



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0132476
(43) 공개일자 2024년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 207/14 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7025927
(22) 출원일자(국제) 2023년01월03일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년07월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/010050
(87) 국제공개번호 WO 2023/130117
국제공개일자 2023년07월06일

(30) 우선권주장
63/296,134 2022년01월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엔그레일 테라퓨틱스, 인크.
미국 캘리포니아 92130 샌디에이고 하이 블러프 드라이브 12750 스위트 190

(72) 발명자
바도다리아 크리스나
미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하이 블러프 드라이브 12750 스위트 190 엔그레일 테라퓨틱스 인크 내
바노버 킴벌리
미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하이 블러프 드라이브 12750 스위트 190 엔그레일 테라퓨틱스 인크 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

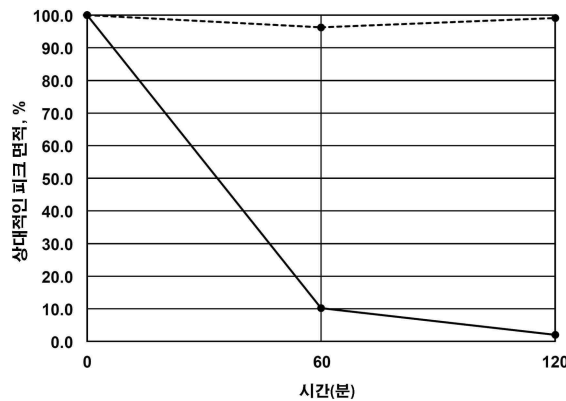
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **중수소화 유기 화합물 및 이의 용도**

(57) 요약

본원에서 설명되는 화학식 I의 화합물, 이의 제조 방법, 의약품으로서의 이의 용도, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조에 사용되는 중간체가 제공된다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 도파민 및 세로토닌 신경 전달을 조절하고 조현병 및 우울증과 같은 이로부터 이익을 얻을 수 있는 장애를 치료하는 데 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/22 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/30 (2018.01)

(72) 발명자

세라츠 조르디

미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하이 블러프 드
라이브 12750 스위트 190 엔그레일 테라퓨틱스 인
크 내

수다르산 비크람

미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하이 블러프 드
라이브 12750 스위트 190 엔그레일 테라퓨틱스 인
크 내

가비 데이비드

미국 92130 캘리포니아 샌 디에고 하이 블러프 드
라이브 12750 스위트 190 엔그레일 테라퓨틱스 인
크 내

(30) 우선권주장

63/345,007 2022년05월23일 미국(US)

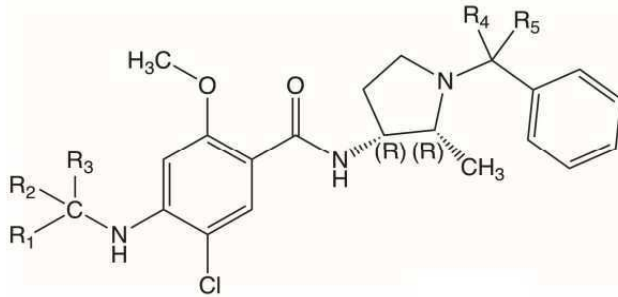
63/384,992 2022년11월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물:



화학식 I

여기서,

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 D이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 유리 형태인 화합물.

청구항 3

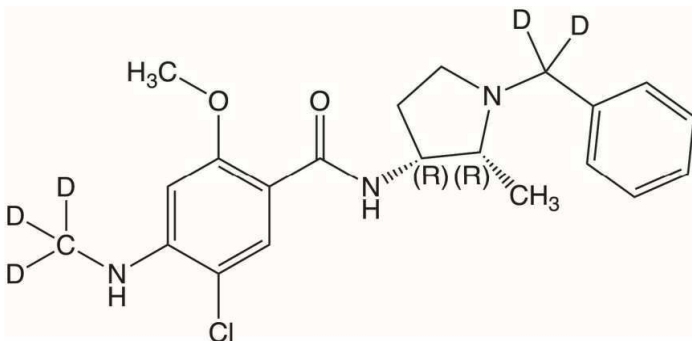
제1항 또는 제2항에 있어서, R₁, R₂ 및 R₃이 D인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅의 각각이 D인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화합물인 화합물:



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로, 중수소로 지정된 하나 이상의 위치에 90% 초과 중수소의 혼입을 갖는 것인 화합물.

청구항 7

유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

뇌 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 뇌 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제7항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 장애가 정동 장애 또는 불안 장애인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 장애가 우울증, 불안 장애, 정신병, 조현병, 조현정동 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD), 투렛 증후군, 신경성 식욕 부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 신체 변형 장애, 강박 장애, 중독, 양극성 장애, 또는 편두통인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 불안 장애가 공황 장애, 사회 불안 장애, 공포증, 또는 범불안 장애인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 장애가 무쾌감증, 무쾌감증과 관련된 우울증, 자살 생각, 불안성 우울증, 염증성 우울증, 치료 저항성 우울증, 기분부전증, 양극성 우울증, 정신병적 우울증, 또는 정신병후 우울증인 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 장애가 불안성 우울증인 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 장애가 멜랑콜리형 우울증인 방법.

청구항 15

제8항에 있어서, 장애가 주요 우울 장애인 방법.

청구항 16

제8항에 있어서, 장애가 물질 사용 장애인 방법.

청구항 17

뇌 장애의 치료에 사용하기 위한, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제7항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 18

뇌 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 뇌 장애가 제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 기재된 것인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2022년 1월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 63/296,134, 2022년 5월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 63/345,007, 및 2022년 11월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 63/384,992에 기초한 우선권을 주장하고, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본 명세서에 인용에 의해 포함된다.

[0002] **분야**

[0003] 아래에서 설명되는 화학식 I의 화합물, 이의 제조 방법, 의약품으로서의 이의 용도, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조에 사용되는 중간체가 제공된다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 도파민 및 세로토닌 신경 전달을 조절하고 조현병 및 우울증과 같은 이로부터 이익을 얻을 수 있는 장애를 치료하는 데 유용하다.

배경 기술

[0004] 도파민은 자발적인 움직임, 식사, 정서, 보상, 수면, 주의력, 작업 기억 및 학습을 포함한 다양한 중추 신경계 기능에 관여한다. 세로토닌은 또한 기분, 인지, 보상, 학습, 기억 및 다양한 생리적 과정을 포함한 다양한 중추 신경계 기능에 관여한다. 따라서, 도파민 및/또는 세로토닌 기능 장애는 조현병 및 우울증 등의 질병을 유발할 수 있다.

[0005] 시냅스전 말단(presynaptic terminal)에서 방출되면, 도파민은 G 단백질 결합 도파민 수용체 D1-D5 계열의 구성원을 활성화한다. 도파민 수용체(D1-D5)는 D1 유사 수용체(D1 및 D5) 및 D2 유사 수용체(D2, D3 및 D4)의 두 그룹으로 나뉜다. D1 유사 수용체의 활성화는 아데닐릴 사이클라제를 활성화하고, cAMP 수준을 증가시킨다. D2 유사 수용체는 억제적이다. D2 유사 수용체의 활성화는 아데닐릴 사이클라제의 활성화를 억제한다.

[0006] D1 유사 수용체는 도파민 수용 세포의 시냅스후에서(postsynaptically) 발견되는 반면, D2 유사 도파민 수용체는 도파민 표적 세포에서 시냅스후에서 발현되고 도파민성 뉴런에서 시냅스전에서(presynaptically) 발현된다.

[0007] 하위 패밀리로 그룹화된 14가지의 세로토닌 수용체 하위 유형은 세로토닌(5-HT)의 효과를 매개한다. 주요 수용체 하위 유형인 5-HT1A 수용체 하위 유형은 솔기핵(raphe nuclei)의 세로토닌 뉴런에서 시냅스전 자가수용체로 존재하고, 전두엽 피질, 해마, 중격 및 시상하부에서 시냅스후 이종 수용체로 존재한다. 솔기핵의 5-HT1A 수용체의 신호전달 메커니즘은 다른 뇌 영역의 5-HT1A 수용체와 다를 수 있다. 5-HT1A 시냅스후 수용체의 활성화는 도파민 방출을 증가시킬 수 있다. 5-HT2A 수용체 하위 유형은 피질에 풍부하고, 포스포티딜이노시톨 교체와 관련이 있으며, 도파민 방출도 조절한다. 5-HT2A 수용체 길항제는 항정신병적 특성을 가지고 있는 반면, 5-HT2A 수용체 작용제는 인지 향상 및 환각 특성과 관련이 있는 것으로 생각된다. 리세르그산 디에틸아미드(LSD) 및 실로시빈의 환각 효과는 5-HT2A 수용체 작동작용(agonism)에서 비롯되는 것으로 생각된다. 또한, 5-HT2A 작동작용은 신경 가소성을 촉진하고 우울증을 감소시키는 것으로도 보고되었다.

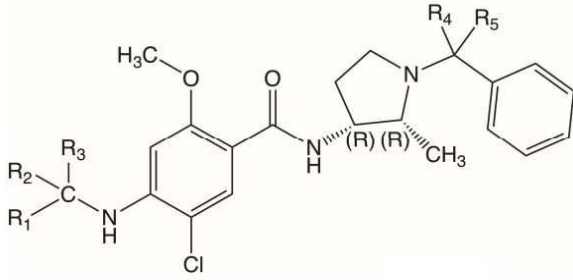
[0008] 항정신병약은 정신병, 특히 조현병을 관리하는 데 사용된다. 항정신병약의 특징은 D2 수용체 길항작용이다. D2 수용체 길항작용은 조현병의 양성 증상(예를 들어, 환각 및 망상)을 줄이는 데 효과적이지만, 종종 파킨슨증, 정좌불능증, 및 지발성 운동 이상증을 포함하는 추체외로(extrapyramidal) 부작용을 일으키고, 프로락틴을 증가시키며, 조현병의 음성 증상(예를 들어, 생활 및 활동에 대한 관심 및 동기 상실, 사회적 위축, 및 무쾌감증)을 악화시킬 수 있다. 비정형 항정신병제의 주요 특징은 5-HT2A 수용체 길항작용과 함께 D2 수용체 길항작용이고, 이것은 전형적인 항정신병제에 비해 효능이 향상되고 추체외로 운동 부작용(EPS)이 감소하는 것을 설명할 수 있다. 많은 정신병 환자들은 우울증을 앓고 있으며, 현재 약물로 치료되지 않을 수 있다. 그러나, 일부 비정형 항정신병제는 주요 우울 장애에 대한 반응을 향상시키기 위해 세로토닌성 항우울제의 보조제로 사용된다.

[0009] 도파민 및 세로토닌의 불균형은 다양한 장애를 유발할 수 있고 현재 약물은 둘 모두의 수준을 효과적으로 조절할 수 없으므로, 도파민 및 세로토닌 신경전달을 조절할 수 있는 새로운 화합물이 필요하며, 도파민 및 세로토닌의 불균형을 수반하는 질병을 치료하는 방법도 필요하다.

발명의 내용

[0010] 간단한 요약

[0011] 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물이 제공된다:



화학식 I

[0012]

여기서,

[0013]

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0014]

[0015]

R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0016]

추가로, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 및 예를 들어 항무쾌 감제(anti-anhedonic agent)로서 및 조현병 및 우울증을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 약제학적 용도가 제공된다.

[0017]

본 발명의 추가의 적용 분야는 이하에서 제공되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 상세한 설명 및 특정 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내지만 단지 예시를 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니라는 점을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0018]

도 1은 인간 간세포에서 시스 (R,R) 네모나프라이드의 소멸을 보여준다.

도 2는 인간 간세포에서 실시예 1의 화합물(A2)의 소멸을 보여준다.

도 3은 0.5 mg/kg의 단일 PO 투여 후 래트에서 시스 (R,R) 네모나프라이드 및 실시예 1의 화합물(A2)의 혈장 농도(ng/ml)를 보여준다.

도 4는 혈장 수준과 비교하여 0.5 mg/kg의 단일 PO 투여 후 래트에서 실시예 1의 화합물(A2)의 확장된 뇌 농축을 보여준다.

도 5는 혈장 수준과 비교하여 5 mg/kg의 단일 PO 투여 후 래트에서 실시예 1(A2)의 화합물의 확장된 뇌 농축을 보여준다.

도 6은 0.5 mg/kg의 단일 경구 투여로 투여했을 때 시스 (R,R) 네모나프라이드 및 실시예 1의 화합물(A2)의 래트에서의 평균 뇌 농도(ng/ml)를 보여준다.

도 7은 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여로 투여했을 때 시스 (R,R) 네모나프라이드 및 실시예 1의 화합물(A2)의 래트에서의 평균 혈장 농도(ng/ml)를 보여준다.

도 8은 혈장 수준과 비교하여 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여 후 래트에서 실시예 1의 화합물(A2)의 확장된 뇌 농축을 보여준다.

도 9는 래트에게 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여 후 시스 (R,R) 네모나프라이드 및 실시예 1의 화합물(A2)의 평균 뇌 농도(ng/ml)를 나타낸다.

도 10은 래트에게 2.5 mg/kg의 용량으로 경구 투여되었을 때 시스 (R,R) 네모나프라이드 및 실시예 1의 화합물(A2)의 D2 수용체 점유를 보여준다.

도 11은 래트에게 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여 후 시스 (R,R) 네모나프라이드의 평균 혈장 및 뇌 농도(ng/ml)를 보여준다.

도 12A는 래트에게 0.5, 1 및 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되었을 때 실시예 1(A2)의 화합물에 대한 확률적 보상

과제(probabilistic reward task)의 반응 편향(response bias)을 보여준다.

도 12B는 래트에게 0.5, 1, 및 2.5 mg/kg의 용량으로 투여되었을 때 실시예 1의 화합물(A2)에 대한 확률적 보상 과제의 식별성(discriminability)을 보여준다.

도 13은 1 mg/kg 경구 투여에 대한 실시예 1의 화합물(A2)의 약동학:약력학 모델을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

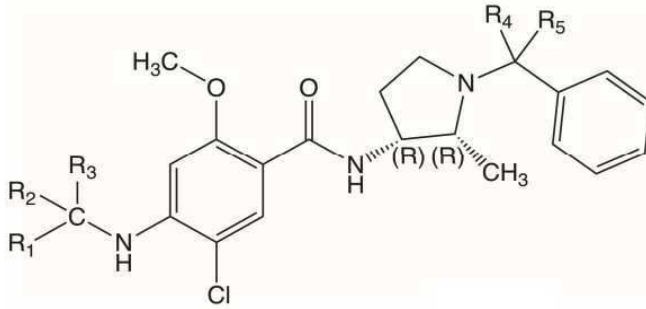
상세한 설명

- [0019] 바람직한 실시양태(들)에 대한 다음의 설명은 본질적으로 단지 예시일 뿐이며, 본 발명, 이의 적용 또는 용도를 제한하고자 의도하지 않는다.
- [0021] 본 개시내용의 정의 및 인용 참고문헌의 정의가 충돌하는 경우, 본 개시내용이 우선한다.
- [0022] D2-수용체 및 D3-수용체는 도파민 표적 세포에서 시냅스후에서 발현되고 도파민 뉴런에서는 시냅스전에서 발현된다. 도파민 수용체는 주로 비도파민 뉴런에 위치한다. 도파민 뉴런에 있는 도파민 수용체를 자가수용체라고 한다. 자가수용체는 도파민 뉴런 활성을 조절하고, 도파민의 합성, 방출 및 흡수를 조절하는 데 기여한다.
- [0023] 시냅스전 D2-유사 도파민 자가수용체는 도파민 방출을 조절한다. 저용량의 D2 유사 수용체 길항제는 우선적으로 시냅스전 자가수용체를 차단하고 도파민 방출을 증가시킬 수 있는 반면, 고용량의 D2 유사 수용체 길항제는 시냅스후 수용체를 차단하고 도파민 신경전달을 감소시킬 수 있다. D2 유사 수용체의 상대적으로 높은 점유율은 항정신병 효과와 관련이 있는 반면, 낮은 점유율은 항우울 효과와 관련이 있다.
- [0024] 무쾌감증은 주요 우울 장애(MDD)의 핵심 증상이며, 승인된 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 및 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 및 정신 요법(예를 들어, 인지 행동 요법(CBT)) 및 신경자극(예를 들어, 경두개 자기 자극(TMS))에 대한 부적절한 반응과 연관되어 있다. 무쾌감증을 특징으로 하는 MDD의 효과적인 치료에 대한 필요성이 여전히 남아 있다. 다양한 이용 가능한 요법에도 불구하고, MDD를 앓고 있는 사람의 최대 50%는 치료에 반응하지 않으며, 현재 이용 가능한 항우울제를 투여한 후 완전히 회복되는 환자는 약 30%에 불과하며, 무쾌감증이 있는 MDD 개인의 경우 치료 결과가 더욱 좋지 않다.
- [0025] 도파민/카테콜아민의 고갈은 우울증 및 무쾌감증의 증상을 유발한다. 도파민 신경전달의 증가는 우울증 및 무쾌감증의 증상을 완화할 수 있다. 그러나, 고용량의 도파민 D2/D3 작용제(agonist)는 도파민 시냅스후 수용체를 활성화할 수 있지만, 내약성이 좋지 않을 수도 있다(예를 들어, 메스꺼움/구토). 저용량의 도파민 D2/D3 수용체 길항제는 우선적으로 시냅스전 도파민 자가수용체를 차단하고, 내약성이 떨어지지 않으면서 도파민 방출을 증가시킬 수 있다.
- [0026] MDD 외에도, 무쾌감증은 양극성 장애, 조현병, 외상후 스트레스 장애 및 약물 사용 장애에서도 역할을 한다. 많은 장애에서의 역할에도 불구하고, 무쾌감증을 치료하기 위해 승인된 약물은 없다.
- [0027] 세로토닌 활성 감소는 불안 및 우울증에 연관되어 있다. 세로토닌 신경전달의 증가는 불안 및 우울증의 증상을 완화하고, 불안성 우울증에 도움이 될 수 있다.
- [0028] 네모나프라이드의 IUPAC 명칭은 (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드이다. 네모나프라이드는 미국 특허 번호 4,210,660에 강력한 중추신경계 억제제, 특히 강력한 항정신병제인 것으로 설명되어 있다.
- [0029] 네모나프라이드는 도파민 D2/D3/D4 수용체 길항제이다. 네모나프라이드는 한국 및 일본에서 조현병 치료용으로 승인되었다. 네모나프라이드는 3 mg 및 10 mg 정제로 제공된다. 조현병에 대해 승인된 네모나프라이드의 일일 용량은 9 내지 36 mg을 식사 후에 분할 용량으로 경구 투여하는 것이다. 용량은 매일 최대 60 mg까지 늘릴 수 있다.
- [0030] 네모나프라이드 처방 정보에 따르면, 건강한 성인에게 네모나프라이드 3 mg 및 6 mg을 경구투여하였을 때 소실 반감기는 2.3 내지 4.5시간인 것으로 나타났다. 네모나프라이드의 소변 대사산물은 탈벤질화 및 N-탈메틸화로 인해 발생한다. 에밀레이스(Emilace) 패키지 삽입물을 참조한다.
- [0031] 네모나프라이드는 도파민 D2/D3/D4 수용체 길항제일 뿐만 아니라 또한 5-HT1A 작용제이다. 또한, 네모나프라이드는 5-HT2A 수용체에 결합하는 것으로 보고되었지만, 본 발명자들은 그 수용체에서 기능적 효과를 보고하는 어떠한 간행물도 알지 못한다. 그러나, 비정형 항정신병제의 주요 특징은 5-HT2A 수용체 길항제 또는 역작용작용

과 함께 D2 수용체 길항작용이기 때문에, 항정신병제로서 네모나프라이드는 5-HT2A 수용체 길항제일 것으로 예상할 수 있다.

- [0032] 약물이 입체이성질체의 혼합물로 사용되는 경우, 각각의 입체이성질체가 갖는 특성(예를 들어, 생물학적 표적, 약동학), 특히 다중 생물학적 표적을 갖는 약물을 예측하는 것은 불가능하다.
- [0033] 본원에서 개시되는 화학식 I의 화합물은 D2/D3/D4 수용체 길항제, 5-HT1A 작용제 및 5-HT2A 부분 작용제이다. 실시예 1의 중수소화 화합물은 이의 비중수소화 유사체보다 더 높은 5-HT2A 작동작용을 나타낸다(실시예 3 참조). 5-HT1A 및 5-HT2A 작동작용과 조합된 D2/D3/D4 수용체 길항작용은 고유한 활성 프로파일이고, 이것은 다른 D2/D3/D4 수용체 길항제와 비교하여 도파민 및 세로토닌 신경전달의 다른 조절을 허용할 수 있다. 시험된 다른 치환된 벤즈아미드인 R-레복시프라이드, S-레복시프라이드, R-설피라이드, R-설포프라이드 및 S-수플로프라이드는 시험관 내에서 5-HT2A 수용체에 결합하지도 않는다(표지된 케탄스린 경쟁 검정).
- [0034] 상기 언급된 바와 같이, 5-HT1A 및 5-HT2A 작동작용과 조합된 D2/D3/D4 수용체 길항작용은 고유한 활성 프로파일이고, 이것은 다른 D2/D3/D4 수용체 길항제와 비교하여 도파민 및 세로토닌 신경전달의 다른 조절을 허용할 수 있다. 예를 들어, D2/D3/D4 시냅스후 수용체 길항작용은 도파민 신경전달을 감소시켜 정신병, 특히 조현병을 감소시킨다. 60% 이상의 수용체 점유율을 표적으로 하는 고용량은 D2 길항제 매개 부작용, 예를 들어 추체의외로 운동 부작용(EPS) 및 프로락틴 증가와 관련이 있을 수 있다. 그러나, 5-HT1A 작동작용은 이러한 고용량 D2 길항제 관련 부작용을 제한할 수 있으므로, 항정신병제로서 고용량으로 사용할 때 화합물에 대해 고유한 안전성 특징을 제공할 수 있다. 부분적 5-HT1A 작동작용은 또한 항불안 효과를 제공한다. 또한, 부분적 5-HT2A 작용제로서 본원에서 개시되는 중수소화 화합물은 환각성 항우울제에서 볼 수 있는 것과 같이 향상된 항우울 효과, 예를 들어 빠르고 오래 지속되며 항불안 효과를 보일 수 있지만, 이와 동시에 환각 및 공포/불안 효과는 완전한 5-HT2A 작용제에서만 두드러지지 않을 수 있다. 또한, D2 길항 작용은 5-HT2A 환각 효과를 차단할 수도 있다.
- [0035] 따라서, D2/D3 길항제 및 5-HT2A 부분 작용제로서 화학식 I의 화합물은 저용량(예를 들어, 조현병 치료에 사용되는 네모나프라이드보다 낮은 용량)에서 환각제와 같은 항우울제 효능을 제공할 수 있지만, 공포/불안이 없이 5-HT2A 매개 환각에 대한 고유한 보호 특성을 제시할 수 있다. 또한, D2/D3 길항제 및 5-HT1A 작용제로서 화학식 I의 화합물은 고용량에서 항정신병제로 작용할 수 있지만, 고용량 D2 길항제 관련 부작용에 대한 고유된 보호 특성을 갖는다.
- [0036] 본원에서 개시되는 중수소화 화합물의 약동학은 유의하다. N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드) 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 혈장 약동학은 유사하다(실시예 5 참조). 그러나, 유사한 혈장 약동학에도 불구하고, 실시예 5 및 6은 화학식 I의 화합물(실시예 1의 중수소화 화합물)이 이의 비중수소화 유사체와 비교하여 뇌 수준을 풍부하게 유지하고, 1, 2, 8 및 24시간에 더 높은 수용체 점유 수준을 나타냄을 보여준다. 예를 들어, 도 6 및 9는 8시간에 실시예 1의 화합물(A2)의 뇌 수준이, 더 짧은 시간에 발생하는 측정된 시스 (R,R) 네모나프라이드의 최고 수준과 유사하다는 것을 보여준다. 또한, 실시예 1의 중수소화 화합물은 화합물의 혈장 수준과 비교하여 확장된 뇌 농축을 보여준다. 뇌:혈장 노출은 1일 1회 투여를 지지한다. 혈장 수준에 비해 농축된 뇌 수준, 더 높은 수용체 점유 수준 및 확장된 뇌 농축은 더 적은 빈도의 투여로 더 높고 더 지속적인 수용체 점유를 허용하고 더 적은 말초 부작용과 관련될 수 있는 유의한 특징이다. 또한, 실시예 1의 중수소화 화합물의 수용체 점유율 곡선(도 10 참조)은 이의 비중수소화 유사체와 비교하여 피크와 골 사이에 보다 완만한 변화(더 평평한 곡선)를 보이는데, 이는 더 일관되고 안정적인 도파민 및 세로토닌 신경전달 수준을 제공하여야 한다. 수용체 점유 수준은 편리한 투여 방식을 통해 원하는 범위로 유지될 수 있다. 이와 대조적으로, 네모나프라이드는 하루에 여러 번 복용한다.
- [0037] D2/D3/D4 수용체 길항제, 5-HT1A 수용체 작용제 및 5-HT2A 수용체 부분 작용제인 화합물은 도파민 및 세로토닌 신경전달을 조절하고, 따라서 도파민 및 세로토닌 신호전달 경로와 관련된 장애, 예를 들어 D2, D3, D4, 5-HT1A 및/또는 5-HT2A 수용체와 관련된 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0038] 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물이 제공된다:



화학식 I

[0039]

[0040]

여기서,

[0041]

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0042]

R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0043]

다음과 같은 화학식 I의 화합물이 추가로 제공된다:

[0044]

1.1 화합물이 약제학적으로 허용되는 염 형태인 화학식 I의 화합물.

[0045]

1.2 화합물이 유리 형태인 화학식 I의 화합물.

[0046]

1.3 R₁, R₂ 및 R₃이 D인 화학식 I, 1.1 또는 1.2 중 어느 하나의 화합물.

[0047]

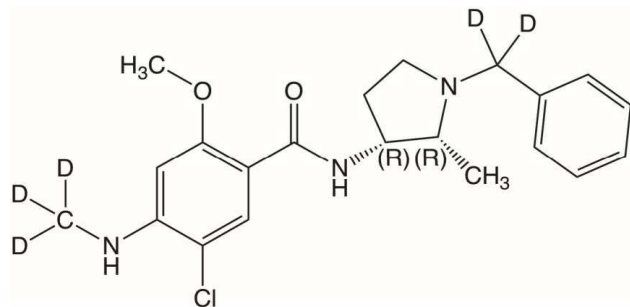
1.4 R₄ 및 R₅가 D인 화학식 I 또는 1.1-1.3 중 어느 하나의 화합물.

[0048]

1.5 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅가 각각 D인 화학식 I 또는 1.1-1.4 중 어느 하나의 화합물.

[0049]

1.6 화합물이 유리 또는 염 형태, 예를 들어 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태, 예를 들어 유리 형태의 하기 화합물인 화학식 I 또는 1.1-1.5 중 어느 하나의 화합물:



[0050]

[0051]

1.7 하나의 위치에 중수소(즉, D)를 지정하는 것은 중수소가 그 위치에 중수소의 천연 존재비보다 유의하게 더 큰(예를 들어, 0.1% 초과, 또는 0.5% 초과, 또는 1% 초과 또는 5% 초과) 존재비로 존재한다는 것을 의미하는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.6 중 어느 하나의 화합물. 특정 동위원소로 지정되지 않은 임의의 원자는 천연 동위원소 존재비로 존재한다.

[0052]

1.8 유리 형태 또는 염 형태(예를 들어 약제학적으로 허용되는 염 형태)의 화합물이 중수소(즉, D)로 지정된 하나 이상의 위치에(예를 들어, 모든 위치에) 50% 초과, 예를 들어 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 중수소(즉, D) 혼입을 갖는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.7 중 어느 하나의 화합물. 예를 들어, 유리 형태 또는 염 형태(예를 들어 약제학적으로 허용되는 염 형태)의 화합물이 중수소(즉, D)로 지정된 각각의 위치에 50% 초과, 예를 들어 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 중수소(즉, D) 혼입을 갖는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.7 중 어느 하나의 화합물.

[0053]

1.9 화합물이 실질적으로 입체 이성질체상 순수한 것인 화학식 I 또는 1.1-1.8 중 어느 하나의 화합물. 예를 들

어, 화합물은 90% 초과인 입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 95% 이상의 입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 96% 이상의 입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 97% 이상의 입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 98% 이상의 입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 99% 이상의 입체 이성질체 과잉물을 갖는다. 예를 들어, 화합물은 실질적으로 부분입체 이성질체상 및/또는 거울상 이성질체상 순수하고, 예를 들어 화합물은 실질적으로 부분입체 이성질체상 및 거울상 이성질체상 순수하다.

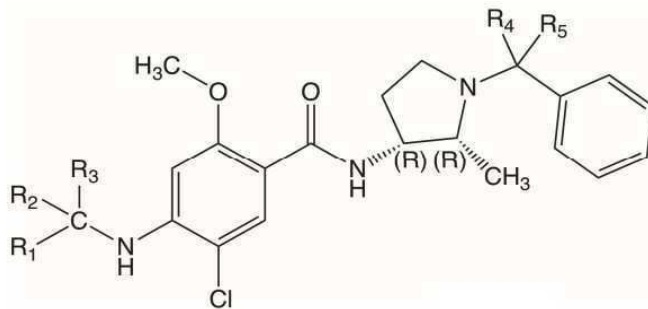
[0054] 1.10 화합물이 실질적으로 부분입체 이성질체상 순수한 것인 화학식 I 또는 1.1-1.9 중 어느 하나의 화합물. 예를 들어, 화합물은 90% 초과인 부분입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 과잉물, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 과잉물을 갖는다.

[0055] 1.11 화합물이 실질적으로 거울상 이성질체상 순수한 것인 화학식 I 또는 1.1-1.9 중 어느 하나의 화합물. 예를 들어, 화합물은 90% 초과인 거울상 이성질체 과잉물, 예를 들어 95% 이상의 거울상 이성질체 과잉물, 예를 들어 96% 이상의 거울상 이성질체 과잉물, 예를 들어 97% 이상의 거울상 이성질체 과잉물, 예를 들어 98% 이상의 거울상 이성질체 과잉물, 예를 들어 99% 이상의 거울상 이성질체 과잉물을 갖는다.

[0056] 1.12 화합물이 화학식 I에 나타난 입체화학적 배치를 갖는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.11 중 어느 하나의 화합물.

[0057] 1.13 화합물이 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물 내에 존재하는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.12 중 어느 하나의 화합물. 예를 들어, 유효량의 화합물이 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물 내에 존재하는 것인 화학식 I 또는 1.1-1.12 중 어느 하나의 화합물.

[0058] 추가로, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물)을 포함하는 약제학적 조성물(조성물 1)이 제공된다:



화학식 I

[0059]

여기서,

[0060]

R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0061]

R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0062]

다음과 같은 조성물 1이 추가로 제공된다:

[0063]

1.1 조성물이 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것인 조성물 1.

[0064]

1.2 조성물이 상기 화학식 I 또는 1.1-1.13 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1.

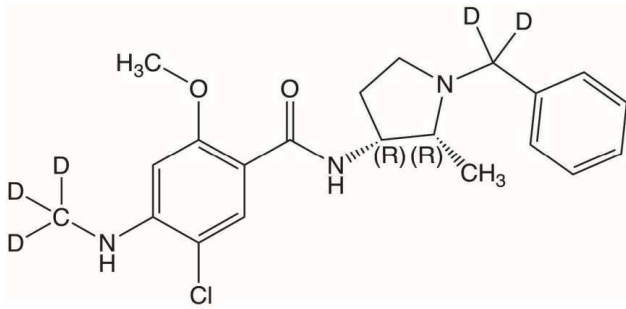
[0065]

1.3 화합물이 유리 형태인 조성물 1, 1.1 또는 1.2 중 어느 하나의 조성물.

[0066]

1.4 화학식 I의 화합물이 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태, 예를 들어 유리 형태의 하기 화합물인 조성물 1 또는 1.1-1.3 중 어느 하나의 조성물:

[0067]



[0068]

[0069]

1.5 하나의 위치에 중수소(즉, D)를 지정하는 것은 중수소가 그 위치에 중수소의 천연 존재비보다 유의하게 더 큰(예를 들어, 0.1% 초과, 또는 0.5% 초과, 또는 1% 초과 또는 5% 초과) 존재비로 존재한다는 것을 의미하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.4 중 어느 하나의 조성물. 특정 동위원소로 지정되지 않은 임의의 원자는 천연 동위원소 존재비로 존재한다.

[0070]

1.6 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물이 중수소(즉, D)로 지정된 하나 이상의 위치에(예를 들어, 모든 위치에) 50% 초과, 예를 들어 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 중수소(즉, D) 혼입을 갖는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.5 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물이 중수소(즉, D)로 지정된 각각의 위치에 50% 초과, 예를 들어 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 중수소(즉, D) 혼입을 갖는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.5 중 어느 하나의 조성물.

[0071]

1.7 조성물이 경구 또는 비경구 투여 형태, 예를 들어 경구 투여 형태, 예를 들어 정제, 캡슐, 용액 또는 현탁액, 예를 들어 캡슐 또는 정제로 존재하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.6 중 어느 하나의 조성물.

[0072]

1.8 조성물이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 예를 들어 본원에서 개시되는 장애의 예방 또는 치료를 위한 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 예를 들어 본원에서 개시되는 임의의 방법에 사용하기 위한 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.7 중 어느 하나의 조성물.

[0073]

1.9 조성물에 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태가 실질적으로 존재하지 않는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.8 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 조성물에 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 형태가 실질적으로 존재하지 않고, 예를 들어 조성물에 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 형태가 실질적으로 존재하지 않는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.8 중 어느 하나의 조성물.

[0074]

1.10 조성물이 10% w/w(중량/중량) 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태, 예를 들어 5% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태, 예를 들어 4% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태, 예를 들어 3% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태, 예를 들어 2% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태, 예를 들어 1% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 입체이성질체 형태를 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.9 중 어느 하나의 조성물.

[0075]

1.11 조성물이 10% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태, 예를 들어 5% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태, 예를 들어 4% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태, 예를 들어 3% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태, 예를 들어 2% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태, 예를 들어 1% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 부분입체 이성질체 형태 형태를 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.10 중 어느 하나의 조성물.

[0076]

1.12 조성물이 10% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태, 예를 들어 5% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태, 예를 들어 4% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태, 예를 들어 3% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태, 예를 들어 2% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태, 예를 들어 1% w/w 미만의 화학식 I의 임의의 다른 거울상 이성질체 형태 형태를 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.11 중 어느 하나의 조성물.

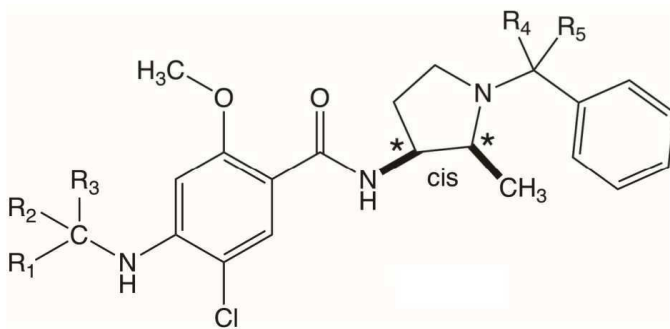
[0077] 1.13 화합물이 화학식 I에 나타난 입체화학적 배치를 갖는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.12 중 어느 하나의 조성물.

[0078] 1.14 조성물이 1-60 mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 조성물이 1-10 mg, 예를 들어 1-9 mg(예를 들어, 1-8 mg)의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 조성물이 3 mg 또는 10 mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 조성물이 1 mg 내지 3 mg 미만(예를 들어, 2 mg)의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것인 조성물 1 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 조성물.

[0079] 1.15 조성물이 1일 1회, 2회 또는 3회 투여를 위한 것인 조성물 1 또는 1.1-1.14 중 어느 하나의 조성물. 예를 들어, 조성물이 1일 1회 투여를 위한 것인 조성물 1 또는 1.1-1.14 중 어느 하나의 조성물.

[0080] 필요한 환자에서 중추신경계 장애(예를 들어 뇌 장애), 예를 들어 도파민 및/또는 세로토닌 전달의 조절로부터 이익을 얻는 중추신경계 장애(예를 들어 뇌 장애)의 예방 또는 치료 방법이 추가로 제공되고, 상기 방법은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 상기 화학식 I 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물), 또는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 상기 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나의 조성물), 또는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물 또는 화합물 A(하기 참조), 또는 약제학적 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물 또는 화합물 A(하기 참조)를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 필요한 환자에서 D2 수용체 길항작용, D3 수용체 길항작용, D4 수용체 길항작용, 5-HT1A 수용체 작동작용(예를 들어 5-HT1A 수용체 부분 작동작용) 및/또는 5-HT2A 수용체 작동작용(예를 들어 5-HT2A 수용체 부분 작동작용)로부터 이익을 얻는 중추신경계 장애(예를 들어, 뇌 장애)의 예방 또는 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 상기 화학식 I 또는 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물), 또는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 상기 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나의 조성물), 또는 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물 또는 화합물 A(하기 참조), 또는 약제학적 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물 또는 화합물 A(하기 참조)를 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 아래에서 설명되는 방법이 제공된다.

[0081] 필요한 환자에게 장애(예를 들어, 뇌 장애)를 치료 또는 예방하기 위한 방법(방법 1)이 제공되며, 상기 방법은 환자에게 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 하기 화학식 Ia의 화합물을 투여하는 것을 포함한다:



화학식 Ia

[0082]

[0083] 여기서,

[0084] 화학식 Ia의 화합물은 화학식에서 별표로 표시된 2개의 입체중심에서 시스 입체화학을 갖고,

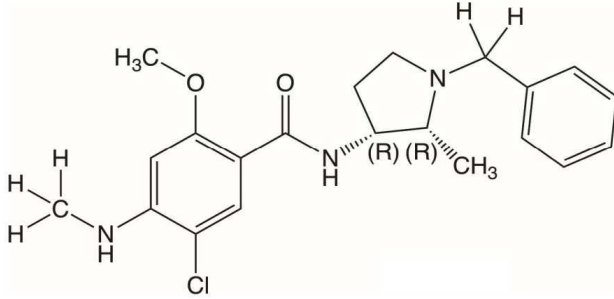
[0085] R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택된다.

[0086] 다음과 같은 방법 1이 추가로 제공된다:

[0087] 1.1 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드(즉, 네모나프라이드)를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드는 클로로포름에서 광학 회전을 나타내지 않

는 것인 방법 1. 예를 들어, 방법은 유리 형태의 (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드(즉, 네모나프라이드)를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드는 클로로포름에서 광학 회전을 나타내지 않는다.

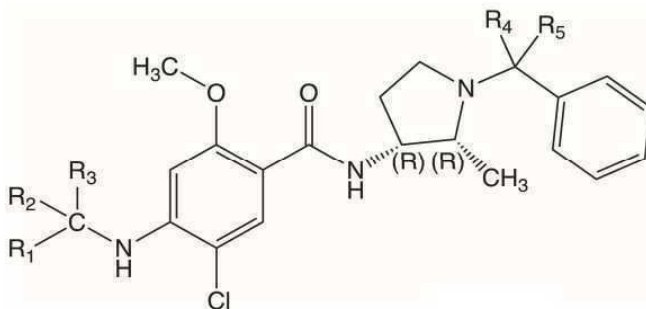
[0088] 1.2 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 하기 화합물 A를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1:



화합물 A

[0089] 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 A는 90% 초과와 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 입체 이성질체 과잉률을 갖는다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 A는 실질적으로 부분입체 이성질체상 및/또는 거울상 이성질체상 순수하고, 예를 들어 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 A는 실질적으로 부분입체 이성질체상 및 거울상 이성질체상 순수하다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 A는 90% 초과와 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 A는 90% 초과와 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다.

[0091] 1.3 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1:



화학식 I

[0092] 여기서,
 [0093] R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;
 [0094] R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0096]

1.4 R₁, R₂, R₃, R₄, 및 R₅가 D인 방법 1.3.

[0097]

1.5 방법이 상기 화학식 I 또는 1.1-1.13 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1.3 또는 1.4. 예를 들어, 방법이 상기 조성물 I 또는 1.1-1.15 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1.3 또는 1.4.

[0098]

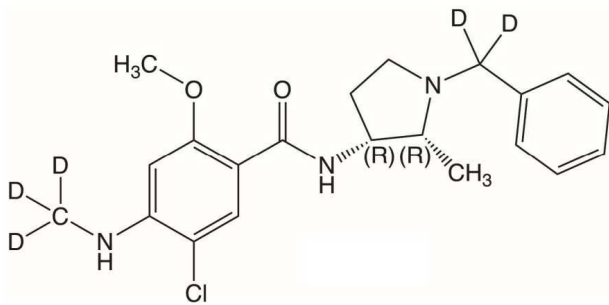
1.6 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화학식 I의 화합물이 90% 초과 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 입체 이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법 1.3-1.5 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화학식 I의 화합물은 실질적으로 부분입체 이성질체상 및/또는 거울상 이성질체상 순수하고, 예를 들어 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화학식 I의 화합물은 실질적으로 부분입체 이성질체상 및 거울상 이성질체상 순수하다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화학식 I의 화합물은 90% 초과 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화학식 I의 화합물은 90% 초과 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다.

[0099]

1.7 화합물이 유리 형태인 방법 1 또는 1.1-1.6 중 어느 하나의 방법.

[0100]

1.8 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태, 예를 들어 유리 형태의 유효량의 하기 화합물 B를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1.3:



화합물 B

[0101]

[0102]

1.9 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 B가 90% 초과 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 입체 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 입체 이성질체 과잉률을 갖는 것인 방법 1.8. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 B는 실질적으로 부분입체 이성질체상 및/또는 거울상 이성질체상 순수하고, 예를 들어 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 B는 실질적으로 부분입체 이성질체상 및 거울상 이성질체상 순수하다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 B는 90% 초과 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 95% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 96% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 97% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 98% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률, 예를 들어 99% 이상의 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체 과잉률을 갖는다. 예를 들어, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 유효량의 화합물 B는 90% 초과 부분입체 이성질체 및

는, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 양을 투여하는 것을 포함한다.

- [0115] 1.22 장애가 정신병(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 치매(치매 관련 정신병)과 같은 신경변성 질환의 정신병), 조현병, 조현동등 장애, 또는 양극성 장애(예를 들어, 양극성 조증)인 방법 1.20 또는 1.21.
- [0116] 1.23 방법이 조현병의 음성 증상의 예방 또는 치료인 방법 1.20 또는 1.21. 또는, 방법이 조현병의 인지를 개선하는 것인 방법 1.20 또는 1.21.
- [0117] 1.24 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 1일당 1-9 mg(예를 들어 1.8 mg, 예를 들어 1.5-6 mg)(즉, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 1일 총 용량 1-9 mg, 예를 들어 1일 총 용량 1.8 mg, 예를 들어 1일 총 용량 1.5-6 mg)을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.19 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 1일당 1-8 mg(즉, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 1일 총 용량 1-8 mg)을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.19 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 1일당 1-3 mg(즉, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 1일 총 용량 1-3 mg)을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.19 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 1일당 1 mg 내지 3 mg 미만(예를 들어, 2 mg)(즉, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 1일 총 용량 1 mg 내지 3 mg 미만)을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.19 중 어느 하나의 방법.
- [0118] 1.25 방법이 예를 들어 양전자 방출 단층촬영에 의해 측정될 때 10%-60%(예를 들어, 40%-60% 또는 예를 들어 10%-55%, 예를 들어 10%-50%, 예를 들어 30%-50%, 또는 예를 들어 15%-50%, 예를 들어 15%-45%, 예를 들어 20%-40%, 예를 들어 10%-30%) D2/D3 수용체 점유를 제공하는, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 양을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.19 및 1.24 중 어느 하나의 방법. 또는, 예를 들어, 방법이 양전자 방출 단층촬영에 의해 측정될 때 $\leq 40\%$ (예를 들어, 약 40%), 예를 들어 $< 40\%$ 의 D2/D3 수용체 점유를 제공하는, 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물의 양을 투여하는 것을 포함한다.
- [0119] 1.26 장애가 우울증(예를 들어, 무쾌감증과 관련된 우울증), 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주의력 결핍/과잉 행동 장애(ADHD), 투렛 증후군, 신경성 식욕 부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 신체 변형 장애, 강박 장애, 중독, 양극성 장애, 혼합형 양극성 장애, 또는 편두통인 방법 1.24 또는 1.25. 예를 들어, 불안 장애가 공황 장애, 사회 불안 장애, 공포증, 또는 범불안 장애인 방법 1.24 또는 1.25.
- [0120] 1.27 장애가 무쾌감증 또는 무쾌감증과 관련된 우울증, 자살 생각, 불안성 우울증, 염증성 우울증, 치료 저항성 우울증, 기분부전증, 양극성 우울증, 정신병적 우울증, 또는 정신병후 우울증인 방법 1.24-1.26 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 장애가 불안성 우울증인 방법.
- [0121] 1.28 장애가 주요 우울 장애인 방법 1.24-1.27 중 어느 하나의 방법.
- [0122] 1.29 장애가 물질 사용 장애인 방법 1.24 또는 1.25.
- [0123] 1.30 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법 1 또는 1.1-1.29 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 상기 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.29 중 어느 하나의 방법.
- [0124] 1.31 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.30 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.30 중 어느 하나의 방법.
- [0125] 1.32 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.31 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.31 중 어느 하나의 방법.
- [0126] 1.33 방법이 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물 B를 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.32 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 유리 형태

또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 화합물 B를 포함하는 약제학적 조성물을 1일 1회, 2회 또는 3회, 예를 들어 1일 1회 투여하는 것을 포함하는 것인 방법 1 또는 1.1-1.32 중 어느 하나의 방법.

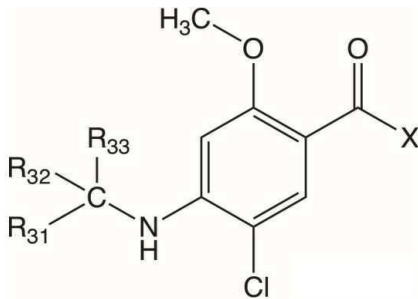
[0127] 상기 방법 1 또는 1.1-1.33 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한, 본원에서 개시되는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물) 또는 약제학적 조성물(예를 들어, 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나의 조성물)이 추가로 제공된다.

[0128] 상기 방법 1 또는 1.1-1.33 중 어느 하나의 방법에서의 본원에서 개시되는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물) 또는 약제학적 조성물(예를 들어, 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나의 조성물)의 용도가 추가로 제공된다.

[0129] 상기 방법 1 또는 1.1-1.33 중 어느 하나의 방법에 사용하기 위한 의약(예를 들어, 화학식 1.13 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15 중 어느 하나의 조성물)의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물)의 용도가 추가로 제공된다.

[0130] 각각 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 화학식 II 및 화학식 III의 중간체 화합물이 추가로 제공된다.

[0131] 예를 들어, 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 하기 화학식 II의 화합물이 추가로 제공된다:



화학식 II

[0132] 여기서, R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃은 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0134] X는 OH 또는 이탈기이고;

[0135] R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0136] 다음과 같은 화학식 II의 화합물이 추가로 제공된다:

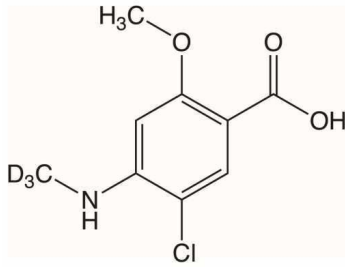
[0137] 2.1 화합물이 약제학적으로 허용되는 염 형태인 화학식 II.

[0138] 2.2 R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃이 D인 화학식 II 또는 2.1.

[0139] 2.3 X가 OH인 화학식 II, 2.1 또는 2.2 중 어느 하나의 화합물.

[0140] 2.4 X가 이탈기(예를 들어, 활성화된 에스테르, 예를 들어 0-아실이소우레아 또는 할라이드)인 화학식 II, 2.1 또는 2.2 중 어느 하나의 화합물. 예를 들어, 화학식 II의 화합물이 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드와 반응하는 것인 화학식 II, 2.1 또는 2.2 중 어느 하나의 화합물.

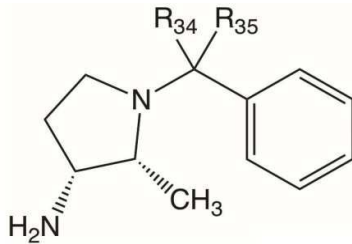
[0141] 2.5 화합물이 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태, 예를 들어 유리 형태의 하기 구조를 갖는 것인 화학식 II 또는 2.1-2.3 중 어느 하나의 화합물:



[0142]

[0143]

또한, 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 하기 화학식 III의 화합물이 추가로 제공된다:



화학식 III

[0144]

[0145]

여기서,

[0146]

R_{34} 및 R_{35} 는 D이다.

[0147]

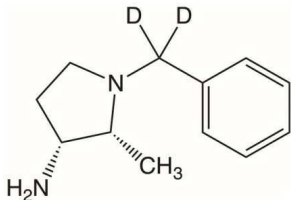
다음과 같은 화학식 III의 화합물이 추가로 제공된다:

[0148]

3.1 화합물이 약제학적으로 허용되는 염 형태인 화학식 III.

[0149]

3.2 화합물이 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태, 예를 들어 유리 형태의 하기 구조를 갖는 것인 화학식 III 또는 3.1의 화합물:



[0150]

[0151]

유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물)을 합성하는 방법(방법 1)이 추가로 제공된다.

[0152]

다음과 같은 방법 1이 추가로 제공된다:

[0153]

1.1 방법이 화학식 II의 화합물(예를 들어, 화학식 2.1-2.5 중 어느 하나의 화합물)을 화학식 III의 화합물(예를 들어, 화학식 3.1-3.2 중 어느 하나의 화합물)과 반응시키는 것을 포함하는 것인 방법 1.

[0154]

1.2 방법이 아민(예를 들어, 트리에틸아민, 예를 들어, 트리에틸아민 및 디메틸포름아미드)의 존재 하에서 수행되는 것인 방법 1 또는 1.1.

[0155]

1.3 방법이 유기 용매(예를 들어, 디메틸포름아미드)에서 수행되는 것인 방법 1, 1.1 또는 1.2.

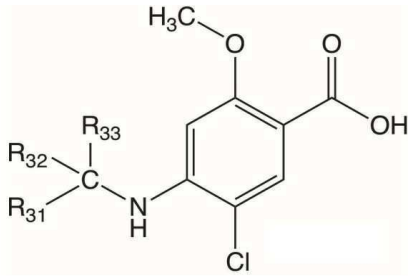
[0156]

1.4 방법이 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 및 하이드록시벤조트리아졸을 사용하여 수행되는 것인 방법 1 또는 1.1-1.3 중 어느 하나의 방법. 예를 들어, 방법이 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드, 하이드록시벤조트리아졸, 트리에틸아민 및 디메틸포름아미드를 사용하여 수행되는 것인 어느 하나의 방법.

[0157]

1.5 방법이 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 하기 화학식 IIa의 화합물을 활성 화제(예를 들어, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드)와 반응시키는 것을 포함하는 것인 방법 1 또

는 1.1-1.4 중 어느 하나의 방법:



화학식 IIa

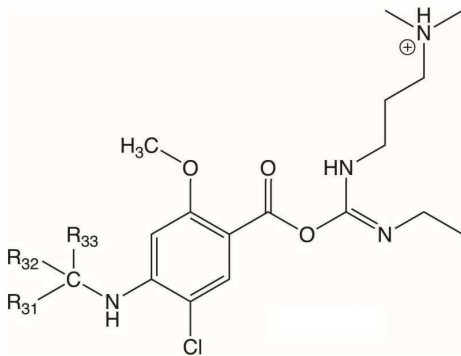
[0158]

[0159]

여기서, R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃은 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고, R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0160]

1.6 방법이 유리 형태 또는 염(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염) 형태의 하기 화학식 IIb의 화합물을 형성하는 것인 방법 1.5:



화학식 IIb

[0161]

[0162]

여기서, R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃은 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고, R₃₁, R₃₂, 및 R₃₃ 중 적어도 하나는 D이다.

[0163]

1.7 화학식 IIb의 화합물이 인시츄로 형성되는 것인 방법 1.6.

[0164]

본원에서 개시되는 화합물의 경우, 구조의 수소 원자 위치는 해당 위치의 중수소의 존재비가 높을 때 중수소로 치환된 것으로 간주된다. 중수소의 천연 존재비는 약 0.02%이므로, 특정 위치에 중수소가 혼입되는 빈도가 0.02%를 초과하면 해당 위치에 중수소가 "농축된"된 화합물이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 중수소화 화합물의 경우, 중수소(즉, D)로 지정된 임의의 위치는 0.1% 초과, 0.5% 초과, 1% 초과 또는 5% 초과, 예를 들어, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 수준으로 중수소로 농축될 수 있다. 본원에서 개시되는 화합물의 경우, 특정 동위원소로 지정되지 않은 임의의 원자는 천연 동위원소 존재비로 존재한다.

[0165]

본 명세서에 개시된 화합물, 예를 들어 화학식 I의 임의의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13의 임의의 화합물), 화학식 Ia의 임의의 화합물, 화학식 II의 임의의 화합물(예를 들어, 화학식 2.1-2.5의 임의의 화합물), 화학식 III의 임의의 화합물(예를 들어, 화학식 3.1-3.2의 임의의 화합물), 화학식 IIa, 화학식 IIb, 화합물 A 및 화합물 B는 유리 형태 또는 염 형태, 예를 들어 산 부가염으로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, "화학식의 화합물"과 같은 용어는 임의의 형태, 예를 들어 유리 형태 또는 산 부가 염 형태, 또는 화합물이 산성 치환체를 함유하는 경우 염기 부가 염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물), 화학식 Ia의 화합물, 화합물 A 및 화합물 B는 약제로서 사용하기 위한 것이므로, 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 예를 들어 화학식 I 또는 화학식 Ia의 유리 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 단리 또는 정제에 유용할 수 있으므로, 약제학적 용도에 부적합한 염도 또한 포함된다.

[0166]

본원에서 개시되는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13 중 어느 하나의 화합물), 화학식 Ia의 화합물, 화학식 II의 화합물(예를 들어, 화학식 2.1-2.5 중 어느 하나의 화합물), 화학식 III의 화합물(예를 들어, 3.1-3.2 중 어느 하나의 화합물), 화학식 IIa의 화합물, 화학식 IIb의 화합물, 화합물 A 및 화합물 B의 입체이성질체의 임의의 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로의 단리 또는 정제는 관련 기

술 분야에 공지된 통상적인 방법, 예를 들어, 컬럼 정제, 분취용 박층 크로마토그래피, 분취용 HPLC, 연마 (trituration), 모의 이동층(simulated moving bed) 등에 의해 달성될 수 있다.

- [0167] 본원에서 개시되는 화합물 및 중간체의 순수한 입체이성질체 형태는 상기 화합물 또는 중간체의 동일한 기본 분자 구조의 다른 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 형태가 실질적으로 없는 이성질체이다. "실질적으로 입체이성질체상 순수한"에는 입체이성질체 과잉물이 90%를 초과하는(즉, 하나의 이성질체가 90% 초과이고 다른 가능한 입체의 이성질체가 10% 미만인) 화합물 또는 중간체가 포함된다. "실질적으로 부분입체 이성질체상 순수한" 및 "실질적으로 거울상 이성질체상 순수한"이라는 용어는 유사한 방식으로 이해되어야 하지만, 관심 물질의 부분입체 이성질체 과잉 및 거울상 이성질체 과잉을 각각 고려하는 것이다.
- [0168] 본 명세서에서 개시되는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13의 입체의 화합물), 화학식 Ia의 입체의 화합물, 화학식 II의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 2.1-2.5의 입체의 화합물), 화학식 III(예를 들어, 3.1-3.2의 입체의 화합물), 화학식 IIa의 입체의 화합물, 화학식 IIb의 입체의 화합물, 화합물 A 및 화합물 B는 입체의 유리 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 본원에서 설명되고 예시된 방법에 의해, 및 이와 유사한 방법에 의해 및 화학 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법에는 아래에서 설명되는 방법이 포함되지만, 이에 국한되지는 않는다. 상업적으로 이용 가능하지 않은 경우, 이들 방법의 출발 물질은 공지된 화합물의 합성과 유사하거나 비슷한 기술을 사용하여 화학 분야에서 선택된 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0169] 화학식 I의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13의 입체의 화합물), 화학식 Ia의 입체의 화합물, 화학식 II의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 2.1-2.5의 입체의 화합물), 화학식 III(예를 들어, 3.1-3.2의 입체의 화합물), 화학식 IIa의 입체의 화합물, 화학식 IIb의 입체의 화합물, 화합물 A 및 화합물 B의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 염기 형태를 적절한 용매 내에서 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0170] 치료 방법에 있어서, "유효량"이라는 단어는 특정 질병 또는 장애를 치료하기 위한 치료상 효과적인 양을 포괄하도록 의도된다.
- [0171] 본 발명을 실시하는데 사용되는 투여량은 물론, 예를 들어 치료할 특정 질병 또는 병태, 사용되는 특정 화합물, 투여 방식 및 원하는 치료법에 따라 달라질 것이다.
- [0172] 입체의 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 본원에서 개시되는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13의 입체의 화합물), 화학식 Ia의 입체의 화합물, 화합물 A 또는 화합물 B는 경구, 비경구 또는 경피 투여를 포함하는 입체의 적합한 경로로 투여될 수 있지만, 경구로 투여하는 것이 바람직하다.
- [0173] 입체의 유리 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태의 본원에서 개시되는 화합물, 예를 들어 화학식 I의 입체의 화합물(예를 들어, 화학식 1.1-1.13의 입체의 화합물 또는 조성물 1 또는 1.1-1.15의 입체의 조성물), 화학식 Ia의 입체의 화합물, 화합물 A 또는 화합물 B를 포함하는 약제학적 조성물은 생약 분야에 공지된 통상적인 희석제 또는 부형제 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 투여 형태에는 정제, 캡슐, 용액, 현탁액 등이 포함될 수 있다.
- [0174] **실시예**
- [0175] **약어**
- [0176] AcOH = 아세트산
- [0177] Boc = tert-부틸옥시카르보닐
- [0178] DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트
- [0179] DCM = 디클로로메탄
- [0180] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘
- [0181] DMF = 디메틸포름아미드
- [0182] EDCI = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0183] EtOAc 또는 EA = 에틸 아세테이트

[0184] h = 시간

[0185] HOBt = 하이드록시벤조트리아졸

[0186] MeOH = 메탄올

[0187] MsCl = 메탄설포닐 클로라이드

[0188] rt(또는 RT) = 실온

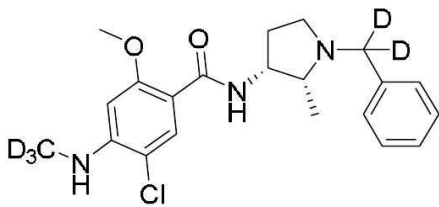
[0189] TEA = 트리에틸아민

[0190] TFA = 트리플루오로아세트산

[0191] THF = 테트라하이드로푸란

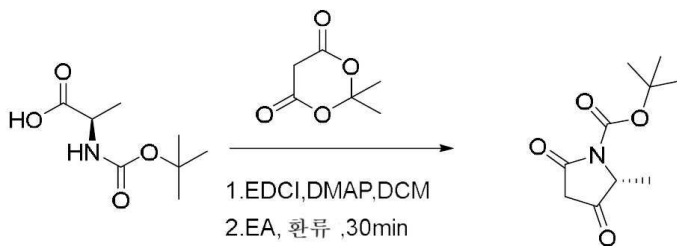
[0192] 실시예 1

[0193] A2: 5-클로로-N-((2R,3R)-1-(디듀테로(페닐)메틸)-2-메틸피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(트리듀테로메틸아미노)벤즈아미드의 합성



[0194]

[0195] 화합물 15: tert-부틸 (R)-2-메틸-3,5-디옥소피롤리딘-1-카르복실레이트

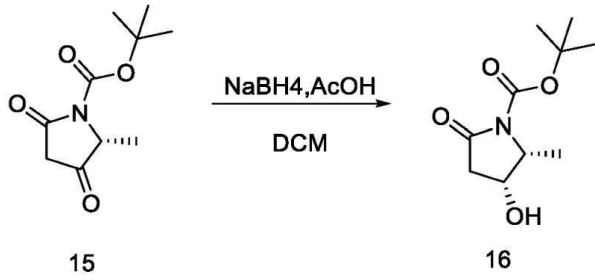


15

[0196]

[0197] CH₂Cl₂(250 mL) 중의 Boc-L-알라닌(500 g, 2.64 mmol), 메드럼산(Meldrum's acid)(400 g, 2.78 mmol) 및 DMAP(388 g, 3.18 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 질소 하에 EDCI(608 g, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 실온(rt)으로 가온하고, 16시간에 걸쳐서 교반하였다. 이를 물(1.5 L)로 켄칭하고, 유기상을 5% KHSO₄(3 L x 3), 물(3 L x 1) 및 염수로 이루어진 차가운 용액으로 세척한 다음, 무수 MgSO₄로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻었다. EtOAc(4 L)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 농축하고, 잔류물을 EtOAc(1 L) 중에서 -10℃에서 2시간 동안 교반한 후, 여과하고, 필터 케이크를 수집하여 표제 화합물을 담황색 고체(150 g, 27% 수율)로 얻었다. 모액을 2시간 동안 추가로 환류한 다음, EA에서 -10℃에서 교반하고 여과하여 표제 화합물(40 g)을 흰색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.4145 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 158 [M+H-56]⁺.

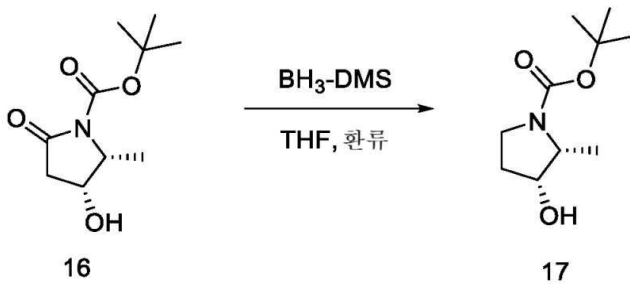
[0198] **화합물 16:** tert-부틸 (2R,3R)-3-하이드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트



[0199]

[0200] DCM(400 ml)에 용해된 화합물 **15**(40 g, 187.6 mmol)의 교반 용액에 AcOH(200 mL)를 0°C에서 첨가한 후, NaBH₄(21.3 g, 562.8 mmol)를 3부분으로 나누어 첨가하였다. 이어서, 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 16시간에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5% NaHCO₃로 킨칭하였다. 그런 다음, DCM(200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 유기상을 무수 MgSO₄로 건조하고, 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 이소프로필 에테르에서 교반하고 여과하여 표제 화합물 **16**(24 g, 59.4% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.53-4.47 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.31(d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 160 [M+H-56]⁺.

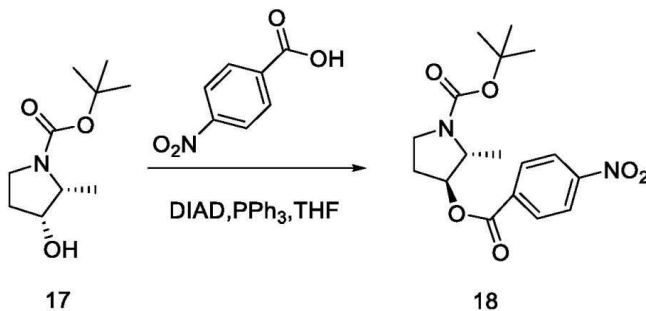
[0201] **화합물 17:** tert-부틸 (2R,3R)-3-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트



[0202]

[0203] 건조 THF(1 L) 중의 화합물 **16**(87 g, 405 mmol)의 용액에 BH₃-SMe₂(600 ml, 1200 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하고, 30분간 0°C에서 교반하였다. 그 다음에, 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 생성된 혼합물을 냉각하고, 0°C에서 포화 NH₄Cl로 킨칭하였다. 그런 다음, EtOAc(1 l x 3)로 추출하였다. 유기상을 무수 MgSO₄로 건조하고 농축하여 화합물 **17**(70 g, 86% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃DMSO-d₆) δ 4.34-4.29 (m, 1.11(s, 1H), 3.90-3.834.19-4.10 (m, 1H), 3.4683-3.3363 (m, 1H), 3.22-2.89 (m, 2H), 2.09-1.8087-1.54 (m, 2H), 1.4638 (s, 9H), 1.180.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 146 [M+H-56]⁺.

[0204] **화합물 18:**

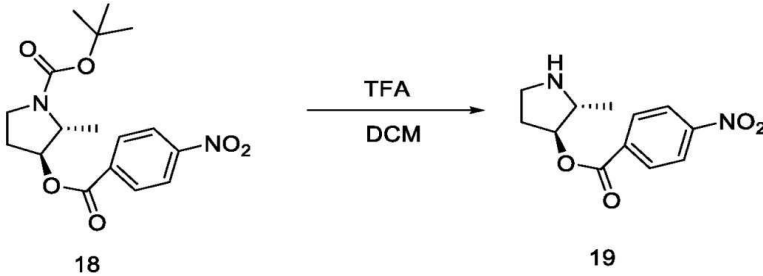


[0205]

[0206] 건조 THF(250 ml) 중의 화합물 **17**(15.74 g, 78.2 mmol), 4-니트로벤조산(13.72 g, 82.1 mmol) 및 PPh₃(16.42 g, 62.6 mmol)의 차가운 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD)(16.6 g, 82.1 mmol)를 0°C에서 30분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온으로 가온하였다. 생성된 혼합물을 냉각하고, 물로 킨칭하였

다. 혼합물을 EtOAc(200 ml x 3)로 추출하고, 무수 MgSO₄로 건조한 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 **18**(24.7 g, 90.1% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.17 (m, 4H), 5.20 (d, *J* = 4 Hz 1H), 4.17-3.86 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* (ESI): 295 [M+H-56]⁺.

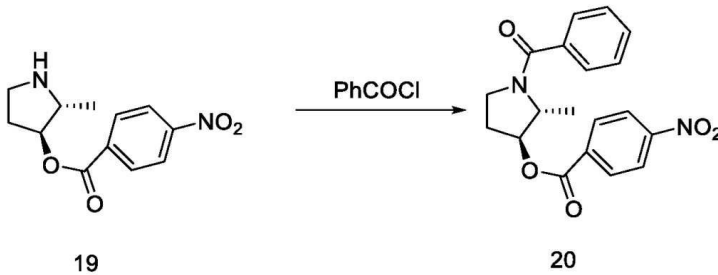
[0207] **화합물 19: (2R,3S)-2-메틸피롤리딘-3-일 4-니트로벤조에이트**



[0208]

[0209] DCM(240 mL) 중의 화합물 **18**(23.4 g, 66.8 mmol) 및 TFA(120 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축하여 화합물 **19**(16.7 g, 100% 수율)를 얻었다. LCMS: M+1=251.

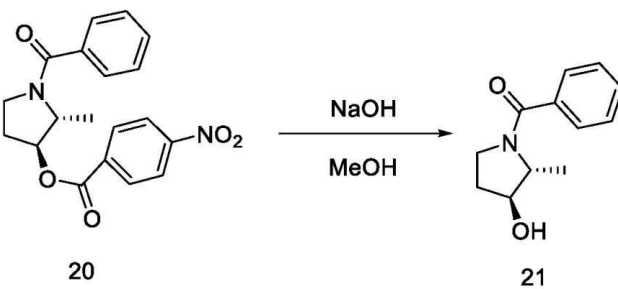
[0210] **화합물 20: (2R,3S)-1-벤조일-2-메틸피롤리딘-3-일 4-니트로벤조에이트**



[0211]

[0212] 톨루엔(200 ml) 중의 화합물 **19**(16.7 g, 66.8 mmol)의 용액에 2N NaOH(520 ml, 104 mmol)를 첨가한 다음, 톨루엔(200 ml) 중의 벤조일 클로라이드(9.6 g, 66.8 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 분리하고, 수성상을 DCM(250 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO₄로 건조하고 농축하여 화합물 **20**(21.3 g, 90% 수율)을 얻었다. LCMS: M+1=355.

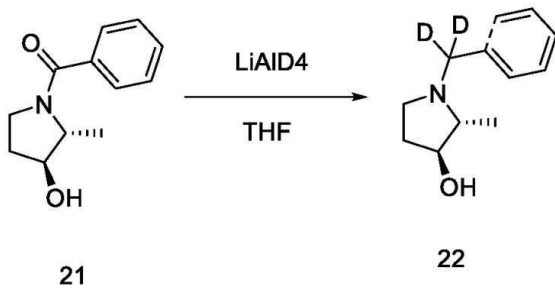
[0213] **화합물 21: ((2R,3S)-3-하이드록시-2-메틸피롤리딘-1-일)(페닐)메탄논**



[0214]

[0215] MeOH(400 mL) 중의 화합물 **20**(21.3 g, 60.1 mmol)의 교반 용액에 6N NaOH(11 mL, 66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 교반하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(200 ml) 및 물(100 ml)로 희석하였다. 수성상을 DCM(250 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 석유 에테르(PE)(10 ml) 및 EtOAc(2 ml)로 처리하여 표제 화합물 **21**(9.85 g, 79.8% 수율)을 얻었다. LCMS: M+1=206.

[0216] 화합물 22: (2R,3S)-2-메틸-1-(페닐메틸-d2)피롤리딘-3-올



[0217]

[0218] 건조 THF(50 mL) 중의 화합물 21(3 g, 14.6 mmol)의 교반된 용액에 중수소화알루미늄리튬(614 mg, 14.6 mmol)을 조금씩 나누어 -15°C에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 가운하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 20% 수성 KOH(5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 침전물을 디에틸 에테르로 세척하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 22(2.68 g, 95% 수율)을 얻었다. LCMS: M+1=194,

[0219] 화합물 23: (2R,3R)-3-아지도-2-메틸-1-(페닐메틸-d2)피롤리딘

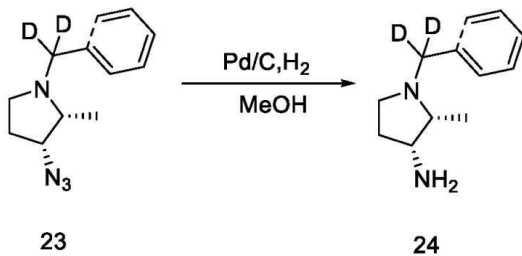


[0220]

[0221] 0°C에서 건조 CH₂Cl₂ 내의 화합물 22(1.5 g, 7.8 mmol), DMAP(2.36 g, 0.78 mmol) 및 Et₃N(95 mg, 23.4 mmol)의 교반 용액에 MsCl(1.8 g, 15.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃로 켄칭하고, 수성 층을 CHCl₃(30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 유기상을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 DMF(40 ml)로 희석하고, NaN₃(1.65 g, 23.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물로 켄칭하고, EtOAc(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 MgSO₄로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 23(1.7 g, 99% 수율)를 얻었다. LCMS: M+1=219.

[0222]

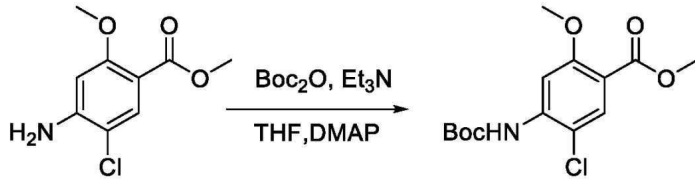
화합물 24:



[0223]

[0224] MeOH(50 mL) 중의 화합물 23(1.36 g, 6.2 mmol)와 10% Pd/C(151 mg)의 혼합물을 H₂ 하에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 화합물 24(1.12 g, 93% 수율)을 얻었다. LCMS: M+1=193.

[0225] **화합물 11: 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트**

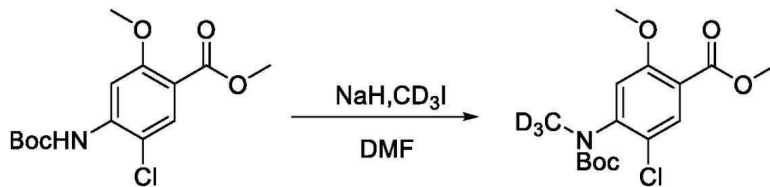


11

[0226]

[0227] THF(175 mL) 중의 메틸 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조에이트(5 g, 23.2 mmol), DMAP(1.4 g, 11.7mmol) 및 트리에틸아민(13.2 mL)의 혼합물에 Boc₂O(5.6 g, 25.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 38°C에서 6시간 동안 교반하였다. 이를 농축하여 잔류물을 얻고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **11**(4.4 g, 60% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 9H). MS m/z (ESI): 316 [M+H-56]⁺.

[0228] **화합물 12: 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐(트리듀테로메틸)아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트**



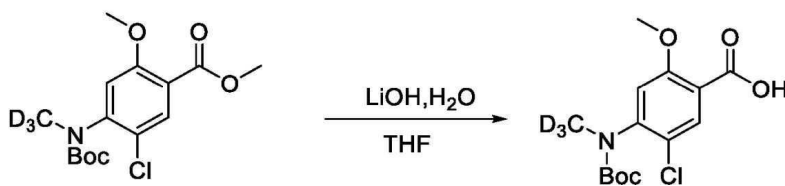
11

12

[0229]

[0230] 건조 DMF(40 mL) 중의 화합물 **11**(1.96 g, 6.2 mmol)의 용액에 NaH(370 mg, 9.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, CD₃I(1.8 g, 12.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 0°C로 냉각하고, 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하였다. 이를 EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기상을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 유기상을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 **12**(2.02 g, 97.6% 수율)를 얻었다. NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 1.36 (s, 9H). MS m/z (ESI): 277 [M+H-56]⁺.

[0231] **화합물 13: 4-(tert-부톡시카르보닐(트리듀테로메틸)아미노)-5-클로로-2-메톡시벤조산**



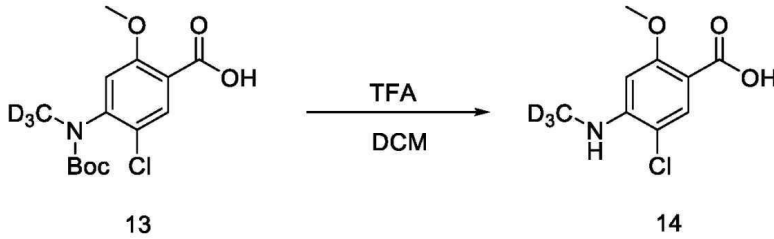
12

13

[0232]

[0233] THF(65 mL) 및 물(20 mL) 중의 화합물 **12**(1.68 g, 5.1mmol)의 용액에 LiOH·H₂O(844 mg, 20 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 3으로 산성화한 다음, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 유기상을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 **13**(1.46 g, 90% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). MS m/z (ESI): 263 [M+H-56]⁺.

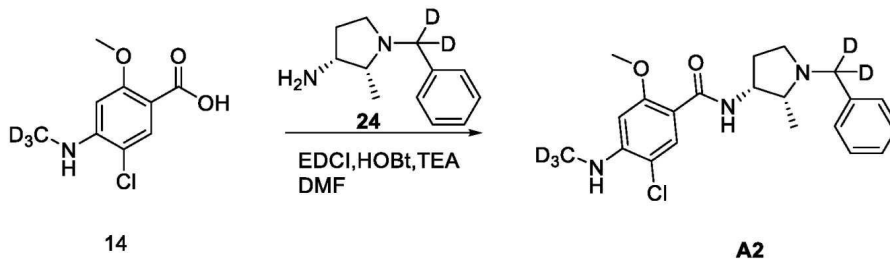
[0234] **화합물 14: 5-클로로-2-메톡시-4-(트리듀테로메틸아미노)벤조산**



[0235]

[0236] CH_2Cl_2 (25 mL) 중의 화합물 **13** (1.44 g, 4.5 mmol)과 TFA (12 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 화합물 **14** (0.73 g, 73.8% 수율)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). MS m/z (ESI): 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0237] **A2: 5-클로로-N-((2R,3R)-1-(디듀테로(페닐)메틸)-2-메틸피롤리딘-3-일)-2-메톡시-4-(트리듀테로메틸아미노)벤즈아미드**



[0238]

[0239] 건조 DMF (2 mL) 중의 화합물 **24** (100 mg, 0.52 mmol), 화합물 **14** (114 mg, 0.52 mmol), HOBt (105 mg, 0.78 mmol), EDCI (150 mg, 0.78 mmol) 및 TEA (158 mg, 1.56 mmol)를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 쉐킹하고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 **A2** (85 mg, 41.5% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52-7.35 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.21-2.05 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.13 (s, 3H). MS m/z (ESI): 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0240] **실시예 2 - 여과 결합 검정을 사용한 재조합 인간 도파민 및 세로토닌 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 경쟁 활성화**

[0241] 방사성 리간드 결합 실험은 막 표본을 사용하여 수행되었다. 수용체 수탁 번호, 세포 배경 및 참조 화합물은 표 1에 나열되어 있다.

표 1.

수용체	수탁 번호	세포주	참조 트레이서	참조 경쟁자
D2S	NP_057658.2	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -스피페론	리스페리돈
D3	AAA73929.1	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -R-(+)-7-OH-DPAT	R-(+)-7-OH-DPAT
D4.4	NP_000788.2	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -스피페론	할로페리돌
5-HT1A	NP_000515.2	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -8-OH-DPAT	5-HT
5-HT2A	NP_000612.1	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -케탄세린	케탄세린
5-HT7A	NP_000863.1	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -LSD	5-CT
인간 D2L	AAB26819.1	CHO-K1	$[\text{}^3\text{H}]$ -스피페론	리스페리돈

[0242]

[0243] 실시예 1의 화합물(A2)을 인간 도파민 D2S, D3 및 D4.4 및 세로토닌 5-HT1A, 5-HT2A 및 5-HT7A 수용체에서의 방사성 리간드 결합 경쟁 활성화에 대해 시험하였고, 그 결과는 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 결합

기준	D2S	D3	D4	5-HT1A	5-HT2A	5-HT7A	D2L
네모나프라이드 ^a (K _i , nM)	0.1	0.2	0.4	1.4	2.3	53.2	0.01
네모나프라이드 ^a (IC ₅₀ , nM)	0.5	0.3	0.8	2.7	10	75.7	0.95
cis (R,R) 네모나프라이드 ^b (K _i , nM)	0.2	0.5	0.8	1.4	3.3	102	0.02
cis (R,R) 네모나프라이드 ^b (IC ₅₀ , nM)	1.0 ^c (1.26, 0.69)	0.8 ^c (0.7, 0.95)	1.6 ^c (2.25, 0.9)	2.8 ^c (4.7, 0.8)	14.5 ^c (19.4, 9.7)	129 ^c (112, 145)	0.2
Ex. 1 (A2, R,R) K _i (nM)	0.2	0.5	0.7	0.5	7.4	82.6	0.02
Ex. 1 (A2, R,R) (IC ₅₀ , nM)	1.0 ^c (1.25, 0.69)	0.8 ^c (0.82, 0.85)	1.3 ^c (2.06, 0.59)	1 ^c (1.09, 0.91)	32.9 ^c (45.2,20.5)	131 ^c (143, 118)	0.2

[0244]

[0245]

[0246]

[0247]

[0248]

[0249]

a. (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드

b. N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드

c. 괄호 안의 숫자의 평균.

실시예 3 - IPOne HTRF, cAMP HTRF 및 GTP γ S 검정을 사용한 재조합 인간 도파민 및 세로토닌 수용체에 대한 작용제 또는 길항제 활성

SPA³⁵ S-GTP γ S 실험은 막 표본을 사용하여 수행되었다. IP-One 및 cAMP HTRF 검정은 재조합 세포주를 사용하여 수행되었다. 수용체 수탁 번호, 세포 배경 및 참조 화합물은 표 3에 제시되어 있다.

표 3.

수용체	수탁 번호	검정	세포주	참조 작용제	참조 길항제
D2S	NP_057658.2	cAMP	CHO-K1	퀸피롤	할로페리돌
D3	AAA73929.1	GTP	CHO-K1	도파민	GR103691
D4.4	NP_000788.2	cAMP	CHO-K1	도파민	스피페론
5-HT1A	NP_000515.2	cAMP	CHO-K1	5-CT	미시헴
5-HT2A	NP_000612.1	IPOne	CHO-K1	α -Me-5-HT	케탄세린
5-HT7A	NP_000863.1	cAMP	CHO-K1	5-CT	리스페리돈
D2L	AAB26819.1	cAMP	CHO-K1	퀸피롤	할로페리돌

[0250]

[0251]

[0252]

실시예 1의 화합물(A2)을 인간 도파민 D2S, D3 및 D4.4 수용체에서의 길항제 활성, 인간 세로토닌 5-HT1A 수용체에서의 작용제 활성, 인간 세로토닌 5-HT2A 수용체에서의 작용제 및 길항제 활성 및 인간 세로토닌 5-HT7A 수용체에서의 길항제 활성에 대해 시험하였다. 그 결과는 표 4 및 5에 나와 있다.

시험 화합물의 작용제 활성은 이의 EC₁₀₀ 농도에서 참조 작용제 활성의 백분율로 표현된다. 시험 화합물의 길항제 활성은 이의 EC₈₀ 농도에서 참조 작용제 활성의 억제 백분율로 표현된다.

표 4. 기능적 검정

기준 (IC ₅₀ , nM)	D2 (길항제 방식)	D3 (길항제 방식)	D4 (길항제 방식)	5- HT1A (작용제 방식) EC ₅₀	5- HT2A (작용제 방식) EC ₅₀	5-HT2A (길항제 방식)	5-HT7A (길항제 방식)
네모나 프라이드 a	cAMP 0.3 (D2S) cAMP 0.08 (D2L)	GTPγS 3.0	cAMP 0.9	cAMP 14.3	IP-one 5.5	IP-one 6.5	-
cis (R,R) 네모나 프라이드 b	cAMP 0.4 ^c (0.61, 0.27) (D2S) cAMP 0.08 (D2L)	GTPγS 2.9 ^c (1.3, 4.5)	cAMP 1.2 ^c (1.41, 0.9)	cAMP 33.5 ^c (30, 37.1)	IP-one 3.4 ^c (4.4, 2.9, 4.8, 1.6)	IP-one > 3000	cAMP 2474
Ex. 1 (A2)	cAMP 0.8 ^c (1.38, 0.3) (D2S) cAMP 0.08 (D2L)	GTPγS 3.8 ^c (3.03, 4.6)	cAMP 2.5 ^c (4.67, 0.37)	cAMP 16.1 ^c (19.8, 12.3)	IP-one 4.9 ^c (4.3, 1.5, 9.1, 4.9)	IP-one > 3000	cAMP > 3000

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

- a. (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메시-4-메틸아미노벤즈아미드
- b. N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드
- c. 괄호 안의 숫자의 평균.

표 5.

기준 ^a	D2 (길항제 방식)	D3 (길항제 방식)	D4 (길항제 방식)	5- HT1A (작용제 방식)	5- HT2A (작용제 방식)	5-HT2A (길항제 방식)	5-HT7A (길항제 방식)
네모나 프라이드 b	cAMP 97 (D2S) cAMP 86 (D2L)	GTPγS 126	cAMP 75	cAMP 52	IP-one 48	IP-one 33	-
cis (R,R) 네모나 프라이드 c	cAMP 99 ^d (105,92) (D2S) cAMP 94 (D2L)	GTPγS 99 ^d (80,118)	cAMP 111 ^d (117,105)	cAMP 78 ^d (93,62)	IP-one 44 ^d (25,57, 31,63)	-	-
Ex. 1 (A2)	cAMP 99 ^d (104,93) (D2S) 81 (D2L)	GTPγS 122 ^d (130,115)	cAMP 100 ^d (111,89)	cAMP 64 ^d (65,62)	IP-one 69 ^d (53,82, 68,72)	-	-

[0257]

[0258]

- a. 최대 농도에서 최고 억제 또는 활성화 %

[0259] b. (±)-시스-N-(1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일)-5-클로로-2-메톡시-4-메틸아미노벤즈아미드

[0260] c. N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드

[0261] d. 괄호 안의 숫자의 평균.

[0262] 상기 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 중수소화 화합물은 D2/D3/D4 길항제, 5-HT1A 작용제 및 5-HT2A 부분 작용제이다.

[0263] **실시예 4 - 시험관내 대사**

[0264] 연구 화합물은 수집된 냉동보존 인간(혼합 성별) 간세포에서 조사되었다. 인큐베이션은 5 μM의 초기 농도 및 0, 60, 120분 시점의 샘플링을 사용하여 수행되었다. 샘플은 UPLC-QE-orbitrap-MS를 사용하여 분석하였다. 인큐베이션 부피: 48웰 플레이트에서 300 μl. 세포의 수: 1백만 개의 생존 세포/ml. 시험 화합물: 5 μM(DMSO 중의 원액). 인큐베이션 배지: pH 7.4, 바이오레클러메이션(Bioreclamation) IVT 시험관내 KHB 배지. 진탕: 600 rpm. 시점: 세포 유무에 관계없이 0분, 60분, 120분. 온도: 37°C. 샘플링 부피: 60 μl. 인큐베이션 중의 DMSO 함량: 0.5%. 인큐베이션 종료: 75% 아세토니트릴의 2배 부피. 대조군: 베라파밀 소실물.

[0265] 간세포 샘플을 위한 샘플 제조: 샘플을 실온에서 2272 x g로 20분 동안 원심분리하고, 분석을 위해 UPLC-플레이트에 피페팅하였다.

[0266] 데이터는 도 1 및 2 및 아래 표에 제시되어 있다. 도 1 및 도 2 둘 모두에서, 점선은 세포가 없는 부분이고, 실선은 세포가 있는 부분이다.

표 6.

화합물	0 min, %	60 min, %	120 min, %
5 μM N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (cis (R,R) 네모나프라이드)	100	10	2
5 μM N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드 (cis (R,R) 네모나프라이드), 세포 대조군 없음	100	96	99

[0267]

표 7.

화합물	인큐베이션	0 min, %	60 min, %	120 min, %
실시예 1의 화합물 (A2)	인간	100	8	1
	버피	100	91	92

[0268]

[0269] **실시예 5 - 생체내 약동학**

[0270] 그룹 A 수컷 스프라그-다울리(SD: Sprague-Dawley) 래트에게 시험 화합물 0.5 mg/kg 및 5 mg/kg(N=3마리의 동물/용량 수준)을 (PO로) 투여하였다. 혈액 샘플은 투여 후 5, 10, 30분 및 1, 2, 4, 8, 24시간에 채취하였다. 24시간에 혈액을 수집한 후, 뇌 조직을 수집하기 전에 동물에 대해 뇌 관류를 수행하였다.

[0271] 그룹 B 수컷 스프라그-다울리(SD) 래트에게 시험 화합물 0.5 mg/kg 및 5 mg/kg(N=9마리의 동물/용량 수준)을 (PO에 의해) 투여하였다. 지정된 시점(1, 4 및 8시간)에, 각각의 용량 그룹에서 3마리의 동물에서 혈액을 채취한 후, 뇌 관류를 실시하고 샘플을 수집하였다.

[0272] 시험 화합물은 실시예 1의 중수소화 화합물(A2) 및 N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)이다.

[0273] 혈액 수집을 위해 래트에게 대퇴 동맥 카테터를 외과적으로 삽입하였다. 래트의 대략적인 무게는 250-350 g이었다. 물은 자유롭게 제공되었다. 경구 투여 전 밤새 금식하였다. 투여 4시간 후에 음식물 섭취가 허용하였다.

[0274] 투여 제제는 PO 투여를 위한 0.1% Tween™80을 포함하는 0.5% 수성 메틸셀룰로오스(4000 cps)이었다. 일단 제조되면, 현탁액을 볼텍싱/균질화하고, 투여할 때까지 계속 교반하였다. 투여 농도: 0.5 mg/kg 용량의 경우 0.1 mg/mL, 5 mg/kg 용량의 경우 1 mg/mL. 투여 경로: 경구 위관 영양법. 투여 부피: 5 mL/kg. 연속 채혈: 시점당

200 µL. 말단 채혈: 500 µL.

[0275] 투여 후 최대 24시간까지 칼륨 EDTA 항응고제를 함유한 튜브에서 자동 샘플링 시스템을 통해 혈액 샘플을 채취하였다. 혈장은 원심분리를 통해 얻고, 수집 후 30분 이내에 드라이아이스에서 급속 냉동되었다. 각각의 용량 제제의 분취량을 취하여 적절하게 희석하고, 동시에 LC-MS/MS를 통해 혈장 샘플로 분석하였다.

[0276] 혈장(혈액 샘플에서 채취) 및 뇌 조직(균질화 및 처리됨)을 LC/MS/MS로 분석하였다. 혈장은 샘플 수집 후 30분 이내에 원심분리를 통해 혈액에서 수집하였다. 잔여 심혈관 혈액을 제거하기 위해 동물에게 관류를 실시한 후 뇌 조직을 수집하였다.

[0277] 투여 용액, 혈장(혈액에서 채취) 및 뇌 조직(균질화 및 처리됨)을 분석할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

[0278] 혈장 샘플은 단백질을 침전시키기 위해 내부 표준을 함유하는 유기 용매를 첨가하기 전에 실온에서 해동되었다.

[0279] 뇌 샘플을 해동하고, 물(3-4 부피)에서 균질화하고, 균질물의 분취액을 LC/MS/MS로 분석하였다.

[0280] 결과는 도 3-6에 제시된다.

[0281] N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드) 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2) 사이의 혈장 약동학은 유사하다(도 3 참조, 또한 도 7 참조). 도 3에서, 시스 (R,R) 네모나프라이드 데이터는 점선으로 표시되고, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)에 대한 평균(N=3) 데이터는 실선으로 표시된다.

[0282] 혈장 수준과 비교하여 0.5 mg/kg 및 5 mg/kg의 단일 PO 투여 후 래트에서 실시예 1의 화합물(A2)의 확장된 뇌 농축이 각각도 4 및 도 5에 제시되어 있다. 각각의 도면에서, 평균 뇌 농도(ng/ml)는 점선으로 표시되고, 평균 혈장 농도(ng/ml)는 실선으로 표시된다. 혈장 농도가 감소하는 동안, 뇌 농도는 증가한다(도 5 참조, 또한 도 8 참조).

[0283] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)은 N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 비교하여 농축된 뇌 수준을 갖는다(도 6 참조, 둘 모두 0.5 mg/kg의 단일 PO 용량으로 투여됨). N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 뇌 대 혈장 비의 비교는 표 8에 제시되어 있다(둘 모두 0.5 mg/kg의 단일 PO 용량으로 투여됨).

표 8.

시간 (hr)	cis (R,R) 네모나프라이드 평균 뇌 대 혈장 분배	실시예 1의 화합물 (A2) 평균 뇌 대 혈장 분배
1	6	12
4	17	34
8	33	56
24	ND (정량 한계 미만의 혈장값)	ND (정량 한계 미만의 혈장값)

[0284]

[0285] **실시예 6 - 중앙 D₂ 수용체에서 수용체 점유의 시간 경과를 결정하기 위한 막 표본에서의 생체의 방사성 리간드 결합**

[0286] 본 연구는 [³H]라클로프라이드 및 래트 선조체 막을 사용하여 다양한 시점(1, 2, 4, 8 및 24시간)에서 실시예 1의 중수소화 화합물(A2) 및 양성 비교제인 올란자핀(10 mg/kg, po)의 경구 투여 후 중앙 D₂ 수용체에서의 수용체 점유를 결정하는 것이다. 방사능을 정량하기 위해 액체 섬광 계수를 사용하였다.

[0287] **동물**

[0288] 35마리의 수컷 스프라그-다울리 래트. 표준 펠릿 사료 및 여과수는 자유롭게 이용 가능하였다.

[0289] **약물 치료**

[0290] 시험 당일, 동물에게 비히클, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 단일 용량(2.5 mg/kg), N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)(2.5 mg/kg) 또는 올란자핀(10 mg/kg, po)을 경구 투여하였다. 약물 투여 1시간(N=5 래트), 2시간(N=5 래트), 4시간(N=5 래트), 8시간(N=5 래트) 및 24시간(N=5 래트) 후에 또는 비히클 및 올란자핀 투여 1시간 후에(비히클의 경우 N=5 래트,

올란자핀의 경우 N=5 래트) 래트를 희생시켰다. 비히클은 0.5% 메틸셀룰로오스이다.

[0291] **약동학**

[0292] 사후 혈액 샘플(대략 5 ml)을 심장 천자에 의해 채취하고, K/EDTA 튜브에 넣었다. 사후 혈액 샘플을 부드럽게 뒤집어서 원심분리하고(4°C에서 5분간 1900 g), PK 측정을 위해 혈장 1 ml를 채취하였다. 모든 혈장 샘플은 -80°C에서 냉동 보관되었다.

[0293] 전체 뇌를 제거하고, 식염수로 행구고, 블롯 건조하였다. 왼쪽 선조체 및 오른쪽 선조체를 절개하고, 무게를 측정한 후, 드라이아이스에 냉동시켰다. 각각의 반구의 선조체는 별도로 냉동시켰다. 조직을 알루미늄 포일로 싸서 백에 넣고, 검정 당일까지 -20°C에서 보관하였다.

[0294] **[³H]라클로프라이드 결합**

[0295] **균질물 제조**

[0296] 선조체는 6.25 mg 습윤 중량의 조직/ml에 해당하는 꼭 맞는 균질화기를 사용하여 빙냉 50 mM 트리스, pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ 및 10 μM 파르길린에서 개별적으로 균질화하고, 결합 검정에 즉시 사용하였다.

[0297] **검정**

[0298] 선조체 균질물(400 μl, 2.5 mg 습윤 중량의 조직/튜브에 해당)을 50 μl의 1.6 nM [³H]라클로프라이드 및 50 μl 어세이 버퍼(총 결합) 또는 50 μl의 1 μM (-)설피라이드(비특이적 결합을 정의하기 위해)와 함께 23°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 어세이 버퍼는 50 mM Tris, pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂ 및 10 μM 파르길린으로 이루어졌다. 세척 버퍼는 50 mM Tris, pH 7.4로 이루어졌다. 전체 결합을 측정하기 위한 튜브 2개 및 비특이적 결합을 측정하기 위한 튜브 2개가 사용되었다.

[0299] 세포 수집기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(PEI)에 미리 담근 필터를 통해 진공 하에 여과함으로써 막 결합 방사능을 회수하였다. 필터는 빙냉 버퍼로 빠르게 세척하고, 액체 섬광 계수에 의해 방사능을 측정하였다.

[0300] **데이터 분석**

[0301] 특이적 결합(dpm)에 대한 값은 각각의 동물의 평균 전체 결합(dpm)으로부터 평균 비특이적 결합(dpm)을 뺀으로써 생성된다.

[0302] 결과는 도 7-11에 제시되어 있다.

[0303] N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤자미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 실시예 1의 중수소화 화합물(A2) 사이의 혈장 약동학은 유사하다(도 7 참조, 또한 도 3 참조). 도 7에서, 시스 (R,R) 네모나프라이드 데이터의 평균 데이터는 점선으로 표시되고, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 평균 데이터는 실선으로 표시된다(각각의 화합물 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여).

[0304] 혈장 수준가 비교하여 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여 후 래트에서 실시예 1의 화합물(A2)의 확장된 뇌 농축이 도 8에 제시된다. 도 8에서, 평균 뇌 농도(ng/ml)는 점선으로 표시되고, 평균 혈장 농도(ng/ml)는 실선으로 표시된다.

[0305] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)은 N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 비교하여 뇌 수준을 풍부하게 유지하였다(도 9 참조)(각각의 화합물 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여). N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 뇌 대 혈장 비의 비교는 표 9에 제시되어 있다(각각의 화합물 2.5 mg/kg의 단일 경구 투여).

표 9.

시간 (hr)	cis (R,R) 네모나프라이드 평균 뇌 대 혈장 분배	실시에 1 의 화합물 (A2) 평균 뇌 대 혈장 분배
1	14	18
2	22	28
4	35	44
8	46	66
24	ND (대부분 정량 한계 미만의 혈장값)	ND (정량 한계 미만의 혈장값)

[0306]

[0307]

또한, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)은 N-[(2R,3R)-1-벤질-2-메틸피롤리딘-3-일]-5-클로로-2-메톡시-4-(메틸아미노)벤즈아미드(시스 (R,R) 네모나프라이드)와 비교하여 1h, 2h, 8h 및 24h에서 더 높은 수용체 점유율 수준을 갖는다(도 10 참조).

[0308]

실시예 7 - 터치스크린 기반 래트 확률적 보상 과제

[0309]

확률적 보상 과제(PRT: Probabilistic Reward Task)는 시각적 차별 방법을 사용하여 결함을 식별하고 약물 유발 개선을 특성화하기 위해 보상 반응성을 정량한다. 래트 그룹은 터치스크린 기반 PRT에 대해 훈련을 받고, 비대칭 확률적 우발 상황에 노출되어 풍부한 보상 자극에 대한 반응 편향을 생성한다(Pizzagalli, D. et al., *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 319-327; Kangas, B. et al., *Translational Psychiatry*, 2020, 10(1):285; Wooldridge, L. et al., *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2021, 24, 409-418). 다음으로, 대상체는 비히클 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 3회 투여를 사용하여 시험되었다.

[0310]

방법

[0311]

대상체

[0312]

수컷 스프라그-다울리 래트가 본 연구에 사용된다.

[0313]

장치

[0314]

설치류 터치 감지 실험 챔버의 세부사항 및 방식은 문헌 [Kangas, B. et al., *Behavioural Pharmacology*, 2017, 28, 623-629]에서 확인할 수 있다. 간단히 설명하면, 맞춤형 플렉시글라스(Plexiglas) 챔버(25x30x35 cm)는 소음 및 빛 감쇠 인클로저(40x60x45 cm)에 위치하였다. 17인치 터치 감지 스크린(1739L, ELO TouchSystems, 미국 캘리포니아주 멘로 파크 소재)이 인클로저의 내부 오른쪽 벽에 포함되어 있다. 인클로저 외부의 주입 펌프(PHM-100-5, Med Associates, 미국 버몬트주 세인트 알반스 소재)는 맞춤형 설계된 알루미늄 용기의 얇은 저장소에 가당 연유 용액을 전달하는 데 사용되었다. 용기는 바닥 막대에서 3 cm 위에 장착되고, 왼쪽 내부 벽 중앙에 위치하였다. 터치스크린 및 수액 저장소 둘 모두 대상체가 쉽게 접근할 수 있었다. 터치스크린 위에 장착된 스피커 바(NQ576AT, Hewlett-Packard, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재)는 청각 피드백을 방출하는 데 사용되었다. 모든 실험 이벤트 및 데이터 수집은 E-Prime Professional 2.0(Psychology Software Tools, Inc., 미국 펜실베이니아주 샤프스버그 소재)에서 프로그래밍되었다.

[0315]

절차

[0316]

초기 훈련

[0317]

수정된 반응 형성 기술은 래트가 터치스크린에 참여하도록 훈련시키는 데 사용되었다(Kangas, B. et al., *Journal of Neuroscience Methods*, 2012, 209, 331-336). 검정색 배경에 있는 5x5 cm 파란색 정사각형은 터치스크린의 여러 부분(왼쪽, 오른쪽 또는 중앙)에 표시되며, 하단 가장자리는 항상 바닥 막대보다 10 cm 위에 있었다. 이것은 래트가 뒷다리를 뒤로 젖혀 스크린에 도달하고 발로 터치스크린 반응을 수행하여야 하였다. 각각의 반응은 30% 가당 연유 0.1 mL로 강화되었고, 전달은 880 ms 노란색 화면 플래시 및 440 Hz 소리(tone)와 짝을 이루고, 5초의 시험 간 간격(ITI) 정전 기간이 이어졌다. 자극 제시 후 5초 미만의 대기 시간으로 반응이 안정적으로 관찰된 후, 줄 길이(line-length) 식별 훈련이 시작되었다.

[0318]

선 길이 식별 훈련

[0319]

개별 시험은 왼쪽 및 오른쪽 반응 상자 5 cm 위에 표시된 흰색 선을 동시에 표시하는 것으로 시작되었다. 선의 폭은 항상 7 cm이지만, 선의 길이는 30 cm 또는 15 cm이고, 100회 시험 세션(각각의 길이당 50회 시험)에서 준무작위 방식으로 달라졌다. 대상체는 흰색 선의 길이에 따라 왼쪽 또는 오른쪽 반응 상자에 반응하는 방법을 학

습하였다(즉, 긴 선 = 왼쪽으로 반응, 짧은 선 = 오른쪽으로 반응, 또는 그 반대). 반응 상자 지정은 대상체 전체에 걸쳐 역균형을 이룬다. 정확한 반응은 위에서 설명한 대로 강화되고 5초 ITI가 뒤따르지만, 부정확한 반응은 즉시 5초 ITI가 발생하였다. 수정 절차(Kangas, B. et al., Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112)는 초기 식별 훈련 중에 실행되었고, 각각의 부정확한 시험은 정확한 반응이 이루어질 때까지 반복되며, 세션 전체에 걸친 시험 반복 횟수가 각각의 시험 유형에서 5회 미만인 다음에 중단되었다. 두 선 길이의 정확도가 3회 연속 세션에서 75%를 초과할 때까지 식별 세션은 수정 없이 계속되었다.

[0320] 확률적 보상 과제

[0321] 선 길이 식별 훈련 후에, 확률적 강화 스케줄이 도입되었다. 인간 과제 프로토콜을 기반으로 하여, 선 길이 중 하나(예를 들어, 긴 선 = 풍부(rich) 대안)에 대한 정확한 반응의 60% 및 다른 선 길이(예를 들어, 짧은 라인 = 희박(lean) 대안)에 대한 정확한 반응의 20%가 보상되도록 3:1 풍부/희박 확률적 스케줄이 배열되었다. 풍부/희박 선 할당은 대상체 전체에 걸쳐 역균형을 이루며, 각각의 시험 유형의 50개 시험이 준 무작위 순서로 제시되었다. 이러한 확률적 우연성(probabilistic contingency)은 약물 시험을 시작하기 전에 5회 연속 세션에 걸쳐 평가된다.

[0322] PRT 약물 시험

[0323] 확률적 우연성을 설정한 후, 모든 시험에 대한 정확한 반응이 강화되는 간헐적 유지 세션, 3:1(60%:20%) 풍부/희박 확률적 우연성이 배치된 대조군 세션 및 일주일에 한 번 이하로 비히클 또는 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 용량(0.5, 1 또는 2.5 mg/kg)을 3:1(60%:20%) 확률 세션 4-5시간 전에 경구 투여하여 시험하는 약물 시험 세션을 포함하는 급성 약물 시험 프로토콜이 준비되었다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 투여는 라틴 정사각형 디자인(Latin Square design)을 사용하여 대상체 전체에 걸쳐 혼합 순서로 시험되었다. 비히클 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 모든 용량을 모든 대상체에서 시험하였다.

[0324] 데이터 분석

[0325] 확률적 우발성의 실행은 두 가지의 주요 종속 측정, 즉 반응 편향 및 과제 식별성을 산출하였다. 이는 신호 검출 이론에서 유래된 log b 및 log d 식을 각각 사용하여 풍부하고 희박한 시험 유형에서 정확한 반응 및 부정확한 반응의 수를 조사하여 정량할 수 있다(Kangas, B. et al., Journal of the Experimental Analysis of Behavior, 2008, 90, 103-112; Luc 0. et al., Perspectives on Behavior Science, 2021, 44 (4), 517-540; McCarthy, D., Signal Detection: Mechanisms, Models, and Applications (eds Nevin, J. et al.), Behavioral Detection Theory: Some Implications for Applied Human Research, 1991 (Erlbaum, New Jersey)).

$$\log b = 0.5 * \log \left(\frac{(Rich_{Correct} + 0.5) * (Lean_{Incorrect} + 0.5)}{(Rich_{Incorrect} + 0.5) * (Lean_{Correct} + 0.5)} \right)$$

$$\log d = 0.5 * \log \left(\frac{(Rich_{Correct} + 0.5) * (Lean_{Correct} + 0.5)}{(Rich_{Incorrect} + 0.5) * (Lean_{Incorrect} + 0.5)} \right)$$

[0326]

[0327] 높은 편향 값은 풍부한 시험 동안의 높은 수의 정확한 반응 및 희박 시험 동안의 부정확한 반응에 의해 생성되며, 이는 log b 분자를 증가시킨다. 풍부 및 희박 시험 둘 모두 동안의 높은 수의 정확한 반응에 의해 높은 식별성 값이 생성되고, 이는 로그 d 분자를 증가시킨다(제시된 시험 유형에서 오류가 발생하지 않아 로그 변환을 불가능하게 만드는 경우를 피하기 위해 모든 파라미터에 0.5가 추가된다). 모든 데이터(log b, log d, 정확도, 반응 시간)에는 반복 측정 분산 분석(ANOVA)이 적용된다.

[0328] 약물

[0329] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)을 0.5% 메틸셀룰로오스 용액에 용해시켰다. 약물 용량은 실험 세션 4-5시간 전에 경구로 투여하였다.

[0330] 결과 및 토론

[0331] 도 12A에 도시된 바와 같이, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)은 1 mg/kg에서 보상 반응 편향(log b)을 유의하게 증가시킨다.

- [0332] 도 12B에 도시된 바와 같이, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)은 0.5 mg/kg 및 2.5 mg/kg에서 식별성을 유의하게 향상시키며, 1 mg/kg에서는 식별성을 향상시키는 경향을 보인다.
- [0333] 데이터는 낮은 D₂ R0를 표적으로 하지만 높은 D₂ R0는 표적으로 하지 않는 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 투여가 보상 반응성을 유의하게 증가시킨다는 것을 보여준다.
- [0334] 시험된 용량에서는 강직증이 관찰되지 않았다.
- [0335] 데이터는 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)이 추체외로 부작용을 유발하지 않고 낮은 용량에서 무쾌감을 감소시킬 수 있음을 보여준다.
- [0336] 데이터는 약 40-60%의 D2/3 수용체 점유율이 항무쾌감 효과를 제공하고, 약 65-80%의 D2/3 수용체 점유율이 항정신병 효과를 제공하며, 강직증이 80% 초과 수용체 점유율에서 나타난다는 것을 시사하였다.
- [0337] **실시예 8 - 조건부 회피 반응**
- [0338] 성체 수컷 위스타르(Wistar) 래트를 사용하였다. 리스페리돈(0.5 mg/kg; Sigma Aldrich)을 물 중의 10% DMSO에 용해시키고, 시험 30분 전에 1 mg/kg의 투여 부피로 복강 내로 주사하였다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(0.5, 2.5 및 5 mg/kg)을 물 중의 0.5% 메틸 셀룰로스에 제제화하고, 시험 4시간 전에 1 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다.
- [0339] 조건부 회피 반응(CAR) 시험은 항정신병 약물을 스크리닝하는 동물 모델이다.
- [0340] 던넛(Dunnett)의 사후 분석은 리스페리돈(0.5 mg/kg) 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(2.5 및 5 mg/kg)이 비히클과 비교하여 회피율뿐만 아니라 회피 반응의 수도 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.
- [0341] 던넛의 사후 분석은 리스페리돈(0.5 mg/kg)이 비히클과 비교하여 탈출 실패를 증가시키는 것으로 나타났다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 용량 중 어느 것도 상기 측정에 대해 유의한 치료 효과를 갖지 않는다.
- [0342] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(2.5 및 5 mg/kg)로 급성 치료된 래트는 감소된 회피 반응 및 회피율을 보이고, 이것은 잠재적인 항정신병 활성을 나타낸다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 용량 중 어느 것도 탈출 실패에 영향을 미치지 않는다.
- [0343] **실시예 9 - 머리 흔들기 반응**
- [0344] 성체 수컷 스프라그-다울리 래트를 사용하였다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(1, 5 및 10 mg/kg)을 0.5% 메틸셀룰로스 용액에 제제화하고, 시험 4시간 전에 1 ml/kg의 투여 부피로 경구(PO) 투여하였다. DOI(3 mg/kg)를 식염수에 용해시키고, 1 ml/kg의 투여 부피로 IP 투여하였다(시험 10분 전).
- [0345] 동물에게 비히클, DOI 또는 시험 화합물을 투여하고, 적절한 전처리 시간(DOI의 경우 10분, 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 경우 4시간) 동안 보관 케이스로 되돌려 놓은 후, 머리를 흔들는 횟수를 비디오 카메라를 사용하여 10분 동안 기록하였다. 머리 흔들기 반응은 방사형 동작으로 머리를 빠르고 리드미컬하게 흔들는 것이다. 데이터는 ANOVA로 분석한 후, 적절한 경우 사후 분석을 수행하였다.
- [0346] 던넛의 사후 분석은 비히클과 비교하여 DOI가 머리 흔들기 횟수를 상당히 증가시킨다는 것을 보여주었다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 용량 중 어느 것도 상기 측정에 어떠한 유의한 영향도 미치지 않았다.
- [0347] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(1, 5 및 10 mg/kg)의 급성 경구 투여는 비히클과 비교하여 머리 흔들기 횟수의 유의한 증가를 나타내지 않았다. DOI(3 mg/kg)는 급성 i.p. 주사 후 래트의 머리 흔들기 반응을 유의하게 증가시켰다.
- [0348] **실시예 10 - DOI 유발 머리 흔들기 반응**
- [0349] 성체 수컷 스프라그-다울리 래트를 사용하였다. 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(1, 5 및 10 mg/kg)을 0.5% 메틸셀룰로스 용액에 제제화하고, 시험 4시간 전에 1 ml/kg의 투여 부피로 경구(PO) 투여하였다. DOI(3 mg/kg)를 식염수에 용해시키고, 1 ml/kg의 투여 부피로 IP 투여하였다(시험 10분 전). 케탄세린(1 mg/kg)을 식염수에 용해시키고, DOI 30분 전에 1 mg/kg의 투여 부피로 IP 주사하였다.
- [0350] 동물에게 비히클, 케탄세린 또는 시험 화합물을 투여하고, 적절한 전처리 시간(실시예 1의 중수소화 화합물(A2)의 경우 4시간, 케탄세린의 경우 30분) 동안 보관 케이스로 되돌려 놓은 후, 머리 흔들기를 비디오 카메라를 사용하여 10분 동안 기록하였다. 머리 흔들기 반응은 방사형 동작으로 머리를 빠르고 리드미컬하게 흔들는 것이

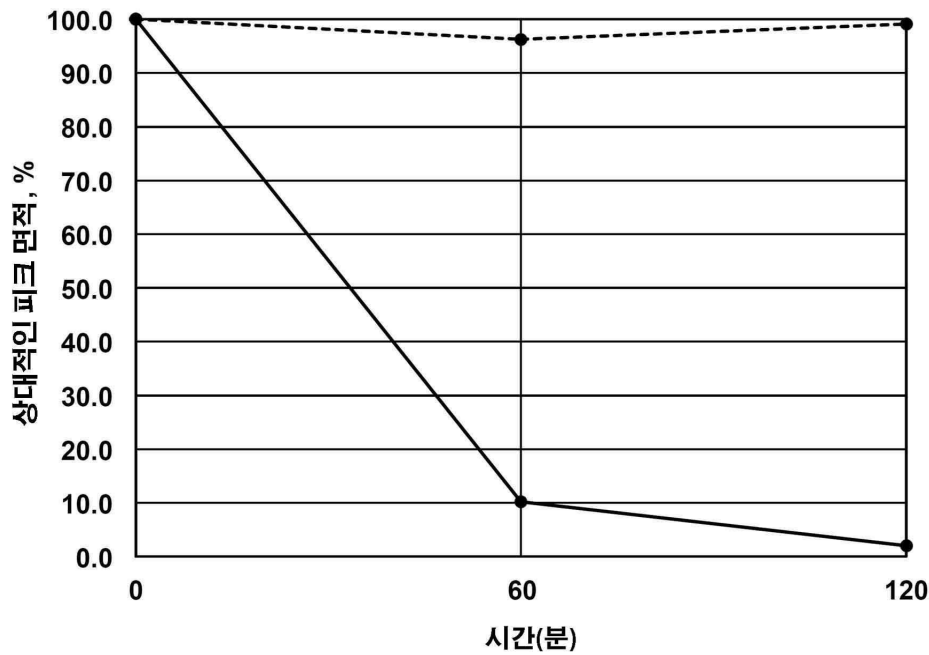
다. 데이터는 ANOVA로 분석한 후, 적절한 경우 사후 분석을 수행하였다.

[0351] 던넛의 사후 분석은 비히클과 비교하여 DOI가 머리 흔들기 횟수를 유의하게 증가시킨다는 것을 보여주었다. 케탄세린 및 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(1, 5 및 10 mg/kg)은 DOI 유발 머리 흔들기 반응을 유의하게 감소시켰다.

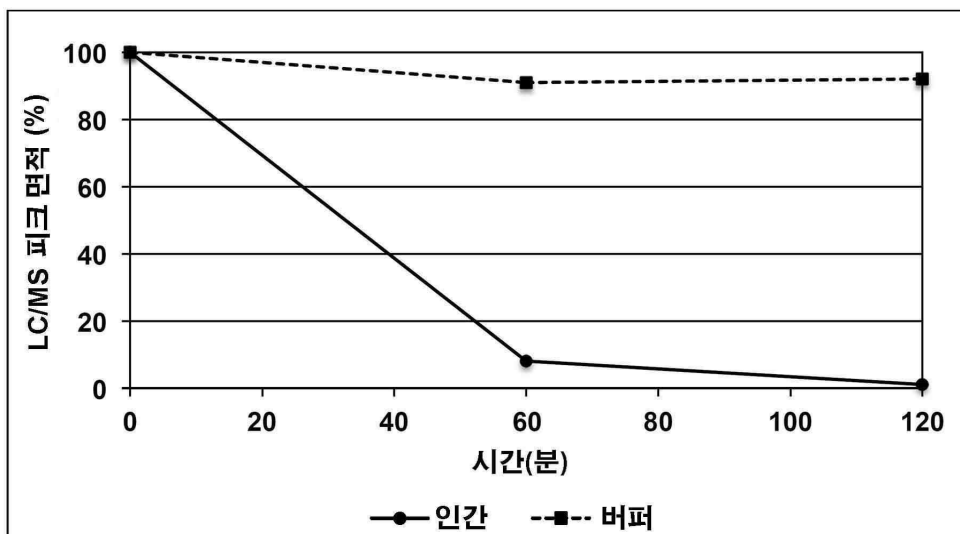
[0352] 실시예 1의 중수소화 화합물(A2)(1, 5 및 10 mg/kg)의 급성 경구 투여는 비히클과 비교하여 DOI 유발 머리 흔들기를 감소시켰다. 또한, 케탄세린(1 mg/kg)도 급성 i.p. 주사 후에 DOI에 의해 유발된 머리 흔들기 반응의 횟수를 감소시켰다.

도면

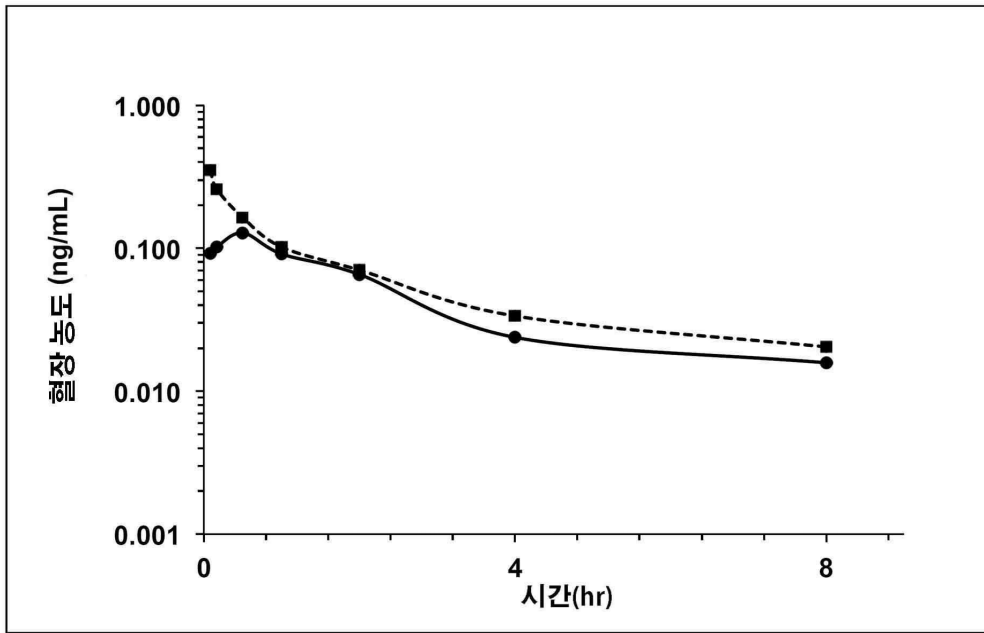
도면1



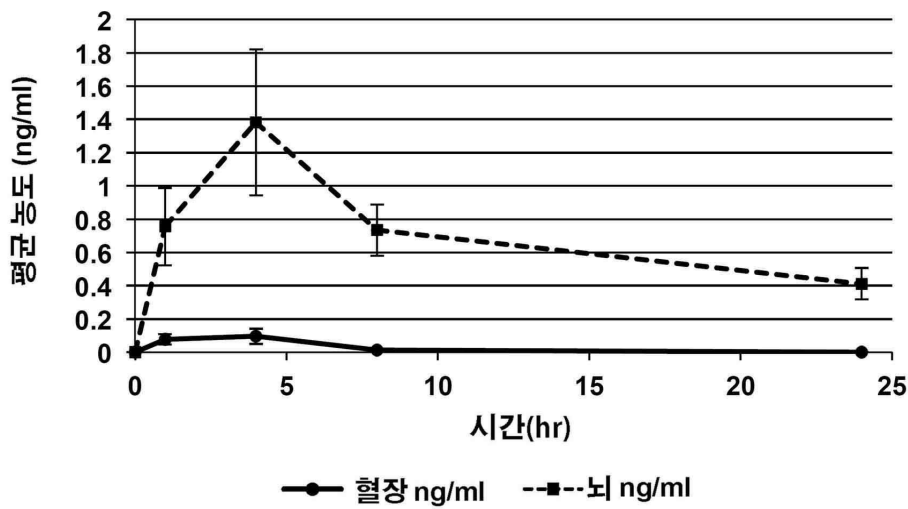
도면2



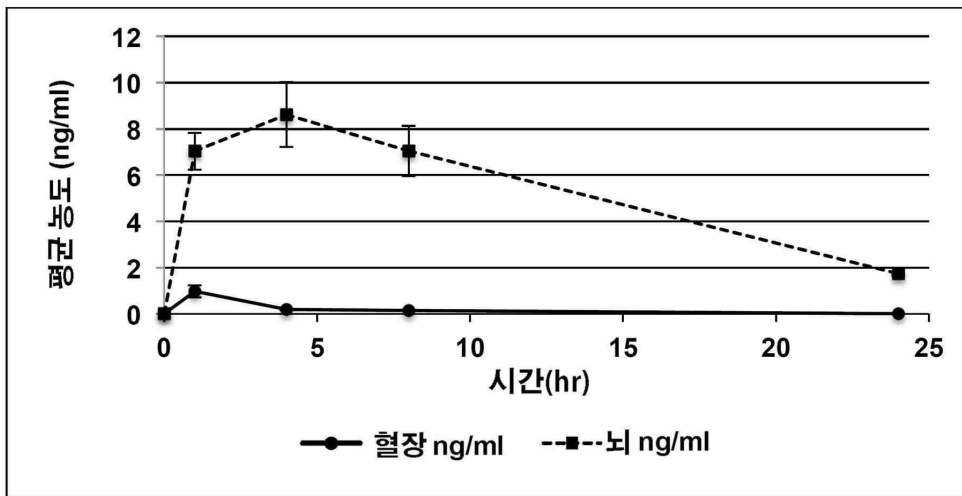
도면3



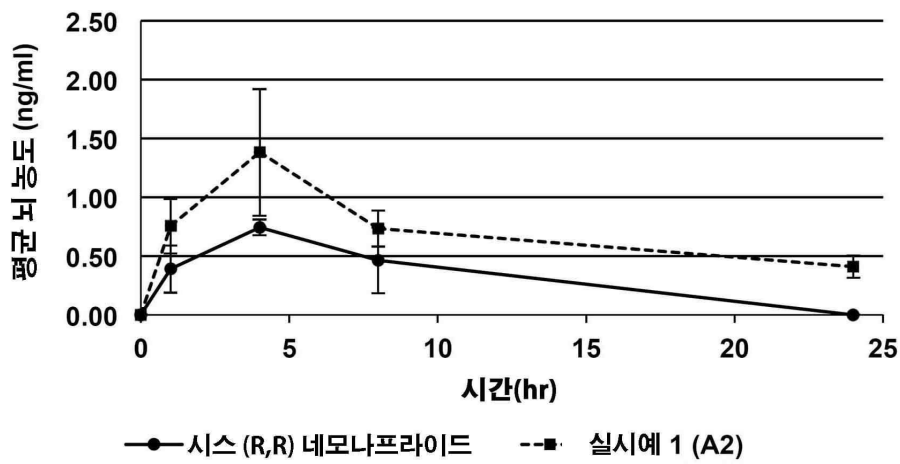
도면4



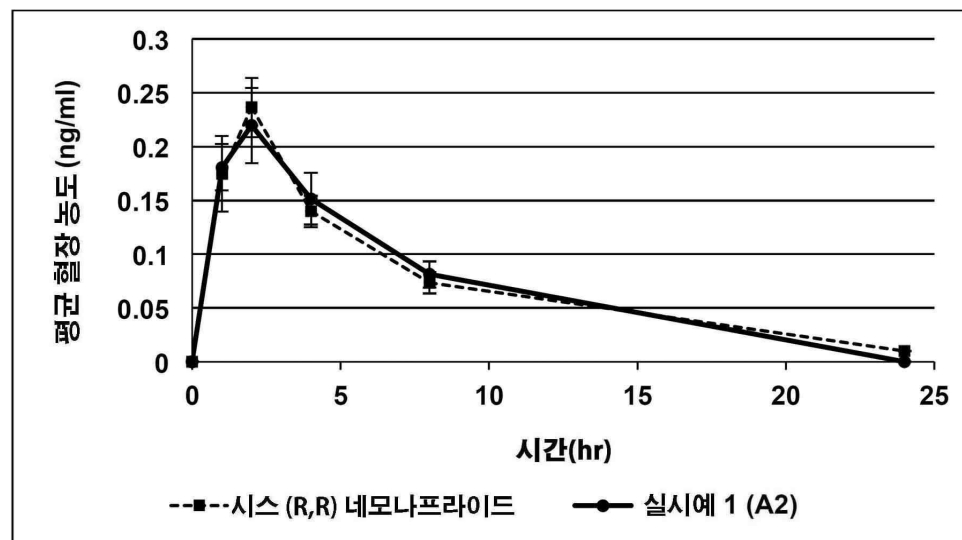
도면5



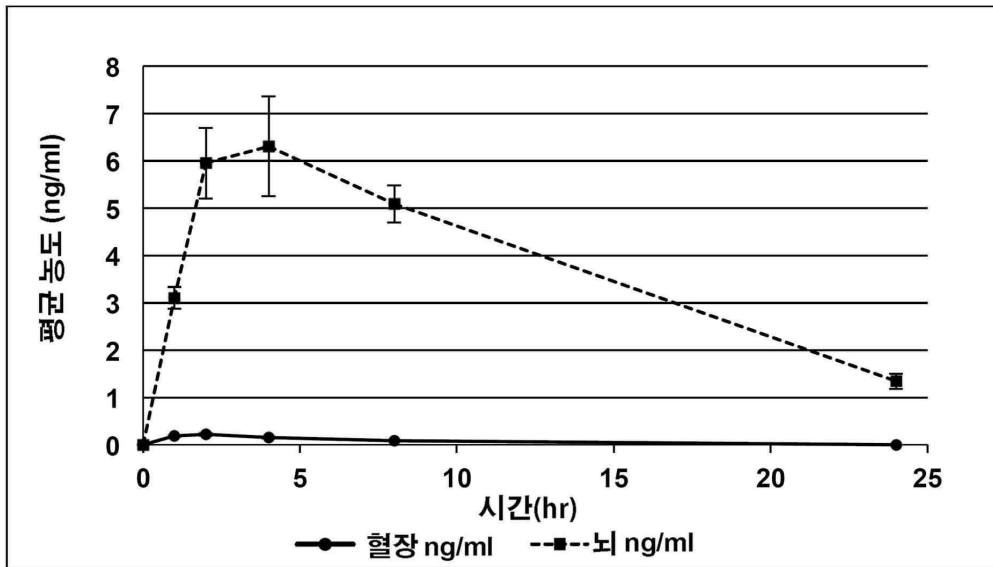
도면6



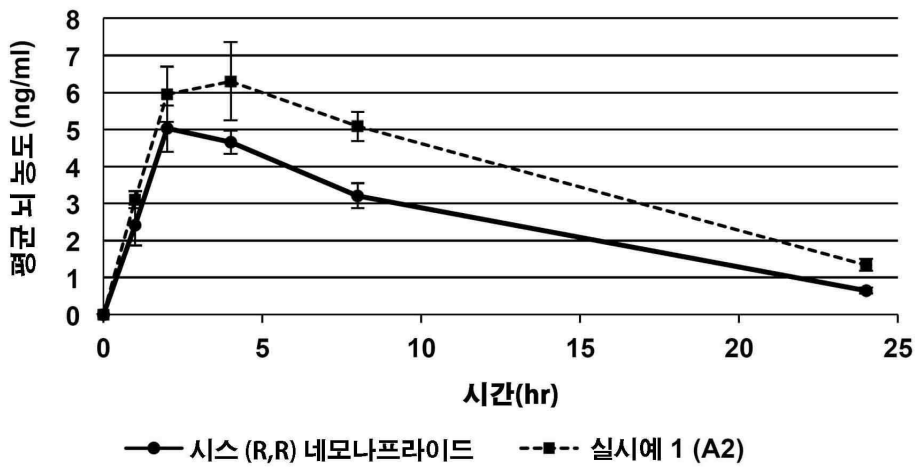
도면7



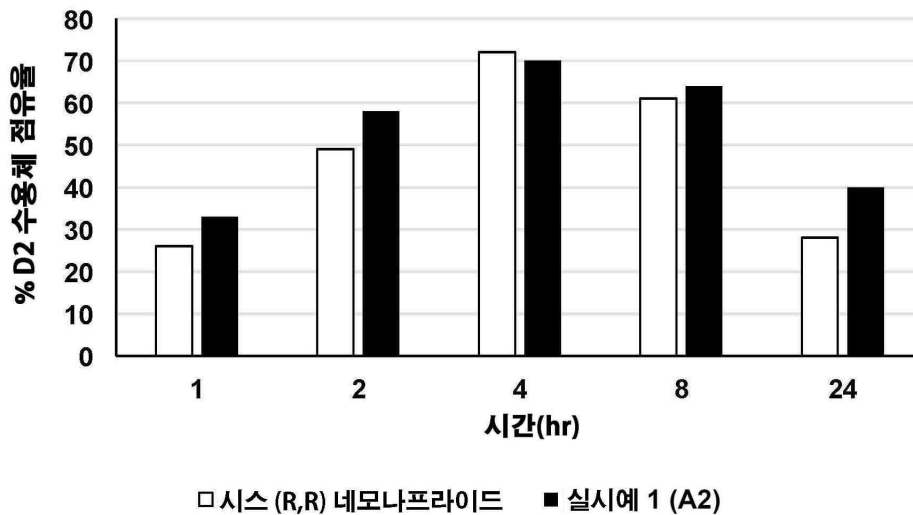
도면8



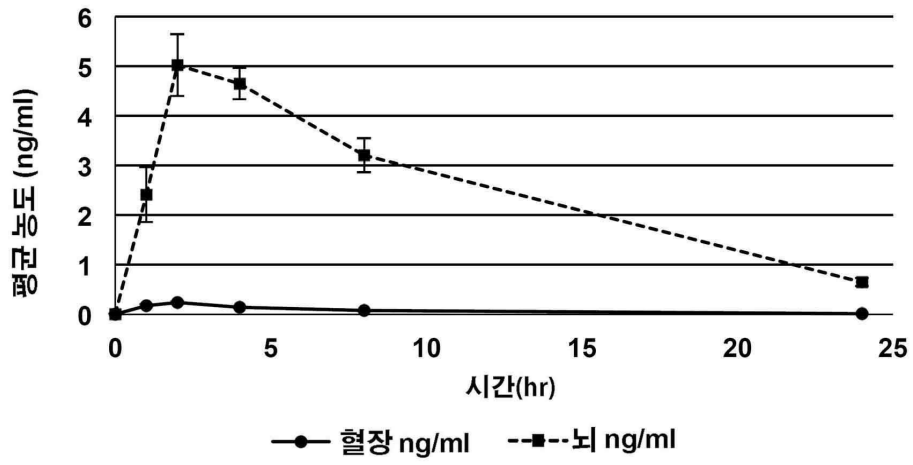
도면9



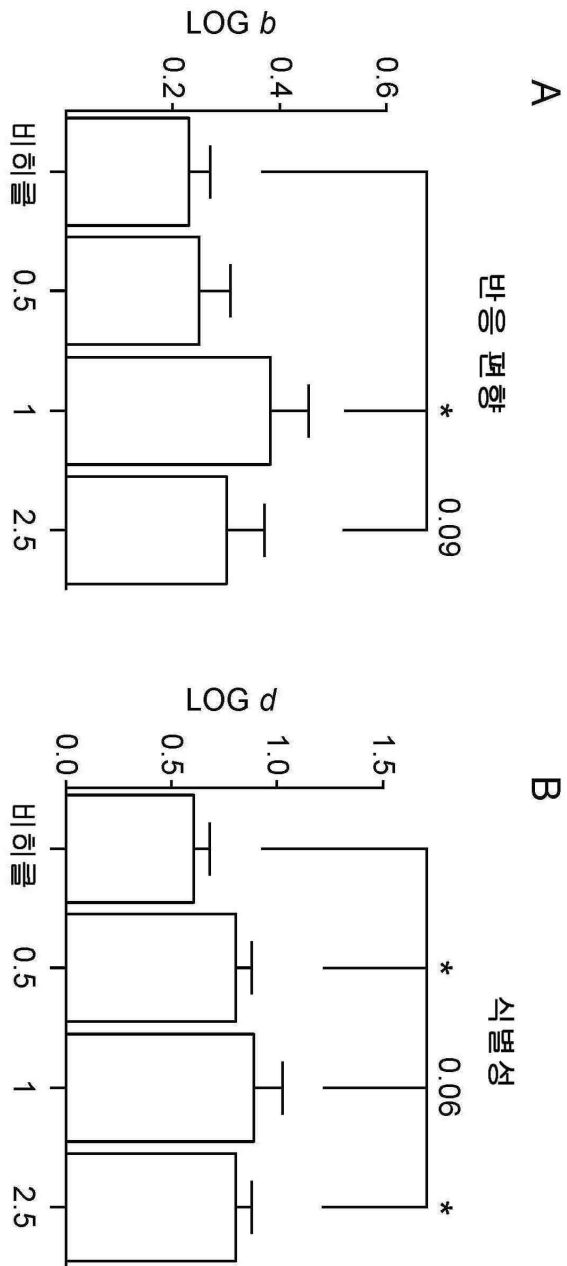
도면10



도면11



도면12



도면13

