브로모-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에폭시)-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아
124		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
125		1-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
126		1-(4-클로로-벤질)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
127		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
128		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-(프로포시)-페닐]-3-(4-클로로-페닐)-우레아
129		1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-3-[4-(3-디메틸아미노-(프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-4-(4-(3-디메틸아미노-2H-1,2-dioxolane-2-yl)-2-methyl-2H-1,2-dioxolane-3-yl)-2-methyl-2H-1,2-dioxolane-3-yl-phenylurea
130		1-[4-(3-디메틸아미노-(프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-(3-디메틸아미노-2H-1,2-dioxolane-2-yl)-2-methyl-2H-1,2-dioxolane-3-yl)-2-methyl-2H-1,2-dioxolane-3-yl-3-p-톨릴-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
131		1-[4-(3-디메틸아미노-2H-프로록시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-메톡시-페닐)-우레아
132		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에폭시)-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아
133		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로록시)-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아
134		1-(3-클로로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로록시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
135		1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로록시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
136		1-(3,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(3- 디메틸아미노-프로포시)-3-(2- 메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]- 우레아
137		1-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-3-(4-트리플루오로메틸-페닐)-우레아
138		1-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-3-(2-플루오로-페닐)-우레아
139		1-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸-페닐)-우레아
140		1-(2-클로로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-우레아
141		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-파라졸-3-일)-페닐]-우레아

五 3

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
142		1-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
143		1-(3-아세틸-페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-프페닐]-우레아
144		1-(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
145		1-[4-(3-디메틸아미노-프로포시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-페닐-우레아
146		1-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(3-메톡시-페닐)-우레아
147		(2-(2-(4-브로모-2-메틸-2H-1,2-디하이드로이미다졸-3-일)-4-(3-(2,2-디플루오로-페닐)-우레이도)-페녹시)-에틸)-카르반산 3-급-부틸 에스테르

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
148		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로প시)-페닐]-3-(3,4-디플루오로-페닐)-우레아
149		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로প시)-페닐]-3-(2-클로로-페닐)-우레아
150		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로প시)-페닐]-3-(2-플루오로-페닐)-우레아
151		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-메톡시-3-(2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
152		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
153		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4- 메목시-3-(2H-피라졸-3-일)- 페닐]-우레아
154		1-(4-클로로-페닐)-3-[4- 하이드록시- 3-(1-메틸-1H- 피라졸-3-일)- 페닐]-우레아
155		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(2- 디메틸아미노-에폭시)-3-(4- 플루오로- 2-메틸-2H- 피라졸-3-일)- 페닐]- 우레아
156		1-[4-(2-디메틸아미노- 에폭시)-3-(4-플루오로-2- 메틸-2H-피라졸-3-일)- 페닐]-3-(4-플루오로-페닐)- 우레아
157		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(2- 디메틸아미노- 에폭시)-3-(4-플루오로- 2-메틸-2H- 피라졸-3-일)- 페닐]- 우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
158		1-(4-클로로-2-하이드록시-프페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-파라졸-3-일)-페닐]-우레아
159		1-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-파라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
160		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-파라졸-3-일)-페닐]-우레아
161		1-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-파라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
162		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노- 에폭시)-페닐]-3-(4-클로로- 페닐)-우레아
163		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노- 에폭시)-페닐]-3-(4-플루오로- 페닐)-우레아
164		1-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에폭시)-페닐]-우레아
165		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노- 에폭시)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
166		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에폭시)-페닐]-우레아
167		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에폭시)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
168		1-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
169		1-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
170		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[4-(2-디메틸아미노-에폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
171		1-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-(2-페닐-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
172		1-[3-(4-브로모-2-페틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-우레아
173		1-[3-(4-브로모-2-페틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
174		1-[3-(4-브로모-2-페틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
175		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
176		1-(4-클로로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로록시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
177		1-[4-(3-디메틸아미노-프로록시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
178		1-(2,4-디플루오로-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로록시)-3-(4-플루오로-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
179		1-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
180		1-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
181		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
182		1-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(4-플루오로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
183		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로포시)-페닐]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
184		1-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로포시)-페닐]-우레아
185		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로포시)-페닐]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아
186		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로포시)-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
187		1-[3-(4-클로로-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
188		1-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아
189		1-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
190		1-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-3-[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-3-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-페닐]-우레아

표 3

화합물 번호	구조식	화학명
191		1-[4-(3-디메틸아미노-2H-피라졸-3-일)-3-(2-디메틸-2H-피라졸-3-일)-2H-피라졸-3-일]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아
192		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-2H-피라졸-3-일)-2H-피라졸-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-우레아
193		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-2H-피라졸-3-일)-2H-피라졸-3-일]-3-(4-클로로-2-하이드록시-페닐)-우레아
194		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-2H-피라졸-3-일)-2H-피라졸-3-일]-3-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-우레아

표 3

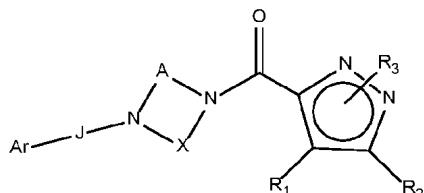
화합물 번호	구조식	화학명
195		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-3-(4-클로로-3-하이드록시-페닐)-우레아
196		1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-3-(4-플루오로-3-하이드록시-페닐)-우레아

[0415]

[0416] 본 발명의 한 양태는 화학식 2a로 나타낸 바와 같은 특정 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0417]

[화학식 2a]



[0418]

[0419]

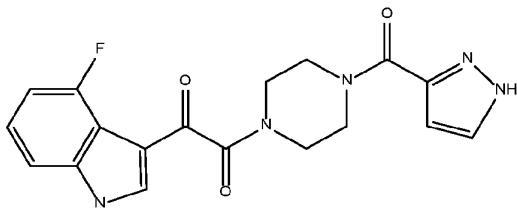
여기서 R₁, R₂, R₃, Ar, A, X 및 J는 상기 및 하기에서 본원에 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

[0420]

일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 3으로 나타낸 1-(4-(1H-피라졸-3-카르보닐)페페라진-1-일)-2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)에탄-1,2-디온이 아닌 것이다:

[0421]

[화학식 3]



[0422]

[0423]

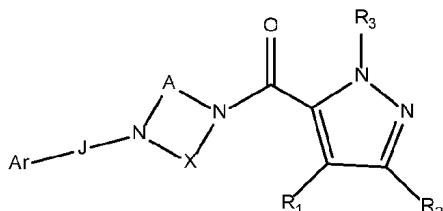
명료성을 위해, 별개의 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특징은 단일 구현예로 조합하여 제공될 수도 있음이 이해된다. 역으로, 간결성을 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본원에 기재된 일반 화학식, 예를 들어, (Ia, Ic 및 Ie) 내에 포함된 변수(예를 들어, R₁, R₂, R₃, Ar, A, X 및 J)로 표시되는 화학 기식에 관한 구현예의 모든 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물(즉, 생물학적 활성에 대해 단리되고, 특성화되고, 시험될 수 있는 화합물)을 생성하는 화합물을 포함하는 정도까지 명백하게 개시된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다. 또한, 이러한 변수를 기재하는 구현예에 열거된 화학 기식의 모든 하위 조합, 뿐만 아니라 본원에 기재된 용도 및 의학적 적응증의 모든 하위 조합도 또한 화학 기식의 이러한 하위 조합 및 용도 및 의학적 적응증의 하위 조합 각각이 본원에 명백

하게 개시된 것처럼 본 발명에 구체적으로 포함된다.

[0424] 화학식 2a 및 이와 관련된 화학식의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으므로 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있음이 이해되고 인식된다. 본 발명은 라세미체(이에 한정되는 것은 아님)를 포함하여, 모든 이러한 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물로 확장되고 이들을 포함하는 것으로 이해된다. 달리 진술되거나 나타내지 않는 한, 화학식 2a 및 본 개시 전체에 걸쳐 사용된 화학식의 화합물은 모든 개별 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도됨이 이해된다.

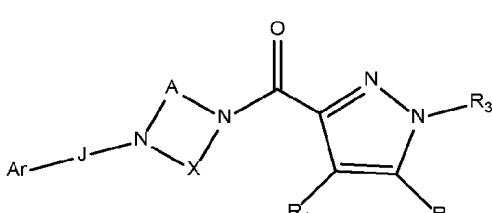
[0425] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2c의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 2c]



[0427] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2e의 화합물에 관한 것이다:

[화학식 2e]



[0431] 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂는 각각 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아릴, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 할로겐, 헤테로아릴, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0432] 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 2-메틸페닐, 페닐, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 푸란-2-일 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0433] 일부 구현예에서, R₁은 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬아릴이고; R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤�테로아릴 또는 니트로이다.

[0434] 일부 구현예에서, R₁은 H, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 또는 2-메틸페닐이고, R₂는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 페닐, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 푸란-2-일 또는 니트로이다.

[0435] 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₇ 카르보사이클릴을 형성한다.

[0436] 일부 구현예에서, R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₅ 카르보사이클릴을 형성한다.

[0437] 일부 구현예에서, R₃은 H, C₁-C₆ 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 아릴은 C₁-C₆ 알콕시로 선택적으로 치환된다.

[0438] 일부 구현예에서, R₃은 H, C₁-C₆ 알킬 및 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 아릴은 메톡시로 선택적으로 치환된다.

[0439] 일부 구현예에서, R₃은 H, 메틸, 에틸, 3급-부틸, 페닐 및 4-메톡시페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0440] 일부 구현예에서, A 및 X는 각각 C₁-C₃ 알킬로 각각 선택적으로 치환된 -CH₂CH₂-이다.

[0441] 일부 구현예에서, A 및 X는 각각 메틸로 각각 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0442] 일부 구현예에서, A 및 X는 각각 독립적으로 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 이다.

[0443] 일부 구현예에서, J는 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬, 하이드록실, 옥소 및 $=\text{NO--C}_1\text{--C}_3$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0444] 일부 구현예에서, J는 메틸, 하이드록실, 옥소 및 $=\text{NOCH}_3$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0445] 일부 구현예에서, J는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{=NOCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C=OCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CHOHCH}_2-$ 이다.

[0446] 일부 구현예에서, Ar은 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬설포닐, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알킬, 할로겐 및 헤테로사이클로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0447] 일부 구현예에서, Ar은 메톡시, 메탄설포닐, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 플루오로, 클로로 및 피롤리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0448] 일부 구현예에서, Ar은 나프틸, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-메탄설포닐페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐 및 6-클로로-1,3-디하이드로-인돌-2-온이다.

[0449] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2c의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

[0450] [화학식 2c]

[0451]

[0452] 여기서:

[0453] R_1 은 H, 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬아릴이고;

[0454] R_2 는 H, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, 아릴, $\text{C}_3\text{--C}_7$ 사이클로알킬, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알킬, 헤테로아릴, 또는 니트로이거나; 또는

[0455] R_1 및 R_2 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 $\text{C}_3\text{--C}_7$ 카르보사이클릴을 형성하고;

[0456] R_3 은 H, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, 아릴, 또는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알콕시로 치환된 아릴이고;

[0457] A 및 X는 각각 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬로 각각 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

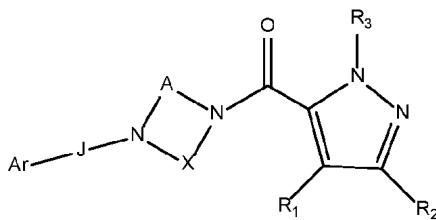
[0458] J는 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬, 하이드록실, 옥소 및 $=\text{NO--C}_1\text{--C}_3$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

[0459] Ar은 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬설포닐, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알콕시, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알킬, 할로겐 및 헤테로사이클로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0460] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2c의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에

관한 것이다:

[0461] [화학식 2c]



[0462]

여기서:

R₁은 H, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 또는 2-메틸페닐이고;

R₂는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 페닐, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 푸란-2-일 또는 니트로이거나; 또는

[0466]

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₅ 카르보사이클릴을 형성하고;

[0467] R₃은 H, 메틸, 에틸, 3급-부틸, 페닐 또는 4-메톡시페닐이고;

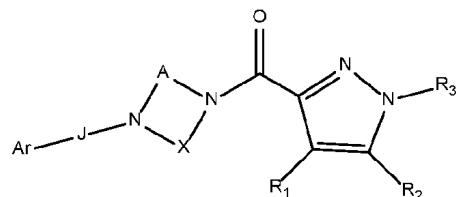
[0468] A 및 X는 각각 독립적으로 -CH₂CH₂- 또는 -CH(CH₃)CH₂-이고;

[0469] J는 -CH₂CH₂-, -C(=NOMe)CH₂-, -C=OCH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, 또는 -CHOCH₂-이고;

[0470] Ar은 나프틸, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-메탄설포닐페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐 및 6-클로로-1,3-디하이드로-인돌-2-온이다.

[0471] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2e의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

[0472] [화학식 2e]



[0473]

여기서:

[0475] R₁은 H, 할로겐 또는 C₁-C₆ 알킬아릴이고;

[0476] R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로아릴, 또는 니트로이거나; 또는

[0477] R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₃-C₇ 카르보사이클릴을 형성하고;

[0478] R₃은 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴, 또는 C₁-C₆ 알콕시로 치환된 아릴이고;

[0479] A 및 X는 각각 C₁-C₃ 알킬로 각각 선택적으로 치환된 -CH₂CH₂-이고;

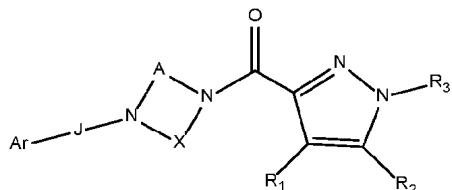
[0480] J는 C₁-C₃ 알킬, 하이드록실, 옥소 및 =NO-C₁-C₃ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개 또는 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된 -CH₂CH₂-이고;

[0481] Ar은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬설포닐, C₁-C₆ 할로알콕시, C₁-C₆ 할로알킬, 할로겐 및 헤테로사이클릴로 이루어진

군으로부터 독립적으로 선택된 1 개, 2 개, 3 개, 4 개 또는 5 개의 치환기로 각각 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0482] 본 발명의 일부 구현예는 화학식 2e의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다:

[0483] [화학식 2e]



[0484]

여기서:

[0485] R₁은 H, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 또는 2-메틸페닐이고;

[0486] R₂는 H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 3급-부틸, 페닐, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 푸란-2-일 또는 니트로이거나; 또는

[0487] R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 C₅ 카르보사이클리를 형성하고;

[0488] R₃은 H, 메틸, 에틸, 3급-부틸, 페닐 또는 4-메톡시페닐이고;

[0489] A 및 X는 각각 독립적으로 -CH₂CH₂- 또는 -CH(CH₃)CH₂-이고;

[0490] J는 -CH₂CH₂-,-C(=NOMe)CH₂-,-C=OCH₂-,-CH(CH₃)CH₂-,-C(CH₃)₂CH₂- 또는 -CHOCH₂-이고;

[0491] Ar은 나프틸, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-메탄설포닐페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐 및 6-클로로-1,3-디하이드로-인돌-2-온이다.

[0492] 일부 구현예에서, R₁, R₂ 및 R₃이 모두 H이고; A 및 X가 둘 모두 -CH₂CH₂-이고; J가 (CO)₂인 경우; Ar은 할로겐으로 치환된 헤테로아릴이 아닌 모이어티이다.

[0494]

본 발명의 일부 구현에는 하기 표 4에 나타낸 기로부터 선택된 하나 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

五 4

[0495]

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
6		2-[(S)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보닐)-3-메틸-파페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
7		2-[4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보닐)-파페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
8		(4-브로모-1-메틸-1H-파라졸-3-일)-{4-[2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-파페라진-1-일}-에탄온
9		2-[(S)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보닐)-3-메틸-파페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
10		2-[4-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보닐)-파페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온

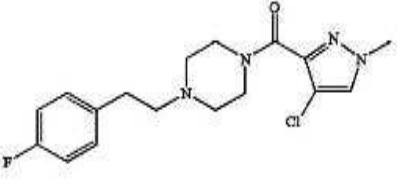
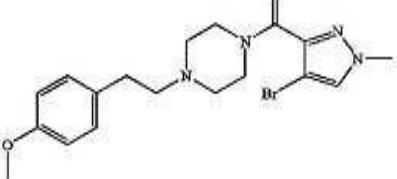
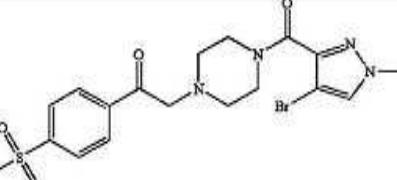
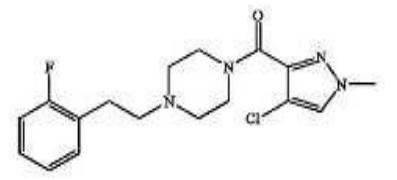
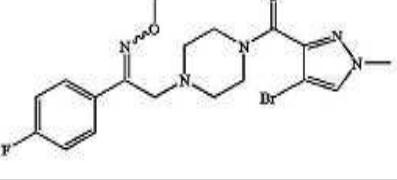
五 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
11		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1,4,5,6-테트라하이드로-사이클로펜타피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온
12		2-[(R)-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-2-메틸-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
13		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
14		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(3-플루오로-페닐)-에탄온
15		2-[(R)-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-2-메틸-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온

五 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
16		(4-클로로-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-에탄온
17		2-[4-(1-3-급-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
18		2-[4-(4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일)-1-(4-파롤리딘-1-일-페닐)-에탄온
19		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(4-(4-(4-페닐-4-일)-4-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일)-에탄온
20		2-[4-(5-3-급-부틸-2-2-메틸-2H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
21		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
22		(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-1-일)-1-메틸-1H-피라졸-1-일]-에틸}-피페라진-1-일}-메탄온
23		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-메탄실포닐-페닐)-에탄온
24		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
25		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-1-일)-에탄온 O-메틸-옥신

正 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
26		(4-브로모-2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
27		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1-메틸-4-օ-톨릴-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온
28		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-에탄온
29		2-[4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
30		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
31		(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-에탄온
32		2-[4-(5-사이클로프로필-4-플루오로-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
33		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에탄온
34		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-에탄온
35		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1-메틸-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
36		(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
37		2-[4-(5-에틸-4-플루오로-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
38		(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
39		2-[4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-클로로-페닐)-에탄온
40		2-[4-(4-클로로-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온

표 4

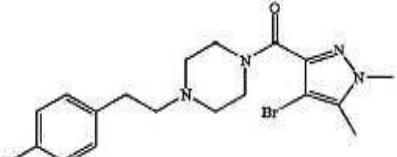
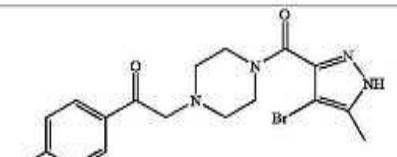
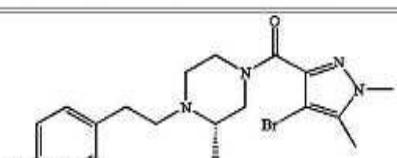
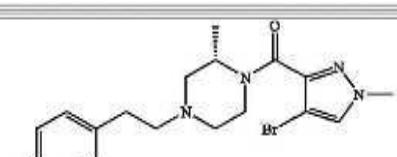
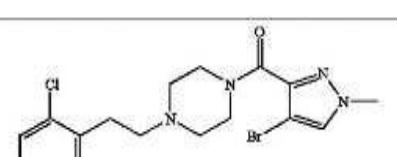
화합물 번호	화학 구조	화학명
41		{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-{2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메탄온
42		2-[4-(4-플루오로-5-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
43		(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-(4-페네틸-피페라진-1-일)-메탄온
44		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-클로로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-메탄온
45		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(5-이소프로필-2H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온

[0503]

五 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
46		(4-클로로-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-페탄온
47		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(4-요오도-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온
48		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(3,4-디플루오로-페닐)-에탄온
49		5-{2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-아세틸}-6-클로로-1,3-디하이드로-인돌-2-온
50		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(5-메틸-2H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
51		(4-브로모-1,5-디메틸- 1H- 피라졸-3-일)-{4-[2-(4- 플루오로-페닐)-에틸]- 피페라진-1-일}-페тан온
52		2-[4-(4-브로모-5-메틸- 1H- 피라졸-3-카르보닐)- 피페라진-1-일]-1-(4- 플루오로-페닐)-에탄온
53		(4-브로모-1,5-디메틸- 1H- 피라졸-3-일)-{(S)-4-[2-(4- 플루오로-페닐)-에틸]-3- 메틸-피페라진-1-일}-페тан온
54		(4-브로모-1-메틸-1H- 피라졸-3-일)-{(S)-4-[2-(4- 플루오로-페닐)-에틸]-2- 메틸-피페라진-1-일}-페тан온
55		(4-브로모-1-메틸-1H- 피라졸-3-일)-{4-[2-(2- 클로로-페닐)-에틸]- 피페라진-1-일}-페тан온

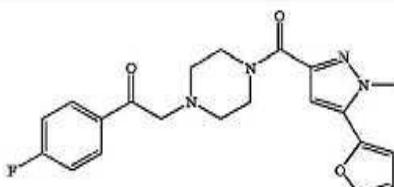
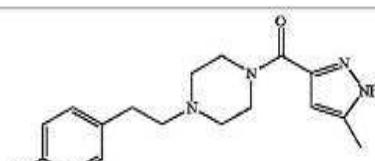
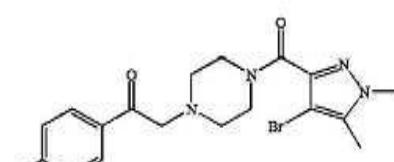
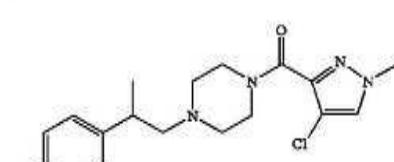
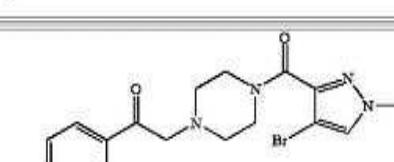
[0505]

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
56		{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-페페라진-1-일}-{5-이소프로필-2H-페라졸-3-일)-메탄온
57		2-[4-(4-클로로-5-메틸-1H-페라졸-3-카르보닐)-페페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
58		(4-브로모-1-메틸-1H-페라졸-3-일)-{(S)-4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-3-메틸-페페라진-1-일}-메탄온
59		(4-브로모-1-메틸-1H-페라졸-3-일)-{(R)-4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-2-메틸-페페라진-1-일}-메탄온
60		(4-브로모-1-메틸-1H-페라졸-3-일)-{4-[2-(3-클로로-페닐)-에틸]-페페라진-1-일}-메탄온

正 4

正 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
66		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(5-푸란-2-일-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-에탄온
67		{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-[5-메틸-1H-피라졸-3-일]-에탄온
68		2-[4-(4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-에탄온
69		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[4-[2-(4-플루오로-페닐)-프로필]-피페라진-1-일]-에탄온
70		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(4-클로로-페닐)-에탄온

四 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
71		2-[4-(4-브로모-1-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)-페페라진-1-일]-1-(2-플루오로-페닐)-에탄온
72		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1-페닐-5-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)-페페라진-1-일]-에탄온
73		(4-브로모-1,5-디페닐-1H-피라졸-3-일)-{(R)-4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-3-페닐-페페라진-1-일}-에탄온
74		1-(4-플루오로-페닐)-2-[4-(1-페닐-1H-피라졸-3-카르보닐)-페페라진-1-일]-에탄온
75		(4-브로모-1-페닐-1H-피라졸-3-일)-{(R)-4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-3-페닐-페페라진-1-일}-에탄온

[0509]

五 4

표 4

화합물 번호	화학 구조	화학명
81		2-[4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-피페라진-1-일]-1-(2,4-디플루오로-페닐)-에탄온
82		2-[S]-4-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-2-(4-디플루오로-페닐)-1-oxo-1H-피페라진-1-일]-1-(4-디플루오로-페닐)-에탄온
83		{4-[2-(4-디플루오로-페닐)-1-oxo-1H-피페라진-1-일]-1-(1-메틸-5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-에탄온}
84		(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1-oxo-1H-피페라진-1-일]-1-oxo-1H-페닐}-에탄온
85		(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-{4-[2-(4-디플루오로-페닐)-1-oxo-1H-피페라진-1-일]-1-oxo-1H-페닐}-에탄온

[0511]

추가로, 본 발명의 개별 화합물 및 화학 속(chemical genera), 예를 들어 부분임체이성질체 및 거울상이성질체를 포함하는 표 4에서 발견되는 화합물은 이의 모든 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및 특히 수화물을 포함한다.

[0512]

본 발명의 일부 구현예는 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아에 관한 것이다.

[0513]

본 발명의 일부 구현예는 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 신규한 고체 투여 제형에 관한 것이다: (a) 액체 제형의 경우 생체이용률과 비슷한 높은 경구 생체이용률; (b) 결정질 형태에 대한 물리적 안정성; 및 (c) 액체 제형의 화학적 안정성보다 더 우수한 화학적 안정성. 그 결과, 본원에 개시된 고체 투여 제형은 특정 5-HT_{2A} 세로토닌 수용체-관련 장애, 예컨대 램 수면 행동 장애를 치료하는데 유용하다.

[0514]

본 발명의 한 양태는 다음 중 하나 이상을 제공하는 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 신규한 고체 투여 제형에 관한 것이다: (a) 액체 제형의 경우 생체이용률과 비슷한 높은 경구 생체이용률; (b) 결정질 형태에 대한 물리적 안정성; 및 (c) 액체 제형의 화학적 안정성보다 더 우수한 화학적 안정성. 그 결과, 본원에 개시된 고체 투여 제형은 특정 5-HT_{2A} 세로토닌 수용체-관련 장애, 예컨대 램 수면 행동 장애를 치료하는데 유용하다.

[0515]

본 발명의 일부 구현예는 피마반세린으로도 공지된, N-(4-플루오로페닐메틸)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물에 관한 것이다. 본 발명의 일부 구현예는 프루반세린, 애플리반세린, 볼리난세린, 글레만세린, 케탄세린, 리탄세린, 클로자핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0516]

추가로, 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I 및 관련된 화학식은 이의 모든 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화

물, 다형체, 및 특히 수화물을 포함한다.

[0517] 본 발명은 또한, 본 발명의 특정 화합물에서 구조적 비대칭의 결과로서 발생하는, 부분입체이성질체뿐만 아니라 광학 이성질체, 예를 들어 라세미 혼합물을 포함하는 거울상이성질체의 혼합물, 뿐만 아니라 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 개별 이성질체의 분리 또는 개별 이성질체의 선택적 합성은 당업계의 종사자에게 익히 공지된 다양한 방법을 적용하여 달성된다.

[0518] 램 수면 행동 장애의 예방 및/또는 치료

[0519] 정상 수면 주기는 5 개의 단계로 나뉜다: 비-램 단계 1, 비-램 단계 2, 비-램 단계 3, 비-램 단계 4, 및 램. 표 5는 각 단계의 특징을 요약한다.

표 5: 수면 단계

단계	특징	소요 시간	단계와 관련된 수면 장애
각성 (단계 0)	눈을 뜨고 있고, 외부 자극에 반응하고, 이해할 수 있는 대화를 지속할 수 있음	1 일 16 시간 내지 18 시간	기면증 환각
비-램		하룻밤당 4 시간 내지 7 시간	불면증 비-램(NREM) 관련된 사건수면: 혼돈성 각성, 야경증, 몽유병 (수면보행증)
*단계 1- 가벼운 수면	깬 사람이 잠들지 않는다고 주장할 경우, 각성과 수면 사이의 전환		
*단계 2- 가벼운 수면	가벼운 수면의 주요 신체		
*단계 3 및 단계 4 숙면	EEG 판독시 서파(델타파), 가장 깊고 가장 회복적인 수면		
램 * (급속 안구 운동)	각성과 유사한 뇌파, 이 단계에서 가장 생생한 꿈이 나타남, 신체 마비됨	하룻밤당 90 분 내지 120 분	램 수면 행동 장애

*매일밤 5 단계를 순환

[0520]

[0521] 상이한 수면 장애는 각각 상이한 병리 생리학을 갖는 비-램 및 램과 관련된다. 예를 들어, 몽유병(수면보행증) 및 관련 장애는 꿈의 실연(dream enactment)과 관련 있지 않지만 서파 수면으로부터 불완전한 각성 후 발생한다. 모든 비-램 사건수면은 서파 수면 동안 각성과 수면 조절 시스템 사이의 경계의 붕괴에 의존하는 공통의 병리 생리학을 공유한다. 램 수면 동안 발생하고 꿈의 실연과 관련될 수 있는 급속 안구 운동(램) 수면 행동 장애(RBD)와 비교하였다.

[0522] 루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies; DLB)는 알파 시누클레인과 뇌에서 응집되어 인지 기능을 방해하는 다른 단백질로 구성된 미만성 클러스터의 존재로 병리학적으로 특성화된 진행성 신경인지 병이다. DLB는 노인 인구에서 퇴행성 치매의 두 번째로 가장 흔한 원인으로 간주되며, 치매 발표의 15% 내지 25% 및 노인의 모든 부검 확인된 치매의 15% 내지 20%를 차지한다. 파킨슨병을 앓는 대상체의 50% 내지 80%는 이들이 병을 앓는 동안 치매를 경험할 수 있다. DLB의 정확한 유병률에 대한 연구가 거의 발표되지 않았지만, 루이소체 치매 협회에 의하면, 미국에서만 110만 명의 개인이 DLB에 걸리는 것으로 추정된다. 주의력 결핍 및 요동으로 발현되는 인지 기능 장애가 DLB의 핵심 요소이지만, 대상체는 또한 RBD 행동을 포함하여, 질환 초기에 현저한 행동 장애 (behavioral disturbance)를 나타낸다. RBD는 DLB를 앓는 환자의 50% 내지 80%에서 발생하며, 램과 관련된 수면 단계 동안 및 수면 단계 전환 동안 비정상적인 행동 및 발성의 존재를 특징으로 한다. 개인은 램 수면 동안 정상적으로 마비되지만, RBD를 앓는 개인은 달리 온전한 램 수면 동안 근육 무긴장증이 없어진다. 따라서, 환자는 수면 중에 비명을 지르고 뛰며, 이들의 베드 파트너를 차거나 때리거나 목을 조르는 것을 포함하여, 이들의 꿈 내용을 반영하는 폭력적인 행동을 나타낸다. 환자는 이들의 베드 파트너에 의해서만 종종 관찰되는 이러한 행동을 제한적으로 회상한다. RBD의 병리 생리학은 거의 알려지지 않았지만, 그 상태는 루이소체 질환의 환시와 관련되었다. RBD의 존재는 파킨슨병에서 환각 및 망상의 위험 증가와 관련되었다. 게다가, 수면 개시 램 기간 동안 꿈의 내용은 주간 환각의 내용과 비슷할 수 있으며, 환자는 종종 쫓기거나 공격당하는 주제와 관련된 꿈의

내용에 반응한다. 또한, 환시는 램의 기간과 일치할 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 환시를 감소시키는 약물은 또한 램 수면 행동을 감소시키는 잠재력을 가질 수 있다. RBD의 높은 유병률 및 환자 및 이들의 가족의 삶의 질에 대한 이의 극적 영향에도 불구하고, 이의 치료를 위해 현재 승인된 약물은 없다. 사실상, RBD를 치료하는 약물의 효능 및 안정성을 평가하는 무작위화 대조 시험은 거의 없었다. 장기간 작용 벤조디아제핀인 클로나제팜은 RBD를 앓는 환자의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 오프-라벨(off-label)이다. 이 약물은 노인 환자에서 혼돈, 주간 진정, 및 증가된 낙상 위험을 포함하는 우려되는 부작용과 관련된다. 게다가, 벤조디아제핀의 장기간 사용은 치매를 앓는 환자에서 특히 우려되는 부작용인 인지 손상과 관련되는 것으로 밝혀졌다. RBD를 앓는 환자에 대한 안전하고 효과적인 신규 요법에 대한 상당히 충족되지 못한 요구가 남아 있다.

[0523] 본원에 개시된 5-HT_{2A} 수용체 활성의 조절제에 대한 이전의 유리한 용도 이외에, 본원에 개시된 화합물은 램 수면 행동 장애의 치료, 및 이의 증상의 개선에 유용한 것으로 여겨진다.

[0524] 급속 안구 운동(램) 수면 행동 장애는 대상체가 목소리와 함께 생생하고, 종종 불쾌한 꿈, 및 때때로 꿈 실연 행동으로 불리는 램 수면 중의 갑작스런, 종종 폭력적인 팔과 다리 움직임을 신체적으로 행동하는 수면 장애이다.

[0525] 대상체는 보통, 밤중에 여러 차례 발생하는 수면의 정상 단계인, 램 수면 동안 움직이지 않는다. 대상체의 수면의 약 20%는 램 수면에 소요되며, 램 수면은 밤의 후반기 동안 주로 발생하는 보통 꿈을 꾸는 시간이다. 램 수면 행동 장애의 개시는 종종 갑작스러우며, 에피소드는 가끔 또는 하룻밤에 여러 차례 발생할 수 있다. 이 장애는 시간이 경과함에 따라 악화될 수 있다.

[0526] 램 수면 행동 장애는 종종 다른 신경계 병태, 예컨대 루이소체 치매(루이소체 치매, 파킨슨병 치매를 포함함), 파킨슨병 또는 다계통 위축증 및 알츠하이머병과 관련될 수 있다.

[0527] 본 발명의 대표적인 방법

[0528] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물 또는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 개체에서 램 수면 행동 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 또한 루이소체 치매(Lewy body dementia)(루이소체 치매(dementia with Lewy bodies)를 포함함), 파킨슨병 또는 다계통 위축증(이에 한정되는 것은 아님)과 같은 또 다른 신경계 병태를 가질 수 있다.

[0529] 본 발명의 한 양태는 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 조성물의 제조 공정을 포함한다.

[0530] 본 발명의 한 양태는 예방 또는 치료 램 수면 행동 장애에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도이다.

[0531] 본 발명의 일 구현예는 램 수면 행동 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물의 용도이다.

[0532] 본 발명의 한 양태는 치료법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물이다.

[0533] 본 발명의 한 양태는 치료법에 의한 인간 또는 동물 신체의 본원에 기재된 바와 같은 램 수면 행동 장애의 예방 또는 치료 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물이다.

[0534] 본 발명의 한 양태는 (a) 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-파라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아; 및 (b) PVP 및 coPVP로부터 선택된 부형제를 포함하는 약학 조성물, 및 램 수면 행동 장애의 치료 및 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0535] 본 발명의 한 양태는 용기 및 본 발명의 약학 조성물을 포함하는 개체의 램 수면 행동 장애의 예방 또는 치료용 키트에 관한 것이다.

[0536] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물 또는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체의 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법을 포함한다.

[0537] 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상

기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제의 투여는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 치료, 및/또는 예방을 초래한다.

[0538] 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애 예피소드의 빈도, 중증도, 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 수면 기간당 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 수면 기간당 악몽 콘텐츠의 양을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 수면 기간 동안 상기 대상체의 손상 가능성 또는 손상을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 파트너 수면의 질을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주관적인 수면 질, 객관적인 수면 질 척도, 또는 이들의 조합을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애와 관련된 전반적인 변화에 대한 임상의 평가를 개선시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애 행동의 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 램 수면 행동 장애 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주당 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 손상을 주는 행동은 발성, 단순 및 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 주당 악몽의 수를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 대상체의 간이 정신 상태 검사 스코어를 개선시키는 방법에 관한 것이다.

[0539] 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린, 피마반세린, 프루반세린, 애플리반세린, 볼리난세린, 글레만세린, 케탄세린, 리탄세린, 클로자핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 I, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 형태 II 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 160 mg 또는 약 10 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 넬로탄세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg 또는 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 피마반세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 피마반세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 17 mg 내지 약 34 mg이다 일부 구현예에서, 피마반세린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 17 mg, 또는 약 34 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 1 일 1 회, 1 일 2 회, 또는 1 일 3 회 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 역작동제는 약학 조성물에 존재하며, 여기서 약학 조성물은 경구 투여용으

로 제형화된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 5-HT_{2A} 역작동제는 오전에 1 일 1 회, 1 일 2회, 또는 대상체의 취침 시간 약 1 시간 전에 1 일 1 회 투여된다.

[0540] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 노인이다. 일부 구현예에서, 인간은 신경퇴행성 질환으로 진단된 성인이다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 약 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 치매와 관련된, 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 50 세 이상 85 세 이하의 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애의 빈번한 에피소드를 경험하였다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애를 일주일에 적어도 3 일 내지 4 일 경험하였다.

[0541] 일부 구현예는 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시 진단받는다.

[0542] 일부 구현예는 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 경구 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 40 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시 진단받는다.

[0543] 일부 구현예는 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 동시 진단받는다.

[0544] 일부 구현예는 약 80 mg의 넬로탄세린의 1일 경구 용량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약 80 mg의 넬로탄세린의 1 일 용량은 1 일 1 회, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 인간 성인이다.

[0545] 일부 구현예는 첫 번째 기간 동안 약 40 mg 용량의 넬로탄세린을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그 다음 두 번째 기간 동안 약 80 mg 용량의 넬로탄세린을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 대상체는 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 인간 성인이다.

[0546] 일부 구현예에서, 대상체는 멜라토닌, 쿠에티아핀, 클로자핀, 리스페리돈, 클로나제팜, 레보도파, 카르비도파,

항파킨슨병 약물, 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 수용체 길항제, 비정형 항정신병제, 도파민 작용제 (dopaminergic agent), 벤조디아제핀, 항우울제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료적 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 동시 투여받는다. 일부 구현예에서, 멜라토닌의 치료적 유효량은 약 1 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 구현예에서, 쿠에티아핀의 치료적 유효량은 약 12.5 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 구현예에서, 클로나제팜의 치료적 유효량은 약 0.0625 mg 내지 약 5 mg이다. 일부 구현예에서, 항파킨슨병 약물은 MAO-B 억제제, COMT 억제제, 도파민 작용제 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 10,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 8,000 mg이다. 일부 구현예에서, 레보도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 285 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 435 mg, 500 mg, 약 585 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 735 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 980 mg, 약 1,000 mg, 약 1,225 mg, 약 1,250 mg, 약 1,470 mg, 약 1,500 mg, 약 1,715 mg, 약 1,750 mg, 약 1,960 mg, 약 2,000 mg, 약 2,205 mg, 약 2,250 mg, 약 2,450 mg, 약 2,500 mg, 약 2,750 mg, 약 3,000 mg, 약 3,250 mg, 약 3,500 mg, 약 3,750 mg, 약 4,000 mg, 약 4,250 mg, 약 5,000 mg, 약 5,250 mg, 약 5,500 mg, 약 5,750 mg, 약 6,000 mg, 약 6,250 mg, 약 6,500 mg, 약 6,750 mg, 약 7,000 mg, 약 7,250 mg, 약 7,500 mg, 약 7,750 mg, 또는 약 8,000 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 카르비도파 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 카르비도파의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 700 mg이다. 일부 구현예에서, 카르비도파의 치료적 유효량은 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 71.25 mg, 약 80 mg, 약 108.75 mg, 약 146.25 mg, 183.75 mg, 약 245 mg, 약 245 mg, 약 306.25 mg, 약 367.5 mg, 약 428.75 mg, 약 490 mg, 약 551.25 mg, 또는 약 612.5 mg이다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 5 mg, 10 mg, 또는 23 mg이다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 리바스티그민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 도네페질 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 5 mg, 10 mg, 또는 23 mg이다. 일부 구현예에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 갈란타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 또는 약 24 mg이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴, 아만타딘, 케타민, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성, 또는 이들의 임의의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 30 mg이다. 일부 구현예에서, 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 5 mg, 약 7 mg, 약 10 mg, 약 14 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 또는 약 28 mg이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 메만틴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 지속성, 지연성, 또는 이들의 조합용으로 구성된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물이다. 일

부 구현예에서, 치료적 유효량의 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물은 속효성, 지속성, 지연성 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 100 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 구현예에서, 아만타딘 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 100 mg, 200 mg, 300 mg 또는 약 400 mg이다.

[0547] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 3-페닐설포닐-8-피페라지닐-1일-퀴놀린이다. 일부 구현예에서, 3-페닐설포닐-8-피페라지닐-1일-퀴놀린은 치료적 유효량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 3-페닐설포닐-8-피페라지닐-1일-퀴놀린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 지속성으로 구성되고, 신경퇴행성 질환을 치료하는데 유용한 추가적인 치료제는 속효성, 지효성(sustained release), 지속성, 또는 이들의 임의의 조합으로 구성된다. 일부 구현예에서, 3-페닐설포닐-8-피페라지닐-1일-퀴놀린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, 약 0.001 mg 내지 약 175 mg, 또는 0.001 mg 내지 약 70 mg이다. 일부 구현예에서, 3-페닐설포닐-8-피페라지닐-1일-퀴놀린 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 다형체, 또는 용매화물의 치료적 유효량은 약 15 mg, 약 35 mg, 또는 약 70 mg이다.

[0548] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 인간 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 인간화 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 모노클로날 항체는 베타 아밀로이드를 표적화한다. 일부 구현예에서, 베타 아밀로이드는 응집된 베타 아밀로이드, 예컨대 가용성 올리고머, 아밀로이드 플라크 내에 침착된 불용성 피브릴, 또는 이들의 조합(이에 한정되는 것은 아님)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 모노클로날 항체는 아두카누맙(BIIB037), 간테네루맙, 바피뉴주맙, 크레네주맙, 포네주맙, 솔라네주맙, SAR228810, MEDI1814, BAN2401, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 모노클로날 항체는 알파-시누클레인을 표적화한다. 일부 구현예에서, 알파-시누클레인을 표적화하는 모노클로날 항체는 RG-7935, 포시펜, 아피토프 PD03A, 아피토프 PD01A, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0549] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 BACE 효소 억제제이다. 일부 구현예에서, BACE 효소 억제제는 CTS-21166, MK-8931, AZD3293, LY3314814, BI 1181181, LY2886721, E2609, RG7129, JNJ-5486911, TAK-070, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0550] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 RAGE 억제제이다. 일부 구현예에서, RAGE 억제제는 TTP488(아젤리라곤), TTP4000, FPS-ZM1, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0551] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 타우를 표적화하는 항체이다. 일부 구현예에서, 타우를 표적화하는 항체는 AADVAC-1, AADVAC-2, ACI-35, BMS-986168, RG7345, TRx-237-015(LMTX), AV-1451, AV-680, 포시펜, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0552] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 α 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 조절제이다. 일부 구현예에서, α 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 조절제는 엔세니클린(EVP-6124), ABT-126, ABT 418, RG3487, 바레니클린, A-867744, TC-5219, AVL3288, BMS933043, DSP-3748, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0553] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 알츠하이머병에 대한 하나 이상의 치료제, 예컨대 Namzaric™, Exelon®, Aricept®(도네페질 하이드로클로라이드), Namenda®(메만틴 하이드로클로라이드), 또는 갈란타민 하이드로브로마이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 기재된 조성물 및 제형은 파킨슨병에 대한 하나 이상의 치료제, 예컨대 ABT-126(Abbott Laboratories), 포자니클린(Abbott Laboratories), MABT-5102A(AC Immune), 아피토프 AD-01(AFFiRiS GmbH), 아피토프 AD-02(AFFiRiS GmbH), 다부네티드(Allon Therapeutics Inc), 닐바디핀 유도체(Archer Pharmaceuticals), 아나프소스(ASAC Pharmaceutical International AIE), ASP-2535(Astellas Pharma Inc), ASP-2905(Astellas Pharma Inc), 11C-AZD-2184(AstraZeneca pic), 11C-AZD-2995(AstraZeneca pic), 18F-AZD-4694(AstraZeneca pic), AV-965(Avera Pharmaceuticals Inc), AVN-101(Avineuro Pharmaceuticals Inc), 면역글루불린 정맥주사용(Baxter International Inc), EVP-6124(Bayer AG), 니모디핀(Bayer AG), BMS-708163(Bristol-Myers Squibb Co), CERE-110(Ceregene Inc), CLL-502(CLL Pharma), CAD-106(Cytos Biotechnology AG), 미모페질((Debiopharm SA), DCB-AD1(Development Centre for Biotechnology), EGb-761((Dr Willmar Schwabe GmbH & Co), E-2012(Eisai Co Ltd), ACC-001(Elan Corp pic), 바피뉴주맙(Elan Corp pic), ELND-006(Elan Pharmaceuticals Inc), 아토목세틴(Eli Lilly & Co), LY-

2811376(Eli Lilly & Co), LY-451395(Eli Lilly & Co), m266(Eli Lilly & Co), 세마가세스타트(Eli Lilly & Co), 솔라네주맙(Eli Lilly & Co), AZD-103(Ellipsis Neurotherapeutics Inc), FGLL(ENKAM Pharmaceuticals A/S), EHT-0202(ExonHit Therapeutics SA), 세래콕시브(GD Searle & Co), GSK-933776A(GlaxoSmithKline pic), 로시글리타존 XR(GlaxoSmithKline pic), SB-742457(GlaxoSmithKline pic), R-1578(Hoffmann-La Roche AG), HF-0220(Hunter-Fleming Ltd), 옥시라세탐(ISF Societa Per Azioni), KD-501(Kwang Dong Pharmaceutical Co Ltd), NGX-267(Life Science Research Israel), 후퍼진 A(Mayo Foundation), 다임본(Medivation Inc), MEM-1414(Memory Pharmaceuticals Corp), MEM-3454(Memory Pharmaceuticals Corp), MEM-63908(Memory Pharmaceuticals Corp), MK-0249(Merck & Co Inc), MK-0752(Merck & Co Inc), 심바스타틴(Merck & Co Inc), V-950(Merck & Co Inc), 메만틴(Merz & Co GmbH), 네라맥산(Merz & Co GmbH), 에파델(Mochida Pharmaceutical Co Ltd), 123I-MNI-330(Molecular Neuroimaging Lie), 간테네루맙(MorphoSys AG), NIC5-15(Mount Sinai School of Medicine), 후퍼진 A(Neuro-Hitech Inc), 옥시곤(New York University), NP-12(Noscira SA), NP-61(Noscira SA), 리바스티그민(Novartis AG), ECT-AD(NsGene A/S), 아룬딘산(Ono Pharmaceutical Co Ltd), PF-3084014(Pfizer Inc), PF-3654746(Pfizer Inc), RQ-00000009(Pfizer Inc), PYM-50028(Phytopharm pic), Gero-46(PN Gerolymatos SA), PBT-2(Prana Biotechnology Ltd), PRX-03140(Predix Pharmaceuticals Inc), Exebryl-1(ProteoTech Inc), PF-4360365(Rinat Neuroscience Corp), HuCAL 항-베타 아밀로이드 모노클로날 항체(Roche AG), EVT-302(Roche Holding AG), 닐바디핀(Roskamp Institute), 갈란타민(Sanochemia Pharmazeutika AG), SAR-110894(sanofi-aventis), INM-176(Scigenic & Scigen Harvest), 미모페겔(Shanghai Institute of Materia Medica of the Chinese Academy of Sciences), NEBO-178(Stegram Pharmaceuticals), SUVN-502(Suven Life Sciences), TAK-065(Takeda Pharmaceutical), 이스프로니클린(Targacept Inc), 라사길린(Teva Pharmaceutical Industries), T-817MA(Toyama Chemical), PF-4494700(TransTech Pharma Inc), CX-717(University of California), 18F-FDDNP(University of California Los Angeles), GTS-21(University of Florida), 18F-AV-133(University of Michigan), 18F-AV-45(University of Michigan), 테트라티오몰리브레이트(University of Michigan), 123I-IMPY(University of Pennsylvania), 18F-AV-1/ZK(University of Pennsylvania), 11C-6-Me-BTA-1(University of Pittsburgh), 18F-6-OH-BTA-1(University of Pittsburgh), MCD-386(University of Toledo), 류프로리드 아세테이트 이식물(Voyager Pharmaceutical Corp), 알레플라시닌(Wyeth), 베가세스타트(Wyeth), GSI-136(Wyeth), NSA-789(Wyeth), SAM-531(Wyeth), CTS-21166(Zapaq), 및 ZSET-1446(Zenyaku Kogyo)과 함께 투여될 수 있다.

[0554]

일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 운동 뉴런 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 작용제, 예컨대 AEOL-10150(Aeolus Pharmaceuticals Inc), 릴루졸(Aventis Pharma AG), ALS-08(Avicena Group Inc), 크레아틴(Avicena Group Inc), 아리모클로몰(Biorex Research and Development Co), 메코발라민(Eisai Co Ltd), 탈랄파델(Eli Lilly & Co), R-7010(F Hoffmann-La Roche Ltd), 에다라본(Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc), 아룬딘산(Ono Pharmaceutical Co Ltd), PYM-50018(Phytopharm pic), RPI-MN(ReceptoPharm Inc), SB-509(Sangamo Biosciences Inc), 올레속짐(Trophos SA), 소듐 페닐부티레이트(Ucyclid Pharma Inc), 및 R-프라미페솔(University of Virginia)을 포함할 수 있다.

[0555]

일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 치료제는 콜린작동성 전달을 변형시키는 것으로 알려진 작용제, 예컨대 M1 무스카린 수용체 작동제 또는 알로스테릭 조절제, M2 무스카린 길항제, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 니코틴성 수용체 작동제 또는 알로스테릭 조절제, 5-HT₄ 수용체 부분 작동제 또는 5HT_{1A} 수용체 길항제 및 NMDA 수용체 길항제 또는 조절제, 글루타메이트 길항제, GABA-활성화 길항제, H3 길항제, 추정 대사/미토콘드리아 조절제, 또는 질환 변형제, 예컨대 β 또는 γ -세크레타제 억제제, 타우-표적화 치료제, γ -아밀로이드 응집 억제제 및 γ -아밀로이드 면역요법, 항우울제, 예를 들어 삼환성 항우울제, MAOI(모노아민 옥시다제 억제제) SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), SNRI(세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제) 또는 NaSSA(노르아드레날린 활성화 및 특이적 세로토닌 작동성 항우울제)를 포함할 수 있다. 특이적 항우울제 화합물의 예는 아미트리프ти린, 클로미프라민, 시탈로프람, 도솔레핀, 독세핀, 플루옥세틴, 이미프라민, 로페프라민, 미르타자핀, 모클로베미드, 노르트립ти린, 파록세틴, 페넬진, 레복세틴, 설트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 또는 벤라파신을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제는 항정신병 약물, 예컨대 올란자핀, 클로자핀, 리스페리돈, 쿠에티아핀, 아리피프라졸 또는 팔리페리텐일 수 있다.

[0556]

일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 수면 행동 장애 에피소드의 빈도, 중증도, 또는 이들의 조합을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 수면 기간당 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 수면 기간당 악몽 콘텐츠의 양을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 수면 기

간 동안 상기 대상체의 손상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 파트너 수면의 질을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주관적인 수면 질 및 객관적인 수면 척도를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애와 관련된 전반적인 변화에 대한 임상의 평가를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동의 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 램 수면 행동 장애 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 램 수면 행동 장애 행동의 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주당 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 손상을 주는 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주당 악몽의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 주관적인 수면 질 및 객관적인 수면 척도를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 행동과 관련된 임상의의 전반적인 인상 변화를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료 또는 예방은 대상체의 간이 정신 상태 검사 스코어를 개선시킨다.

[0557] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0558] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 경구로, 비강으로, 설하로, 협측으로, 경피로, 질로 또는 직장으로 투여된다.

[0559] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 경구로 투여된다.

[0560] 본 발명의 한 양태는 5-HT_{2A} 세로토닌 수용체-관련 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0561] 본 발명의 한 양태는 램 수면 행동 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0562] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체의 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0563] 본 발명의 한 양태는 램 수면 행동 장애의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0564] 본 발명의 한 양태는 램 수면 행동 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0565] 약학 조성물

[0566] 본 발명의 추가의 양태는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0567] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아; 및 PVP, 메틸 셀룰로스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 0.0001 내지 약 1,000 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 160 mg이다.

[0568] 본 발명의 일부 구현예는 본원에 개시된 임의의 화합물 구현예에 따른 적어도 하나의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0569] 제형은 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로는 활성 화합물(들)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 요구되는 비율로 균일하게 혼합한 다음, 필요하다면 수득된 혼합물을 원하는 형상으로 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0570] 본 발명의 한 양태는 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아 및 부형제를 블렌더에서 블렌딩하는 단계를 포함하는, (a) 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아; 및 (b) PVP 및 coPVP로부터 선택된 부형제를 포함하는 본 발명의 약학 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0571] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아; 및 PVP, 메틸 셀룰로스, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 투여형에 관한 것이다. 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아를 포함하는 투여형에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 0.0001 내지 약 1,000 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 160 mg이다.

[0572] 통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 총전제, 허용 가능한 습윤제, 정제화 윤활제, 및 봉해제가 경구 투여용 정제 및 캡슐에 사용될 수 있다. 경구 투여용 액체 제조물은 용액, 에멀전, 수성 또는 유성 혼탁액 및 시럽의 형태일 수 있다. 대안적으로 경구 제조물은 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액체 비허클로 재구성될 수 있는 건조 분말 형태일 수 있다. 추가적인 첨가제 예컨대 혼탁화제 또는 유화제, 비수성 비허클(식용 오일 포함), 방부제 및 항료 및 착색제를 액체 제조물에 첨가할 수 있다. 비경구 투여형은 본 발명의 화합물을 적합한 액체 비허클에 용해시키고, 용액을 필터 살균한 후 적절한 바이알 또는 앰플에 충전하고 밀봉하여 제조될 수 있다. 이들은 투여형의 제조를 위한 당업계에 익히 공지된 다수의 적절한 방법 중 단지 몇몇 예이다.

[0573] 본 발명의 화합물은 당업자에게 익히 공지된 기술을 사용하여 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에 언급된 것들 이외에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들어, 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.)]을 참조한다.

[0574] 예방 또는 치료에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은, 대안적인 용도로, 미가공(raw) 화학 물질 또는 순수한 화학 물질로서 투여될 수 있지만, 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함하는 약학 제형 또는 조성물로서 화합물 또는 활성 성분을 제공하는 것이 바람직하다.

[0575] 따라서 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 이의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약학 제형을 추가로 제공한다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 양립 가능하고, 이의 수용자에게 지나치게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.

[0576] 약학 제형은 경구, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 질 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합하거나 흡입, 절연(insulation) 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태의 것들을 포함한다. 경피 패치는 약물의 분해를 최소화하면서 효율적인 방식으로의 흡수를 위한 약물을 제공함으로써 조절된 속도로 약물을 분배한다. 통상적으로, 경피 패치는 불투과성 배킹 층(backing layer), 단일 감압성 접착제 및 이형 라이너를 갖는 제거 가능한 보호 층을 포함한다. 당업자는 숙련가의 요구에 기초하여 원하는 효과적인 경피 패치를 제조하는데 적절한 기술을 이해하고 인식할 것이다.

[0577] 따라서 본 발명의 화합물은, 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께, 약학 제형의 형태 및 이의 단위 투여

형으로 배치될 수 있으며, 이러한 형태에서 고형물, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 또는 액체 예컨대 용액, 혼탁액, 애멸젼, 엘릭시르, 젤 또는 이들로 충전된 캡슐(모두 경구용); 직장 투여용 좌제의 형태; 또는 비경구용(폐하 포함) 멀균 주사용 용액의 형태로 이용될 수 있다. 이러한 약학 조성물 및 이의 단위 투여형은 추가적인 활성 화합물 또는 성분(principle)을 갖거나 갖지 않으면서 통상적인 성분을 통상적은 비율로 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여형은 이용하고자 하는 1 일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0578] 경구 투여를 위해, 약학 조성물은 예를 들어, 정제, 캡슐, 혼탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 약학 조성물은 바람직하게는 특정량의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 통상적인 첨가제 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 봉해제 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트를 갖는 캡슐, 정제, 분말, 파립 또는 혼탁액이다. 활성 성분은 또한 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있으며, 여기서 예를 들어, 염수, 엑스트로스 또는 물이 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다.

[0579] 본 발명의 화합물 또는 이의 용매화물 또는 이의 생리적 기능 유도체는 약학 조성물에서 활성 성분으로서, 구체적으로 5-HT_{2A} 수용체 조절제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 "약학 조성물"의 맥락에서 정의되며, 일반적으로 약학적 이익을 제공하지 않는 것으로 인식되는 "비활성 성분"이 아닌 주요 약리 효과를 제공하는 약학 조성물의 구성 요소를 의미할 것이다.

[0580] 본 발명의 화합물을 사용할 때 용량은 광범위한 제한 내에서 다양할 수 있으며, 이는 관례적이고 의사에게 알려진 바와 같이, 각각의 개별적인 경우에 개인의 상태에 맞추어져야 한다. 예를 들어, 용량은 치료될 병의 성질 및 중증도, 환자의 상태, 이용된 화합물 또는 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지 여부 또는 본 발명의 화합물에 추가적으로 추가 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 다르다. 본 발명의 대표적인 용량은 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 대표적인 용량은 약 0.0001 내지 약 1,000 mg, 약 10 내지 약 160 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg 또는 약 160 mg을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 특히 비교적 많은 양이 필요하다고 여겨질 때, 예를 들어 2 회, 3 회, 또는 4 회 용량의 다회 용량이 하루 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은 오전에 1 일 1 회, 1 일 2 회, 또는 대상체의 취침 시간 약 1 시간 전에 1 일 1 회 투여된다. 개인에 따라서, 그리고 환자의 의사 또는 간병인이 적절하다고 여길 때, 본원에 기재된 용량에서 상향 또는 하향으로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

[0581] 치료에 사용하기 위하여 필요한 활성 성분, 또는 이의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정 염뿐만 아니라, 투여 경로, 치료될 병태의 성질 및 환자의 연령 및 상태에 따라서 다양할 것이며, 궁극적으로는 어텐던트 의사(attendant physician) 또는 임상의의 재량에 달려있을 것이다. 일반적으로, 당업자는 모델 시스템, 통상적으로는 동물 모델에서 얻은 생체 내 데이터를 또 다른 모델, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 인간과 비교하여 동물 모델의 중량을 기반으로 할 수 있지만; 더 자주, 이러한 추정은 단순히 체중을 기반으로 하지 않고, 오히려 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자는 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 및 건강 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 이용되는 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성 프로파일, 약물 전달 시스템이 이용되는지 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지 여부 또는 본 발명의 화합물에 추가적으로 그리고 약물 병용물의 일부로서 추가 활성 화합물이 투여되는지 여부를 포함한다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 이용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투약 섭생은 상기 인용된 바와 같은 다양한 인자에 따라서 선택된다. 따라서, 이용되는 실제 투약 섭생은 광범위하게 다양할 수 있으며, 따라서 바람직한 투약 섭생으로부터 벗어날 수 있고 당업자는 이러한 통상적인 범위를 벗어나는 투여량 및 투약 섭생을 시험할 수 있고, 적절하다면 본 발명의 방법에 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0582] 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 하루에 2 회, 3 회, 4 회 또는 그 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여되는 분할 용량으로서 편리하게 제공될 수 있다. 하위 용량 그 자체는, 예를 들어 다수의 별개의 느슨하게 이격된 투여로 추가로 나누어질 수 있다. 1 일 용량은, 특히 비교적 많은 양이 투여될 때 적절한 것으로 여겨지면, 여러 회, 예를 들어 2 회, 3 회 또는 4 회 부분 투여로 나누어질 수 있다. 적절한 경우, 개인의 거동에 따라서, 나타낸 1 일 용량에서 상향 또는 하향으로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

[0583] 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 투여형으로 투여될 수 있다. 하기 투여형은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

[0584] 본 발명의 화합물로부터 약학 조성물을 제조하기 위해, 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 고체, 액체 또는 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제조물은 분말, 정제, 환제, 캡슐, 싸세(cachet), 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향료, 가용화제, 윤활제, 혼탁화제, 결합제, 방부제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0585] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다.

[0586] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되며, 원하는 형상 및 크기로 압축된다.

[0587] 분말 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 분말 또는 정제의 대표적인 양은 활성 화합물의 0.5% 내지 약 90%를 함유할 수 있지만; 숙련가는 이 범위 이외의 양이 필요할 때를 알 것이다. 분말 및 정제에 적합한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저용접 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제조물"은 담체를 포함하거나 포함하지 않는 활성 성분이 담체로 둘러싸여 담체와 연합하는 캡슐을 제공하는, 담체로서 캡슐화 물질을 포함하는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 싸세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 싸세, 및 로젠지가 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

[0588] 좌제의 제조를 위해, 저용접 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 혼합물 또는 코코아 버터를 우선 용융시키고, 교반에 의해 활성 성분을 그 안에 균일하게 분산시킨다. 이후 용융된 균일한 혼합물을 편리한 크기의 주형 내에 붓고, 냉각시켜 고화되도록 한다.

[0589] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분에 더하여 당업계에서 적절한 것으로 공지된 것과 같은 담체를 함유하는 페서리, 탑폰, 크림, 젤, 페이스트, 포말 또는 스프레이로 제공될 수 있다.

[0590] 액체 형태 제조물은 용액, 혼탁액, 및 에멀젼, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제조물은 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액으로서 제형화될 수 있다. 주사용 제조물, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라서 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 무독성의 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히를 및 용매 중에는 물, 릴거액, 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균의 지방유(fixed oil)가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 이용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하여 임의의 완하성 지방유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산이 주사제의 제조에서 사용된다.

[0591] 따라서 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여(예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속적 주입에 의한 비경구 투여)용으로 제형화될 수 있으며, 방부제가 첨가된, 앰플, 사전 충전된 주사기, 소량 주입 또는 다용량 용기 중에서 단위 용량 형태로 제공될 수 있다. 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히를 중의 혼탁액, 용액, 또는 에멀젼과 같은 형태를 채택할 수 있으며, 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제(formulatory agent)를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전 적합한 비히를, 예를 들어 멸균된, 발열원이 없는 물로 구성되는, 멸균 고체의 무균성 단리, 또는 용액으로부터의 동결 건조에 의해 얻어진 분말 형태일 수 있다.

[0592] 경구용으로 적합한 수성 제형은 활성 성분을 물에 용해 또는 혼탁시키고, 원하는 경우, 적합한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조될 수 있다.

[0593] 경구용으로 적합한 수성 혼탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 다른 익히 공지된 혼탁화제와 같은 점성 물질과 함께 미분된 활성 성분을 물에 분산시켜 제조될 수 있다.

[0594] 사용 직전 경구 투여용 액체 형태 제조물로 전환되는 것으로 의도되는 고체 형태 제조물도 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 혼탁액 및 에멀젼을 포함한다. 이들 제조물은, 활성 성분에 더하여, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0595] 표피로의 국소 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션 또는 경피 패치로 제형화될 수 있

다.

[0596] 연고 및 크림은, 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제가 첨가된 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기재로 제형화될 수 있으며, 일반적으로 또한 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 혼탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0597] 입에서 국소 투여용으로 적합한 제형은 풍미가 더해진 기재, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스에 활성제를 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 기재에 활성 성분을 포함하는 알약(pastille); 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 포함하는 구강 세정제를 포함한다.

[0598] 용액 또는 혼탁액은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 점적제, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용된다. 제형은 단일 또는 다중-용량 형태로 제공될 수 있다. 점적제 또는 피펫의 후자의 경우에, 이는 적절한, 소정 용량의 용액 또는 혼탁액을 투여한 환자에 의해 달성될 수 있다. 스프레이의 경우에, 이는 예를 들어, 계량된 분무 스프레이 펌프에 의해 달성될 수 있다.

[0599] 기도로의 투여는 또한 활성 성분이 적합한 추진제와 함께 가압된 팩에 제공되는 에어로졸 제형에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 이를 포함하는 약학 조성물이 에어로졸, 예를 들어 비강 에어로졸로 또는 흡입에 의해 투여되는 경우, 이는 예를 들어, 스프레이, 네블라이저(nebulizer), 펌프 네블라이저, 흡입 장치, 계량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 사용하여 수행될 수 있다. 에어로졸로서 본 발명의 화합물의 투여를 위한 약학 형태는 당업자에게 익히 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 이의 제조를 위해, 예를 들어, 물, 물/알코올 혼합물 또는 적합한 식염수 중 본 발명의 화합물의 용액 또는 분산액이 통상적인 첨가제, 예를 들어 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 개선제, 가용화제, 분산제 등, 적절하다면, 예를 들어 이산화탄소, CFC, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄; 등을 포함하는 통상적인 추진제를 사용하여 이용될 수 있다. 에어로졸은 통상적으로 또한 계면활성제 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브를 제공하여 조절될 수 있다.

[0600] 비강내 제형을 포함하여, 기도로의 투여를 위해 의도된 제형에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 대략 10 마이크론 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 미분화에 의해 얻어질 수 있다. 원하는 경우, 활성 성분의 지효성을 제공하기에 적합한 제형이 이용될 수 있다.

[0601] 대안적으로 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 적합한 분말 기재 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중 화합물의 분말 혼합물의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게 분말 담체는 비강에서 젤을 형성할 것이다. 분말 조성물은 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 단위 용량 형태, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지, 또는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다:

[0602] 약학 제조물은 바람직하게는 단위 투여형이다. 이러한 형태에서, 제조물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여형은 패키징된 제조물, 개별 양의 제조물을 함유하는 패키지, 예컨대 바이알 또는 앰플 내에 패킷된(packeted) 정제, 캡슐 및 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여형은 그 자체로 캡슐, 정제, 싸세, 또는 로젠지일 수 있거나, 적절한 수의 패키징된 형태의 캡슐, 정제, 싸세, 또는 로젠지 중 어느 것일 수 있다.

[0603] 경구 투여용 정제 또는 캡슐, 및 정맥내 투여용 액체가 바람직한 조성물이다.

[0604] 본 발명에 따른 화합물은 선택적으로 무기산 및 유기산을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 무독성 산으로부터 제조된 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염으로 존재할 수 있다. 대표적인 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 카포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, p-톨루엔설폰산 등, 예컨대 문현[Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)(이의 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 열거된 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0605] 산 부가 염은 직접적인 화합물 합성 생성물로서 얻어질 수 있다. 대안으로, 유리 염기를 적절한 산을 함유하는 적합한 용매에 용해시킬 수 있고, 염은 용매를 증발시키거나 그렇지 않으면 염 및 용매를 분리하여 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 표준 저분자량 용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있다.

[0606] 본 발명의 화합물은 "전구-약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구-약물"은 당업계에 공지된 특정 화학 기로 변형

되어 개체에게 투여될 때 이들 기가 생체 내 변환하여 모 화합물을 제공하는 화합물을 말한다. 따라서 화합물의 특성을 변경시키거나 제거하기 위해 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 무독성 보호 기를 함유하는 전구 약물도 본 발명의 화합물로 간주될 수 있다. 하나의 일반적인 양태에서, "전구 약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하는데 이용된다. 완전한 논의는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series; and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987(이들 모두는 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에서 제공된다.

[0607] 본 발명의 일부 구현예는 본원에 개시된 임의의 화합물 구현예에 따른 적어도 하나의 화합물을 본원에 기재된 적어도 하나의 공지된 약학 작용제 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 혼합하는 단계를 포함하는, "병용 요법"을 위한 약학 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0608] 5-HT_{2A} 수용체 조절제가 약학 조성물에서 활성 성분으로 이용되는 경우, 이들은 인간에서만 사용하기 위한 것이 아닌, 다른 비-인간 포유동물에서도 사용하기 위한 것으로 의도된다는 것에 유의한다. 사실상, 동물 건강관리 분야에서의 최근 진보는 활성제, 예컨대 5-HT_{2A} 수용체 조절제의 사용이 가축(예를 들어, 고양이 및 개) 및 다른 가축(예를 들어, 소, 닭, 어류 등)에서 5-HT_{2A} 매개된 질환 또는 장애의 치료를 위해 고려될 것을 요구하고 있다. 당업자는 이러한 환경에서 이러한 화합물의 유용성을 이해하는 것으로 쉽게 인정된다.

[0609] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 본원에 기재된 임의의 구현예에 따른 화합물 또는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합의 예방 및/또는 치료 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 0.0001 내지 약 1,000 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 내지 약 160 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 10 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 20 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 40 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 80 mg이다. 일부 구현예에서, 1-[3-(4-브로모-2-메틸-2H-피라졸-3-일)-4-메톡시-페닐]-3-(2,4-디플루오로-페닐)-우레아의 치료적 유효량은 약 160 mg이다.

[0610] 일부 구현예에서, 개체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 노인이다. 일부 구현예에서, 인간은 신경퇴행성 질환으로 진단된 성인이다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 가능 치매, 루이소체 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합, 및 루이소체 가능 치매, 파킨슨병 치매, 파킨슨병, 다계통 위축증, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 치매, 경도 인지 장애, 파킨슨병 정신증, 알츠하이머병 정신증, 수면 장애, 불면증 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 약 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 치매와 관련된, 램 수면 행동 장애, 특발성 램 수면 행동 장애, 또는 이들의 조합으로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 50 세 이상 85 세 이하의 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애의 빈번한 에피소드를 경험하였다. 일부 구현예에서, 인간은 램 수면 행동 장애를 일주일에 적어도 3 일 내지 4 일 경험하였다. 일부 구현예에서, 인간은 DSM-5 기준에 근거하여 루이소체 가능 치매; 파킨슨병, 파킨슨병 치매, 또는 이들의 임의의 조합으로 진단받고, DSM-5 기준에 근거하여 램 수면 행동 장애로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 치매로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 루이소체 치매와 관련된 램 수면 행동 장애로 진단받은 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 DSM-5 기준에 근거하여 루이소체 치매 및 램 수면 행동 장애로 동시 진단받는다. 일부 구현예에서, 인간은 약 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서,

인간은 온화하게 또는 최적으로 조절된 폐쇄 수면 무호흡(obstructive sleep apnea; OSA) 또는 이들의 임의의 조합을 갖는다.

[0611] 일부 구현예에서, 인간은 50 세 이상 85 세 이하의 성인이다. 일부 구현예에서, 인간은 주당 적어도 4 번의 RBD 에피소드를 경험하였다. 일부 구현예에서, 개체는 안정한 멜라토닌 치료, 1 일 5 mg 미만의 클로나제팜, 최적으로 조절된 (폐쇄 수면 무호흡) OSA; 적어도 1 개월 동안 안정한 투여량의 항파킨슨 약물, 적어도 1 개월 동안 안정한 투여량의 아세틸콜린에스테라제 억제제(AchEI), 적어도 1 개월 동안 안정한 투여량의 메만틴을 동시 투여받는다.

[0612] 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 베드-파트너에 의한 일지에 의해 모니터링된 바와 같이 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 간병인/파트너에 의해 램 수면 행동 장애 시각 아날로그 척도(visual analog scale)에 기록된 바와 같이 비정상적인 발성 및 운동 행동의 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 환자에 의해 기록된 바와 같이 하룻밤당 악몽 콘텐츠의 양을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 간병인/파트너에 의해 측정된 바와 같이 손상 가능성 및 손상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 시각 아날로그 척도에 의해 측정된 바와 같이 파트너 수면의 질을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 대상체 및 그/그녀의 주 간병인에 의해 완료된 시각 아날로그 척도에 의해 측정된 바와 같이 환시의 빈도 및/또는 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 긍정적인 증상에 대한 평가 척도(Scale for Assessment of Positive Symptoms)의 환시 요소에 의해 측정된 바와 같이 환시의 빈도 및/또는 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 긍정적인 증상에 대한 평가 척도에 의해 측정된 바와 같이 환각 및 망상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 약 28 일의 치료 후 인지 약물 연구 주의력(Cognitive Drug Research Power of Attention) 컴퓨터 검사에 의해 측정된 바와 같이 인지를 증가시킨다.

[0613] 일부 구현예에서, 치료는 RBD 행동의 야간 빈도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, RBD 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, RBD 행동의 야간 빈도는 수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가, 통제된 가정 내 환경에서 수행된 비디오/오디오 평가, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 RBD 행동의 야간 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, RBD 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, RBD 행동의 야간 빈도는 수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가, 통제된 가정 내 환경에서 수행된 비디오/오디오 평가, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 RBD 행동의 야간 빈도 및 중증도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, RBD 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, RBD 행동의 야간 빈도는 수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가, 통제된 가정 내 환경에서 수행된 비디오/오디오 평가, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 주당 RBD 행동을 하는 밤의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, RBD 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 주당 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, RBD 행동은 발성, 복잡한 운동 행동, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 주당 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수는 수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가, 통제된 가정 내 환경에서 수행된 비디오/오디오 평가, 대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 주당 악몽을 꾸는 밤의 수를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 악몽을 꾸는 밤의 수는 수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가, 통제된 가정 내 환경에서 수행된 비디오/오디오 평가, 대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 주관적인 수면 질을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 주관적인 수면 질은 파킨슨병의 결과에 대한 척도(Scales for Outcomes in Parkinson's disease; SCOPA) - 수면에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 베드 파트너 수면의 질을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 베드 파트너 수면 질 개선은 베드 파트너에 의해 완료된 VAS에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 RBD 행동과 관련된 임상의의 전반적인 인상 변화를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 RBD 행동과 관련된 임상의의 전반적인 인상 변화를 개선시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 환시를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 환시의 감소는 대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 대상체의 간이 정신 상태 검사 스코어를 개선시킨다.

[0614] 본 발명의 구현예는 상기 기재된 작용제의 부류에 포함되는 임의의 특정 작용제, 및 본 발명의 구현예에서 이용

될 수 있는 임의의 이들 카테고리 내에 속하는 임의의 작용제에 한정되는 것은 아니다. 이러한 작용제의 비제한적인 예는 명료성을 위해 제공된다. 상기 기재된 임의의 2차 작용제가 본 발명의 구현예에서 유용할 수 있다.

[0615] 간결성을 위해 본원에 따로따로 기재된 본 발명의 방법에 대한 질환 상태, 대상체 유형, 1 일 용량, 치료적 유효량, 관찰 가능한 역효과 수준 용량 없음, 비-유효량, 약학 조성물, 및 키랄 순도의 구현예는 임의의 적합한 조합으로 결합될 수 있다.

[0616] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에서 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 다르게 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 숫자 파라미터는 본 발명에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 다양할 수 있는 근사치이다. 적어도, 그리고 청구범위의 범주에 대하여 균등론의 적용을 제한하려는 시도는 아니며, 각각의 숫자 파라미터는 적어도 기록된 유효 자리수의 숫자의 관점에서 그리고 일반적인 반올림 기법을 적용함으로써 해석되어야 한다. 본 발명의 광범위한 범주를 제시하는 숫자 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 제시된 숫자 값은 가능한한 정확하게 기록되어 있다. 그러나, 임의의 수치는 본질적으로 각각의 시험 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 반드시 발생하는 특정 오류를 포함한다.

[0617] 본원에 나열된 값의 범위는 단지 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법으로 사용하는 것으로 의도된다. 본원에 달리 지시되어 있지 않는 한, 각각의 개별적인 값은 본원에 개별적으로 나열된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 지시되거나 문맥에 의해 달리 명백하게 부정되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 실행될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 그리고 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명의 더 잘 밝히기 위한 것으로 의도되며, 다르게 청구된 본 발명의 범주에 대한 제한을 제기하는 것이 아니다. 본 명세서에서 어떠한 언어도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0618] 본원에 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 구현예의 그룹은 제한으로 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹 구성원은 본원에서 발견되는 그룹의 기타 다른 구성원 또는 기타 다른 요소와 임의의 조합으로 또는 개별적으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원은 편의성 및/또는 특허성을 이유로 그룹에 포함되거나 그룹으로부터 삭제될 수 있음이 예상된다. 임의의 이와 같은 포함 또는 삭제가 일어나는 경우, 본 명세서는 변형된 바와 같은 그룹을 포함하는 것으로 간주되며, 따라서 첨부된 청구범위에서 사용된 모든 마크쉬 그룹의 기재된 설명을 이행한다.

[0619] 본 발명의 수행하기 위해 본 발명자에게 알려진 최상의 방식을 포함하여 본 발명의 특정 구현예가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이들 기재된 구현예에 대한 변형이 상기 기재를 읽을 때 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명자는 숙련자가 적절하게 이와 같은 변형을 이용할 것을 예상하며, 본 발명자는 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것 이외에 실시될 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본 발명에 첨부된 청구항에 열거된 주제의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변형으로 상기 기재된 요소의 조합은 본원에 달리 지시되거나 문맥에 의해 달리 명백하게 부정되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

[0620] 본원에 개시된 특정 구현예는 "포함하는"보다는 "~로 이루어진" 또는 "~로 본질적으로 이루어진"이라는 언어를 사용하여 청구범위에서 추가로 한정될 수 있다. 청구범위에서 사용될 때, 출원되거나 또는 보정에 따라 첨가되는지 여부에 관계없이, 접속어 "~로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제한다. 접속어 "~로 본질적으로 이루어진"은 명시된 재료 또는 단계로, 그리고 기본적인 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 명시된 재료 또는 단계로 청구범위의 범주를 제한다. 이와 같이 청구된 본 발명의 구현예는 본질적으로 또는 명시적으로 본원에 기재되어 있고 본원에서 사용 가능하다.

[0621] 마지막으로, 본원에 개시된 본 발명의 구현예는 본 발명의 원리를 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 이용될 수 있는 기타 다른 변형이 본 발명의 범주 내에 있다. 따라서, 제한이 아닌 예로서, 본 발명의 대안적인 구성이 본원의 교시에 따라서 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 나타내어지고 기재된 바와 같이 정확하게 한정되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0622] 도 1은 램 수면 행동 장애를 앓는 DLB 대상체의 다기관, 이중 맹검, 무작위, 위약 대조, 교차 연구 디자인을 보여준다.

도 2는 램 수면 행동 장애를 앓는 DLB 대상체의 비디오-PSG 수면 랩 연구 (video-PSG sleep lab study) 디자인

을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0623] 실시예

실시예 1 - 루이소체 치매를 앓는 환자의 렘 행동 장애(RBD)에 대한 넬로탄세린 대 위약의 단계 2, 이중 맹검, 무작위화 위약 대조 교차 연구

1 차 목적: 28 일의 치료 후 베드-파트너에 의해 모니터링된 바와 같은 비정상적인 발성 및 운동 행동의 빈도에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것.

2 차 목적: 28 일의 치료 후 간병인/파트너에 의해 RBD VAS 상에서 기록된 바와 같은 비정상적인 발성 및 운동 행동의 중증도에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;

28 일의 치료 후 환자에 의해 기록된 바와 같은 하룻밤당 악몽 콘텐츠의 양에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;

28 일의 치료 후 간병인/파트너에 의해 측정된 바와 같은 손상 가능성 및 손상에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;

28 일의 치료 후 VAS에 의해 측정된 바와 같은 파트너 수면의 질에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;

28 일의 치료 후 SCOPA-야간 및 SCOPA 주간 각성 스코어의 변화에 의해 측정된 바와 같은 주관적인 수면 질에 대한 넬로탄세린의 효과를 평가하는 것; 및

넬로탄세린의 안전성 및 내약성뿐만 아니라 UPDRS에 의해 측정된 바와 같은 운동 증상에 대한 넬로탄세린의 효과를 평가하는 것.

표적 집단: 루이소체 가능 치매 또는 파킨슨병으로 진단받고, 수면다원 검사(polysomnography; PSG)에서 무긴장증이 없는 렘 수면의 존재(Presence of REM sleep without atonia; RSWA); 하기 상태 (1) 및 (2) 중 적어도 하나의 존재: (1) 이력상, 손상을 주거나, 잠재적으로 손상을 주거나 파괴적인 수면 관련 행동(예를 들어, 꿈의 실연 행동); (2) PSG 모니터링 동안 비정상적인 렘 수면 행동; 렘 수면 동안 뇌파도(electroencephalogram; EEG)에서 간질성 활동의 부재(RBD가 임의의 동시 렘 수면 관련 발작 장애와 명확하게 구별되지 않는 한); 또 다른 수면 장애, 의학적 또는 신경 장애, 정신 장애, 약물 사용 또는 물질 사용 장애로 더 잘 설명되지 않는 수면 장애를 특징으로 하는 렘 수면 행동 장애로 진단받은 성인 대상체. 일부 사례에서, 클로나제팜 구제가 허용될 수 있으며, 클로나제팜의 빈도는 종점으로 측정될 수 있다.

포함 기준: DLB 또는 PD로 동시 진단된 환자에서 RBD의 진단; PD-RBD의 진단; 환자가 훈 및 야르(Hoehn & Yahr) 단계 1 내지 3으로 정의된, PD의 초기 단계에 있어야 하는 곳에 포함될 수 있는 PD-RBD의 진단; 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 용량에 있다면, 안정한 멜라토닌 치료가 허용될 것임; 베드 파트너에 의해 보고된 바와 같이, 각각의 지난 4 주 동안 주당 4 번 이상의 지속적인 RBD 에피소드; 및 최적으로 제어된 OSA;

배제 기준: 멜라토닌 또는 클로나제팜에 대한 알려진 과민증; 지난 4 주에 클로나제팜 또는 임의의 다른 벤조디아제핀으로의 치료; 현재 진정-수면 약물의 사용; 현재 간질 이력의 항간질 약물의 사용; 알코올중독; 같은 방에서 자는 베드 파트너/룸메이트/보호자(caretaker)의 부재; 임신; 다계통 위축증; 기면증; 치료되지 않거나 차선으로 치료된 OSA; 양극성 장애, 정신증, 및 주우울증; β 차단제 및 항우울제를 복용하는 환자; 또는 3 개월 초과 동안 항우울제를 끊었음; 다른 사건수면을 갖는 환자; 다른 수면 관련 운동 장애, 즉 리듬 운동 장애(rhythmic movement disorder)를 갖는 환자; 및 임상적으로 관련된 RLS를 갖는 환자.

계획된 대상체의 수: 대략 36 명의 무작위 배정된 대상체(넬로탄세린 80mg: 18 명의 대상체; 위약: 18 명의 대상체).

계획된 연구 기관의 수: 대략 4 곳.

연구 디자인: 이것은 RBD를 앓는 환자의 다기관, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조, 교차 연구이다. 1 일 80 mg 용량의 넬로탄세린의 효능 및 안전성은 각각의 지난 4 주 동안 주당 RBD 에피소드의 적어도 4 번의 에피소드를 경험한 환자에게 제공될 때 10 주 기간에 걸쳐 평가될 것이다. 무작위 배정 비는 1:1; (80 mg 넬로탄세린: 위약)일 것이다. DLB 또는 PD로 동시 진단받은 RBD 대상체가 연구에 포함될 것이다. 모든 대상체는 무긴장증이

없는 램 수면의 존재를 확인하기 위해 PSG를 받을 것이다. 스크리닝 후, 대상체는 2 주의 위약 런-인(run-in) 기간에 도입될 것이다. 이러한 리드-인(lead-in) 기간의 종료시, 연구 중인 모든 대상체는 1 일 1 회 80 mg의 넬로탄세린 또는 위약을 투여받도록 1:1로 무작위 배정될 것이다. 안전성 데이터는 연구 내내 수집될 것이다. 1 차 및 2 차 종점에서의 효능 데이터는 치료 4 주 및 10 주, 뿐만 아니라 6 주 및 기준선에서 미리 지정된 1 차 종점에서 수집될 것이다.

[0638]

치료 지속기간: 연구 참여는 대략 14 주 동안 지속될 것이다: 스크리닝을 위한 0 일 내지 14 일, 2 주 위약 런-인 기간, 4 주 무작위화 치료 기간, 2 주 워시-아웃(wash-out) 단계, 4 주 치료 기간에 이어서 2 주의 추적 조사 기간. 두 번째 4 주 치료 기간 후, 모든 대상체는 넬로탄세린을 사용한 40 주 개방 표지 확장 연구에 참여할 자격이 있을 것이다.

[0639]

안전성 평가: 안전성은 유해 사례(adverse event; AE), 신체 검사, 활력 징후, 심전도(electrocardiogram; ECG), 및 일상적인 임상 실험실 평가에 근거하여 평가될 것이다.

[0640]

실시예 2 - 램 수면 행동(RBD)을 경험한 루이소체 치매(DLB)를 앓는 환자에 대한 넬로탄세린 대 위약의 단계 2, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조 연구

[0641]

프로토콜 요약

연구 제목	램 수면 행동 장애(RBD)를 경험한 루이소체 치매(DLB)를 앓는 환자에 대한 넬로탄세린 대 위약의 단계 2, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조 연구
목적	<ul style="list-style-type: none"> • DLB를 앓는 환자의 RBD 관리에서 넬로탄세린의 효능이 위약보다 우수한지를 결정하는 것 • DLB를 앓는 환자에서 넬로탄세린의 안전성 및 내약성을 평가하는 것
연구 단계	단계 2
표적 집단	<p>포함 기준:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DSM-5 기준에 근거하여 루이소체(DLB) 가능 주요 신경인지 장애(치매)로 진단받은 50 세 이상 85 세 이하의 성인 대상체; 2. DSM-5 기준에 근거한 램 수면 행동 장애(RBD)의 동시 진단; <ul style="list-style-type: none"> a. 스크리닝(방문 1) 전 및 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 빈번한 RBD 에피소드를 경험해야 함; b. 단순 맹검 위약 런-인 기간 내 비디오-수면다원 검사(비디오-PSG) 연구 동안 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤(qualifying night)을 가져야 함. 램 수면의 적격 밤은 10 분 이상 램 수면이 지속된 밤으로 정의된다; c. 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 수면 실험실로부터 얻어진 비디오-PSG 데이터의 중심 검토에 근거하여 1 번 이상의 적격 밤(들) 동안 10 분의 램 수면당 4 번 이상의 RBD 에피소드(이들 중 1 번 이상은 복잡한 RBD 사건을 포함하여야 함)를 가져야 함; 3. 18 이상의 나이 정신 상태 검사 스크ore; 4. 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 25 mg/일 이하의 안정한 용량에서 연구 내내 안정한 섭생(regimen)을 계속할 것으로 예상한다면, 안정한 쿠에티아핀 치료가 허용될 것임; 5. 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 용량에서 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상한다면, 저용량 클로나제팜(1 mg/일 이하) 또는 멜라토닌 치료가 허용될 것임; 6. 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 투여량에 있어야 하고, 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상되어야 함; 7. 대상체는 연구 평가를 위한 추가 정보원 역할을 할 수 있고, 필요하다면, 연구에 참여하기 위한 대리인 동의를 제공할 수 있는 간병인 또는 가족 구성원을 가져야 함; 8. 하기의 여성: <ul style="list-style-type: none"> a. 자궁의 외과적 제거 또는 양쪽 난소의 제거를 경험한 여성, 또는

[0642]

	<p>b. 적어도 연속 24 개월 동안 자연적으로 월경이 폐지된 여성(즉, 지난 연속 24 개월 동안 어떤 때든 월경이 없었음).</p> <p>배제 기준:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 대상체의 수면 행동 증상은 또 다른 의학적 상태(예를 들어, 미처료된 또는 차선으로 치료된 폐쇄 수면 무호흡(OSA)), 정신 장애(예를 들어, 다른 비-랩 사건수면, 다계통 위축증), 또는 물질 남용(예를 들어, 알코올중독)에 부작적이거나 이에 의해 더 잘 해명됨; 2. 대상체는 정신분열증 또는 양극성 장애(이에 한정되는 것은 아님)를 포함하는 유의미한 정신병적 장애로 동시에 진단됨; 3. 지난 4 주 이내에 대상체의 환경의 임의의 유의미한 변화; 4. 유의미한 뇌혈관 사건 이력을 갖는 대상체; 5. 현재 심각한 및/또는 불안정한 심혈관, 호흡기, 감상선, 위장관, 신장, 혈액 또는 다른 의학적 장애를 갖는 대상체; 6. 25 mg/일 미만의 용량에서 안정한 쿠에티아핀 이외의 임의의 항정신병 약물의 사용; 7. (안정한 저용량 클로나제팜 및/또는 멜라토닌 이외에) 현재 진정-수면 약물을 사용하는 대상체; 8. 약물-유도된 RBD를 갖거나 RBD 행동을 유도할 수 있는 멜라토신 및 미르타자핀을 투여받은 대상체; 9. 현재 항간질 약물을 사용하거나 간질 이력을 갖는 대상체; 10. 멜로탄세린에 알레르기성이거나 과민성인 대상체; 11. 스크리닝시 손상된 간 기능 증거를 갖는 대상체(아스파르테이드 아미노기전달효소[aspartate transaminase; AST/SGOT] 또는 알라닌 아미노기전달효소[ALT/SGPT]에 대해 실험실 참조(정규) 범위의 상한 기준치(ULN)의 3 배 이상의 실험실 시험 欲); 12. 연구 약물의 제1 투여 전 30 일 이내에 임의의 시험용 약물을 사용한 대상체.
계획된 대상체의 수	<p>총 52 명의 무작위 배정된 대상체:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 멜로탄세린 80 mg: 26 명의 대상체 2. 위약: 26 명의 대상체
계획된 연구 기관의 수	대략 15 내지 20 곳
연구 디자인	<p>이것은 RBD를 앓는 DLB 대상체의 다기관, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조 연구이다. 대상체는 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 및 이중 맹검 치료 종료시 지정된 수면 실험실에서 전자 방 비디오-PSG 연구에 참여할 것이다. 대상체가 수면 실험실 환경에 적응할 수 있도록 대상체는 수면 실험실에서 최소 2 번의 (마음껏하게는 연속) 밤을 보낼 것이다. 이 연구 동안, 대상체는 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤을 가져야 한다(램</p>

	<p>수면의 적격 밤은 10 분 이상 웹 수면이 지속된 밤으로 정의됨). 액티그레프(ActiGraph) 활동 모니터는 연구 동안 수면 중 신체 활동을 평가하기 위해 사용될 것이다.</p> <p>연구의 1 차 목적은 빈번한 RBD 행동을 갖는 RBD로 동시에 진단된 DLB 대상체에서 위약과 비교된 넬로탄세린의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 것일 것이다.</p> <p>초기 스크리닝 후, 적격인 대상체는 3 주 이하의 지속기간의 단순 맹검 위약 턴-인 기간에 도입될 것이다. 이 기간의 종료시, 적격 기준을 계속해서 충족시킨 모든 대상체는 4 주 이중 맹검 치료 기간에 도입될 것이다. 각각의 대상체는 넬로탄세린 80 mg 또는 대용 위약에 대해 1:1로 무작위 배정될 것이다. 넬로탄세린 80 mg에 배정된 대상체의 경우, 용량은 40 mg 넬로탄세린으로의 초기 5 일 치료 후 맹검 방식으로 80 mg의 투여 강도까지 적정될 것이다.</p> <p>최종 방문 후, 연구를 완료한 모든 대상체는 넬로탄세린을 사용한 개방 표지 확장 기간에 참여할 자격이 있을 것이다. 연구 디자인은 도 1에서 개발되어 있다.</p>
치료 지속기간	<p>연구 참여는 대략 7 주 내지 11 주 동안 지속될 것이다:</p> <p>스크리닝을 위한 0 일 내지 28 일, 기준선 상태를 평가하기 위한 3 주 단순 맹검 위약 턴-인 기간, 및 4 주 무작위화 이중 맹검 치료 기간. 최종 방문 후, 적격 대상체는 넬로탄세린을 사용한 개방 표지 확장 기간에 참여할 옵션을 가질 것이다.</p>
평가 기준	<p>1차 효능 측정:</p> <p>수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 근거하여 특정적인 RBD 행동(단순 또는 주요 운동 및 발성 모두)의 10 분의 웹 수면당 빈도에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것.</p> <p>1차 종점은 기준선(2 주의 위약 턴-인 후 전체 밤 수면 연구)에서 치료 종료(치료 종료시 전체 밤 수면 연구)까지 RBD 행동의 10 분의 웹 수면당 빈도의 변화로서 정의된다.</p> <p>2 차 효능 측정:</p> <p>수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 의해 측정된 중증의 RBD 행동의 비율 변화에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 의해 측정된 RBD 행동의 야간 중증도 및 야간 빈도 모두에 근거한 종합 스코어의 변화에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수의 변화에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 주당 극적인 꿈을 꾸는 밤의 수의 변화에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p>

[0644]

	<p>파킨슨병(SCOPA) - 수면의 결과에 대한 척도에 의해 측정된 바와 같은 주관적인 수면 질의 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>베드 파트너에 의해 외로워 시각 아날로그 척도(VAS)에 의해 측정된 바와 같은 베드 파트너 수면의 질 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>RBD 행동과 관련된 임상의의 전반적인 인상 변화(CGIC)에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>수면 실험실에서 PSG로부터 얻어진 객관적인 수면 파라미터의 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>액티그래프 활동 모니터에 의해 측정된 바와 같은 수면 중 신체 활동 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 외로워 연구 일지에 기록된 바와 같은 VII의 지속기간 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 외로워 연구 일지에 기록된 바와 같은 환경의 지속기간 변화에 대한 멜로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것;</p> <p>안전성 평가:</p> <p>안전성은 유해 사례(AE), 신체 검사, 활력 정후, 심전도(ECG), 및 일상적인 임상 실험실 평가에 근거하여 평가될 것이다.</p> <p>추체외로(Extrapyramidal) 정후는 통일된 파킨슨병 평가 척도(Unified Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS, 파트 II 및 파트 III)의 운동 세부 항목으로 평가된다. 인지 기능은 몬트리올 인지 평가(Montreal Cognitive Assessment; MoCA) 척도 및 간이 정신 상태 검사(MMSE)로 평가된다.</p> <p>약동학 평가:</p> <p>혈장 멜로탄세린 및 MI 대사물을 농도 결정을 위한 혈액 샘플은 연구 치료의 마지막 투여 후 수집될 것이다.</p>
통계 방법	<p>샘플 크기: 52 명의 대상체(치료 약물/arm)당 26 명의 대상체)의 샘플 크기는 수면 실험실에서 수행된 비디오 평가에 의해 측정된 RBD 행동(단순 및 주요 운동 및 발성 모두)의 약간 면도에서 기준선부터 치료 종료 까지의 변화에서 0.8 단위 치료 그룹 차이를 검출하기 위해 0.80 승을 제공할 것이다. 단일 2-수준 그룹간 고정 효과 및 2 개의 공변량을 갖는 공분산 분석(analysis of covariance; ANCOVA) 모델 및 0.05의 타임-I 오차(α)에 대한 유의 수준을 사용하여 1 단위의 SD를 추정한다.</p> <p>효능: 단순-맹검 위약 랜-인 기간 동안(방문 3(V3)) 및 치료의 종료시 수면 실험실에서 관찰된 RBD 행동의 면도 변화에 대해, V3부터 치료 종료까지 10 분의 맵 수면당 RBD 행동의 면도 변화에서 멜로탄세린 80 mg 및 위약 사이의 치료 약물 비교는 고정 효과로서 치료를 포함하고, 공변량으로서 멜라토닌/클로나제핀의 V3 및 배경 치료에서 RBD 행동의 면도 모두를 포함하는 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>V3 및 치료 종료시 수면 실험실에서 관찰된 RBD 행동의 중증도</p>

	<p>변화에 대해, V3 및 치료 종료시 종종으로 분류된 RBD 행동의 비율 변화에서 넬로탄세린 80 mg 및 위약 사이의 치료 아암 비교는 고정 효과로서 치료 아암, 방문, 및 치료 아암과 방문의 상호 작용을 포함하고, 공변량으로서 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료를 포함하는 일반화된 추정 방정식(generalized estimating equation; GEE)을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>기준선 및 최종 방문에서만 평가될 각각의 연속 2 차 효능 종점의 치료 종료 값에 대한 치료 비교는 고정 효과로서 치료를 포함하고, 공변량으로서 효능 종점의 기준선 값 및 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료 불 모두를 포함하는 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>최종 방문에서만 평가될 각각의 연속 2 차 효능 종점(즉, CGIC)의 치료 종료 값에 대한 치료 비교는 고정 효과로서 치료를 포함하고, 공변량으로서 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료를 포함하는 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>연구 동안 매일 평가될 연속 2 차 효능 종점의 경우, 결과의 1 일 평균은 시험 매주마다 계산될 것이다. 기준선 주(위약 편-인의 마지막 7 일에 걸쳐)부터 마지막 주(치료 마지막 7 일에 걸쳐)까지 평균 결과 스코어 변화의 치료 비교는 고정 효과로서 치료를 포함하고, 공변량으로서 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료를 포함하는 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>그룹간 범주별 2 차 효능 종점에 대한 치료 비교는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)을 사용하여 분석될 것이다.</p> <p>안전성: 안전성은 AE, 실험실 분석물, 활력 정후, 신체 검사, 및 ECG 파라미터를 요약하고 분석하여 평가될 것이다.</p> <p>UPDRS II, UPDRS III, 및 UPDRS II 및 III 종합 스코어 변화, 뿐만 아니라 MMSE 및 MoCA 스코어 변화의 치료 비교를 위해, 치료 종료 값에서 치료 그룹 차이의 통계적 유의성은 고정 효과로서 치료 아암을 포함하고, 공변량으로서 기준선 스코어 값 및 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료를 포함하는 일변량 ANCOVA 모델을 사용하여 주정될 것이다.</p> <p>약동학/약력학(PK/PD): 혈장 넬로탄세린 및 M1 대사산물 농도가 열거되고 요약될 것이다. 탐색적 PK/PD 분석은 RBD 행동의 야간 번도 변화에 대한 넬로탄세린 및 M1 혈장 농도의 풀롯을 포함할 것이다.</p>
--	--

[0646]

[0647]

루이소체 치매(DLB)에서 급속 안구 운동(렘) 수면 행동 장애(RBD): 루이소체 치매(DLB)는 알파 시누클레인과 뇌에서 응집하여 인지 기능을 방해하는 다른 단백질로 구성된 미만성 클러스터의 존재로 병리학적으로 특성화된 진행성 신경인지 병이다. DLB는 노인 인구에서 퇴행성 치매의 두 번째로 가장 흔한 원인으로 간주되며(McKeith 2004), 치매 발표의 15% 내지 25%(McKeith 2000) 및 노인의 모든 부검 확인된 치매의 15% 내지 20%를 차지한다 (Mosimann 2003). 파킨슨병을 앓는 대상체의 50% 내지 80%는 이들이 병을 앓는 동안 치매를 경험할 수 있다 (Alzheimer's Association 2015). DLB의 정확한 유병률에 대한 연구가 거의 발표되지 않았지만, 루이소체 치매 협회에 의하면, 미국에서만 110만 명의 개인이 DLB에 걸리는 것으로 추정된다.

[0648]

주의력 결핍 및 요동으로 발현되는 인지 기능 장애가 DLB의 핵심 요소이지만, 대상체는 또한 급속 안구 운동(렘) 수면 행동 장애(RBD) 행동을 포함하여, 질환 초기에 현저한 행동 장애를 나타낸다. RBD는 DLB를 앓는 환자의 50% 내지 80%에서 발병하며(Boeve 2007), 렘과 관련된 수면 단계 동안 및 수면 단계 전환 동안 비정상적인 행동 및 발성의 존재를 특징으로 한다. 개인은 렘 수면 동안 정상적으로 마비되지만, RBD를 앓는 개인은 달리 온전한 렘 수면 동안 근육 무긴장증이 없어진다. 따라서, 환자는 수면 중에 비명을 지르고 뛰며, 이들의 베드 파트너를 차거나 때리거나 목을 조르는 것을 포함하여, 이들의 꿈 내용을 반영하는 폭력적인 행동을 나타낸다. 환자는 이들의 베드 파트너에 의해서만 종종 관찰되는 이러한 행동을 제한적으로 회상한다.

[0649]

RBD의 병리 생리학은 거의 알려지지 않았지만, 그 상태는 루이소체 질환의 환시(VH)와 관련되었다. RBD의 존재는 파킨슨병에서 환각 및 망상의 위험 증가와 관련되었다(Pacchetti 2005). 게다가, 수면 개시 렘 기간 동안 꿈의 내용은 주간 환각의 내용과 비슷할 수 있으며(Pfeiffer 2013), 환자는 종종 쫓기거나 공격당하는 주제와 관련된 꿈의 내용에 반응한다(Pfeiffer 2013). 또한, VH는 렘의 기간과 일치할 수 있음이 밝혀졌다(Pfeiffer 2013). 따라서, VH를 감소시키는 약물은 또한 렘 수면 행동을 감소시키는 잠재력을 가질 수 있다.

[0650] RBD의 높은 유병률 및 환자 및 이들의 가족의 삶의 질에 대한 이의 극적 영향에도 불구하고, 이의 치료를 위해 현재 승인된 약물은 없다. 사실상, RBD를 치료하는 약물의 효능 및 안정성을 평가하는 무작위화 대조 시험은 거의 없었다. 장기간 작용 벤조디아제핀인 클로나제팜은 RBD를 앓는 환자의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 오프-라벨이다. 이 약물은 노인 환자에서 혼돈, 주간 진정, 및 증가된 낙상 위험을 포함하는 우려되는 부작용과 관련된다(Anderson 2009). 게다가, 벤조디아제핀의 장기간 사용은 치매를 앓는 환자에서 특히 우려되는 부작용인 인지 손상과 관련되는 것으로 밝혀졌다(Barker 2004). RBD를 앓는 환자에 대한 안전하고 효과적인 신규 요법에 대한 상당히 충족되지 못한 요구가 남아 있다.

[0651] 넬로탄세린: 이전에 APD-125로도 공지된 넬로탄세린(RVT-102)은 강력하고 선택적인 5HT2a 수용체 역작동제이며, DLB를 앓는 환자에서 수면 행동 장애를 위한 경구 치료제로서 현재 개발 중이다. 원래 1 차 불면증을 위해 개발되었으며, 현재까지 5 건의 단계 1 연구 및 2 건의 단계 2 연구를 포함한 7 건의 임상 연구가 완료되었으며, 792 명의 개인은 20 mg 내지 160 mg의 용량 범위 및 최대 14 일에 걸쳐 넬로탄세린에 노출되었다. 지금까지 완료된 연구에서, 넬로탄세린은 유리한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타냈다.

[0652] 표시 근거: DLB를 앓는 환자에서 RBD 행동의 치료를 위한 넬로탄세린의 평가는 다음에 의해 보증된다: (1) 단계 1 연구 및 단계 2 연구에서 넬로탄세린이 서파 수면을 증가시키고, 수면 유지 및 강화(consolidation)를 개선시킨다는 증거; (2) 넬로탄세린이 RBD 환자가 특히 수면 행동 위험에 처한 중대한 시점을 나타내는 수면 단계 전환의 수를 감소시킨다는 증거; (3) VH를 감소시키는 약물이 또한 폭력적인 행동의 발현을 감소시키는 방식으로 꿈의 콘텐츠에 영향을 줄 수 있음을 시사하는, RBD 에피소드 동안 경험한 VH 및 꿈 콘텐츠의 중복; (4) 5-HT2a 신경 전달을 차단하는 다른 작용제, 예를 들어 피마반세린이 DLB와 유사한 루이소체 병적 측면 및 임상 소견을 공유하는 병인, 파킨슨병(Cummings 2014; Friedman 2013)을 앓는 환자에서 수면 질을 개선시킬 수 있다는 증거; 및 (5) 지금까지 제안된 용량 범위에서 이전의 임상 연구에 근거한 넬로탄세린의 허용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일.

[0653] 용량 근거: 지금까지 수행된 비임상 연구 및 이용 가능한 임상 데이터에 근거하여, 80 mg 용량은 RBD 행동을 경험한 DLB를 앓는 환자에서 평가될 충분한 안전 마진(safety margin)을 갖는 용량으로 간주된다.

목적	종점
1 차	
수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 근거하여 특정적인 RBD 행동(단순 및 주요 운동 및 발성)의 빈도에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선(2 주의 위약 턴-인 기간 후 전체 밤 수면 연구)에서 치료 종료(치료 종료시 전체 밤 수면 연구)까지 10 분의 램 수면당 RBD 행동의 빈도 변화.
2 차	
수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 의해 측정된 RBD 행동의 중증도에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 중증으로 평가된 RBD 행동의 백분율 변화.
수면 실험실에서 수행된 비디오/오디오 평가에 의해 측정된 RBD 행동의 중증도 및 빈도 모두에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 RBD 행동의 중증도 및 빈도 모두에 근거한 종합 스코어의 변화.
대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 대상체 또는 베드 파트너에 대한 손상의 수에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 주당 대상체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수의 변화.
대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 주당 극적인 꿈을 꾸는 밤의 수에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 주당 극적인 꿈을 꾸는 밤의 수의 변화.
주관적인 수면 질에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 과킨슨병의 결과에 대한 척도(SCOPA)-야간 및 SCOPA-주간 하위 척도(subscale)의 합계스코어의 변화.
베드 파트너에 의해 완료된 시각 아날로그 척도(VAS)에 의해 측정된 바와 같은 베드 파트너 수면의 질에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 베드 파트너에 의해 완료된 VAS에 의해 측정된 바와 같은 베드 파트너 수면의 질의 변화.
임상의의 RBD 행동 변화 평가에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	치료 종료시 RBD 행동에서의 임상의의 전반적인 인상 변화(CGIC-RBD)의 비교.
수면 실험실에서 얻어진 객관적인 수면 파라미터에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 객관적인 수면 파라미터의 변화.

수면 중 신체 활동에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 액티그래프 활동 모니터에 의해 측정된 바와 같은 수면 중 행동의 수의 변화.
대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 환시에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 VH의 총 1 일 지속기간의 변화.
대상체 및/또는 베드 파트너/간병인에 의해 완료된 연구 일지에 기록된 바와 같은 환청(AH)에 대한 넬로탄세린 대 위약의 효과를 평가하는 것	기준선부터 치료 종료까지 AH의 총 1 일 지속기간의 변화.
안전성	
RBD 행동을 갖는 DLB 대상체에서 넬로탄세린의 안전성을 평가하는 것	안전성은 유해 사례(AE), 실험실 값, 훈련 정후, 및 신체 검사를 분석하여 평가될 것이다. 추체외로 정후는 통일된 파킨슨병 평가 척도(UPDRS, 파트 II 및 파트 III)의 운동 세부 항목으로 평가된다. 인지 기능은 몬트리올 인지 평가(MoCA) 척도 및 간이 정신 상태 검사(MMSE)로 평가된다.
약동학	
넬로탄세린 및 M1 대사산물의 정상 상태 혈장 노출, 및 1 차 종점과의 관계를 평가하는 것	29 일에 혈장 넬로탄세린 및 M1 대사산물 농도. 혈장 넬로탄세린과 M1 농도 및 RBD 행동의 야간 빈도 변화 사이의 관계 분석.

[0655]

[0656]

전체 디자인: 이것은 RBD를 앓는 DLB 대상체의 다기관, 이중 맹검, 무작위화, 위약 대조 연구이다. 대상체는 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 및 이중 맹검 치료 종료시 지정된 수면 실험실에서 전체 밤 비디오-수면다원 검사(비디오-PSG) 연구에 참여할 것이다. 대상체가 수면 실험실 환경에 적응할 수 있도록 대상체는 수면 실험실에서 최소 2 번의 (바람직하게는 연속) 밤을 보낼 것이다. 이 연구 동안, 대상체는 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤을 가져야 한다(램 수면의 적격 밤은 10 분 이상 램 수면이 지속된 밤으로 정의됨). 양쪽 손목에 착용된 액티그래프 활동 모니터는 연구 동안 수면 중 신체 활동을 평가하기 위해 사용될 것이다.

[0657]

연구의 1 차 목적은 빈번한 RBD 행동을 갖는 RBD로 동시에 진단된 DLB 대상체에서 위약과 비교된 넬로탄세린의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 것일 것이다.

[0658]

초기 스크리닝 후, 적격인 대상체는 3 주 이하의 지속기간의 단순 맹검 위약 런-인 기간에 도입될 것이다. 이 기간의 종료시, 적격 기준을 계속해서 충족시킨 모든 대상체는 4 주 이중 맹검 치료 기간에 도입될 것이다. 각각의 대상체는 넬로탄세린 80 mg 또는 대용 위약에 대해 1:1로 무작위 배정될 것이다. 넬로탄세린 80 mg에 배정된 대상체의 경우, 용량은 40 mg 넬로탄세린으로의 초기 5 일 치료 후 맹검 방식으로 80 mg의 투여 강도까지 증량될 것이다.

[0659]

최종 방문 후, 연구를 완료한 모든 대상체는 넬로탄세린을 사용한 개방 표지 확장 기간에 참여할 자격이 있을 것이다. 연구 디자인은 도 1에 개괄되어 있다.

[0660]

대상체 집단:

[0661]

연구는 (수면 실험실로부터 얻어진 비디오-PSG 데이터의 중앙 검토에 기초하여) 단순 맹검 위약 런-인 기간에서 1 번 이상의 적격 밤(들) 동안 10 분의 램 수면당 4 번 이상의 RBD 에피소드(이들 중 1 번 이상은 복잡한 RBD 사건을 포함하여야 함)를 갖고 스크리닝 전 빈번한 RBD 행동을 경험한 대략 52 명의 DLB를 앓는 대상체를 무작위 배정할 것이다: 넬로탄세린 80 mg - 26 명의 대상체, 위약 - 26 명의 대상체.

[0662]

포함 기준: DSM-5 기준에 근거하여 르이소체(DLB) 가능 주요 신경인지 장애(치매)로 진단받은 50 세 이상 85 세 이하의 성인 대상체; DSM-5 기준에 근거한 램 수면 행동 장애(RBD)의 동시 진단; 대상체는 a) 스크리닝(방문 1) 전 및 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 빈번한 RBD 에피소드를 경험해야 하고; b) 단순 맹검 위약 런-인 기간 내 비디오-PSG 연구 동안 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤을 가져야 한다. 램 수면의 적격 밤은 10 분 이상 램 수면이 지속된 밤으로 정의됨; 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 수면 실험실로부터 얻어진 비디오-PSG 데이터의

중심 검토에 기초하여 1 번 이상의 적격 밤(들) 동안 10 분의 램 수면당 4 번 이상의 RBD 에피소드(이들 중 1 번 이상은 복잡한 RBD 사건을 포함하여야 함)를 가짐; 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어; 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 25 mg/일 이하의 안정한 용량에서 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상한다면, 안정한 쿠에티아핀 치료가 허용될 것임; 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 용량에서 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상한다면, 저용량 클로나제팜(1 mg/일 이하) 또는 멜라토닌 치료가 허용될 것임; 항파킨슨병 약물(예를 들어, 레보도파)을 복용한 대상체는 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 투여량에 있어야 하고, 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상되어야 함; 아세틸콜린에스테라제 억제제(AchEI) 또는 메만틴을 복용한 대상체는 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 투여량에 있어야 하고, 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상되어야 함; 대상체는 연구 평가를 위한 추가 정보원 역할을 할 수 있고, 필요하다면, 연구에 참여하기 위한 대리인 동의를 제공할 수 있는 간병인 또는 가족 구성원을 가져야 함; 자궁의 외과적 제거 또는 양쪽 난소의 제거를 경험한 여성, 또는 적어도 연속 24 개월 동안 자연적으로 월경이 폐지된 여성(즉, 지난 연속 24 개월 동안 어떤 때든 월경이 없었음).

[0663] 배제 기준: 대상체의 수면 행동 증상은 또 다른 의학적 상태(예를 들어, 미치료된 또는 차선으로 치료된 폐쇄 수면 무호흡[OSA]), 정신 장애(예를 들어, 다른 비-램 사건수면, 다계통 위축증), 또는 물질 남용(예를 들어, 알코올중독)에 부차적이거나 이에 의해 더 잘 해명됨; 대상체는 정신분열증 또는 양극성 장애(이에 한정되는 것은 아님)를 포함하는 유의미한 정신병적 장애로 현재 진단됨; 지난 4 주 이내에 대상체의 환경의 임의의 유의미한 변화; 유의미한 뇌혈관 사건 이력을 갖는 대상체; 현재 심각한 및/또는 불안정한 심혈관, 호흡기, 갑상선, 위장관, 신장, 혈액 또는 다른 의학적 장애를 갖는 대상체; 25 mg/일 이하의 용량에서 안정한 쿠에티아핀 이외의 임의의 항정신병 약물의 사용; (안정한 저용량 클로나제팜 및/또는 멜라토닌 이외에) 현재 진정-수면 약물을 사용하는 대상체; 약물-유도된 RBD를 갖거나 RBD 행동을 유도할 수 있는 벤라파신 및 미르타자핀을 투여받은 대상체; 현재 항간질 약물을 사용하거나 간질 이력을 갖는 대상체; 멜로탄세린에 알레르기성이거나 과민성인 대상체; 스크리닝시 손상된 간 기능 증거를 갖는 대상체(아스파르테이트 아미노기전달효소[AST/SGOT] 또는 알라닌 아미노기전달효소[ALT/SGPT]에 대해 실험실 참조(정규) 범위의 상한 기준치(ULN)의 3 배 이상의 실험실 시험값); 연구 약물의 제1 투여 전 30 일 이내에 임의의 시험용 약물을 사용한 대상체.

[0664] 기타 다른 적격 기준 고려 사항: 안전성과 관련하여 대상체 적격에 대한 임의의 잠재적 영향을 평가하기 위해, 조사자는 경고, 주의 사항, 금기 사항, AE, 및 이 연구에 사용되는 연구용 제품(들)과 관련된 기타 중요한 데이터에 관한 상세한 정보에 대해 하기 문서(들)를 참조해야 한다: 멜로탄세린 조사자 브로셔 (Investigator's Brochure)

[0665] 스크리닝 실패: 스크린 실패는 연구를 위한 사전 동의서(informed consent form; ICF)에 서명하지만 후속적으로 무작위 배정되지 않고 단순 맹검 위약 런-인 기간에 도입되지 않은 대상체로 정의된다. 인구 통계, 스크린 실패 상세 정보, 적격 기준, 및 임의의 AE를 포함하여 최소 세트의 스크린 실패 정보가 필요하다. 스크린 실패한 대상체는 연구 의료 모니터에 의한 승인 후에 1 번만 재스크리닝될 수 있다.

[0666] 철회 기준: 연구로부터의 철회는 단순 맹검 위약 런-인 기간에 도입된 후 및 연구 방문 종료의 완료(방문 5) 전 언제든지 철회하는 것으로 정의된다. 연구용 제품의 사용을 영구적으로 중단한 대상체는 연구에서 철회될 것으로 간주될 것이다. 대상체는 언제라도 어떤 이유든 연구에서 철회할 수 있다. 조사자(또는 피지명자(designer))는 사례 보고서(case report form; CRF)의 연구 결론 섹션에서 철회 이유를 문서로 기록해야 한다. AE와 관련된 정보는 연구용 제품을 중단한 대상체에 대해 통상적 절차에 따라 계속 수집될 것이다. 철회된 대상체는 대체되지 않을 것이다. 대상체 철회 이유가 기록될 것이며, 다음(이에 한정되는 것은 아님)을 포함할 수 있다: 임의의 임상적 AE, 실험실 이상, 또는 다른 의학적 상태 또는 상황이 발생하여 조사자의 의견에 따라 연구에 지속적으로 참여하는 것이 대상체에게 최선이 아닐 것임; 유의미한 프로토콜 위반; 어떤 이유로든 대상체의 중단 요청; 동의 철회가 주로 AE, 효능 결핍, 또는 다른 이유로 인한 것인지 여부를 결정하는 것이 중요함; 대상체는 기준선(방문 4)에서 적격 기준을 충족시키지 못함. 상기 이유로 모든 사례에서 연구로부터 자동으로 철회되지는 않는다. 최종 결정은 주 조사자와 연구 의료 모니터 사이의 협의에 기초할 것이며, 궁극적인 결정은 주 조사자 또는 대상체에 의해 이루어진다. 대상체가 치료 동안 중단 기준을 충족시킨다면, 조기 종료 방문이 요구될 것이다.

[0667] 대상체 철회 절차: 대상체가 연구용 제품(들)으로의 치료에서 조기 중단된다면, 조사자는 조기 종료 방문에 예정된 평가를 수행하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다(표 8). 대상체가 예정된 클리닉 방문 사이에 연구 약물을 조기에 중단한 경우, 그/그녀는 조기 종료 방문을 위해 가능한 한 빨리, 바람직하게는 연구 약물을 중단하고

7 일 이내에 클리닉에 소환되어야 하며; 마지막 연구 용량의 날짜를 기록하는 것이 중요하다.

[0668] 추적 조사의 실패: 대상체가 추적 조사에 실패하면, 연구 기관 직원은 대상체와 연락하고, 중단/철회 이유를 문의하고, 임의의 해결되지 않은 AE/심각한 유해 사례(serious adverse event; SAE)를 후속 조치하도록 모든 노력을 기울여야 한다. 인증된 편지에 의한 1 번의 연락과 함께 최소 3 번의 연락을 시도하여야 한다. 대상체와 연락하기 위해 취한 모든 조치와 이러한 시도 중에 받은 정보를 문서화해야 한다.

[0669] 연구용 제품 및 다른 연구 치료: 벨로탄세린 20 mg 정제 및 대용 위약 정제는 압축된 분말 블랜드 내에 통상적인 약학 부형제를 함유하는 속방성(immediate-release), 청색의, 장타원형 정제로 구성된다. 제안된 임상 프로그램에 사용된 부형제는 통상적으로 이용 가능하며, 일반적으로 안전한 것으로 간주되며, 적절한 공정서 허용기준(compendial acceptance criteria)에 대해 시험된다. 정제는 코스메틱 색상의 필름-코트로 코팅된다. 락토스 일수화물은 동물 공급원인 RVT-102 정제의 제조에 사용되는 유일한 부형제이다. 이 부형제의 공급업체는 락토스 일수화물의 제조에 사용된 성분이 소의 해면상뇌증(Bovine spongiform encephalopathy; BSE)/전달성 해면상뇌증(transmissible spongiform encephalopathy; TSE)을 포함하지 않음을 보증하였다.

[0670] 무작위화/치료 배정: 스크리닝 및 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안, 대상체는 이들의 아니설, 스크리닝 수 및 생년월일로 식별될 것이다. 방문 2에서 모든 스크리닝 적격 기준을 충족시킨 대상체는 단순 맹검 위약 런-인 기간 중 3 주 이하 동안 단순 맹검 위약(2 x 위약 정제)을 수용할 것이다. 정제는 저녁에, 취침 시간 대략 1 시간 전에 1 일 1 회 투여될 것이다. 대상체는 매일 대략 동일한 시간에 연구 약물을 복용할 것을 지시받을 것이다. 대상체가 모든 적격 기준을 계속해서 충족한다면, 이들은 무작위 배정되고, 무작위화 식별 번호(세 자릿수)로 지정될 것이다. 스크리닝 및 무작위화 번호 모두는 임의의 관련 연구 문서에서 대상체를 식별하기 위해 사용될 것이다. 조사자는 필요한 경우 대상체 파일의 데이터를 쉽게 확인할 수 있도록 대상체의 이름을 이들의 식별 번호와 관련시키는 기록을 보관할 것이다. 중앙 무작위화 과정(central randomization process; IVRS)이 이용될 것이다. 조사 장소에는 4 자릿수(예를 들어, 1001) 무작위화 번호(randnum) 및 3 자릿수(예를 들어, 123) 키트 ID (kitid)가 제공될 것이다. Randnum 및 kitid 둘 모두는 각각의 대상체에 대한 CRF에 입력될 것이다. 적격 대상체는 이중 맹검 기간 동안 벨로탄세린 80 mg 치료 그룹 또는 위약 그룹으로 (1:1) 무작위 배정될 것이다. 무작위화는 대상체가 연구 치료와 동시에 클로나제팜 또는 멜라토닌을 계속해서 복용할지 여부에 의해 계층화될 것이다. 시험에 사용된 연구 약물은 벨로탄세린 20 mg 및 대용 위약 정제이다. 벨로탄세린 80 mg에 무작위 배정된 대상체는 5 일 동안 두 (2) 개의 20 mg 벨로탄세린 정제(40 mg/일)를 수용한 후 용량은 남은 이중 맹검 기간 동안 네 (4) 개의 20 mg 벨로탄세린 정제(80 mg/일)로 증량될 것이다. 치료 배정을 차폐하기 위해, 위약으로 무작위 배정된 대상체는 유사하게 5 일 동안 두 (2) 개의 위약 정제를 수용한 후 남은 이중 맹검 기간 동안 네 (4) 개의 대용 위약 정제를 수용할 것이다.

[0671] 맹검: 20 mg 벨로탄세린 및 대용 위약 정제는 외관상 동일할 것이다.

[0672] 병용 약물 및 비-약물 치료:

[0673] 허용된 약물 및 비-약물 치료: 25 mg/일 미만의 쿠에티아핀은, 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 용량이 안정화되고, 대상체가 연구 내내 이 안정한 용량으로 계속할 것으로 예상된다면 허용될 것이며; 저용량 클로나제팜(1 mg/일 이하) 또는 멜라토닌은, 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 용량이 안정화되고, 대상체가 연구 내내 이 안정한 용량으로 계속할 것으로 예상된다면 허용될 것이며; 항파킨슨병 약물(예를 들어 레보도파)을 복용한 대상체는 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 투여량에 있어야 하고, 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상되어야 하고; 아세틸콜린에스테라제 억제제(AchEI) 또는 메만틴을 복용한 대상체는 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정한 투여량에 있어야 하고, 연구 내내 안정한 섭생을 계속할 것으로 예상되어야 한다.

[0674] 금지된 약물 및 비-약물 치료: 금지된 약물은 표 7에 나타난 바와 같이 단순 맹검 위약 런-인 및 치료 기간 동안 연구 평가를 방해할 수 있는 임의의 약물을 포함한다.

표 7 - 벨로탄세린에 대한 노출을 증가 또는 감소시킬 수 있는 약물

CYP 3A4 억제제	CYP 3A4 억제제
보세프레비르, 클래리스로마이신, 코니밥탄, 그레이아프프루트 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 미페프라딜, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸	아바시미브, 카르바마제핀, 페니토인, 리팜핀, 세인트 존스 워트(St. John's wort)

[0675]

[0676] 연구에서 허용된 것들 이외의 RBD 행동을 치료하는데 사용된 임의의 약물. RBD 행동을 유도할 수 있는 벤라파신 및 미르타자핀.

[0677] 식사 및 식이 제한: 연구 약물은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 대상체는 RVT102 농도를 상승시킬 잠재력 때문에 그레이아프프루트 또는 그레이아프프루트 주스의 섭취를 삼가해야 한다.

[0678]

연구 평가 및 절차:

[0679] 시간 및 사건: 시간 및 사건 일정은 각각의 연구 평가 및 절차를 발생 시간과 함께 표시한다. 모든 연구 평가는 조사자, 및/또는 이 연구에 대해 승인되고 문서로 기록된 적절한 자격이 있는 피지명자에 의해 수행되어야 한다. 모든 평가자는 이 연구에서 특정 평가 척도를 수행하기 위해 스마트폰에 의해 훈련되고 인증되거나 또는 달리 자격이 있다고 간주될 것이다. 반드시 프로토콜 일정에 따라 방문이 이루어지도록 모든 노력을 기울이는 것이 중요하다. 필요한 방문과 충돌이 있는 경우, 10 일의 윈도우(window)를 행사할 수 있다. 이것은 - 3 일 윈도우 및 + 7 일 윈도우를 포함한다. 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안, 이중 맹검 무작위화 기간에 대한 적격성을 확인하기 위해 2 주 기간 동안 중요한 데이터를 수집하도록 요구되기 때문에 -3 일 윈도우가 허용되지 않는다. 방문은 기준선 방문과 관련하여 예정되지 않아야 한다. 방문 윈도우가 사용되면, 후속적 방문 또는 연락은 이전 방문 날짜로부터 계산되어야 한다. 정보는 원본 문서 및, 적절한 경우, CRF에 기록될 것이다. 의학적 평가가 동일한 공정 시간(nominal time)에 예정되어 있다면, 인지 시험 후 평가가 이루어져야 하며, 가능할 때마다 다음 순서로 일어나야 한다: 12-lead 심전도(ECG), 활력 징후, 채혈.

[0680]

스크리닝 기간(방문 2 전 28 일까지): 방문 1에서 스크리닝 기간 동안, 대상체는 적격성에 대해 스크리닝될 것이다. ICF는, 가능하다면, 각각의 대상체에 의해 서명되거나, 대상체가 동의한 간병인에 의해 서명될 것이다. ICF는 또한 임의의 연구-특정 절차가 수행되기 전에 간병인에 의해 서명될 것이다. 대상체는 연구 포함/배제 기준에 따라 스크리닝될 것이다. 이 기간 동안 연구에 대한 자격을 얻지 못한 대상체는 스크린 실패로 간주될 것이다. 스크리닝 기간 동안 스크린 실패한 대상체는 의료 모니터와의 논의 후 재스크리닝될 수 있다. 참고: 스크린 실패한 대상체는 오직 1 번만 재스크리닝될 수 있다.

[0681]

단순 맹검 런-인 기간(기간 A)(기간 A, 21 일까지): 방문 2에서, 모든 연구 스크리닝 기준을 충족시킨 대상체는 단순 맹검 위약 런-인 기간(기간 A)에 도입될 것이다. 연구용 제품이 분배될 것이다. 대상체는 연구용 제품(2 개의 정제)을 취침 시간 대략 1 시간 전 저녁에 1 일 1 회 복용하도록 지시받을 것이다. 방문 2 평가 및 절차는 하기 표 8에 따라서 수행될 것이다. 대상체는 연구 내내 수면 중 양쪽 손목에 액티그래프 활동 모니터를 착용할 것이다.

[0682]

수면 실험실 방문(방문 3): 방문 3에서, 대상체가 2 주의 위약 런-인 치료를 완료한 후, 대상체는 지정된 수면 실험실에서 전체 밤 비디오-PSG 연구에 참여할 것이며, 그 동안 그/그녀의 RBD 행동은 위약 치료를 계속하면서 평가될 것이다. 대상체가 수면 실험실 환경에 적응할 수 있도록 대상체는 지역 수면 실험실에서 최소 2 번의 (바람직하게는 연속) 밤을 보낼 것이다. 이 연구 동안, 대상체는 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤을 가져야 한

다. 램 수면의 적격 밤은 10 분 이상 램 수면이 지속된 밤으로 정의된다. 대상체가 1 번 이상의 램 수면의 적격 밤을 달성할 수 없다면, 비디오-PSG 연구는 예정되지 않은 방문(들)으로 최대 2 박 동안 반복될 수 있다. 수면 연구 동안 새로 수면 무호흡 진단이 내려진다면, 수면 무호흡은 치료될 수 있으며, 의료 모니터의 승인 하에 최대 2 박의 추가 수면 실험이 수행될 수 있다. 이런 일이 발생하면, 무호흡 없이 수면 연구의 2 번의 적격 밤을 완료해야 하며, 중앙 검토자에게 전송해야 한다. 비디오-PSG 데이터는 대상체가 무작위화 기준을 충족시키는지 여부를 결정하기 위해 중앙 검토자에 의해 검토될 것이다. 이 시간 동안, 대상체는 다음 방문을 위해 복귀할 것을 통보받을 때까지 위약을 계속 복용할 것이다. 이 시간은 방문 4 스케줄링을 조정하기 위해 7 일 동안 연장될 수 있다. 이중 맹검 치료 기간(기간 B): 기준선/무작위화(방문 4 - 0 일): 방문 4(0 일)에서, 이중 맹검 연구용 제품을 섭취하기 전, 대상체 적격성을 결정하기 위해 기준선 평가를 수행할 것이다. 방문 4에서 무작위화를 위한 자격을 얻기 위해, 대상체는 기준선에서 RBD 행동에 대한 프로토콜-지정된 기준을 충족시키고, 미사용된 연구 약물을 반환하고, 연구 평가를 완료할 수 있다고 간주되고, 다른 모든 적격 요건을 계속 충족시켜야 한다. 적격 대상체는 넬로탄세린 80 mg 치료 그룹 또는 위약 그룹으로 1:1 무작위 배정되고, 클로나제팜/멜라토닌을 사용하여 계층화될 것이다. 4 주의 이중 맹검 치료 기간(기간 B) 동안, 연구용 제품은 방문 4(0 일)에 분배될 것이며, 최종 연구 방문인, 방문 5(28 일)에 반환될 것이다. 넬로탄세린 80 mg에 무작위 배정된 대상체는 5 일 동안 두 (2) 개의 20 mg 넬로탄세린 정제(40 mg/일)를 수용한 후 용량은 남은 이중 맹검 기간 동안 네 (4) 개의 20 mg 넬로탄세린 정제(80 mg/일)로 증량될 것이다. 치료 배정을 차폐하기 위해, 위약으로 무작위 배정된 대상체는 유사하게 5 일 동안 두 (2) 개의 위약 정제를 수용한 후 남은 이중 맹검 기간 동안 네 (4) 개의 대용 위약 정제를 수용할 것이다. 대상체는 맹검 연구용 제품을 취침 시간 대략 1 시간 전 매일 저녁에 대략 동일한 시간에 복용하도록 상기될 것이다. 이중 맹검 기간 동안, 연구 약물 용량은 안전성/내약성 이유로 조사자의 재량에 따라 1 개 이상의 정제의 감소로 오직 1 회 감소될 수 있다. 연구 약물 용량은 안전성/내약성 사건이 진정된 후 80 mg으로 복귀될 수 있다. 모든 용량 조정은 연구 클리닉에서 안전성 평가 후 일어나야 한다.

[0683] 전화 연락(14 일): 이중 맹검 기간에 대략 14 일 전화 연락이 있을 것이며, 이 기간 동안, 존재한다면, 연구 치료에 의한 안전성/내약성 문제가 다뤄질 것이며, AE가 수집될 것이다. 현장 인력은 또한 계속 수면 행동을 기록하고 가정에서 매일 밤 액티그래프 활동 모니터를 착용하는 것을 포함하여, 대상체가 연구 약물 투여 및 프로토콜 절차를 준수하는지 확인할 것이다.

[0684] 최종 연구 방문(28 일에 방문 5): 대상체는 방문 5(28 일)를 위해 클리닉에 복귀하여 최종 연구 평가를 완료할 것이다. 대상체는 이중 맹검 기간의 종료시(방문 5) 적어도 2 번의 (바람직하게는 연속) 밤 동안 지정된 수면 실험실에서 전체 밤 비디오-PSG 연구에 참여할 것이며, 그 동안 그/그녀의 RBD 행동이 평가될 것이다. 이 기간 동안, 적어도 1 번의 램 수면의 적격 밤이 요구된다. 램 수면의 적격 밤은 10 분 이상 램 수면 지속기간으로 정의된다. 대상체가 1 번 이상의 램 수면의 적격 밤을 달성할 수 없다면, 비디오-PSG 연구는 예정되지 않은 방문(들)으로 최대 2 박 동안 반복될 수 있다. 연구 약물 치료를 조기에 중단한 대상체는 가능한 한 빨리 연구 현장 인력에게 연락하여 전체 밤 비디오-PSG 연구 일정을 잡아야 한다. 연구 평가 및 절차는 하기 표 8에 따라서 수행될 것이다. 평가 순서는 일관되게 유지되어야 한다. 가능하면, ECG, 혈력 징후, 및 채혈을 포함하는 다른 평가가 인지 시험 후 수행되어야 한다. 대상체는 이중 맹검 기간 동안 수면 중 양쪽 손목에 액티그래프 활동 모니터를 계속 착용할 것이다. 일반적으로, 일정을 조정하기 위해 10 일 방문 윈도우(-3/+7 일)가 허용될 것이다. 이중 맹검 연구용 제품을 조기에 중단한 대상체를 조기 종료 방문을 위해 클리닉에 복귀하도록 촉구해야 하며, 방문 5 평가 및 절차가 완료될 것이다.

[0685] 예정되지 않은 방문: 대상체는 다음의 이유로 예정되지 않은 방문을 위해 클리닉으로 복귀하도록 요청받을 수 있다: 전체 밤 수면 연구의 반복; 내약성 또는 안전성 우려로 인한 용량의 감소(용량 감소는 1 개 이상의 정제 일 수 있으며, 용량 감소는 이중 맹검 기간 동안 오직 1 회 발생할 수 있음); 용량 감소 후 용량을 다시 80 mg 으로 증량함; 조사자가 요청한 대로 추가적인 안전성 평가를 수행함. 추적 조사 방문/전화 연락: 개방 표지 연구에 참여하지 않을 대상체의 경우, 최종 연구 방문 후 대략 14 일에 추적 조사 방문 또는 전화 연락(조사자에 의해 적절하다고 판단될 때)을 할 것이다. 이러한 방문/전화 연락 중, 조사자는 대상체의 연구 후 약물 및 AE를 검토하고 기록할 것이다. 이 방문시 조사자에 의해 필요한 것으로 여겨질 때 추가적인 안전성 평가(예를 들어 추적 조사 ECG 및 임상 실험실 평가)를 수행할 수 있다.

표 8. 시간 및 사건 일정

연구 증: (7)증상 기준	스크리닝		단순-평점 위약 원인 (7)간 A)		기준선		이중 평점-치료 (7)간 B)		조기 종료		예정되지 않은 항문		추적 조사 방문/전화 연락 V99 ¹
	V1	V2 ⁴	V3 ⁵ 수면 실험실	W(-1)	V4 ⁶ 두여 진 1:1	전화 연락 ¹	V5 ¹	W(0)	W(2)	W(4)	V6 ⁷		
연구 증: (7)증상 기준	W(6)	W(-3)	-7	0	14	28							
증상 동의	X												
포함 및 배제 기준	X												
병리 연구 응답	X												
행동 악습 검토	X	X						X	X	X	X		
현증 알코올 및 소변 악물	X ⁴												
용량 증가-격차 지시								X					
컬럼비아 자살 위험성 평가 척도(Columbia Suicide Severity Rating Scale) 의사 관리율	X ⁴							X	X	X	X		
신경학적 검사	X ⁴				X			X	X	X	X		
전체 검사	X ⁴	X			X			X	X	X	X		
12-lead ECG	X ⁴				X			X	X	X	X		
혈액 정수 ⁵	X	X			X			X	X	X	X		
유해 화제 검토	X				X			X	X	X	X		
혈장 화학 검사(Serum chemistry), 혈액학, 요검사 ⁶	X ⁴				X			X	X	X	X		
TSI 및 비타민 B12 ⁸	X ⁴												
비독 혈청학 ⁹	X ⁴												
HBsAg, C 형 간염 항체 ¹⁰	X												
MMSE	X							X	X	X	X		
MoCA	X							X	X	X	X		
비디오수면다원 검사(수면 실험실 액티고리프 활동 모니터)		X						X	X	X	X		
연구 일자 분배/수집		X						X		X	X		
연구 일기 첨부								X		X	X		
SCOPA - 수면								X		X	X		
VAS 츠드 콕트너 수면 척								X		X	X		

램 중 비디오 테이터는 연구 매뉴얼에 포함된 방법에 따라 중앙에서 검토될 것이다. 절차는 아래에 간단히 요약되어 있다. RBD에 특징적인 행동을 판단하기 위해 비디오 녹화 기록을 검토하고 분석할 것이다. 3 명 내지 4 명의 구성원의 패널이 소집될 것이며, 수면제를 전문으로 하는 면허가 있는 신경과 전문의 및 비디오 분석 전문가로 구성될 것이다. 비디오는 패널 구성원 중 한 명에 의해 패널의 감독 하에 분석될 것이다. 모든 애매모호한 사례는 패널에 의해 판정이 내려질 것이다. 유형, 진폭 및 지속기간에 상관 없이 모든 가시적 움직임을 분석할 것이다. 모든 움직임은 움직임의 유형, 국소 해부적 연루(topographical involvement)(신체 부위의 연루), 및 관련된 각성의 존재에 따라 분류될 것이다. 모든 움직임은 기본적/단순 움직임 및 복잡한/주요 움직임으로 양분될 것이다. 기본적/단순 움직임은 작은 비자발적 움직임 또는 정형화된 움직임으로 정의된다. 복잡한/주요 움직임은 행동의 복잡성을 나타내고, 동시에 더 많은 근육군을 수반하거나 폭력적인 움직임을 수반하는 움직임으로 정의된다. 발성(말하기, 울기, 웃기, 소리치기, 욕하기)도 또한 분석되며; 분명한 감정 상태(긍정적, 예를 들어, 대상체가 웃을 때; 부정적, 예를 들어, 대상체가 비명을 지르거나 울 때; 중립적)가 복잡한/주요 행동 및 발성에 대해 평가될 것이다. RBD 행동은 외견상으로 대상체의 심리 상태를 나타내는, 고의적인 요소를 갖는 대상체의 운동 행동 및/또는 발성으로 정의된다. 편안한 움직임, 목 근육간대경련, 호흡기 소음, 및 각성과 관련된 사건은 제외될 것이다. RBD 행동의 빈도는 10 분의 램 수면당 RBD 행동의 수를 계산하기 위해 시간의 합수로 스케일링될 것이다. 중증도 RBD 행동은 검토자의 평가에 기초할 것이다. 구체적으로, 각각의 행동은 3 가지 중증도 카테고리 중 하나로 별도로 평가될 것이다: 경증, 중등도 또는 중증. RBD 행동 빈도 및 중증도 모두의 복합 척도는 각각의 RBD 행동의 중증도에 의한 가중치를 토대로 유도될 것이며, 경증 RBD 행동은 1의 가중치를 받으며, 중등도 RBD 행동은 2의 가중치를 받고, 중증 RBD 행동은 3의 가중치를 받는다. 이후 복합 수치는 모든 행동에 걸친 산물의 합으로 계산되며, 10 분의 램 수면당 중증도-가중된 RBD 행동을 계산하기 위해 시간의 합수로 스케일링될 것이다. 임상의의 전반적인 인상 변화 - 램 수면 행동: 임상의의 전반적인 인상 변화 - RBD(CGIC-RBD)는 치료 시작에 의해 RBD에 의한 전체 상태의 변화를 평가하는 전반적인 평가의 서열 척도이다. 척도는 조사자가 RBD에 의한 전체 상태의 전반적인 변화(개선 또는 악화)를 1부터 7까지(여기서 1은 매우 좋음이고, 7은 매우 나쁨임)의 7 점 척도로 측정하는 오직 하나의 항목만을 갖는다. CGIC-RBD는 표 8에 기재된 시간 및 사건 일정에 따라서 평가될 것이다.

[0691] RBD-관련 손상: 대상체 또는 베드 파트너에 대한 RBD-관련 손상은 필요에 따라 대상체에 의해 제공된 정보와 함께 베드 파트너 또는 간병인에 의해 완료될 1 일 RBD 일지에서 캡쳐될 것이다. 대상체 또는 베드 파트너에 대한 손상의 수를 기록할 것이다.

[0692] 극적인 꿈: 무섭고/무섭거나, 매우 불쾌하고/하거나, 공격 또는 추적 장면 및 이들의 콘텐츠를 포함하는 극적인 꿈은 필요에 따라 대상체에 의해 제공된 정보와 함께 베드 파트너 또는 간병인에 의해 완료될 1 일 RBD 일지에서 캡쳐될 것이다. 극적인 꿈의 수를 기록할 것이다.

[0693] 파킨슨병의 결과에 대한 척도 - 파킨슨병의 결과에 대한 척도(SCOPA) - 수면에 대한 수면척도는 파킨슨병을 앓는 대상체에서 야간 수면(nighttime sleep; NS) 문제 및 주간 졸립(daytime sleepiness; DS)을 평가하는데 사용되는 인증된 짧은 설문조사이다. 이는 완료하는데 약 10 분이 소요된다. NS 하위 척도는 지난달의 NS 문제를 다루며, 4 개의 반응 옵션을 갖는 5 개의 항목을 포함한다. 이 하위척도의 최대 스코어는 15이며, 더 높은 스코어는 더 심각한 수면 문제를 반영한다. 1 개의 추가적인 질문은 7 점 척도(매우 잘 잤다부터 매우 못 잤다의 범위)로 전체 수면 질을 평가한다. 이 항목의 스코어는 NS 척도의 스코어에 포함되지 않지만, 수면 질의 전반적인 척도로서 별도로 사용된다. DS 하위 척도는 지난달의 DS를 평가하며, 4 개의 반응 옵션(0(전혀) 내지 3(종종) 범위)을 갖는 6 개의 항목을 포함한다. 최대 스코어는 18이며, 더 높은 스코어는 더 심각한 졸립을 반영한다.

[0694] 베드 파트너 수면 질에 대한 시각 아날로그 척도: 베드 파트너의 수면 질은 VAS를 사용하여 평가될 것이며, VAS의 한쪽 끝("0"으로 표시됨)은 "전혀 잠을 잘 수 없음"을 나타내고, VAS의 다른 끝("10"으로 표시됨)은 "방해받지 않은 수면"을 나타낸다. 베드 파트너는 지난 7 일에 걸쳐 얼마나 잘 잤는지를 나타내는 척도에 X를 표시할 것이다. 베드 파트너는 대상체와 동일한 침대에서 잠을 자는 사람으로 정의된다.

[0695] 환시 및 환청: 대상체 및 간병인은 함께 1 일 연구 일지를 완료할 것이며, 여기에 이들은 대상체가 경험한 환시 및 환청의 빈도 및 중증도를 기록할 것이다. 이 일지는 한정된 시간(즉 연구 중 일지가 처음 완료된 시간의 1 시간 이내)에 매일 저녁 완료될 것이다. 대상체 및 간병인은 대상체가 하루 중 임의의 환각을 경험하였는지를 기록할 것이며, 대략적인 환각의 수 및 이의 지속기간, 환각의 질, 및 환각이 대상체 및 간병인에게 방해가 되는 정도를 기재할 것이다. 이러한 1 일 연구 일지는 상기 기재된 시간 및 사건 일정에 따라 조사자에 의해 검토될 것이다.

[0696] 수면다원 검사에 의해 측정된 객관적인 수면 파라미터: 객관적인 수면 파라미터는 PSG로 측정될 것이다. 이들은 수면 개시 후 각성(wake after sleep onset; WASO), 각성(arousal; AR)의 수, 수면 효율(sleep efficiency; SE), 수면 단계의 % 및 지속기간(단계 1 비-랩[NREM] [N1], 단계 2 비-랩[N2], 단계 3 비-랩[N3], 및 랩), 단계 N1, 단계 N2, 단계 N3, 및 랩에 대한 대기 시간(latency), 수면 대기 시간, 총 수면 시간(total sleep time; TST), 랩 개시 및 종료 시간(들), 총 기록 시간- "소등"(total recording time; TRT), 단계 W(각성)의 지속기간, 수면 지수의 주기적 다리 움직임(periodic leg movements of sleep index; PLMSI), 수면 각성 지수의 주기적 다리 움직임(periodic leg movements of sleep arousal index; PLMSArI), 총 무호흡 호흡 저하 지수(apnea hypopnea index; AHI), 및 랩 AHI를 포함할 것이다.

[0697] 액티그래프로 측정된 수면 중 신체 활동: 수면 중 신체 활동을 객관적으로 측정하기 위해 액티그래프 wGT3X-BT를 사용할 것이다. 대상체는 매일 밤 양쪽 손목에 모니터를 착용하고 수면 시간을 기록하라고 지시받을 것이다. 활동 모니터에 의해 수면 시간 중 캡쳐된 "총 수"는 수면 중 신체 활동의 척도로서 사용될 것이다.

[0698] 안전성 및 스크리닝 평가:

[0699] 유해 사례: 조사자 또는 현장 스태프는 AE 또는 SAE의 정의를 충족시키는 사건을 감지하고, 기록하고, 보고하는 역할을 한다.

[0700] 유해 사례의 정의:

[0701] AE는 약물 관련 여부와 관계 없이 인간에서 약물의 사용과 관련된 임의의 불리한 의료 사건이다. 그러므로, AE는 인과관계에 대한 어떠한 판단 없이, 의약품의 사용과 일시적으로 관련된 임의의 불리하고 의도되지 않은 정후(비정상적인 실험실 소견 또는 활력 징후 측정치 포함), 증상, 또는 질환일 수 있다.

[0702] AE의 정의를 충족시키는 사건은 다음을 포함한다: 병태의 빈도 및/또는 강도의 증가를 포함하는 만성 또는 간헐적인 기존의 병태의 악화; 연구 개시 전 존재했을 수 있더라도 연구용 제품 투여 후 감지되거나 진단된 새로운 병태; 약물 상호작용이 의심되는 정후, 증상 또는 임상 후유증; 연구용 제품 또는 병용 약물의 과다 복용이 의심되는 정후, 증상 또는 임상 후유증; 임상적으로 유의미한 비정상적인 소견(실험실 시험 결과, 활력 징후, 신체 검사 소견, ECG, 방사선 검사 또는 다른 연구)이 AE로 기록되어야 한다. "임상적으로 유의미한" 소견은 추가적인 방문, 모니터링 또는 위탁(referral), 진단 시험 또는 치료의 변화, 또는 조사자에 의해 임상적으로 유의미한 것으로 여겨지는 것을 포함하여, 임상 관리에 영향을 주는 것이다. 임상적으로 유의미한 소견은 이전에는 비정상이었지만 이제는 추가적인 조치가 필요한 시험의 변화일 수 있다; 의학적 또는 수술적 처치가 수행될 때, 처치에 이르게 되는 상태는 AE로 기록되어야 한다.

[0703] AE의 정의를 충족시키지 않는 사건은 다음을 포함한다:

[0704] 대상체의 기저 병태에 대해 예상된 것보다 더 심각한 것으로 조사자에 의해 판단되지 않는 한, 연구 초기에 존재하거나 감지된 기존 질환(들) 또는 병태(들)의 예상되는 매일의 변동 또는 예상되는 진행; 임상적으로 유의미한 것으로 표지되지 않은 비정상적인 실험실, ECG, 또는 활력 징후 측정치(상기 정의 참조); 불리한 의료 사건이 일어나지 않는 상황(병원에 사회적 및/또는 편의 입원); 다른 AE의 부재 하에 과다 복용은 그 자체로 AE로 보고되지 않을 것임; 악화를 나타내는 연구 과정 중 컬럼비아 자살 위험성 평가 척도(C-SSRS)의 변화는 임상적 중요성에 대해 조사자에 의해 평가되어야 하며, 임상적으로 유의미하다면(예를 들어, 의료 또는 개입의 변경이 필요하다면), 관련된 AE를, 존재한다면, 기록해야 한다. AE는 스코어 그 자체의 변화가 아닌, 임상적으로 유의미한 것으로 평가된 주요 기저 임상적 증상이어야 하며; 유해 사례는 단순 맹검 위약 런-인 기간 동안 발생한 것들을 포함하여 사전 동의서에 서명한 시점부터 기록된다. 치료 발생 유해 사례(Treatment emergent adverse event; TEAE)는 연구용 제품의 처음 투여 날짜에 또는 이후에 발생하는 것으로 정의된다. 심각한 유해 사례의 정의:

[0705] AE는 조사자 또는 스폰서의 관점에서 다음의 결과 중 어느 것을 초래한다면 심각한 것으로 여겨진다: 죽음, 생명 위협 AE, AE는 조사자 또는 스폰서의 관점에서, 이의 발생이 환자 또는 대상체를 즉시 사망 위험에 처하게 하는 경우 "생명을 위협하는" 것으로 여겨진다. 이는 더 심각한 형태로 발생한다면, 사망을 유발할 수 있는 AE를 포함하지 않는다. AE가 생명을 위협하는지 여부의 결정은 조사자 또는 스폰서의 의견을 토대로 할 수 있다. 따라서, 어느 쪽이든 AE가 생명을 위협하는 정의에 부합한다고 믿는다면, 이는 보고 목적을 위해 생명을 위협하는 것으로 여겨져야 한다. 입원 환자 입원(inpatient hospitalization) 또는 기존 입원 기간의 연장, 정상적인 생활 기능을 수행하는 능력의 지속적인 또는 현저한 불능 상태 또는 상당한 과괴, 또는 선천성 기형/선천성 결함. 사망에 이르지 않거나, 생명을 위협하거나, 입원을 요하지 않을 수 있는 중요한 의료 사건은, 적절한 의학

적 판단에 근거하여, 이것이 환자 또는 대상체를 위태롭게 할 수 있고, 이 정의에 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 경우 심각한 것으로 여겨질 수 있다. 이러한 의료 사건의 예는 응급실 또는 집에서 집중적인 치료를 필요로 하는 알레르기성 기관지경련, 입원 환자 입원을 초래하지 않는 조혈 장애 또는 경련, 또는 약물 의존 또는 약물 남용의 발달을 포함한다. SAE에 대한 이러한 정의는 스폰서 또는 조사자가 사건이 심각한지를 결정할 수 있게 한다. SAE가 중요한 안전 문제의 확인에 매우 중요하기 때문에, 미국 식품 의약국(the United States Food and Drug Administration; FDA)은 조사자와 스폰서의 평가 모두를 고려하는 것이 중요하다고 생각한다. 예를 들어, 조사자의 시각은 실제로 사건을 관찰함으로써 알려질 수 있으며, 스폰서는 사건의 중요성에 대한 평가를 알리기 위해 약물 및 이의 효과에 대한 더 광범위한 지식을 가질 수 있다. 스폰서 또는 조사자가 사건이 심각하다고 생각하면, 사건은 심각한 것으로 여겨져야 하고, 가능한 신속한 보고를 위해 스폰서에 의해 평가되어야 한다. 유해 사례 및 심각한 유해 사례 정보 수집을 위한 기간 및 빈도: AE 및 SAE의 수집은 시간 및 사건 일정(표 8)에서 나타난 바와 같이, 대상체가 사전 동의서에 서명할 때 개시되고, 마지막 연구 방문/추적 조사 전화 연락 때까지 지속될 것이다. 마지막 연구 방문/추적 조사 전화 연락 후 및 연구용 제품의 마지막 투여 후 30 일까지 대상체 또는 대상체 대리인에 의해 자발적으로 보고되거나 조사자 또는 피지명자에 의해 발견된 SAE를 수집하고 보고해야 한다. 모든 SAE는 조사자가 SAE를 알게 된 후 24 시간 이내에 기록되고 스폰서에게 보고될 것이다. 조사자는 이전 연구 대상체에서 AE 또는 SAE를 적극적으로 찾아내야 할 의무가 없다. 그러나, 대상체가 연구를 종료한 후 언제든지 사망을 포함하여 임의의 SAE에 대해 조사자가 알게 되고, 그/그녀가 연구용 제품 또는 연구 참여와 상당히 관련된 사건으로 여긴다면, 조사자는 즉시 스폰서 또는 스폰서 대표에게 알려야 한다.

[0706] 유해 사례의 평가: 각각의 AE의 중증도는 조사자, 또는 이 연구를 위해 승인되고 기록된 피지명자에 의해 하기 정의를 토대로 경증, 중등도, 또는 중증으로 평가될 것이다: 경증: 보통 일시적이고, 최소의 치료 또는 치료적 개입만을 요구할 수 있는 사건. 사건은 일반적으로 보통의 일상 생활 활동을 방해하지 않는다. 중등도: 보통 추가적인 특정 치료적 개입으로 완화되는 사건. 사건은 보통의 일상 생활 활동을 방해하여 불편을 유발하지만, 대상체에게 상당히 또는 영구적으로 해를 끼칠 위험이 없다. 중증: 보통의 일상 생활 활동을 방해하거나 임상적 상태에 상당한 영향을 미치거나 집중적인 치료적 개입을 필요로 할 수 있는 사건. 결과는 다음의 카테고리를 사용하여 평가될 것이다: 회복됨/해결됨, 회복되지 않음/해결되지 않음, 치명적이거나 알려지지 않은 후유증과 함께 회복됨/해결됨. 또한 조사자는 연구 약물 투여와 AE/SAE의 발생 사이의 관계를 하기 정의된 바와 같은 의심스럽지 않음 또는 의심스로움으로 결정해야 한다: 의심스럽지 않음: 연구 약물 투여에 대한 AE의 인과 관계는 거의 없거나 희박하거나, 또는 다른 약물, 치료적 개입, 또는 기저 병태가 관찰된 사건에 대해 충분한 설명을 제공한다는 것을 의미함. 의심스로움: 연구 약물 투여로 AE가 유발될 타당한 가능성이 있음을 의미함. "타당한 가능성"은 연구 약물과 AE 사이에 인과 관계를 시사하는 증거가 있음을 의미한다. 인과 관계는 현재 이용 가능한 정보를 토대로 모든 AE/SAE에 대해 평가되고 제공되어야 한다. 인과 관계는 추가적인 정보가 이용 가능하게 됨에 따라 재평가되고 제공되어야 한다. 유해 사례 및 심각한 유해 사례 검출 방법: AE 및/또는 SAE를 검출할 때 바이어스(bias)가 도입되지 않도록 주의해야 한다. 개방형 및 비 유도적 구두 질문이 AE 발생을 물어보는데 적합한 방법이다. 적절한 질문은 다음을 포함한다: "몸 상태는 어때요", "마지막 방문/연락 이후 어떤(다른) 의료 문제가 있었나요?", "마지막 방문/연락 이후 본 연구에서 제공된 약물 외의 어떤 새로운 약물을 복용했나요?".

[0707] 유해 사례 및 심각한 유해 사례의 추적 조사: 초기 AE/SAE 보고 후, 조사자는 후속적 방문/연락시 각각의 대상체를 적극적으로 추적 조사하도록 요구된다. 모든 AE 및 SAE는 해결되거나, 상태가 안정되거나, 사건이 달리 설명되거나, 대상체가 추적 조사에서 제외될 때까지 추적 조사될 것이다.

[0708] 신체 검사: 신체 검사는 표 8에 나타난 바와 같이 수행될 것이다. 종합 신체 검사는 최소한 심혈관, 호흡기, 위장관, 및 신경계의 평가를 포함할 것이다. 신경계 검사는 보행, 균형, 협동(coordination), 뇌신경 및 운동계 및 감각계의 평가를 포함할 것이다. 간단한, 중상-유도된 신체 검사는 최소한 폐, 심혈관계, 및 복부(간 및 비장)의 평가를 포함할 것이다. 스크리닝 및 방문 5/조기 종료시 신체 검사는 완전 검사일 것이며; 다른 모든 연구 방문에서는, 약식 신체 검사가 필요하다. 스크리닝 방문시 임의의 임상적 유의미한 소견은 병력으로 여겨질 것이다. 조사자는 신체 및 신경 검사에서 스크리닝 방문으로부터의 임의의 변화가 AE를 반영하는지 여부를 평가할 것이다.

[0709] 혈력 징후: 혈력 징후는 대상체가 5 분 동안 앓은 자세로 있은 후 측정될 것이며, 체온, 수축기 및 이완기 혈압, 맥박수, 및 호흡수를 포함할 것이다. 체중도 매 방문 때마다 기록될 것이며, 키는 스크리닝시 기록될 것이다. 혈압도 앙와 자세 및 기립 자세에서 측정될 것이다. 앙와 자세에서의 혈압은 대상체가 최소 3 분 동안 반

듯이 누운 후 측정될 것이며; 기립 자세에서의 혈압은 대상체가 최소 3 분 동안 서있을 후 측정될 것이다. 모든 결과는 적절한 CRF 페이지에 기록될 것이다. 조사자는 자세 변화와 관련된 임의의 혈압 저하에 대한 임상적 중요성을 평가할 것이다. 스크리닝 방문시 임의의 임상적 유의미한 소견은 병력으로 여겨질 것이다. 조사자는 활력 징후에서 스크리닝 방문으로부터의 임의의 변화가 AE를 반영하는지 여부를 평가할 것이다.

[0710] 심전도: 15 분 떨어진 12-lead ECG의 2 개의 트레이싱(tracing)은 양와 자세를 취한 대상체에 대해 심박수를 자동으로 계산하고, RR, PR, QRS, QT, QTcB(바젯 방법(Bazett's method))을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT), 및 QTcF(프리데리시아 방법(Fridericia's method))을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT) 간격을 측정하는 ECG 기기를 사용하여 연구 동안 각 시점에서 얻어질 것이다(표 8). 조사자 또는 현장의 지정된 자격을 갖춘 의사는 대상체를 연구에서 제외시키거나 급성의 추가적인 평가 또는 개입이 필요한 임의의 이상에 대해 스크리닝 ECG를 평가할 것이다. 이들은 또한 임의의 새로운 이상에 대해 모든 후속적 방문에서 ECG 인쇄물을 평가해야 한다. 임의의 이상은 임상적 중요성의 결정을 포함하여야 한다. 임상적으로 유의미한 ECG 소견은 추가적인 의료 평가 또는 치료를 필요로 하는 것이다. 임상적으로 유의미한 비정상적인 ECG 소견은 스크리닝 방문시 언급된 경우 CRF 또는 병력에 AE로 기록되어야 한다.

[0711] 임상적 안전성 실험실 평가: 표 3에서 정의된 바와 같은 모든 프로토콜-요구된 실험실 평가는 연구 절차 매뉴얼 및 프로토콜 시간 및 사건 일정(표 8)에 따라서 수행되어야 한다. 이 임상 프로토콜을 위해 중앙 실험실이 이용될 것이다. 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 시험도 스크리닝 동안 언급된 경우 CRF 또는 병력에 AE로 기록되어야 한다. "임상적으로 유의미한"은 확인된 비정상적 시험 결과가 추가적인 모니터링 진단 시험, 또는 치료의 변화를 포함하여, 환자 관리에 영향을 준다는 것을 의미한다. 동일한 표준이 기관의 지역 실험실에서 수행되어 대상체 관리의 변화(즉, 모니터링, 진단 시험, 또는 임의의 치료의 변경)를 초래하는 추가적인 비-프로토콜 지정된 실험실 평가에 적용된다. 시험될 혈액학, 임상 화학 검사, 요검사, 및 기타 다른 스크리닝 실험실 파라미터는 표 9에 열거되어 있다.

표 9 - 프로토콜-요구된 스크리닝 및 안전성 실험실 평가

실험실 평가	파라미터
혈액학	<ul style="list-style-type: none"> • 혈소판수 • RBC 수 • 혜모글로빈 • 적혈구 용적율 <p><u>RBC 카운트</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MCV • MCH <p><u>WBC 카운트(WBC Count with Differential)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 호중구 • 립프구 • 단핵구 • 호산구 • 호염기구
임상 화학 검사	<ul style="list-style-type: none"> • BUN • 크레아티닌 • 글루코스 <p><u>칼륨</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 나트륨 • 칼슘 • 염화물 • 중탄산염 <p><u>AST</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT • 알칼리성 포스파타제 • 총 및 직접 빌리루빈 • 총 단백질 • 알부민 • GGT
정기적인 요검사	<ul style="list-style-type: none"> • 비증 • 딥스틱에 의한 pH, 글루코스, 단백질, 혈액, 및 케톤 • 혈액 검사 (혈액 또는 단백질이 비정상적인 경우)
스크리닝 시험 단독	<ul style="list-style-type: none"> • 소변 약물 및 혈청 알코올 스크린 • HBsAg • C 형 간염 항체 • TSH • 비타민 B₁₂ • 매독 혈청학
PK 샘플 채취	<ul style="list-style-type: none"> • 단일 정상 상태 혈액 샘플을 수집할 것이다. 프로세싱 및 수송 상세 사항은 실험실 매뉴얼에 개괄되어 있음

약어: ALT = 알라닌 아미노기전달효소; AST = 아스파르테이트 아미노기전달효소; BUN = 혈액 우레아 질소; FSH = 여포 자극 호르몬; GGT = 칼마 글루타밀전달효소; HBsAg = B 형 간염 표면 항원; HCG = 인간 용모 생식선 자극 호르몬; MCH = 평균 적혈구 혈색소량; MCV = 평균 적혈구 용적; RBC = 적혈구; TSH = 갑상선 자극 호르몬; WBC = 백혈구.

[0712]

[0713]

연구에 참여하는 동안 또는 연구용 제품의 마지막 투여 후 7 일 이내에 임상적으로 유의미하게 비정상으로 여겨

지는 값을 갖는 모든 실험실 시험은 값이 정상 또는 기준선으로 돌아올 때까지 또는 값이 안정화될 때까지 반복되어야 한다. 이러한 값은 조사자에 의해 합리적으로 판단된 기간 내에 정상으로 되돌아 오지 않으면, 원인이 확인되고 의료 모니터에 통보되어야 한다.

[0714] 자살 경향성(Suicidality) 평가: 대상체는 컬럼비아 자살 위험성 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 연구 전 및 연구 중 자살 경향성에 대해 평가될 것이다. 중대한 위험이 있다고 여겨지는 대상체는 연구에서 제외될 것이다. C-SSRS는 행동 및 사고 모두를 통합하여 자살 경향성의 중증도 및 변화를 평가하도록 설계된 간단한 척도이다. C-SSRS는 각각의 평가된 기간 동안 가장 심각한 사고의 빈도, 지속시간, 통제 가능성(controllability), 억제력(deterrent), 및 이유에 대해 구체적으로 물어 보면서 사고의 강도(잠재적으로 중요한 중증도 지표)를 평가한다. 자살성 행동은 또한 행동을 실제, 중단된 또는 중지된 시도로 분류하는 추가 질문; 뿐만 아니라 예비 및 비자살적 자해 행동을 물어봄으로써 평가된다. C-SSRS는 이 척도를 관리하기 위해 훈련되고 인증된 평가자에 의해 완료될 것이다. 자살 경향성의 존재를 나타내는 C-SSRS 스코어의 임의의 변화는 지속된 연구 적격성 및 적절한 임상적 행동(정신 건강 전문가의 진료(이에 한정되는 것은 아님)를 포함함)을 결정하기 위한 임상적 중요성에 대해 조사자에 의해 평가되어야 한다. 임상적으로 의미 있는 자살성 사고, 자살성 행동 및 실제 자살(completed suicide)은 AE로 기록되어야 한다.

[0715] 파킨슨증의 평가: 대상체는 통일된 파킨슨병 평가 척도(UPDRS, 파트 II 및 III)를 사용하여 연구 전 및 연구 중 파킨슨증의 징후에 대해 평가될 것이다(Fahn 1987). UPDRS 파트 II는 담화, 삼키기, 필기, 옷 입기, 낙상, 침흘림, 보행, 및 떨림을 포함하는, 일상 생활 활동(activities of daily life; ADL)에 대한 자기 보고 능력에 대해 13 개의 항목으로 구성된다. UPDRS 파트 III은 강직, 피겨 텁스(figure taps), 휴식시 떨림, 자세, 다리 민첩성, 운동완서를 포함한 14 개 항목의 임상의 평가된 운동 평가이다. UPDRS 파트 II는 0 이상 52 이하의 스코어 범위를 산출하며, 한편 UPDRS 파트 III는 0 이상 108 이하의 스코어 범위를 산출하며, 스코어가 높을수록 두 파트 모두에서 장애가 더 크게 나타난다.

[0716] 간이 정신 상태 검사: MMSE(Folstein 1975)는 방향, 기억(최근 및 즉각), 집중력, 언어 및 실습의 11 개의 시험으로 구성된다. 스코어는 0 내지 30의 범위이며, 스코어가 낮을수록 인지 손상이 더 크게 나타난다. 스코어는 대상체의 성과를 기초로 하며 실시하는데 대략 5 분 내지 10 분 정도 소요된다.

[0717] 몬트리올 인지 평가 척도: 몬트리올 인지 평가(MoCA) 척도(Nasreddine 2005)는 상이한 인지적 영역: 주의 및 집중력, 실행 기능, 기억, 언어, 시공간 구성 기술, 개념적 사고력, 계산, 및 방향을 평가하기 위해 설계된다. 비운도(Biundo) 등이 진행 중인 연구 등은, PD 및 DLB에서, MoCA가 가장 초기 단계를 검출하는데 더 민감하지만, MMSE는 보다 진행된 단계에 더 민감하므로, EU 합동 프로그램 - 신경퇴행성 질환 연구(Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research; JPND) 실무단에 의해 이들 환자 집단의 연구에 두 척도 모두를 포함하는 계통적 코호트 연구(Longitudinal Cohort)가 권고된다는 것을 시사한다. MoCA의 실시 시간은 대략 10 분이다. 총 가능 스코어는 30 점이며; 26 이상의 스코어는 정상으로 여겨진다.

[0718] 임신: 연구는 적어도 연속 24 개월 동안 월경이 폐지되고, 자궁의 외과적 제거 또는 양쪽 난소의 제거를 경험한 여성 대상체가 허용될 것이다.

[0719] 약동학 평가: 혈장 넬로탄세린 및 M1 대사산물 농도의 약동학 분석을 위한 2 개의 혈액 샘플을 표 8에서 지시된 시점에서 수집할 것이다. 각각의 혈액 샘플 수집의 실제 날짜 및 시간, 및 약동학 샘플링 당일 연구 치료제 투여 날짜 및 시간을 기록할 것이다. 방문 5의 약동학 샘플의 경우, 이전 연구 치료제의 투여 날짜 및 시간을 또한 기록할 것이다.

[0720] 통계적 고려 사항 및 데이터 분석:

[0721] 가설: 1 차 효능 종점 분석을 위해, 시험될 귀무 가설(null hypothesis)은, 기준선(단순 맹검 위약 런-인 기간의 마지막 날 전체 밤 수면 연구)부터 치료 종료(치료 마지막 날 전체 밤 수면 연구)까지 수면 실험실에서 수행된 비디오 평가에 기초하여, 10 분의 텨 수면당 RBD 행동(단순 및 주요 운동 및 발성)의 빈도의 변화 규모가 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 동일할 것이라는 것이다.

[0722] 2 차 효능 종점 분석을 위해, 하기 귀무 가설이 시험될 것이다: 기준선부터 치료 종료까지 수면 실험실에서 수행된 비디오 평가에 기초하여, 중증으로 평가된 RBD 행동의 비율은 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 수면 실험실에서 수행된 비디오 평가에 기초하여, RBD 행동의 중증도 및 빈도 둘 모두의 복합물에 대한 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 1 일 연구 일지로부터의 자기 보고 또는 간병인 보고에 기초하여, 주당 대상

체 또는 베드 파트너에게 손상을 주는 행동을 하는 밤의 수의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 1 일 연구 일지로부터의 자기 보고 또는 간병인 보고에 기초하여, 주당 극적인 꿈을 꾸는 밤의 수의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 SCOPA-야간 하위 척도 합계스코어에 기초하여, 야간 수면 질의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 SCOPA-주간 하위 척도 합계스코어에 기초하여, 주간 졸림의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 베드 파트너에 의해 완료된 VAS에 기초하여, 베드 파트너 수면 질의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 치료 종료시 실시된 CGIC-RBD에 기초하여, RBD 행동의 전체 변화에 대한 임상의의 판단은 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 PSG로부터의 평가에 기초하여, 객관적인 수면 파라미터(WASO; 각성의 수; 수면 효율; 총 수면 시간의 지속기간[TST]; 단계 1 비-렘[N1], 단계 2 비-렘[N2], 단계 3 비-렘[N3], 및 렘에서 수면 시간의 지속기간 및 비율; 수면 대기 시간; 단계 N1, 단계 N2, 단계 N3, 및 렘 대기 시간; 각성[단계 W]의 지속기간; 수면 지수의 주기적 다리 움직임[PLMSI]; 수면 각성 지수의 주기적 다리 움직임[PLMSArI]; 총 무호흡 호흡저하 지수[AHI]; 및 렘 AHI)의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 연구 동안 착용된 액티그래프 wGT3X-BT 활동 모니터로부터의 총 계수 평가에 기초하여, 수면 시간 동안 야간 신체 활동의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 1 일 연구 일지로부터의 자기 보고 및 간병인 보고에 기초하여, VH의 총 1 일 지속기간의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 1 일 연구 일지로부터의 자기 보고 및 간병인 보고에 기초하여, AH의 총 1 일 지속기간의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다.

[0723]

안전성 종점 분석을 위해, 하기 귀무 가설이 시험될 것이다: 기준선부터 치료 종료까지 UPDRS 파트 II에 기초하여, ADL에 관여하는 대상체 보고된 능력의 변화는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 UPDRS 파트 III에 기초하여, 임상의 보고된 주체외로 징후의 변화는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 MMSE 스코어의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다. 기준선부터 치료 종료까지 MoCA 스코어의 변화 규모는 넬로탄세린 및 위약 치료 아암에 대해 통계적으로 동일할 것이다.

[0724]

샘플 크기 고려 사항: 목적하는 주요 비교는 4 주 치료 기간 후 넬로탄세린 및 위약 아암 사이에서 LBD를 앓는 환자의 특징적인 RBD 행동의 야간 빈도 변화를 비교하는 것이다. 단일 2-수준 그룹간 고정 효과 및 2 개의 공변량을 갖는 공분산 분석(ANCOVA) 모델 및 0.05의 타입-I 오차(α)에 대한 유의 수준을 사용하여, 1 유닛의 SD로 가정하면, 52 명의 대상체(치료 아암당 26 명의 대상체)의 샘플 크기는 수면 실험실에서 수행된 비디오 평가에 의해 측정된 RBD 행동의 야간 빈도의 기준선부터 치료 종료까지의 변화에서 0.8 유닛 치료 그룹 차이를 검출하기 위해 0.80의 $(1-\beta)$ 승을 제공할 것이다.

[0725]

분석 집단: 효능 분석 집단은 적어도 1 회 용량의 연구용 제품을 복용하고 적어도 1 번의 기준선 후 효능 평가를 갖는 모든 무작위 배정된 대상체로 구성될 것이다. 이는 효능 분석을 위해 사용된 주요 집단일 것이다. 안전성 분석을 위한 주요 집단은 무작위 배정되고, 적어도 1 회 용량의 연구용 제품을 복용한 모든 대상체로 구성될 안전성 집단일 것이다.

[0726]

분석 계획의 핵심 요소: 이 연구의 주요 목적은 4 주의 치료 후 특징적인 RBD 행동의 야간 빈도를 감소시키는데 있어서 넬로탄세린의 효능 및 안전성을 평가하는 것이다. 연구 동안 모든 효능 및 안전성 척도의 기술 통계가 제공될 것이다. 연속 데이터는 평균, SD, 표준 오차(standard error; SE), 중앙값, 사분 범위(interquartile range; IQR), 최대 관측 값, 최소 관측 값, 및 대상체의 수로 요약될 것이다. 주형 데이터는 빈도수 및 비율로 요약될 것이다. 목록은 대상체, 기간 및 시간 순서로 정렬될 것이다. 요약은 치료 및 시간별로 제공될 것이다. 데이터를 분석할 뿐만 아니라 표, 도면, 및 목록을 생성하기 위해 버전 9.2 이상의 SAS 시스템을 사용할 것이다. 수행될 분석의 추가 상세한 설명은 통계 분석 계획(statistical analysis plan)에서 제공될 것이다. 분석 데이터세트는 현재의 CDISC 지침에 따라 SAS 9.2 이상의 버전을 사용하여 구축될 것이다. 결측 데이터는 이전 관찰치 적용 분석(last observation carried forward; LOCF) 방법을 사용하여 입력될 것이다. 대체(imputation) 및 필요한 임의의 변경 또는 개선에 대한 상세한 설명은 통계 분석 계획(SAP)에 기록되어 있을 것이다. 결측값의 정도에 따라, 상이한 대체 방법을 사용하여 분석 결과의 감도에 대한 추가 조사가 이루어질 수 있다.

[0727]

효능 분석: 효능 데이터는 기간별 및 전체적 치료 및 평가 시간으로 요약되고 열거될 것이다. 2 개의 시점(즉,

후 검증을 위한 p-값(multiplicity)을 위해 조정됨)은 다음의 효능 종점에 대해 이들 모델에서 추정될 것이다: 1 일 RBD 일자로부터 자기 보고 또는 간병인 보고에 기초한 주당 1 번 이상의 손상 행동을 하는 밤의 수, 1 일 RBD 일자로부터 자기 보고 또는 간병인 보고에 기초한 주당 1 번 이상의 극적인 꿈을 꾸는 밤의 수, 통제된 가정 내 환경에서 착용된 액티그래프 wGT3X-BT 활동 모니터로부터의 평가에 기초한 신체 활동의 총 수.

[0728] 안전성 분석: 안전성 분석은 안전성 집단에 기초할 것이다. 안전성은 AE, 실험실 분석물, 활력 징후, ECG 파라미터, 신체 검사 소견, 및 병용 약물을 요약하고 분석하여 평가될 것이다.

[0729] 유해 사례: AE 베바팀 텍스트(verbatim text)는 규제 활동을 위한 의료 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA)을 사용하여 신체 시스템 및 바람직한(코딩된) 항으로 코딩되고 분류될 것이다. AE는 수용된 최종 용량을 기준으로 치료에 배정될 것이다. 모든 AE가 열거될 것이다. AE, 약물 관련 AE, SAE, 연구용 제품의 중단을 초래하는 AE는 치료 그룹별로 요약될 것이다. AE는 단순 맹검 런-인 기간 및 이중 맹검 치료 기간에 대해 따로 요약될 것이다. 임상 실험실 시험: 임상 실험실 데이터의 요약은 안전성 집단의 대상체에 대해 제공될 것이다. 추리 통계는 제공되지 않을 것이다. 정량 값, 및 기준선으로부터 정량 값의 변화는 계획된 공정 시간 및 각각의 정량적 실험실 값에 대한 처리로 요약될 것이다. 모든 실험실 결과 및 기준 범위의 목록이 제공될 것이다. 동일한 시점에 다중 실험실 평가의 경우, 최악의 값이 데이터 요약에 사용될 것이다. 기준 범위에서 벗어난 실험실 값은 H=높음 또는 L=낮음으로 표시될 것이다. 실험실 시프트 테이블(lab shift table)은 최악의 사후 값에 대한 기준선을 보여주기 위해 제공될 수 있다. 실험실 이상을 충족시키지 않는 실험실 값은 시프트 테이블에서 N=정상으로 지정될 것이다.

[0730] 활력 징후, 심전도, 신체 소견, 및 기타 다른 안전성 평가: 병력, 활력 징후, 체중, 및 ECG 파라미터의 설명적 요약은 각각의 연구 방문 및 치료 그룹에 대해 별도로 제공될 것이다. 임상적으로 유의미한 비정상적인 형태학적 ECG 소견은 연구 방문별로 요약될 것이다. 비정상적인 신체 검사 소견은 각각의 치료-발생 비정상적인 신체적 발견을 경험하는 대상체의 수 및 백분율을 포함하도록 요약될 것이다. 이들 데이터는 치료 그룹별로 요약될 것이다.

[0731] 자살성 사고 및 행동(C-SSRS): C-SSRS에 대한 스코어의 설명적 요약은 각각의 연구 방문 및 치료 그룹에 대해 별도로 제공될 것이다. 스코어는 3 개의 종합 값: 자살성 사고, 자살성 행동, 및 자살성 사고 또는 행동으로 구성될 것이다. 각각의 값은 두 부분으로 이뤄질 것이다: 사고 항목(항목 1 내지 항목 5) 중 하나 이상에 대해 '예'라고 대답한 대상체는 자살성 사고를 갖는 것으로 분류될 것이며; 행동 항목(항목 6 내지 항목 10) 중 하나 이상에 대해 '예'라고 대답한 대상체는 자살성 사고를 갖는 것으로 분류될 것이며; 모든 세트의 항목(항목 1 내지 항목 10) 중 하나 이상에 대해 '예'라고 대답한 대상체는 자살성 사고 또는 행동을 갖는 것으로 분류될 것이다.

[0732] 파킨슨증(UPDRS II 및 III): UPDRS II, UPDRS III에 대한 스코어, 및 UPDRS II 및 III에 대한 종합 스코어의 설명적 요약은 각각의 연구 방문 및 치료 그룹에 대해 별도로 제공될 것이다. UPDRS II, UPDRS III, 및 UPDRS II 및 III 종합 스코어의 변화에 대한 치료 비교를 위해, 기준선부터 치료 방문 종료까지 값 변화의 치료 그룹 차이의 통계적 유의성은 고정 효과로서 치료 아암을 포함하고, 공변량으로서 UPDRS 스코어의 기준선 값 및 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료 모두를 포함하는 일변량 ANCOVA 모델을 사용하여 추정될 것이다. 최소 제곱 평균 및 기준선부터 치료 종료까지 값의 변화에 대한 표준 오차, 최소 제곱 평균 차이의 규모 및 치료 아암 사이의 평균 차이에 대한 95% CI, 및 치료의 고정 효과 시험을 위한 p-값은 각각의 이들 3 개의 척도에 대해 이들 모델에서 추정될 것이다. 각각의 치료 그룹에 대해, 기준선부터 치료 종료까지 UPDRS II 및 III 종합 스코어의 평균 변화는 5 점의 최소 임상적으로 중요한 변화를 위해 확립된 역치(threshold)와 비교될 것이다(Cummings 2014). 또한, 기준선부터 치료 종료까지 UPDRS II 및 III 종합 스코어가 적어도 5 점 증가한 각각의 치료 아암에서의 대상체의 비율이 계산되고, 페셔의 정확 검정을 사용하여 비교될 것이다.

[0733] MMSE: MMSE에 대한 스코어의 설명적 요약은 각각의 연구 방문 및 치료 그룹에 대해 별도로 제공될 것이다. MMSE 스코어 변화에 대한 치료 비교를 위해, 기준선부터 치료 방문 종료까지 값 변화의 치료 그룹 차이의 통계적 유의성은 고정 효과로서 치료 아암을 포함하고, 공변량으로서 MMSE 스코어의 기준선 값 및 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료 모두를 포함하는 일변량 ANCOVA 모델을 사용하여 추정될 것이다. 최소 제곱 평균 및 기준선부터 치료 종료까지 값의 변화에 대한 표준 오차, 최소 제곱 평균 차이의 규모 및 치료 아암 사이의 평균 차이에 대한 95% CI, 및 치료의 고정 효과 시험을 위한 p-값은 이 모델에서 추정될 것이다.

[0734] MOCA: MOCA에 대한 스코어의 설명적 요약은 각각의 연구 방문 및 치료 그룹에 대해 별도로 제공될 것이다. MOCA 스코어 변화에 대한 치료 비교를 위해, 기준선부터 치료 방문 종료까지 값 변화의 치료 그룹 차이의 통계적 유

의성은 고정 효과로서 치료 아암을 포함하고, 공변량으로서 MOCA 스코어의 기준선 값 및 멜라토닌/클로나제팜의 배경 치료 모두를 포함하는 일변량 ANCOVA 모델을 사용하여 추정될 것이다. 최소 제곱 평균 및 기준선부터 치료 종료까지 값의 변화에 대한 표준 오차, 최소 제곱 평균 차이의 규모 및 치료 아암 사이의 평균 차이에 대한 95% CI, 및 치료의 고정 효과 시험을 위한 p-값은 이 모델에서 추정될 것이다.

[0735] 약동학/약력학(PK/PD) 분석: 혈장 멜로탄세린 및 M1 대사산물 농도는 방문별로 열거되고 요약될 것이다. 탐색적 PK/PD 분석은 기준선부터 치료 종료까지(1차 효능 종점) RBD 행동의 야간 빈도 변화에 대한 방문 5(29 일)에서 수집된 혈장 멜로탄세린 및 M1 농도의 산점도를 포함할 것이다. 추가적인 분석(존재한다면)은 SAP에서 명시될 것이다.

[0736] 기타 다른 분석: 데이터의 추가적인 분석은 적절하다고 판단될 때 수행될 수 있으며, SAP에서 상세히 기재될 것이다. SAP에 명시되지 않은 데이터에 대한 추가 분석은 연구 완료 후 사후 분석(post hoc analyses)으로 착수될 수 있다. 모든 연구 평가 결과는 연구 보고서의 부록에 포함될 것이다.

[0737] 실시예 3 - 수면 실험실 및 가정 거점 수면 모니터링 연구에서의 이중 맹검 비디오-PSG

[0738] 도 2는 연구 디자인을 보여준다. 연구는 기준선(위약 런-인 기간의 종료)에서 및 이중 맹검 치료 기간의 종료시 수면 실험실에서의 비디오-PSG를 포함할 것이다. 연구 동안 매일 밤 가정 거점 수면 모니터링(오디오/비디오 기록); 전문가 패널에 의해 중앙에서 판독됨.

[0739] 종점은 다음을 포함한다: 수면 실험실에서의 비디오 녹화 기록에서 관찰된 특징적인 RBD 행동의 변화; 가정 거점 비디오 녹화 기록에서 관찰된 특징적인 RBD 행동의 변화.

[0740] 비디오 분석 방법

[0741] 1차 결과 측정: 복잡한 상황(complex scenic) 행동 및 발성의 야간 발생의 변화. 이들은 다음과 같이 정의된다:

[0742] 복잡한 상황 행동: 이러한 움직임은 통상적으로 더 오래 지속된다. 비디오를 관찰할 때, 꿈의 분명한 행동화 또는 명백히 의도적인/궁극 원인론적(finalistic) 행동이 보여질 수 있다.

[0743] 발성: 이들은 발성의 유형에 기초하여 세분될 것이다

[0744] 캡처된 기타 다른 데이터:

[0745] 근육간대경련-유사 움직임: 식별할 수 있는 명백히 의도적인/궁극 원인론적 움직임 없이 매우 짧은 저크(jerk) 같은 움직임

[0746] 기타 다른 단순 운동 사건: 절대 저크 같이 또는 경련(twitch) 같이 나타나지 않는 머리 또는 사지의 작은 운동(excursion)

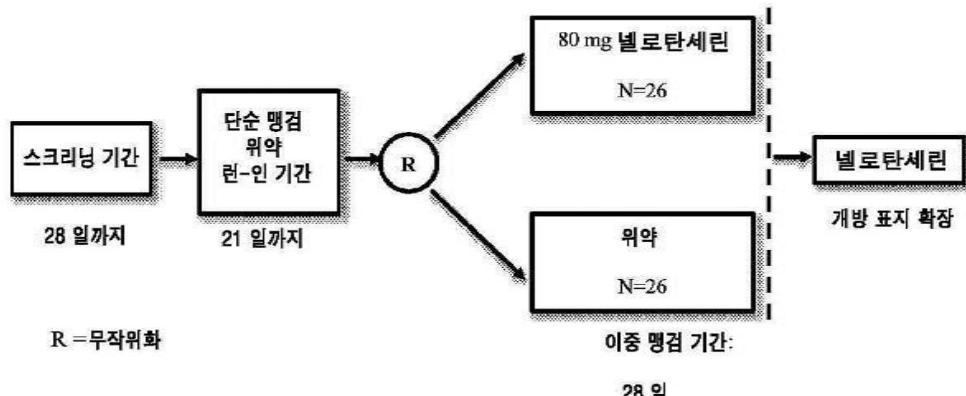
[0747] 포함 기준: DSM-5 기준에 근거한 DLB 및 RBD의 동시 진단; 대상체는 스크리닝시 및 위약 런-인 기간의 종료시 4 번의 밤/주 초파의 RBD 행동을 경험해야 하고, 대상체는 위약 런-인 기간의 종료시 이전에 기재된 방법에 의해 평가된, 수면 실험실에서의 비디오-PSG에서 적어도 6 번의 RBD 행동을 가져야 함; 18 이상의 간이 정신 상태 검사 스코어; 허용된 경증 폐쇄 수면 무호흡(OSA) 또는 최적으로 제어된 OSA를 갖는 대상체; 허용된 안정한 멜라토닌 및 저용량 클로나제팜(1 mg/일 이하); 항파킨슨병 약물, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 또는 메만틴은 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 안정해야 함.

[0748] 배제 기준: 대상체의 RBD 행동은 또 다른 의학적 상태(예를 들어, 미치료된 또는 차선으로 치료된 폐쇄 수면 무호흡[OSA]), 정신 장애(예를 들어, 다른 비-렘 사건수면, 다계통 위축증), 또는 물질 남용(예를 들어, 알코올중독)에 의해 더 잘 해명됨; 유의미한 뇌혈관 사건 이력을 갖는 대상체; 현재 진정-수면 약물(안정한 저용량 클로나제팜 및/또는 멜라토닌 제외)을 사용하는 대상체; 약물-유도된 RBD를 갖거나 RBD 행동을 유도할 수 있는 벤라파신 및/또는 아미오다론을 투여받은 대상체; 현재 항간질 약물을 사용하거나 간질 이력을 갖는 대상체.

[0749] 본 발명이 이의 바람직한 특정 구현예를 참고하여 상당히 상세하게 기재되었지만, 기타 다른 형태로 가능하다. 그러므로, 첨부된 청구 범위의 스포츠(sport) 및 범주는 본 명세서 내에 포함된 설명 및 바람직한 형태로 한정되어서는 안 된다.

도면

도면1



도면2

