



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0137083
(43) 공개일자 2022년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07F 9/572 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7030616
(22) 출원일자(국제) 2021년02월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월02일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2021/050123
(87) 국제공개번호 WO 2021/155468
국제공개일자 2021년08월12일
(30) 우선권주장
62/969,934 2020년02월04일 미국(US)

(71) 출원인
마인드셋 파마 인크.
캐나다, 온타리오 엠5브이 0알2, 토론토, 스위트
401, 퀸 스트리트 웨스트 217
(72) 발명자
슬라시, 압델말리크
캐나다, 온타리오 엘5엠 7제이7, 미시소가, 플웨
르 로드 4780
아라우조, 요셉
캐나다, 온타리오 엘3엠 5엘6, 그림스비, 소피 코
트 20
(74) 대리인
최은선

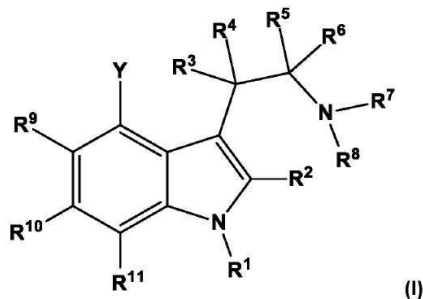
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 CNS 장애의 치료를 위한 세로토닌성 사이키델릭 작용제로서의 실로신 유도체

(57) 요약

본 출원은 하기 화학식 I의 실로신 유도체, 그의 제조 방법, 이를 포함하는 조성물 및 세포에서 세로토닌 수용체의 활성화에서의 그의 용도, 뿐만 아니라 세포에서 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 관한 것이다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C07F 9/5728 (2013.01)

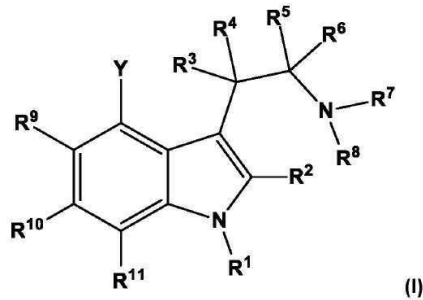
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물:

[화학식 I]



상기 식에서, R¹은 수소, C₁-C₃ 알킬, C(O)R¹², CO₂R¹², C(O)N(R¹²)₂, S(O)R¹² 및 SO₂R¹²로부터 선택되고;

R²는 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택되고;

R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는

R⁷ 및 R⁸은 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어터를 임의로 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, N, S(O), SO₂ 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR¹³, N(R¹³)₂, SR¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆할로알케닐, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SOR¹³, SO₂R¹³, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹³, N(R¹³)₂ 및 SR¹³으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

Y는 할로젠 및 X-A로부터 선택되고;

X는 O, NR^{13} , S, S(O) 및 SO_2 로부터 선택되고; A는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_6$ 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR^{14} , $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 및 SR^{14} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO_2R^{14} , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, SO_2R^{14} , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고,

R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 및 SO_2R^{12} 로부터 선택되고; 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, CO_2R^{12} 및 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 이 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , 및 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인

화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 이 수소, 중수소, Br, F, CH_3 , CF_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CF_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, $CF(CF_3)_2$, $C(CD_3)_3$, $C(CF_3)_3$, 및 $C(CH_3)_2$ 로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1 이 수소, 중수소, CH_3 , CF_3 및 CD_3 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^2 가 수소 및 중수소, Br, F, CH_3 , CF_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CF_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, $CF(CF_3)_2$, $C(CD_3)_3$, $C(CF_3)_3$, 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2 가 수소 및 중수소로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^2 가 수소인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나가 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나가 중수소를 포함하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는 것인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 수소, 중수소, Br, F, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CH_2CH_2D , CH_2CD_2H 및 CD_2CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 및 CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는 것인 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 모두 중수소인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2 - C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_4 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3 - C_7 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬 및 C_2 - C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^7 및 R^8 이 둘 모두 CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 또는 CD_2CD_3 인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 및 R^8 이 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{13} 으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어터를 임의로 포함하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^7 및 R^8 이 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R^7 및 R^8 이 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소는 중수소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소, 할로젠, CN , OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_2-C_6 할로알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐 및 C_2-C_6 할로알키닐 기는 CN , OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소, F , Cl , Br , CN , OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐 및 C_2-C_6 알키닐 기는 CN , OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소, F , Cl , Br , CN , OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1-C_4 할로알킬, C_2-C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} 및 C_2-C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로 수소, 중수소, F , Cl , Br 및 CN 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, R^{10} 이 수소, 중수소, F , Cl , Br 및 CN 으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 이 수소 및 중수소로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R^{10} 이 수소, F 및 CN 으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 이 둘 모두 수소인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12} 가 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, 각각의 R^{12} 가 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬 및 C_2 - C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R^{12} 가 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 각각의 R^{12} 가 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 할로젠이고, Y에서 할로젠이 F, Cl 및 Br로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 X-A인 화합물.

청구항 36

제35항에 있어서, X가 O, NR^{13} 및 S로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 37

제35항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 38

제35항에 있어서, A가 수소, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_7 시클로알킬, C_4 - C_6 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $P(O)(OR^{12})_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 39

제36항에 있어서, A가 수소, C_1 - C_4 알킬 및 C_2 - C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, A가 $P(O)(OR^{12})_2$ 이고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{13} 이 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 할로알키닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선

택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹⁴, N(R¹⁴)₂ 및 SR¹⁴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, SO₂R¹⁴, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, 및 C₂-C₆할로알키닐로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 각각의 R¹³이 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 N(R¹⁴)로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, 각각의 R¹³이 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐 및 C₂-C₆알키닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, 각각의 R¹³이 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁴가 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, R¹⁴가 수소, C₁-C₄알킬 및 C₂-C₆알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 47

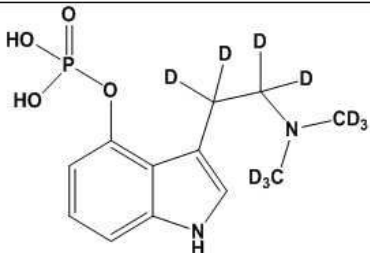
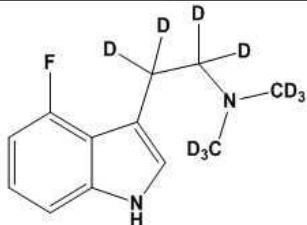
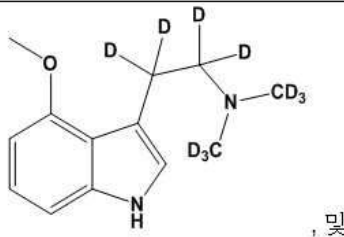
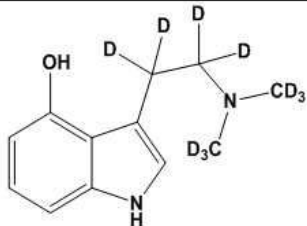
제46항에 있어서, R¹⁴가 수소 및 C₁-C₄알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, R¹⁴가 수소, 중수소, CH₃, CD₂H, CDH₂, CD₃, CH₂CH₃ 및 CD₂CD₃으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 나열된 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 /또는 전구약물로부터 선택되는 것인 화합물:

화합물 ID #	화학 구조
I-3	
I-43	
I-44	 및
I-45	

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 52

유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 환자의 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키는 방법.

청구항 53

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 54

유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 환자의 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화시키는 방법.

청구항 55

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 질환을 치료하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 정신 질환이 환각 및 망상 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 57

제55항에 있어서, 정신 질환이 불안 장애; 우울증; 기분 장애; 정신병적 장애; 충동 조절 및 중독 장애; 약물 중독; 강박 장애 (OCD); 외상후 스트레스 장애 (PTSD); 스트레스 반응 증후군; 해리성 장애; 이인성 장애; 인위성 장애; 성적 및 성 정체성 장애; 및 신체 증상 장애 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 58

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신병 또는 정신병적 증상을 치료하는 방법.

청구항 59

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 (CNS) 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태가 신경발달 질환 및 신경 변성 질환, 예컨대 알츠하이머병을 포함하는 신경학적 질환; 초로기 치매; 노인성 치매; 혈관성 치매; 루이소체 치매; 인지 장애, 파킨슨병 및 파킨슨병 관련 장애, 예컨대 파킨슨병 치매, 피질기저핵 변성, 및 핵상 마비; 간질; CNS 외상; CNS 감염; CNS 염증; 뇌졸중; 다발성 경화증; 헌팅턴병; 미토콘드리아 장애; 취약 X 증후군; 엔젤만 증후군; 유전성 운동실조; 신경이과 및 안구 운동 장애; 망막 근위축성 측삭 경화증의 신경변성 질환; 지연성 운동이상증; 파다운증 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 주의력 결핍 장애; 하지불안 증후군; 투렛 증후군; 정신분열증; 자폐 스펙트럼 장애; 결절성 경화증; 레트 증후군; 뇌성 마비; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진증 ("AN") 및 신경성 폭식증 ("BN")을 포함하는 보상 시스템 장애; 및 폭식 장애 ("BED"), 트리코틸로마니아, 더마틸로마니아, 손톱 물어뜯기; 편두통; 섬유근육통; 및 임의의 병인의 말초 신경병증, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 61

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 비인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 행동 문제를 치료하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 비인간 대상체가 신경학적 질환, 행동 문제, 훈련가능성 문제 및/또는 이들의 조합을 앓고 있는 개 또는 고양이인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 신경학적 질환, 행동 문제, 훈련가능성 문제가 불안, 공포 및 스트레스, 수면 장애, 인지 기능장애, 공격성, 및/또는 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 것인 방법.

청구항 64

치료학적 유효량의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물을 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 65

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 화합물 및 추가 치료제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 추가 치료제가 향정신성 약물인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 2월 4일에 출원된 동시 계류 중인 미국 가특허 출원 번호 62/969,934의 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 출원은 정신의학, 신경생물학 및 약물요법 분야에서 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 다양한 병태, 예를 들어 정신 질병 및 다른 신경학적 질환, 장애 및 병태의 치료를 위한 화학식 I의 신규 실로신 유도체에 관한 것이다. 본 출원은 화학식 I의 화합물 및 상응하는 중간체의 제조 방법을 추가로 포함한다.

배경 기술

[0005] 정신 건강 장애 또는 정신 질병은 우울 장애, 불안 및 공황 장애, 정신분열증, 섭식 장애, 물질 오용 장애, 외상후 스트레스 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애 및 강박 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 광범위한 장애를 지칭한다. 증상의 중증도는 다양하여 일부 개체는 정상적인 사회적 기능을 방해하는 쇠약 질환을 경험하고 다른 개체는 평생 동안 간헐적으로 반복되는 에피소드로 고통받는다. 정신 질병 병태 간의 프리젠테이션 및 진단 기준은 부분적으로 구별되지만, 질환 전반에 걸쳐 주목할만한 공통 내표현형이 있으며 종종 동반질환이 존재한다. 구체적으로, 기분, 인지 및 행동의 변경과 연관된 표현형적 내표현형이 존재한다. 흥미롭게도, 이들 내표현형 중 많은 부분이 신경학적 병태까지도 확장된다. 예를 들어, 주의력 결핍은 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 섭식 장애, 물질 사용 장애, 정신분열증, 우울증, 강박 장애, 외상성 뇌 손상, 취약 X, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 전두측두엽 치매를 갖는 환자에서 보고된다.

[0006] 신경학적 장애 뿐만 아니라 많은 정신 건강 장애는 뇌의 세로토닌성 시스템에 대한 변경, 기능장애, 변성 및/또는 손상에 의해 영향을 받으며, 이는 신경정신의학 및 신경학적 질환 간의 공통 내표현형 및 동반질환을 부분적으로 설명할 수 있다. 세로토닌 재흡수 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 항우울제, 모노아민 옥시다제 억제제를 포함하여 세로토닌 기능을 조절하는 많은 치료제가 상업적으로 입수가 가능하고, 주로 우울 장애용으로 개발되었지만 이들 치료제 중 다수는 알츠하이머병 및 기타 신경변성 질환의 우울증, 만성 통증, 실존 통증, 양극성 장애, 강박 장애, 불안 장애 및 금연을 포함하나 이에 제한되지는 않는 여러 의학적 적응증에 걸쳐 사용된다. 그러나, 많은 경우, 시판되는 약물은 위약과 비교하여 제한된 이점을 나타내고, 일부 환자의 경우 작동하는데 6주가 소요될 수 있으며, 수면 곤란, 졸음, 피로, 쇠약, 혈압 변화, 기억력 문제, 소화 문제, 체중 증가 및 성적 문제를 포함하는 여러 부작용과 연관된다.

[0007] 사이키델릭 신경과학 분야는 법적 지위로 인해 수십년 동안 제한된 연구에 이어 최근 르네상스를 목격하였다. 사이키델릭은 인간에게 공지된 가장 오래된 부류의 정신약리학적 작용제 중 하나이고, 인류학, 민족약리학, 정신의학, 심리학, 사회학 등을 포함한 다양한 연구 분야를 참조하지 않고는 완전히 이해할 수 없다. 사이키델릭

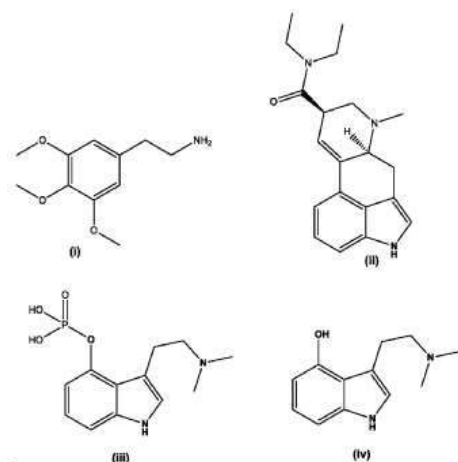
(세로토닌성 환각제)은 지각 및 기분을 변경하고 수많은 인지 프로세스에 영향을 미치는 강력한 향정신성 물질이다. 이들은 일반적으로 생리학적으로 안전한 것으로 간주되며 의존성 또는 중독을 일으키지 않는다. 이들의 기원은 기록된 역사보다 앞선 것이며, 많은 사회문화적 및 의식적 맥락에서 초기 문화에 의해 사용되었다. 사실상 동시에 (5R,8R)-(+)-리세르그산-N,N-디에틸아미드 (LSD)가 발견되고 뇌에서 세로토닌이 확인된 후, 초기 연구는 LSD 및 기타 사이키델릭이 이들의 작용이 세로토닌에 기초할 가능성에 집중적으로 초점을 맞췄다. 오늘날 사이키델릭은 뇌 세로토닌 5-히드록시트립타민 2A (5-HT2A) 수용체의 효능제 또는 부분 효능제라는 것에 동의가 있으며, 특히 V 층에 있는 시냅스 피라미드 세포의 정점 수상돌기에서 발현되는 것이 중요하지만, 다른 수용체, 예컨대 시그마-1 수용체에 더 낮은 친화성으로 결합할 수도 있다. 뇌에서 세로토닌 5-HT2A 수용체 활성화의 신경화학적 상관관계를 밝히는데 도움이 되는 여러 유용한 설치류 모델이 수년에 걸쳐 개발되었으며, 사이키델릭에 의해 직접적으로 영향을 받는 핵심 뇌 구역을 식별하기 위해 다양한 이미징 기술이 사용되었다.

[0008]

사이키델릭은 기분 및 뇌 기능의 변화를 포함하는 급성 효과 이후 장기간에 걸쳐 신속한 발병 및 지속 효과를 모두 갖는다. 오래 지속되는 효과는 뇌 활동, 즉 신경가소성을 조절하고, 세포 생존을 촉진하고, 신경을 보호하고, 뇌 신경면역 시스템을 조절하는 역할을 하는 신경조절 시스템을 통해 신경전달에 영향을 미치는 독특한 수용체 친화성으로 인해 발생할 수 있다. 이들 장기간 신경조절 변화로 이어지는 메커니즘은 후성유전학적 변형, 유전자 발현 변화 및 시냅스 전후 수용체 밀도의 조절과 관련이 있다. 이전에 연구되지 않은 이들 사이키델릭 약물은 잠재적으로 차세대 신경치료를 제공할 수 있으며, 여기서 치료 저항성 정신의학 및 신경학적 질환, 예를 들어 우울증, 외상후 스트레스 장애, 치매 및 중독은 약리학적 위험 프로파일을 약화시켜 치료가 가능하게 될 수 있다.

[0009]

사이키델릭 약물은 위험하다는 인식이 일반적이지만, 생리학적 안전성 측면에서 보면 가장 안전한 것으로 공지된 CNS 약물 부류 중 하나이다. 이들은 중독을 일으키지 않으며, 고전적인 정신병 약물, 예컨대 LSD, 실로시빈 또는 메스칼린의 전형적인 용량의 섭취 후 과다복용으로 인한 사망은 발생하지 않았다 (반응식 1). 예비 데이터는 인간에 대한 사이키델릭 투여가 안전성을 최대화하기 위해 적절하게 해결해야 하는 잠재적인 유해 반응 및 효과의 독특한 프로파일을 초래한다는 것을 보여준다. 주요 안전성 문제는 본질적으로 생리학적이라기보다는 대체로 심리학적인 것이다. 신체적 효과는 다양하지만 강력한 심리학적 효과를 유도하는 용량에서도 상대적으로 미미하다. 실로시빈은 제어된 환경에서 투여될 때 일시적 지연성 두통을 유발하는 것으로 빈번하게 보고되었으며, 발생률, 지속시간 및 중증도가 용량-관련 방식으로 증가되었다 [Johnson et al., Drug Alcohol Depend (2012) 123(1-3):132-140]. 사이키델릭을 반복적으로 투여하면 부분적으로 5-HT2A 수용체에 의해 매개되는 것으로 여겨지는 현상인 타키�필락시스로 공지된 내성이 매우 빠르게 발달하는 것으로 밝혀졌다. 사실, 여러 연구는 사이키델릭에 대한 신속한 내성이 5-HT2A 수용체의 하향조절과 상관관계가 있다는 것을 보여주었다. 예를 들어, 매일 LSD 투여는 래트 뇌에서 5-HT2 수용체 밀도를 선택적으로 감소시켰다 [Buckholtz et al., Eur. J. Pharmacol., 1990, 109:421-425. 1985; Buckholtz et al., Life Sci. 1985, 42:2439-2445].



[0010]

[0011]

반응식 1: 메스칼린 (i), LSD (ii), 실로시빈 (iii) 및 실로신 (iv)의 화학 구조

[0012]

고전적인 사이키델릭 및 해리성 사이키델릭은 임의의 현재 이용가능한 치료와 달리 신속한 개시 항우울제 및 항중독 효과를 갖는 것으로 공지되어 있다. 무작위 임상 대조 연구는 인간에서 고전적인 사이키델릭의 항우울제 및 불안완화 효과를 확인하였다. 케타민은 또한 주로 NMDA 길항제로서의 작용을 통해 인간에서 잘 확립된 항우울제 및 항중독 효과를 갖는다. 이보가인은 전임상 연구에서 강력한 항중독 잠재성을 입증하였으며 강력한 인

간 연구에서 효능을 결정하기 위한 임상 시험의 초기 단계에 있다 [Barsuglia et al., Prog Brain Res, 2018, 242:121-158; Corkery, Prog Brain Res, 2018, 242:217-257].

[0013] 실로시빈 (4-포스포릴옥시-N,N-디메틸트립타민 (iii, 반응식 1)은 화학식 $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ 를 갖는다. 이는 트립타민이며 실로사이브(psilocybe) 종의 버섯에서 주요 향정신성 구성요소 중 하나이다. 이것은 1957년에 호프만(Hofmann)에 의해 실로사이브 버섯으로부터 처음으로 분리되었고 나중에 1958년에 그에 의해 합성되었으며 [Passie et al. Addict Biol., 2002, 7(4):357-364], 1960년대 초중반 동안 미국에서는 1970년에 통제된 약물 스케줄링까지, 및 독일에서는 1980년대까지 정신의학적 및 심리학적 연구 및 심리요법에서 사용되었다 [Passie 2005; Passie et al., Addict Biol., 2002, 7(4):357-364]. 실로시빈의 효과에 대한 연구는 1990년대 중반에 재개되었으며, 이는 현재 세로토닌성 환각제의 효과의 연구에 사용하기 위해 바람직한 화합물이며 [Carter et al. J. Cogn. Neurosci., 2005 17(10):1497-1508; Gouzoulis-Mayfrank et al. Neuropsychopharmacology 1999, 20(6):565-581; Hasler et al, Psychopharmacology (Berl) 2004, 172(2):145-156], 아마도 더 짧은 작용 지속 시간을 갖고 LSD보다 덜 유명하기 때문일 것이다. 이 부류의 다른 구성원과 마찬가지로, 실로시빈은 때때로 정서적 불안정성을 포함하여 지각, 인지 및 감정에 심오한 변화를 유도한다.

[0014] 인간 뿐만 아니라 다른 포유동물에서, 실로시빈은 활성 대사산물인 실로신 또는 4-히드록시-N,N-디메틸트립타민으로 변환된다 (iv, 반응식 1). 실로신은 인간 및 비인간 동물에서 실로시빈의 주관적이고 생리학적 효과의 대부분을 부분적으로 또는 전체적으로 생성할 가능성이 있다. 최근에, 인간 실로시빈 연구는 실로시빈 및 실로신의 5HT_{2A} 활성을 확인하고, 5HT_{2A} 활성 및 다른 세로토닌 수용체에서 가능한 활성을 통한 도파민에 대한 간접적인 효과에 대한 일부 지원을 제공한다. 사실, 사이키델릭의 작용에서 다른 수용체의 관여에 대한 가장 일관된 발견은 5-HT_{1A} 수용체이다. 이것은 일반적으로 이 수용체에서 유의한 친화성 및 기능적 효력을 갖는 트립타민 및 LSD에 대해 특히 사실이다. 5-HT_{1A} 수용체는 피질 피라미드 세포에서 5-HT_{2A} 수용체와 함께 공동-편재화되는 것으로 공지되어 있으며 [Martin-Ruiz et al. J Neurosci. 2001, 21(24):9856-986], 여기서 두 수용체 유형은 반대되는 기능적 효과를 갖는다 [Araneda et al. Neuroscience, 1991, 40(2):399-412].

[0015] 5-HT_{2A} 수용체 및 다른 5-HT₂ 수용체 패밀리 구성원의 정확한 역할은 편도체와 관련하여 잘 이해되지는 않지만, 5-HT_{2A} 수용체가 정서적 반응에서 중요한 역할을 하고 5-HT_{2A} 효능제 사이키델릭의 작용에서 고려해야 할 중요한 표적임이 명백하다. 사실, 공지된 5HT_{2A} 효능제의 대부분은 인간에서 환각유발 효과를 생성하고, 설치류는 실로시빈 및 LSD 사이에서와 같이 하나의 5HT_{2A} 효능제로부터 다른 것으로 일반화한다 [Aghajanian et al., Eur J Pharmacol., 1999, 367(2-3):197-206; Nichols et al., J Neurochem., 2004, 90(3):576-584]. 실로시빈은 래트 수용체보다 인간 5HT_{2A} 수용체에 대해 더 강한 친화성을 가지며, LSD보다 5HT_{2A} 및 5HT_{2C} 수용체 둘 모두에 대해 더 낮은 K(i)를 갖는다. 더욱이, 래트에서 일련의 약물-차별 연구의 결과는 5HT_{1A} 길항제가 아닌 5HT_{2A} 길항제가 래트가 실로시빈을 인식하는 것을 방지한다는 것을 밝혀내었다 [Winter et al., Pharmacol Biochem Behav., 2007, 87(4):472-480]. LSD 및 실로시빈의 일일 용량은 래트 뇌에서 5HT₂ 수용체 밀도를 감소시킨다.

[0016] 1960년대 및 1970년대의 임상 연구에 따르면, 실로시빈은 "지각, 기분 및 생각의 현저한 변화, 시간, 공간 및 자기 경험의 변화"와 같은 주관적 증상과 함께 변경된 의식 상태를 생성하는 것으로 나타났다. 실로시빈은 선택적 정신 장애의 병인발생을 이해하기 위한 실험 연구에 사용되었으며 심리치료 잠재성을 보여주었다 [Rucker et al., Psychopharmacol., 2016, 30(12):1220-1229]. 실로시빈은 환각유발 기분전환용 약물로 점차 인기를 얻었고 결국 1970년에 스케줄 I 통제된 약물로 분류되었다. 사이키델릭 남용의 공포로 인해 안전한 투여 조건이 확립되었을 때 실로시빈에 대한 인간 연구가 부활한 1990년대까지 이 분야에서 수행되는 연구가 상당히 감소하였다 [Johnson et al., Psychopharmacol., 2008, 22(6):603-620]. 오늘날, 실로시빈은 상대적인 안전성, 적당히 긴 활성 지속시간 및 대상체에서의 우수한 흡수로 인해 인간 연구에서 가장 널리 사용되는 사이키델릭 중 하나이다. 최근 연구에서 신경증성 장애, 알코올중독, 말기 암 환자의 우울증, 강박 장애, 중독, 불안, 외상후 스트레스 장애 및 심지어 군발성 두통에서 다양한 정도의 성공을 보여주었기 때문에 실로시빈에 대한 강력한 연구 및 치료적 잠재성이 남아있다. 또한 정신병적 장애에 대한 새로운 치료법 개발을 위한 정신병 모델로 유용할 수 있다. [Dubovik and Monahan-Vaughn, ACS Chem. Neurosci. (2018), 9(9):2241-2251].

[0017] 이 분야의 최근 발전은 치료 저항성, 주요 우울 장애 및 암-관련 심리사회적 고통을 갖는 환자에서 실로시빈-보조 심리요법의 여러 이중-맹검 위약-대조 2상 연구가 불안 및 우울증의 전례없는 긍정적인 완화를 입증한 임상 연구에서 발생하였다. 실로시빈 보조 심리요법에 대한 최근의 두 가지 소규모 파일럿 연구에서도 알코올 및 니코틴 중독 모두의 치료에 긍정적인 이점이 있는 것으로 나타났다. 최근에, 사이키델릭 투여 후 인간의 생체내

뇌 이미징을 위해 혈중 산소 수준-의존적 기능적 자기 공명 이미징 및 자기뇌조영술이 사용되었으며, 결과는 정맥내로 투여된 실로시빈 및 LSD가 뇌의 디폴트 모드 네트워크 구역에서 진동력의 감소를 생성한다는 것을 나타낸다 [Nichols DE. Pharmacol Rev., 2016 68(2):264-355].

[0018] 양전자 방출 단층촬영 (PET)을 사용한 예비 연구는 실로시빈 섭취 (경구로 15 또는 20 mg)가 전두엽에서 글루코스의 절대 대사율을 증가시켰고, 건강한 참가자의 선조체 및 변연 피질하 구조 뿐만 아니라 다른 피질 영역에서 더 적은 정도로 증가시켰음을 보여주었으며, 이는 실로시빈의 핵심 행동 효과 중 일부가 전두엽 피질을 포함함을 시사한다 [Gouzoulis-Mayfrank et al., Neuropsychopharmacology, 1999, 20(6):565-581; Vollenweider et al., Brain Res. Bull. 2001, 56(5):495-507]. 5HT2A 효능작용이 고전적인 사이키델릭의 주요 작용으로 널리 인식되고 있지만, 실로시빈은 광범위한 다른 시냅스 전후 세로토닌 및 도파민 수용체, 뿐만 아니라 세로토닌 재흡수 수송체에 대한 더 적은 친화성을 갖는다 [Tyls et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 2014, 24(3):342-356]. 실로시빈은 5HT1A 수용체를 활성화시키며, 이는 항우울제/항불안 효과에 기여할 수 있다.

[0019] 우울증 및 불안은 전 세계적으로 가장 흔한 정신의학적 장애 중 2가지이다. 우울증은 다른 증상, 예컨대 무쾌감증, 정신운동 호소, 죄책감, 주의력 결핍 및 자살 경향과 함께 기분 장애의 에피소드에 의해 특징화된 다면적인 병태이며, 이들 모두는 중증도가 다양할 수 있다. 세계보건기구에 따라, 주류 항우울제의 발견은 우울증 관리에 큰 혁명을 일으켰지만, 환자의 최대 60%가 여전히 부적절한 치료를 받고 있다. 이는 종종 약물의 지연된 치료 효과 (일반적으로 치료 개시로부터 6주), 불이행으로 이어지는 부작용, 또는 이에 대한 고유한 무반응성으로 인한 것이다. 유사하게, 불안 장애는 서브타입에 따라 강렬한 심리사회적 고통 및 다른 증상에 의해 특징화된 병인론적으로 복잡한 장애의 집합체이다. 생명을 위협하는 질환과 연관된 불안은 사이키델릭-보조 요법의 면에서 연구된 유일한 불안 서브타입이다. 이러한 형태의 불안은 암과 같은 생명을 위협하는 질환으로 진단된 개체의 최대 40%에 영향을 미친다. 이는 불쾌감 또는 긴장의 신체 증상을 동반하여 미래의 위험 또는 불행에 대한 우려로 나타나며 종종 우울증과 공존한다. 이는 삶의 질 저하, 치료 순응도 감소, 입원 연장, 장애 증가 및 절망과 연관되며, 이는 전반적으로 생존율 감소에 기여한다. 이러한 유형의 불안을 관리하기 위해 약리학 및 심리사회적 개입이 일반적으로 사용되지만, 그 효과는 혼합되고 제한되어 종종 만족스러운 정서적 완화를 제공하지 못한다. 최근 사이키델릭-보조 요법의 사용에 대한 관심은 기존 방법으로 비효과적으로 관리되는 우울증 및 불안을 갖는 환자에게 유망한 대안을 제공할 수 있다.

[0020] 일반적으로, 사이키델릭 치료 모델은 사이키델릭에 따라 4-9시간 지속되는 신비로운 경험을 유도하기 위해 경구-활성 약물을 투여하는 것으로 이루어진다 [Halberstadt, Behav Brain Res., 2015, 277:99-120; Nichols, Pharmacol Rev., 2016, 68(2): 264-355]. 이를 통해 참가자는 어려운 감정 및 상황을 해결하고 통합할 수 있으며, 이는 항우울제 및 불안완화 효과를 지속시킨다. 실로시빈 및 LSD와 같은 고전적인 사이키델릭은 잠재적인 후보로 연구되고 있다. 생명을 위협하는 질환과 연관된 우울증 및 불안의 치료를 위한 고전적인 사이키델릭을 사용한 한 연구에서, 지지 환경에서 실로시빈 및 LSD가 유의미하고 지속적인 항우울제 및 불안완화 효과를 지속적으로 생성하는 것으로 밝혀졌다.

[0021] 사이키델릭 치료는 일반적으로 지속적인 유해 효과 없이 내약성이 우수하다. 이들의 작용 메커니즘과 관련하여, 이들은 세로토닌 수용체 효능작용을 통해 생화학적으로, 및 정신적 유연성에 기여하는 의미있는 정신-영적 경험을 생성함으로써 심리학적으로 주요 치료 효과를 매개한다. 불안 및 기분 장애에 대한 현재 치료의 제한된 성공률을 감안하고 이들 병태와 연관된 높은 이환율을 고려하면, 사이키델릭이 기존 방법에 의해 부적절하게 관리되는 환자의 증상 완화를 제공할 잠재성이 있다.

[0022] 추가의 새로운 임상 연구 및 증거는 사이키델릭-보조 요법을 제안하고, 또한 난치성 물질 사용 장애 및 정신 건강 병태에 대한 대안적인 치료로서의 잠재성을 보여주며, 그러므로 기존 접근법이 제한된 성공을 가져온 위기에 서 중요한 도구가 될 수 있다. 지난 25년에 걸쳐 공개된 임상 시험에 대한 최근의 체계적인 검토는 고전적인 사이키델릭의 항우울, 불안완화 및 항중독 효과 중 일부를 요약한다. 이들 중, LSD 요법의 무작위 대조 시험의 메타-분석 및 알코올 사용 장애를 치료하기 위한 실로시빈-보조 요법의 최근 파일럿 연구로부터 고무적인 발견이 있다 [dos Santos et al., Ther Adv Psychopharmacol., 2016, 6(3):193-213]. 유사하게 고무적인 것은 담배 사용 장애에 대한 실로시빈-보조 요법의 최근 파일럿 연구의 발견이며, 이는 6개월 추적조사에서 80% 및 12개월 추적조사에서 67%의 금연율을 나타내며 [Johnson et al., J Drug Alcohol Abuse, 2017, 43(1):55-60; Johnson et al., Psychopharmacol. 2014, 28(11):983-992], 이러한 비율은 금연 문헌에 문서화된 임의의 것보다 상당히 더 높다. 특히, 실로시빈 세션으로부터 생성된 신비로운-유형의 경험은 긍정적인 치료 결과와 유의한 상관관계가 있었다. 이들 결과는 치료-저항성 우울증 및 임종 불안에 대한 실로시빈-보조 요법의 유효성을 뒷받침하는 최근 임상 시험의 급증하는 증거와 일치한다 [Carhart-Harris et al. Neuropsychopharmacology,

2017, 42(11):2105-2113]. 오피오이드 사용 장애 (OUD)에 대한 사이키텔릭-보조 요법의 잠재적인 이점에 대한 연구가 등장하기 시작했으며, 축적된 증거는 이 조사 라인을 발전시킬 필요성을 뒷받침한다. 초기의 무작위 임상 시험으로부터의 이용가능한 증거는 OUD 치료에 대한 유망한 역할을 시사하며: 장기간 추적조사에서 대조군과 비교하여 헤로인 중독에 대해 높은 용량 LSD 및 케타민-보조 요법을 받은 참가자 중에서 더 높은 금욕 비율이 관찰되었다. 최근에, 44,000명 개체를 대상으로 한 대규모 미국 인구 연구에 따르면, DSM-IV 기준에 의해 정의된 바와 같은 다음 해에 사이키텔릭 사용이 오피오이드 남용의 40% 감소된 위험 및 오피오이드 의존성의 27% 감소된 위험과 연관된 것으로 나타났다 [Pisano et al., J Psychopharmacol., 2017, 31(5):606-613]. 유사하게, 사이키텔릭 사용의 보호 조절 효과는 처방 오피오이드 사용 및 소외된 여성의 자살 위험 사이의 관계에서 발견되었다 [Argento et al., J Psychopharmacol., 2018, 32(12):1385-1391]. 고전적인 사이키텔릭에 대한 이들 예비 발견의 가능성에도 불구하고, 잠재적인 독성을 감안할 때 오피오이드 위기 반응에 기여할 수 있는 것을 결정하기 위해 추가 연구가 필요하다. 한편, 정신 및 물질 사용 장애의 치료를 위한 실로시빈의 안전성 및 효능에 대한 증거가 증가함에 따라, OUD에 대한 신규 개입으로서의 사용에 대한 추가 임상 조사를 동기부여하는데 도움이 될 것이다.

[0023] 사이키텔릭의 정기적 용량은 또한 우울증 환자에 널리 퍼져 있는 수면 장애를 호전시키며, 우울증 환자의 80% 이상이 불량한 수면의 질을 호소한다. 수면 증상은 종종 1차-라인 치료에 의해 해결되지 않으며, 재발 및 재연의 더 큰 위험과 연관된다. 흥미롭게도, 수면 문제는 종종 다른 우울증 증상보다 먼저 나타나고, 주관적 수면의 질은 재발성 우울증 에피소드의 개시 전에 악화된다. 불량한 수면 스코어 및 더 높은 우울 증상학 스코어와의 증가된 기능적 연결성을 나타내는 뇌 구역은 감정 처리에 관여하는 구역인 전두전엽 및 변연 구역을 포함하였다. 건강한 참가자의 수면 파괴는 수면이 실제로 기분, 감정 평가 프로세스 및 정서적 자극에 대한 뇌 반응성에 관여함을 나타내었다. 부정적 기분의 증가 및 중성 자극의 부정적인 것으로의 기분-독립적 잘못된 표지화는 예를 들어 한 연구에서 나타났고, 또 다른 연구에서는 부정적 및 긍정적 자극 둘 모두에 대한 반응으로 변연 뇌 영역에서 증폭된 반응성이 나타났다. 수면 동안 뇌전도 (EEG) 뇌 활동을 평가하는 다른 두 연구에서는 사이키텔릭, 예컨대 LSD가 수면 패턴에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다. 더욱이, 수면 박탈의 일부 또는 전체 밤이 시계 유전자 발현의 변형을 통해 일주기 리듬을 재설정함으로써 제안된 우울증 증상을 경감시킬 수 있는 것으로 나타났다. 또한, 사이키텔릭의 단일 용량은 수면/각성 사이클의 기저에 있는 생물학적 시계의 재설정을 유발하고, 이에 의해 우울한 사람들의 인지-정서적 프로세스를 향상시킬 뿐만 아니라, 웰빙의 느낌을 개선하고 건강한 개체의 기분을 향상시키는 것으로 제안되었다 [Kuypers, Medical Hypotheses, 2019, 125:21-24].

[0024] 심각한 또는 말기 질병 및 관련 정신의학적 질병을 갖는 환자에서 사이키텔릭 치료의 치료적 사용을 연구한 1960년부터 2018년까지의 임상 시험의 체계적인 메타-분석에서, 사이키텔릭 요법 (대부분 LSD를 사용함)이 암-관련 우울증, 불안, 및 죽음에 대한 두려움을 개선할 수 있음이 밝혀졌다. 2011년과 2016년 사이에 4개의 무작위 대조 임상 시험이 공개되었으며 (대부분은 실로시빈 치료를 사용함), 사이키텔릭-보조 치료가 암-관련 심리학 및 실존적 고통을 신속하고 강력하며 지속적으로 개선할 수 있음을 입증하였다 [Ross S, Int Rev Psychiatry, 2018, 30(4):317-330]. 그러므로, 종양학 및 완화 치료 분야에서 사이키텔릭의 사용은 여러 이유로 흥미롭다. 첫째, 암 또는 다른 생명을 위협하는 질병에 직면한 많은 환자는 절망, 사기 저하, 무력감, 인지된 부담, 및 조속한 죽음에 대한 욕망과 연관될 수 있는 삶의 의미 또는 목적 상실과 관련된 상당한 실존적 고통을 경험한다. 이러한 특징은 또한 종종 임상적으로 유의한 불안 및 우울증의 핵심이며, 이 환자 집단의 삶의 질을 실질적으로 저하시킬 수 있다. 이러한 형태의 고통의 경감은 완화 치료의 중심 목표 중 하나여야 한다. 따라서, 최근 몇 년 동안 존엄성 및 의미 형성에 중점을 둔 암-관련 실존적 고통에 대한 여러 메튜얼화된 심리요법이 개발되었다. 그러나, 현재 실존적 고통 자체에 대한 약리학적 개입은 없으며, 암 환자의 우울 증상에 대한 이용가능한 약리학적 치료가 위약보다 우월한 것으로 입증되지 않았다. 이러한 병태에 대한 추가적인 효과적인 치료가 여전히 필요하다 [Rosenbaum et al., Curr. Oncol., 2019, 26(4): 225-226].

[0025] 최근에, 구어체로 마이크로도징(microdosing)이라고 하는 사이키텔릭, 예컨대 실로시빈 및 LSD에 대한 새로운 투여 패러다임에 대한 관심이 증가하고 있다. 이 패러다임에서, 세로토닌성 환각제의 지각이하의 용량 (전체 용량의 대략 10% 이하)은 하루에 한 번, 격일로, 또는 3일마다 등의 보다 일관된 기준으로 복용된다. 이 투여 패러다임은 약리학적 치료의 현재 표준과 더 일치할 뿐만 아니라, 특정 병태, 예컨대 알츠하이머병 및 다른 신경변성 질환, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 및 사이키텔릭 보조 요법을 두려워하거나 반대하는 특정 환자 집단, 예컨대 노인, 청소년 및 환자에 특히 유익할 수 있다. 더욱이, 이 접근법은 인지 결손을 관리하고 신경변성을 예방하는데 특히 적합할 수 있다. 예를 들어, 주의력이 낮은 래트 및 동기가 낮은 래트의 하위집단은 환각유발 용량과 연관된 고전적인 젓은 개 흔들기 행동 반응을 이끌어내기 위한 역치 미만의 실로시

빈 용량에 따라 각각 5가지 선택 연속 반응 시간 및 점진적 비율 작업에서 개선된 성능을 나타낸다 (Blumstock et al., WO 2020/157569 A1). 유사하게, 환각유발 용량의 5HT2A 효능제를 사용한 환자의 치료는 증가된 BDNF 및 mTOR 경로의 활성화와 연관되며, 이는 신경가소성을 촉진하는 것으로 생각되고 치매 및 기타 신경변성 장애의 치료를 위한 분자 표적으로 작용하는 것으로 가정된다 (Ly et al. Cell Rep., 2018, 23(11):3170-3182). 또한, 여러 그룹은 5HT2A 효능제의 낮은 비-환각유발 및 비-정신모방성 용량이 또한 유사한 신경보호적 및 증가된 신경가소성 효과 (뉴로플라스토겐) 및 감소된 신경염증을 나타내며, 이는 신경변성 및 신경발달 질환 및 만성 장애 모두에 유익할 수 있음을 입증하였다 (Manfredi et al., WO 2020/181194, Flanagan et al., Int. Rev. Psychiatry, 2018, 13:1-13; Nichols et al., 2016, Psychedelics as medicines; an emerging new paradigm). 이 반복되는 더 낮은 용량 패러다임은 이들 화합물의 유용성을 추가 적응증으로 확장할 수 있으며 웰니스 적용에 유용할 수 있다.

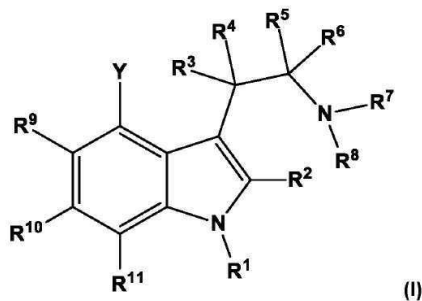
[0026] 정신병은 종종 환각적 경험, 망상적 사고, 및 무질서한 생각에 의해 특징화된 비정상적인 정신 상태로 지칭된다. 더욱이, 이 상태는 사회적 인지 장애, 부적절한 정서적 표현, 및 기이한 행동을 동반한다. 가장 자주, 정신병은 정신의학적 장애의 일부로 발전하며, 그 중 정신분열증의 필수적인 부분을 나타낸다. 이는 질병의 가장 유동적인 단계에 해당한다. 환자에서 정신병이 가장 먼저 나타나는 것을 첫 번째 에피소드 정신병이라고 한다. 이는 진단된 환자에서 보이는 점진적인 구조적 및 기능적 이상에 의해 매개되는 것으로 추정되는 질환의 만성 확립을 향한 중요한 과도기 단계를 반영한다. [ACS Chem. Neurosci., 2018, 9, 2241-2251]. 일화적인 증거는 정기적으로 투여되는 사이키델릭의 낮은 비-환각유발 용량 (마이크로도징)이 정신분열증 및 정신병의 증상을 감소시킬 수 있음을 시사한다.

발명의 내용

[0027] 출원의 요약

[0028] 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0029] [화학식 I]



[0030]

[0031] 상기 식에서, R¹은 수소, C₁-C₃ 알킬, C(O)R¹², CO₂OR¹², C(O)N(R¹²)₂, S(O)R¹² 및 SO₂R¹²로부터 선택되고;

[0032] R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

[0033] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는

[0034] R⁷ 및 R⁸은 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이더를 임의로 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

[0035] 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S,

N, S(O), SO₂ 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

[0036] R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR¹³, N(R¹³)₂, SR¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆할로알케닐, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SOR¹³, SO₂R¹³, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹³, N(R¹³)₂ 및 SR¹³으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

[0037] Y는 할로젠 및 X-A로부터 선택되고;

[0038] X는 O, NR¹³, S, S(O) 및 SO₂로부터 선택되고; A는 수소, C₁-C₁₀알킬, C₂-C₁₀알케닐, C₂-C₁₀알키닐, C₃-C₇시클로알킬, C₄-C₆시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 P(O)(OR¹²)₂로부터 선택되고;

[0039] 각각의 R¹²는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬렌C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬렌C₃-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬렌아릴 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고;

[0040] 각각의 R¹³은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹⁴, N(R¹⁴)₂ 및 SR¹⁴로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, SO₂R¹⁴, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고,

[0041] R¹⁴는 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0042] 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0043] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체

동위원소로 임의로 치환된다.

- [0044] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물은 중수소가 동위원소적으로 풍부하다. 일부 실시양태에서, A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소를 포함하거나, 또는 A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나 이상은 중수소이다.
- [0045] 추가 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 의약으로서 사용된다. 따라서, 본 출원은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 출원의 화합물을 포함한다.
- [0046] 본 출원은 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 환자의 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키는 방법을 포함한다.
- [0047] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신병 또는 정신병적 증상을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0048] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0049] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0050] 본 출원은 본 출원의 화합물의 제조 방법을 추가로 제공한다. 일반 및 특정 프로세스는 아래에서 더 자세히 논의되고 하기 예에 제시되어 있다.
- [0051] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 예는 본 출원의 실시양태를 나타내면서 단지 예시의 방식으로 제공되며, 청구범위의 범위는 이들 실시양태에 의해 제한되어서는 안되지만, 전체로서 설명과 일치하는 가장 광범위한 해석으로 제공되어야 한다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0052] 도면

이제 본 출원의 실시양태가 첨부된 도면을 참조하여 보다 상세하게 설명될 것이다:

도 1은 수컷 C57BL6 마우스에서 머리-연축 반응 (HTR)에 대한 화학식 I의 예시적인 화합물인 I-45의 다양한 용량의 효과를 나타내는 그래프이다. 마우스를 SC 경로에 의해 화합물 I-45 (0.03-10 mg/kg, SC)로 처리하고 (N=6 마우스/용량), 머리 연축의 총 수를 1시간 기간에 걸쳐 기록하였다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표현된다. 5-HT_{2A} 수용체 효능제에 의해 유도된 머리 연축의 유도는 이들의 사이키델릭 효과의 행동적 프록시를 나타내는 것으로 여겨진다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 상세한 설명

- [0054] I. 정의

- [0055] 달리 표시되지 않는 한, 이 섹션 및 다른 섹션에서 설명된 정의 및 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 적합한 것으로 본원에 기재된 본 출원의 모든 실시양태 및 측면에 적용가능하도록 의도된다.
- [0056] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "본 출원의 화합물(들)(compound(s) of the application)" 또는 "본 출원의 화합물(들)(compound(s) of the present application)" 등은 화학식 I의 화합물 및 화학식 I-A 내지 I-I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 지칭한다.
- [0057] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "본 출원의 조성물(들)(composition(s) of the application)" 또는 "본 출원의 조성물(들)(composition(s) of the present application)" 등은 본 출원의 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물, 예컨대 제약 조성물을 지칭한다.

- [0058] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 나열된 항목이 개별적으로 또는 조합되어 존재하거나 사용되는 것을 의미한다. 사실상, 이 용어는 나열된 항목 중 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"이 사용되거나 존재하는 것을 의미한다. 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물과 관련하여 용어 "및/또는"은 본 출원의 화합물이 개별 염, 용매화물 및 전구약물로서, 뿐만 아니라 조합, 예를 들어 본 출원의 화합물의 용매화물의 염의 조합으로서 존재한다는 것을 의미한다.
- [0059] 본 출원에서 사용되는 바와 같은 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 내용이 분명히 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "화합물"을 포함하는 실시양태는 하나의 화합물 또는 2개 이상의 추가 화합물로 특정 측면을 제시하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0060] 본 출원 및 청구항(들)에서 사용되는 바와 같은 단어 "포함하는(comprising)" (및 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)"와 같은 포함하는(comprising)의 임의의 형태), "갖는(having)" (및 "갖다(have)" 및 "갖다(has)"와 같은 갖는(having)의 임의의 형태), "포함하는(including)" (및 "포함하다(include)" 및 "포함하다(includes)"와 같은 포함하는(including)의 임의의 형태), 또는 "함유하는(containing)" (및 "함유하다(contain)" 및 "함유하다(contains)"와 같은 함유하는(containing)의 임의의 형태)은 포괄적이거나 개방형이며, 추가의 인용되지 않은 요소 또는 프로세스 단계를 배제하지 않는다.
- [0061] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "이루어진" 및 그의 파생어는 언급된 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 특정하고 또한 다른 언급되지 않은 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 배제하는 폐쇄형 용어로 의도된다.
- [0062] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "로 본질적으로 이루어진"은 언급된 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재 뿐만 아니라 이들 특징, 요소, 구성성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들의 존재를 특정하도록 의도된다.
- [0063] "추가" 또는 "제2" 구성성분, 예컨대 추가 또는 제2 화합물을 포함하는 실시양태에서, 본원에서 사용된 바와 같은 제2 구성성분은 다른 구성성분 또는 제1 구성성분과 화학적으로 상이하다. "제3" 구성성분은 다른 제1 및 제2 구성성분과 상이하고, 추가로 열거된 또는 "추가" 구성성분은 유사하게 상이하다.
- [0064] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "적합한"은 특정 화합물 또는 조건의 선택이 수행될 특정 합성 조작, 변환될 분자(들)의 정체성 및/또는 화합물에 대한 특정 용도에 의존할 것이지만, 선택이 관련 기술분야의 통상의 기술자의 기술 범위 내에서 잘 이루어질 것임을 의미한다. 본원에 기재된 모든 프로세스/방법 단계는 표시된 생성물을 제공하기에 충분한 조건 하에 수행되어야 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 예를 들어, 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 반응 압력, 반응물 비율 및 반응이 무수 또는 불활성 분위기 하에 수행되어야 하는지 여부를 포함하는 모든 반응 조건이 원하는 생성물의 수율을 최적화하기 위해 달라질 수 있으며 그렇게 하는 것은 그들의 기술 범위 내에 있음을 이해할 것이다.
- [0065] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약", "실질적으로" 및 "대략"은 최종 결과가 유의하게 변화되지 않도록 변형된 용어의 합리적인 편차량을 의미한다. 이들 정도의 용어는 이 편차가 그것이 변형하는 단어의 의미를 부정하지 않거나 문맥이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 달리 시사되지 않는 한 변형된 용어의 적어도 $\pm 5\%$ 의 편차를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0066] 본 설명은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 다수의 화학 용어 및 약어를 지칭한다. 그럼에도 불구하고, 명확성 및 일관성을 위해 선택된 용어의 정의가 제공된다.
- [0067] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "용매화물"은 적합한 용매의 분자가 결정 격자에 혼입된 화합물, 또는 화합물의 염 또는 전구약물을 의미한다. 적합한 용매는 투여된 투여량에서 생리학적으로 관용가능하다.
- [0068] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "전구약물"은 투여 후 활성 약물로 전환되는 화합물 또는 화합물의 염을 의미한다.
- [0069] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 직쇄 또는 분지쇄 포화 알킬 기를 의미한다. 언급된 알킬 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 "C_{n1-n2}"에 의해 표시된다. 그러므로, 예를 들어 용어 "C₁₋₆알킬" (또는 "C₁-C₆알킬")은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미하고, 예를 들어 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체 중 임의의 것 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 ter-부틸, n- 및 이소-프로필, 에틸 및 메틸을 포함한다. 또 다른 예로서, "C₄알킬"은 n-,

이소-, sec- 및 tert-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.

- [0070] 용어 "알케닐"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 직쇄 또는 분지쇄 포화 알킬렌 기, 즉 두 말단에 치환기를 함유하는 포화 탄소 쇄를 의미한다. 언급된 알킬렌 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "에 의해 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6} 알킬렌은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 기를 의미한다.
- [0071] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알키닐"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 알키닐 기를 의미한다. 언급된 알킬 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 접두사 " C_{n1-n2} "에 의해 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{2-6} 알키닐은 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 기를 의미한다.
- [0072] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 3 내지 20개의 탄소 원자 및 하나 이상의 고리를 함유하는 포화 카보시클릭 기를 의미한다. 언급된 시클로알킬 기에서 가능한 탄소 원자의 수는 숫자 접두사 " C_{n1-n2} "에 의해 표시된다. 예를 들어, 용어 C_{3-10} 시클로알킬은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 의미한다.
- [0073] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아릴"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하고 6 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 카보시클릭 기를 지칭한다.
- [0074] "이용가능한 수소 원자" 또는 "이용가능한 원자"에서와 같은 용어 "이용가능한"은 치환기에 의해 대체될 수 있는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 원자를 지칭한다.
- [0075] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 3 내지 20개의 원자를 함유하는 적어도 하나의 비방향족 고리를 함유하는 시클릭 기를 지칭하며, 여기서 원자 중 하나 이상은 O, S, S(O), SO_2 및 N으로부터 선택된 헤테로모이어티이고 나머지 원자는 C이다. 헤테로시클로알킬 기는 포화 또는 불포화 (즉, 하나 이상의 이중 결합을 함유한다)이다. 헤테로시클로알킬 기가 접두사 C_{n1-n2} 또는 "n1 내지 n2"를 함유하는 경우, 이 접두사는 상응하는 카보시클릭 기의 탄소 원자의 수를 나타내며, 여기서 고리 원자 중 하나 이상, 적합하게는 1 내지 5개는 O, S, S(O), SO_2 및 N으로부터 선택된 바와 같은 헤테로모이어티로 대체되고 나머지 원자는 C이다. 헤테로시클로알킬 기는 임의로 벤조융합된다.
- [0076] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 5 내지 20개의 원자를 함유하는 적어도 하나의 헤테로방향족 고리를 함유하는 시클릭 기를 지칭하며, 여기서 원자 중 하나 이상은 O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 원자는 C이다. 헤테로아릴 기가 접두사 C_{n1-n2} 를 함유하는 경우, 이 접두사는 상응하는 카보시클릭 기의 탄소 원자의 수를 나타내며, 여기서 고리 원자 중 하나 이상, 적합하게는 1 내지 5개는 상기 정의된 바와 같은 헤테로원자로 대체된다. 헤테로아릴 기는 임의로 벤조융합된다.
- [0077] 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 및 시클로알킬 기를 포함하는 모든 시클릭 기는 하나 또는 하나 초과的高리를 함유한다 (즉, 폴리시클릭이다). 시클릭 기가 하나 초과的高리를 함유하는 경우, 고리는 결합에 의해 융합, 브리징(bridged), 스피로융합 또는 연결될 수 있다.
- [0078] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "벤조융합된"은 벤젠 고리가 또 다른 고리와 융합된 폴리시클릭 기를 지칭한다.
- [0079] 제1 고리가 제2 고리와 "융합"된다는 것은 제1 고리 및 제2 고리가 그 사이에서 2개의 인접한 원자를 공유함을 의미한다.
- [0080] 제1 고리가 제2 고리와 "브리징"된다는 것은 제1 고리 및 제2 고리가 그 사이에서 2개의 인접하지 않은 원자를 공유함을 의미한다.
- [0081] 제1 고리가 제2 고리와 "스피로융합"된다는 것은 제1 고리 및 제2 고리가 그 사이에서 하나의 원자를 공유함을 의미한다.
- [0082] 용어 "할로젠" (또는 "할로")은 단독으로 사용되거나 또 다른 기의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 할로젠 원자를 지칭하며, 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

- [0083] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 이용가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 그러므로, 예를 들어 " C_{1-6} 할로알킬" (또는 " C_1-C_6 할로알킬")은 하나 이상의 할로젠 치환기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.
- [0084] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알케닐"은 이용가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 그러므로, 예를 들어 " C_{1-6} 할로알케닐" (또는 " C_1-C_6 할로알케닐")은 하나 이상의 할로젠 치환기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알케닐 기를 지칭한다.
- [0085] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬닐"은 이용가능한 수소 원자 중 하나 이상이 할로젠으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬닐 기를 지칭한다. 그러므로, 예를 들어 " C_{1-6} 할로알킬닐" (또는 " C_1-C_6 할로알킬닐")은 하나 이상의 할로젠 치환기를 갖는 상기 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_6 선형 또는 분지형 알킬닐 기를 지칭한다.
- [0086] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 단독으로 또는 조합하여 산소 연결 원자에 연결된 알킬 기를 포함한다.
- [0087] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "하나 이상의" 항목은 목록으로부터 선택된 단일 항목 뿐만 아니라 목록으로부터 선택된 2개 이상의 항목의 혼합물을 포함한다.
- [0088] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치환된"은 달리 표시되지 않는 한, 언급된 기가 할로젠, CO_2H , CO_2CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, SO_2CH_3 , $SOCH_3$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알킬닐, C_2-C_6 할로알킬닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N, NH 및 NCH_3 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환됨을 의미한다.
- [0089] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "그의 대체 동위원소"는 자연계에 가장 풍부한 동위원소 이외의 원소의 동위원소를 지칭한다.
- [0090] 일반 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물에서, 원자는 그의 천연 동위원소 존재비를 나타낼 수 있거나, 또는 원자 중 하나 이상은 동일한 원자 번호를 갖지만 자연계에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 특정 동위원소가 인공적으로 풍부할 수 있다. 본 개시내용은 일반 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물의 모든 적합한 동위원소 변이를 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 수소 (H)의 상이한 동위원소 형태는 프로튬 (1H), 중수소 (2H) 및 삼중수소 (3H)를 포함한다. 프로튬은 자연계에서 발견되는 우세한 수소 동위원소이다.
- [0091] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "모든 이용가능한 원자는 대체 동위원소로 임의로 치환된다"는 이용가능한 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연계에서 우세하게 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 해당 원자의 동위원소로 임의로 치환된다는 것을 의미한다.
- [0092] 용어 "화합물"은 화합물, 및 특정 실시양태에서, 이들이 안정한 범위 내에서, 그의 임의의 수화물 또는 용매화물을 지칭한다. 수화물은 물과 착화된 화합물이고, 용매화물은 유기 용매 또는 무기 용매일 수 있는 용매와 착화된 화합물이다. "안정한" 화합물은 제조 및 단리될 수 있고 그의 구조 및 특성이 유지되거나 본원에 기재된 목적 (예를 들어, 대상체에게 치료적 투여)을 위한 화합물의 사용을 허용하기에 충분한 기간 동안 본질적으로 변화되지 않은 상태로 유지되도록 야기될 수 있는 화합물이다. 본 출원의 화합물은 일반 화학식 I에 포함되는 안정한 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물로 제한된다.
- [0093] 용어 "제약학적으로 허용가능한"은 대상체의 치료와 양립가능함을 의미한다.
- [0094] 용어 "제약학적으로 허용가능한 담체"는 제약 조성물, 즉 대상체에게 투여될 수 있는 투여 형태의 형성을 허용하기 위해 활성 성분과 혼합되는 무독성 용매, 분산제, 부형제, 아주반트 또는 기타 물질을 의미한다.
- [0095] 용어 "제약학적으로 허용가능한 염"은 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립가능한 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 의미한다.
- [0096] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립가능한 산 부가 염은 임의의 염기성 화합물의 임의의 무독성 유기 또는

무기 산 부가 염이다.

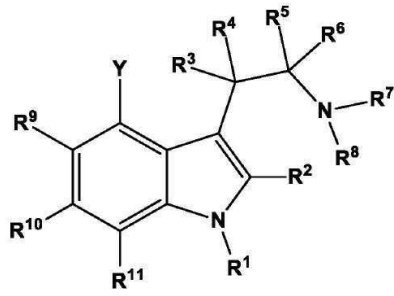
- [0097] 대상체의 치료에 적합하거나 이와 양립가능한 염기 부가 염은 임의의 산성 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염기 부가 염이다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "보호기" 또는 "PG" 등은 분자의 상이한 부분을 조작하거나 반응하는 동안 분자의 반응성 부분에서 부반응을 방지하기 위해 분자의 반응성 부분을 보호하거나 마스크하는 화학적 모이어티를 지칭한다. 조작 또는 반응이 완료된 후, 보호기는 분자의 나머지 부분을 분해하거나 변질시키지 않는 조건 하에 제거된다. 적합한 보호기의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 수 있다. 많은 통상적인 보호기는 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973], [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999] 및 [Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)]에 기재된 바와 같이 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0098] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 포유동물을 포함한 동물계의 모든 구성원을 포함하며, 적합하게는 인간을 지칭한다. 그러므로, 본 출원의 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 모두에 적용가능하다.
- [0099] 본원에서 사용된 바와 같이 및 관련 기술분야에서 잘 이해되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 의미한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 하나 이상의 증상 또는 병태의 경감 또는 호전, 질환 정도의 저하, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환의 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 호전 또는 완화, 질환의 재발 저하 및 관해 (부분적이든 전체적이든) (검출가능 여부에 관계없이)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "치료하는" 및 "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 또한 예방적 치료를 포함한다. 예를 들어, 초기 암을 갖는 대상체는 진행을 예방하기 위해 치료될 수 있거나, 또는 대안적으로 관해 중인 대상체는 재발을 방지하기 위해 본 출원의 화합물 또는 조성물로 치료될 수 있다. 치료 방법은 대상체에게 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 임의로 단일 투여로 이루어지거나, 또는 두운법으로 일련의 투여를 포함한다.
- [0100] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 원하는 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간 동안 효과적인 본 출원의 하나 이상의 화합물의 양을 의미한다. 예를 들어, 세로토닌 수용체 및 다운스트림 제2 메신저의 효능작용 또는 활성화에 의해 매개 또는 치료되는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 맥락에서, 유효량은 하나 이상의 화합물을 투여하지 않은 경우의 활성화와 비교하여 상기 활성화를 예를 들어 증가시키는 양이다.
- [0101] 질환, 장애 또는 병태를 "완화"시킨다는 것은 질환, 장애 또는 병태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 장애를 치료하지 않는 것과 비교하여 감소 및/또는 진행의 시간 경과가 느려지거나 길어지는 것을 의미한다.
- [0102] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "투여된"은 세포, 조직, 장기 또는 대상체에 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 조성물의 투여를 의미한다.
- [0103] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "예방(prevention)" 또는 "예방(prophylaxis)" 또는 이에 대한 동의어는 환자가 질환, 장애 또는 병태에 걸리거나 질환, 장애 또는 병태와 연관된 증상을 나타낼 위험 또는 확률의 감소를 지칭한다.
- [0104] 본원에서 사용된 바와 같은 "질환, 장애 또는 병태"는 세로토닌 수용체, 예를 들어 5-HT_{2A}를 활성화시키고 특히 세로토닌 수용체 효능제, 예컨대 본원에 기재된 본 출원의 하나 이상의 화합물을 사용함으로써 치료되거나 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태를 지칭한다.
- [0105] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료"는 치료될 질환, 장애 또는 병태가 세로토닌 활성, 특히 세로토닌 활성의 증가를 포함하는 직접적인 또는 간접적인 일부 생물학적 근거에 의해 영향을 받고/거나, 이에 의해 조절되고/거나 이를 갖는다는 것을 의미한다. 이들 질환은 질환, 장애 또는 병태와 연관된 세로토닌 활성이 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 조성물에 의해 효능작용할 때 유리하게 반응한다.
- [0106] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "활성화"는 세로토닌 수용체의 효능작용, 부분 효능제 및 양성 알로스테릭 조절을 포함한다.
- [0107] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "5-HT_{2A}"는 5-HT₂ 세로토닌 수용체의 5-HT_{2A} 수용체 서브타입을 의미한다.

[0108] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료제"는 대상체에게 투여될 때 약리학적 효과를 갖는 임의의 약물 또는 활성제를 지칭한다.

[0109] II. 화합물

[0110] 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0111] [화학식 I]



(I)

[0112]

[0113] 상기 식에서, R¹은 수소, C₁-C₃ 알킬, C(O)R¹², CO₂OR¹², C(O)N(R¹²)₂, S(O)R¹² 및 SO₂R¹²로부터 선택되고;

[0114] R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

[0115] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는

[0116] R⁷ 및 R⁸은 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어터를 임의로 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

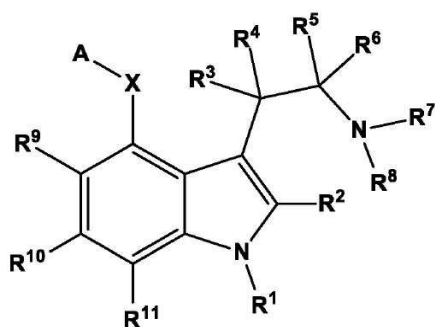
[0117] 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, N, S(O), SO₂ 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

[0118] R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR¹³, N(R¹³)₂, SR¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆할로알케닐, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SOR¹³, SO₂R¹³, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹³, N(R¹³)₂ 및 SR¹³으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO₂R¹³, C(O)N(R¹³)₂, SO₂R¹³, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆할로알케닐, C₂-C₆알키닐, C₂-C₆할로알키닐, C₃-C₆시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO₂, N 및 NR¹³으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고;

[0119] Y는 할로젠 및 X-A로부터 선택되고;

- [0120] X는 O, NR^{13} , S, S(O) 및 SO_2 로부터 선택되고;
- [0121] A는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_6$ 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 로부터 선택되고;
- [0122] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌아릴 및 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0123] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN , OR^{14} , $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 및 SR^{14} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO_2R^{14} , $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$, SO_2R^{14} , $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 할로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어터를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고,
- [0124] R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0125] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,
- [0126] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.
- [0127] 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0128] [화학식 I]



[0129]

[0130] 상기 식에서:

- [0131] R^1 은 수소, C_1-C_3 알킬, $-(CH_2)P(O)(OR^{12})$; $CO(R^{12})$, $COO(R^{12})$, $C(O)N(R^{12})_2$, $SO(R^{12})$ 및 $SO_2(R^{12})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0132] R^2 내지 R^6 은 독립적으로 수소 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0133] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 할로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 원자와 함께 O, S, SO_2 , N, 및 $N(R^{13})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 또는 7원 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, $COOR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, SR^6 , SO_2R^{13} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 $N(R^{13})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군의 구성원으로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐;
- [0134] R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, OR^{13} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, SR^{13} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^{13})_2$ 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 할로알킬, $COOR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, SO_2R^{13} , $COOR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, SO_2R^{13} , C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 $N(R^{13})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 67원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, 및 SR^{13} 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬, 할로젠, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, $COOR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, SR^{13} , SO_2R^{13} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_6 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 $N(R^{13})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군의 구성원으로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐;
- [0135] X는 O, NR^{13} , S, SO 및 SO_2 로부터 선택되고;
- [0136] 여기서 R^{12} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 할로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0137] R^{13} 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, OR^{13} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, SR^{13} 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(HR^{13})$ 에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬, $N(R^{13})_2$, C_2-C_6 할로알킬, $COOR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, SO_2R^{13} , $COOR^{13}$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 $N(R^{13})$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지

2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 할로알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₂-C₆ 할로알키닐, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹³, N(R¹³)₂, 및 SR¹³으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇ 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 할로알킬, 할로젠, CN, OR¹³, N(R¹³)₂, COOR¹³, C(O)N(R¹³)₂, SR¹³, SO₂R¹³, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 할로알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₂-C₆ 할로알키닐, C₃-C₆ 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 N(R¹³)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로 이루어진 군의 구성원으로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 할로알케닐; 및

[0138] A는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 헤테로시클로알키닐, 헤테로시클로알키닐 아릴, 헤테로아릴, C₀-C₁ P(O)(OR¹²)₂, CO(Q'), COO(Q'), C(O)N(Q')₂, SO(Q'), SO₂(Q')로부터 선택되고, 여기서 Q'는 수소, C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₂₀ 할로알킬, C₂-C₂₀ 알케닐, C₂-C₂₀ 할로알케닐, C₂-C₂₀ 알키닐, C₂-C₂₀ 할로알키닐, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 O, S, N, 및 N(R¹³)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 구성원을 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C₁-C₂₀ 알킬, C₂-C₂₀ 할로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₂₀ 할로알케닐, C₃-C₇ 시클로알킬, 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR¹³, N(R¹³)₂, 및 SR¹³으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₃-C₇시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 할로알킬로 이루어진 군의 구성원으로 임의로 추가로 치환되고;

[0139] 여기서 R¹² 및 R¹³은 독립적으로 상기와 같이 정의된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서, 기 내의 모든 이용가능한 수소 원자가 임의로 할로젠 원자로 대체되는 경우, 할로젠 원자는 F, Cl 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, 기 내의 모든 이용가능한 수소 원자가 임의로 할로젠 원자로 대체되는 경우, 할로젠 원자는 F 또는 Br이다. 일부 실시양태에서, 기 내의 모든 이용가능한 수소 원자가 임의로 할로젠 원자로 대체되는 경우, 할로젠 원자는 F이다.

[0141] 따라서, 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 플루오린, 염소 또는 브로민 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 또는 브로민 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 또는 염소 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 플루오린 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 원자는 중수소로 임의로 치환된다.

[0142] 일부 실시양태에서, 모든 이용가능한 수소 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 수소의 대체 동위원소는 중수소이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 중수소가 동위원소적으로 풍부하다. 일부 실시양태에서, A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나 이상은 하나 이상의 중수소를 포함하거나, 또는 A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴ 중 하나 이상은 중수소이다.

[0143] 일부 실시양태에서, R¹은 수소, C₁-C₃알킬, C(O)R¹², CO₂R¹², C(O)N(R¹²)₂, S(O)R¹² 및 SO₂R¹²로부터 선택되고; 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠으로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소

로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $S(O)R^{12}$ 및 SO_2R^{12} 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠으로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, C_1 - C_3 알킬, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12} 및 $C(O)N(R^{12})_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠으로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, C_1 - C_3 알킬, $C(O)R^{12}$ 및 CO_2R^{12} 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠으로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, CH_3 , CH_2CH_3 및 $CH(CH_3)_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠으로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, 중수소, Br, F, CH_3 , CF_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CF_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, $CF(CF_3)_2$, $C(CD_3)_3$, $C(CF_3)_3$, 및 $C(CH_3)_2$ 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소, 중수소, CH_3 , CF_3 및 CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 수소이다.

[0144]

일부 실시양태에서, R^2 는 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 및 중수소, F, Br, CH_3 , CF_3 , CD_3 , CH_2CH_3 , CD_2CD_3 , CF_2CF_3 , $CH(CH_3)_2$, $CD(CD_3)_2$, $CF(CF_3)_2$, $C(CD_3)_3$, $C(CF_3)_3$, 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 수소이다.

[0145]

일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ 및 $C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 또는 R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 및 R^4 또는 R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 중수소, F, Br, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CH_2CH_2D , CH_2CD_2H 및 CD_2CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 중수소, F, CH_3 , CD_2H , CDH_2 및 CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소,

중수소, F, CH₃ 및 CD₃으로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 중수소, CH₃ 및 CD₃으로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 F이고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 중수소 및 CD₃으로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 또는 R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 둘 모두 CD₃이거나, 또는 R⁵ 및 R⁶은 둘 모두 CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 모두 CD₃이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴ 또는 R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이다. 일부 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 둘 모두 중수소이거나, 또는 R⁵ 및 R⁶은 둘 모두 중수소이다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 모두 중수소이다.

[0146] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄알킬, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂-C₆알키닐, 치환 또는 비치환된 C₁-C₄할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0147] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸에서 C₃-C₇시클로알킬은 독립적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0148] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서 R⁷ 및 R⁸에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클은 독립적으로 아자바이시클로헥사닐, 디아자바이시클로헥타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헥타닐 및 옥소바이시클로헥타네닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0149] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클은 독립적으로 아자바이시클로헥사닐, 디아자바이시클로헥타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헥타닐 및 옥소바이시클로헥타네닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0150] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 옥사시리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 디티에타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이속사티올리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피페리디닐, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥사졸릴, 디티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사테트라졸릴, 테트라히드로피라닐, 디아지나닐 (예: 피페라지닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐 및 디아제파닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0151] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 에서 헤테로아릴은 독립적으로 아제피닐, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰시드, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 트리아졸릴 및 티에닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0152] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬 및 C_2 - C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, F, Br, CH_3 , CF_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 또는 CD_2CD_3 이다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CH_2CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CD_2CD_3 이다.

[0153] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{13} 으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{13} 으로부터 선택된 1 내지 2개의 추가 고리 헤테로모이어티를 임의로 포함하는 4 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티오졸리디닐, 피페리디닐, 디아지나닐 (예: 피페라지닐), 모르폴리닐 또는 아제파닐 고리를 형성할 수 있고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 아제티디닐, 디아제티디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소는 중수소로 임의로 치환된다.

[0154] R^7 및 R^8 이 치환되는 경우, 일부 실시양태에서, 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, CO_2H , CO_2CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, SO_2CH_3 , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 플루오로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 플루오로알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N, NH 및 NCH_3 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 상의 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 플루오로알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 플루오로알키닐 중 1 내지 3개로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 상의 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, CH_3 및 CF_3 중 1 또는 2개로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 할로알키닐, C_3 - C_7 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{13} 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 할로알키닐, C_3 - C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_3 - C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, SO_2R^{13} , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 할로알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{13} 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고; 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0156] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 할로젠, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 할로알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 할로알키닐 기는 CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, F, Cl, Br, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 할로알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 할로알키닐 기는 CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, F, Cl, Br, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , $C(O)N(R^{13})_2$, C_2 - C_6 알케닐 및 C_2 - C_6 알키닐로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 할로알케닐 및 C_2 - C_6 알키닐 기는 CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$ 및 SR^{13} 으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, F, Cl, Br, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1 - C_4 할로알킬,

C_2-C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} 및 C_2-C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 모두 수소이다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 모두 중수소이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, 중수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, 중수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R^9 및 R^{11} 은 둘 모두 수소이다.

[0157] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 C_3-C_7 시클로알킬은 독립적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0158] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 독립적으로 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클은 독립적으로 아자바이시클로헥사닐, 디아자바이시클로헥타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헥타닐 및 옥소바이시클로헥타네닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0159] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 독립적으로 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클은 독립적으로 아자바이시클로헥사닐, 디아자바이시클로헥타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헥타닐 및 옥소바이시클로헥타네닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0160] 일부 실시양태에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 에서 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 독립적으로 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 옥사시리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 디티에타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이소사티올리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피페리디닐, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥사졸릴, 디티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사테트라졸릴, 테트라히드로피라닐, 디아지나닐 (예: 피페라지닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐 및 디아제파닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 C_3-C_7 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌 C_3-C_7 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌아릴 및 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

- [0162] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 에서 C_3 - C_7 시클로알킬은 독립적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클이다. 일부 실시양태에서, 포화 또는 불포화 브리징된 바이시클릭 헤테로사이클은 독립적으로 아자바이시클로헥사닐, 디아자바이시클로헥타닐, 옥소바이시클로헥사닐, 옥소바이시클로헥타닐 및 옥소바이시클로헥타네닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 에서 헤테로시클로알킬은 독립적으로 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 옥사시리디닐, 디옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 디아제티디닐, 디옥세타닐, 디티에타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이소사티올리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 피페리디닐, 트리아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디옥사졸릴, 디티아졸릴, 테트라졸릴, 옥사테트라졸릴, 테트라히드로피라닐, 디아지나닐 (예: 피페라지닐), 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 디옥사닐, 디티아닐, 아제파닐, 옥세파닐, 티에파닐 및 디아제파닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 에서 헤테로아릴은 독립적으로 아제피닐, 벤즈이소사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 트리아졸릴 및 티에닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_4 알킬 및 C_2 - C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로겐 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 는 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는 둘 모두 CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는 둘 모두 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는 둘 모두 CH_2CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는 둘 모두 CD_2CD_3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는

둘 모두 CH_2CH_3 이다. 일부 실시양태에서, R^1 및/또는 A에서 각각의 R^{12} 는 둘 모두 수소이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌아릴, 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌아릴 및 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌아릴이고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 CH_2 아릴이고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 CH_2 페닐이다.

[0168] R^{12} 가 치환되는 경우, 일부 실시양태에서, 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, CO_2H , CO_2CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, SO_2CH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 플루오로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 플루오로알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N, NH 및 NCH_3 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 상의 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 플루오로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 플루오로알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐 및 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 플루오로알키닐 중 1 내지 3개로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 상의 치환기는 독립적으로 Cl, F, CH_3 및 CF_3 중 1 또는 2개로부터 선택된다.

[0169] 일부 실시양태에서, Y는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, Y에서 할로젠은 F, Cl, Br 및 I로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y에서 할로젠은 F, Cl 및 Br로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y에서 할로젠은 F 및 Cl로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Y에서 할로젠은 F이다.

[0170] 일부 실시양태에서, Y는 X-A이다.

[0171] 일부 실시양태에서, X는 S, S(O) 및 SO_2 로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 O, NR^{13} 및 S로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, X는 NR^{13} 및 O로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, X는 O이다.

[0172] 일부 실시양태에서, A는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_6$ 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_7$ 시클로알킬, $\text{C}_4\text{-C}_6$ 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 및 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 H이다. 일부 실시양태에서, A는 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 이고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대

체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 NR^{14} 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리 기는 CN, OR^{14} , $N(R^{14})_2$ 및 SR^{14} 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 C_3-C_7 시클로알킬 및 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리는 각각 할로젠, CO_2R^{14} , $C(O)N(R^{14})_2$, SO_2R^{14} , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, 및 C_2-C_6 할로알키닐로부터 선택된 치환기로 임의로 추가로 치환되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 할로알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 할로알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 $N(R^{14})$ 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0175] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_7 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N 및 $N(R^{14})$ 로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어티를 포함하는 3 내지 7원 헤테로시클릭 고리로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, 중수소, F, CH_3 , CF_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 CH_3 또는 CD_3 이다.

[0176] 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

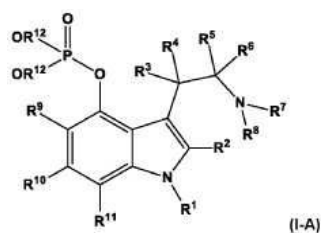
[0177] 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소, C_1-C_4 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의

로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소 및 C_1 - C_4 알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소, 중수소, F, Br, CH_3 , CF_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , 및 CD_2CD_3 이다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소, 중수소, CH_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소, 중수소, CH_3 및 CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 는 수소이다.

[0178] R^{14} 가 치환되는 경우, 일부 실시양태에서, 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, CO_2H , CO_2CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, SO_2CH_3 , C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 플루오로알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_2 - C_6 플루오로알키닐, C_3 - C_6 시클로알킬, 및 O, S, S(O), SO_2 , N, NH 및 NCH_3 으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로모이어를 포함하는 3 내지 6원 헤테로시클릭 고리 중 하나 이상으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 상의 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 플루오로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 플루오로알케닐, C_2 - C_6 알키닐 및 C_2 - C_6 플루오로알키닐 중 1 내지 3개로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{14} 상의 치환기는 독립적으로 Br, Cl, F, CH_3 및 CF_3 중 1 또는 2개로부터 선택된다.

[0179] 일부 실시양태에서, Y가 X-A이고, X가 O이고, A가 $P(O)(OR^{12})_2$ 인 경우, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-A의 화합물이다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:

[0180] [화학식 I-A]



[0181]

[0182] 상기 식에서:

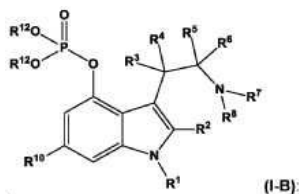
[0183] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

[0184] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0185] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0186] 일부 실시양태에서, Y가 X-A이고, X가 O이고, A가 $P(O)(OR^{12})_2$ 이고, R^9 및 R^{11} 이 둘 모두 H인 경우, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-B의 화합물이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-B의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0187] [화학식 I-B]



[0188]

[0189] 상기 식에서:

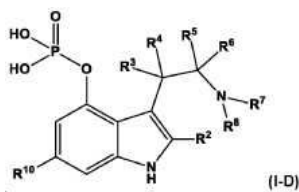
[0190] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}$ 및 R^{12} 는 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

[0191] 여기서 R^3, R^4, R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0192] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0193] 일부 실시양태에서, Y가 X-A이고, X가 O이고, A가 $P(O)(OH)_2$ 이고, R^9 및 R^{11} 이 둘 모두 H이고, R^1 이 H인 경우, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-D의 화합물이다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-D의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0194] [화학식 I-D]



[0195]

[0196] 상기 식에서:

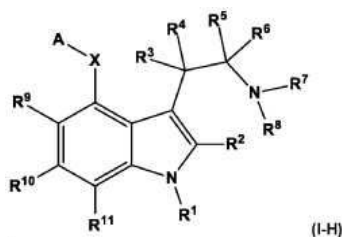
[0197] $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ 및 R^{10} 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

[0198] 여기서 R^3, R^4, R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3, R^4, R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0199] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0200] 일부 실시양태에서, Y는 X-A이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-H의 화합물이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-H의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0201] [화학식 I-H]



[0202]

[0203] 상기 식에서:

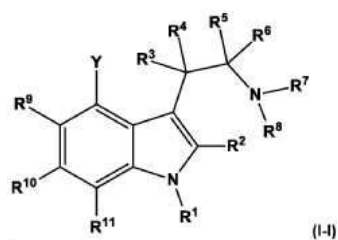
[0204] A, X, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ 및 R^{11} 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

[0205] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0206] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0207] 일부 실시양태에서, Y는 할로젠이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-I의 화합물이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0208] [화학식 I-I]



[0209]

[0210] 상기 식에서:

[0211] Y는 할로젠이고;

[0212] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

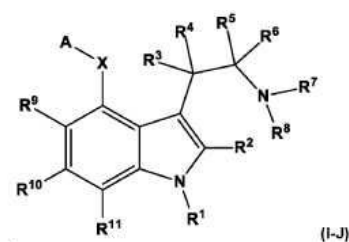
[0213] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고,

[0214] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 화학식 I-I의 화합물에서, Y는 F, Cl 및 Br로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-I의 화합물에서, Y는 F 및 Br로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-I의 화합물에서, Y는 F이다.

[0216] 일부 실시양태에서, Y는 X-A이고, A는 C_{1-6} 알킬이고, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-J의 화합물이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 출원은 하기 화학식 I-J의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함한다:

[0217] [화학식 I-J]



[0218]

[0219] 상기 식에서:

[0220] A는 C_{1-6} 알킬이고;

[0221] X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

[0222] 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물에서 A는 CH_3 , CD_3H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CH_2CH_2D , CH_2CD_2H 및 CD_2CD_3 으로

부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물에서 A는 CH₃, CD₃, CH₂CH₃ 및 CD₂CD₃으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-J의 화합물에서 A는 CH₃ 및 CD₃으로부터 선택된다.

[0224]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소, C₁-C₃알킬, C(O)R¹², CO₂OR¹², C(O)N(R¹²)₂, S(O)R¹² 및 SO₂R¹²로부터 선택되고; 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소, C₁-C₃알킬, C(O)R⁹ 및 CO₂R⁹로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소, CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소, 중수소, Br, F, CH₃, CF₃, CD₃, CH₂CH₃, CD₂CD₃, CF₂CF₃, CH(CH₃)₂, CD(CD₃)₂, CF(CF₃)₂, C(CD₃)₃, C(CF₃)₃, 및 C(CH₃)₂로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소, 중수소, CH₃, CF₃ 및 CD₃으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B 및 I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹은 수소이다.

[0225]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R²는 수소 및 C₁-C₄알킬로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R²는 수소, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ 및 C(CH₃)₃으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R²는 수소 및 중수소, F, CH₃, CF₃, CD₃, CH₂CH₃, CD₂CD₃, CF₂CF₃, CH(CH₃)₂, CD(CD₃)₂, CF(CF₃)₂, C(CD₃)₃, C(CF₃)₃, 및 C(CH₃)₃으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R²는 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R²는 수소이다.

[0226]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 및 C₁-C₄알킬로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ 및 C(CH₃)₃으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소 원자는 중수소로 임의로 치환되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 중수소, Br, F, CH₃, CD₂H, CDH₂, CD₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂D, CH₂CD₂H 및 CD₂CD₃으로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 중수소, F, CH₃, CD₂H, CDH₂ 및 CD₃으로부터 선택되고, 여기서 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶ 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R³,

R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 및 CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소, 중수소 및 CD_3 으로부터 선택되고, 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서 R^3 및 R^4 또는 R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 및 R^4 는 둘 모두 CD_3 이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 둘 모두 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 모두 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 및 R^4 는 둘 모두 중수소이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 둘 모두 중수소이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 모두 중수소이다.

[0227]

일부 실시양태에서 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, Br, F, CH_3 , CF_3 , CD_2H , CDH_2 , CD_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 또는 CD_2CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 수소이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CH_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 및 I-K의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CH_2CH_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 둘 모두 CD_2CD_3 이다.

[0228]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 및 CD_2CD_3 으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 및 R^4 또는 R^5 및 R^6 중 적어도 하나는 중수소이고, R^7 및 R^8 은 둘 모두 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 또는 CD_2CD_3 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 모두 중수소이고, R^7 및 R^8 은 둘 모두 수소, 중수소, CH_3 , CD_3 , CH_2CH_3 또는 CD_2CD_3 이다.

[0229]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소는 중수소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-B, I-D, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 모두 수소이거나, 또는 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 은 모두 중수소이고, R^7 및 R^8 은 그 사이의 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 디아지나닐을 형성하고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 수소는 중수소로 임의로 치환된다.

[0230]

일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, F, Cl, Br, CN, OR^{13} , $N(R^{13})_2$, SR^{13} , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1 - C_4 할로알킬, C_2 - C_6 할로알케닐, CO_2R^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13}

및 C₂-C₆알케닐로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택되고, 여기서 모든 이용가능한 수소 원자는 할로젠 원자로 임의로 치환되고/거나 모든 이용가능한 원자는 그의 대체 동위원소로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소, 중수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 모두 수소이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 모두 중수소이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹⁰은 수소, 중수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택되고, R⁹ 및 R¹¹은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹⁰은 수소, 중수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R⁹ 및 R¹¹은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹⁰은 수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R⁹ 및 R¹¹은 수소 및 중수소로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹⁰은 수소, F 및 CN으로부터 선택되고, R⁹ 및 R¹¹은 둘 모두 수소이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I-A, I-H 내지 I-J의 화합물에서, R¹⁰은 수소, 중수소, F, Cl, Br 및 CN으로부터 선택된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0232] 3-(2-(비스(메틸-d3)아미노)에틸-1,1,2,2-d4)-1H-인돌-4-일 인산이수소

[0233] 2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d3)에탄-1-아민-1,1,2,2-d4

[0234] 2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d3)에탄-1-아민-1,1,2,2-d4; 및

[0235] 3-(2-(비스(메틸-d3)아미노)에틸-1,1,2,2-d4)-1H-인돌-4-올,

[0236] 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물.

[0237] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 나열된 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물이다:

화합물 ID #	IUPAC 명칭	화합식/ 분자량	화학 구조
I-3	3-(2-(비스(메틸-d3)아미노)에틸-1,1,2,2-d4)-1H-인돌-4-일)인산이수소	$C_{12}H_7D_{10}N_2O_4$ P 294.31	
I-43	2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d3)에탄-1-아민-1,1,2,2-d4	$C_{12}H_5D_{10}FN_2$ 216.33	
I-44	2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d3)에탄-1-아민-1,1,2,2-d4	$C_{13}H_8D_{10}N_2O$ 228.36	
I-45	3-(2-(비스(메틸-d3)아미노)에틸-1,1,2,2-d4)-1H-인돌-4-일)올	$C_{12}H_6D_{10}N_2O$ 214.33	

[0238]

[0239]

일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 또한 호변이성질체 형태, 예컨대 케토-에놀 호변이성질체 등을 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 평형 상태에 있거나 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정될 수 있습니다. 화합물이 형성하는 임의의 호변이성질체 형태, 뿐만 아니라 이들의 혼합물이 본 출원의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0240]

본 출원의 화합물은 다양한 다형체 형태로 추가로 존재할 수 있고, 형성되는 임의의 다형체 또는 이들의 혼합물은 본 출원의 범위 내에 포함되는 것으로 고려된다.

[0241]

본 출원의 화합물은 추가로 방사성표지화될 수 있고, 따라서 본 출원의 화합물의 모든 방사성표지화된 버전은 본 출원의 범위 내에 포함된다. 본 출원의 화합물은 또한 하나 이상의 방사성 원자가 이들의 구조 내에 혼입된 화합물을 포함한다.

[0242]

III. 조성물

[0243]

본 출원의 화합물은 통상적인 방식으로 하나 이상의 담체를 사용하여 조성물로 적합하게 제형화된다. 따라서, 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 담체를 포함하는 조성물을 포함한다. 본 출원의 화합물은 생체내 투여에 적합한 생물학적으로 양립가능한 형태로 대상체에 투여하기 위한 제약 조성물로 적합하게 제형화된다. 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 추가로 포함한다. 본 출원의 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기재된 임의의 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용된다.

[0244]

본 출원의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 선택된 투여 경로에 따라 다양한 형태로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물은 경구, 흡입, 비경구, 협측, 설하, 취입

(insufflation), 경막외, 비강, 직장, 질, 패치, 펌프, 미니펌프, 국소 또는 경피 투여 및 이에 따라 제형화된 제약 조성물에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 주기적 또는 연속적 전달을 위한 펌프에 의한 것이다. 적합한 조성물의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차 및 성분은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 제20판)] 및 1999년에 간행된 미국 약전: 국민 의약품집 (USP 24 NF19)에 기재되어 있다.

[0245] 비경구 투여는 위장관 (GI) 이외의 전신 전달 경로를 포함하고, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 피하, 근육내, 경상피, 비강, 폐내 (예를 들어, 에어로졸의 사용에 의함), 경막내, 직장 및 국소 (패치 또는 다른 경피 전달 장치의 사용 포함) 투여 방식을 포함한다. 비경구 투여는 선택된 기간에 걸쳐 연속적 주입에 의해 이루어질 수 있다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 예를 들어 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구로 투여되거나, 또는 경질 또는 연질 셀룰라틴 캡슐에 봉입되거나, 또는 정제로 압축되거나, 또는 식단의 음식과 직접 혼입된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 부형제와 혼입되고, 섭취가능한 정제, 협착 정제, 트로키, 캡슐, 캐플렛, 펠렛, 과립, 로젠지, 츄잉검, 분말, 시럽, 엘릭시르, 웨이퍼, 수용액 및 현탁액 등의 형태로 사용된다. 정제의 경우, 사용되는 담체는 락토스, 옥수수 전분, 시트르산나트륨 및 인산의 염을 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 부형제는 결합제 (예를 들어, 전호화 메이즈 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 봉해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트), 또는 용매 (예: 중간쇄 트리글리세리드, 에탄올, 물)를 포함한다. 실시양태에서, 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅된다. 경구 투여를 위한 정제, 캡슐, 캐플렛, 펠렛 또는 과립의 경우, 활성 성분의 방출을 제어하도록 설계된 유드라짓(Eudragit)TM과 같은 pH 민감성 장용 코팅이 임의로 사용된다. 경구 투여 형태는 또한 변형 방출, 예를 들어 급속 방출 및 시한-방출 제형을 포함한다. 변형-방출 제형의 예는 예를 들어, 코팅된 정제, 삼투 전달 장치, 코팅된 캡슐, 미세캡슐화된 마이크로스피어, 응집된 입자, 예를 들어 분자 체질 유형 입자, 또는 미세 중공 투과성 섬유 다발, 또는 잘게 잘린 중공 투과성 섬유 (응집되거나 섬유질 패키지에 들어 있음)의 형태로 사용되는, 예를 들어 지속-방출 (SR), 연장-방출 (ER, XR, 또는 XL), 시간-방출 또는 시한-방출, 제어-방출 (CR), 또는 연속-방출 (CR 또는 Contin)을 포함한다. 시한-방출 조성물은 예를 들어 리포솜으로서 또는 미세캡슐화, 다중 코팅 등에 의한 것과 같은 자동적으로 분해가능한 코팅으로 활성 화합물이 보호된 것들로서 제형화된다. 리포솜 전달 시스템은 예를 들어, 작은 단일층 소포, 큰 단일층 소포 및 다중층 소포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 담체, 용매 또는 희석제는 락토스, 중간쇄 트리글리세리드, 에탄올 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다.

[0247] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취하거나, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클을 사용한 구성을 위한 건조질 생성물로서 적합하게 제공된다. 수성 현탁액 및/또는 에멀전이 경구로 투여되는 경우, 본 출원의 화합물은 유화제 및/또는 현탁화제와 조합된 유상에 적합하게 현탁되거나 용해된다. 원하는 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제가 첨가된다. 이러한 경구 투여를 위한 액체 제제는 제약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클 (예를 들어, 중간쇄 트리글리세리드, 아몬드 오일, 유성 에스테르 또는 에틸 알코올); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조된다. 유용한 희석제는 락토스 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0248] 예를 들어, 주사용 제품의 제조를 위해 본 출원의 화합물을 동결-건조하고 수득된 동결건조물을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0249] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 비경구로 투여된다. 예를 들어, 본 출원의 화합물의 용액은 계면활성제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스와 적합하게 혼합된 물에서 제조된다. 일부 실시양태에서, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 알코올이 있거나 없는 이들의 혼합물에서 및 오일에서 제조된다. 일반적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적합한 제형을 제조하는 방법을 알고 있을 것이다. 비경구 투여의 경우, 본 출원의 화합물의 멸균 용액이 일반적으로 제조되고 용액의 pH가 적합하게 조절되고 완충된다. 정맥내 사용의 경우, 용질의 농도는 제제가 등장성이 되도록 제어되어야 한다. 안구 투여의 경우, 연고 또는 점적가능한 액체는 예를 들어 관련 기술분야에 공지된 안구 전달 시스템, 예컨대 어플리케이터 또는 점안기에 의해 전달된다. 일부 실시양태

에서, 이러한 조성물은 점액모방제, 예컨대 히알루론산, 콘드로이틴 술페이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 폴리비닐 알코올, 보존제, 예컨대 소르브산, EDTA 또는 벤질 크로뮴 클로라이드 및 통상적인 양의 희석제 또는 담체를 포함한다. 폐 투여의 경우, 희석제 또는 담체는 에어로졸 형성을 허용하기에 적절하도록 선택될 것이다.

[0250] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 통상적인 카테터삽입 기술 또는 주입을 사용하는 것을 포함하는 주사에 의한 비경구 투여용으로 제형화된다. 주사용 제형은 예를 들어, 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-용량 컨테이너로 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취하고, 제형화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 모든 경우에, 형태는 멸균 상태여야 하고, 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동성이 있어야 한다. 대안적으로, 본 출원의 화합물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유 물과 함께 재구성하기 위한 멸균 분말 형태로 적합하게 존재한다.

[0251] 일부 실시양태에서, 비강 투여용 조성물은 에어로졸, 점적제, 젤 및 분말로서 편리하게 제형화된다. 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 출원의 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 컨테이너로부터 용액, 건조 분말 제형 또는 현탁액의 형태로 또는 가압된 컨테이너 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 프리젠테이션으로서 편리하게 전달된다. 에어로졸 제형은 전형적으로 생리학적으로 허용가능한 수성 또는 비수성 용매에 활성 물질의 용액 또는 미세 현탁액을 포함하고, 일반적으로 밀봉된 컨테이너에 멸균 형태로 단일 또는 다중 용량으로 제공되며, 이는 예를 들어 아토마이징 장치와 함께 사용하기 위한 카트리지 또는 리필의 형태를 취한다. 대안적으로, 밀봉된 컨테이너는 사용 후 폐기하도록 의도된 계량 밸브가 장착된 에어로졸 디스펜서 또는 단일 용량 비강 흡입기와 같은 일원화된 분배 장치이다. 투여 형태가 에어로졸 디스펜서를 포함하는 경우, 이는 추진제를 함유할 것이며, 추진제는 예를 들어 압축 가스, 예컨대 압축 공기 또는 유기 추진제, 예컨대 플루오로클로로탄화수소이다. 적합한 추진제는 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 헥사플루오로알칸, 이산화탄소 또는 또 다른 적합한 가스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 적합하게 결정된다. 일부 실시양태에서, 가압된 컨테이너 또는 네블라이저는 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로 제조됨)는 예를 들어 본 출원의 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스의 분말 믹스를 함유하여 제형화된다. 에어로졸 투여 형태는 또한 펌프-아토마이저의 형태를 취할 수 있다.

[0252] 협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지 및 패스틸을 포함하며, 여기서 본 출원의 화합물은 담체, 예컨대 당, 아카시아, 트라가칸트, 또는 젤라틴 및 글리세린과 함께 제형화된다. 직장 투여용 조성물은 편리하게는 코코아 버터와 같은 통상적인 좌약 기제를 함유하는 좌약의 형태이다.

[0253] 본 출원의 화합물의 좌약 형태는 질, 요도 및 직장 투여에 유용하다. 이러한 좌약은 일반적으로 실온에서는 고체이지만 체온에서는 녹는 물질의 혼합물로 구축될 것이다. 이러한 비히클을 만드는데 일반적으로 사용되는 물질은 테오브로마 오일 (코코아 버터로도 공지됨), 글리세린화된 젤라틴, 다른 글리세리드, 수소화된 식물성 오일, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 좌약 투여 형태에 대한 추가 논의를 위해 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533]을 참조한다.

[0254] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 표적화가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 커플링된다. 이러한 중합체는 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시-에틸아스파르트아미드-페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함한다. 또한, 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산 및 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엠피실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링된다.

[0255] 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함하는 본 출원의 화합물은 그 자체로 적합하게 사용되지만, 일반적으로 본 출원의 하나 이상의 화합물 (활성 성분)이 제약학적으로 허용가능한 담체와 혼합되어 있는 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 투여 방식에 따라, 제약 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 99 중량% 또는 약 0.10 중량% 내지 약 70 중량%의 활성 성분 및 약 1 중량% 내지 약 99.95 중량% 또는 약 30 중량% 내지 약 99.90 중량%의 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다 (모든 중량 백분율은 총 조성물을

기준으로 함).

- [0256] 일부 실시양태에서, 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물을 포함하는 본 출원의 화합물은 추가 치료제를 포함하는 조성물로 사용되고 투여된다. 따라서 본 출원은 또한 본 출원의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물 및 추가 치료제, 및 임의로 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제, 예를 들어 하기 방법 및 용도 섹션에 나열된 것들이다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 항정신성 약물이다.
- [0257] 상기에서, 용어 "화합물"은 또한 하나 이상의 화합물이 언급된 실시양태를 포함한다.
- [0258] IV. 본 출원의 방법 및 용도
- [0259] 본 출원의 화합물은 세로토닌 수용체에서 효능제 또는 부분 효능제로서 작용하는 세로토닌 결합제이다.
- [0260] 따라서, 본 출원은 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 환자의 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도 뿐만 아니라 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세포에서 세로토닌 수용체를 활성화시키는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.
- [0261] 본 출원의 화합물이 세로토닌 수용체를 활성화시킬 수 있기 때문에, 본 출원의 화합물은 세로토닌 수용체를 활성화시킴으로써 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 유용하다. 따라서, 본 출원의 화합물은 의약으로서 유용하다. 따라서, 본 출원은 또한 의약으로서 사용하기 위한 본 출원의 화합물을 포함한다.
- [0262] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0263] 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도 뿐만 아니라 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체는 5-HT_{2A}이다. 따라서, 본 출원은 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 환자의 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화시키는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화시키기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도 뿐만 아니라 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화시키기 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세포에서 5-HT_{2A}를 활성화시키는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.
- [0265] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 5-HT_{2A}의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도 뿐만 아니라 5-HT_{2A}의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 5-HT_{2A}의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 대상체에서 정신 질환 장애 및/또는 병태의 중증도를 예방, 치료 및/또는 감소시키는데 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이다. 따라서, 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 정신 질환의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 정신 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 정신 질환을 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 정신 질환은 불안 장애, 예컨대 범불안 장애, 공황 장애, 사회적 불안 장애 및 특정

공포증; 우울증, 예컨대 절망, 쾌감 상실, 피로 및 자살 생각; 기분 장애, 예컨대 우울증, 양극성 장애, 암-관련 우울증, 불안 및 순환성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 환각, 망상, 정신분열증; 충동 조절 및 중독 장애, 예컨대 방화광 (불을 피우기 시작), 병적도벽 (도둑질) 및 강박적 도박; 알코올 중독; 약물 중독, 예컨대 오피오이드 중독; 인격 장애, 예컨대 반사회적 인격 장애, 강박성 인격 장애 및 편집성 인격 장애; 대상체로 하여금 특정 의식 또는 일과를 수행하게 하는 생각 또는 공포와 같은 강박 장애 (OCD); 외상후 스트레스 장애 (PTSD); 스트레스 반응 증후군 (이전에는 적응 장애라고 함); 해리성 장애 (이전에는 다중 인격 장애라고 함) 또는 "분리성 인격," 및 이인성 장애; 인위성 장애; 성적 및 성 정체성 장애, 예컨대 성기능장애, 성 정체성 장애 및 성도착증; 신체 증상 장애 (이전에는 정신신체 장애 또는 신체형 장애로 공지됨); 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0268] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 인지 장애; 뇌졸중을 포함한 허혈; 신경변성; 난치성 물질 사용 장애; 수면 장애; 통증, 예컨대 사회적 통증, 급성 통증, 암 통증, 만성 통증, 돌발성 통증, 뼈 통증, 연조직 통증, 신경 통증, 연관 통증, 환상 통증, 신경병증성 통증, 군발성 두통 및 편두통; 비만 및 섭식 장애; 간질 및 발작 장애; 뉴런 세포 사멸; 흥분독성 세포 사멸; 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0269] 일부 실시양태에서, 정신 질환은 환각 및 망상 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0270] 일부 실시양태에서, 환각은 시각적 환각, 청각적 환각, 후각적 환각, 미각적 환각, 촉각적 환각, 고유수용적 환각, 평형수용적 환각, 통각수용적 환각, 열수용적 환각 및 시간감각수용적 환각, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0271] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신병 또는 정신병적 증상이다. 따라서, 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 정신병 또는 정신병적 증상을 치료하는 방법을 포함한다.

[0272] 본 출원은 또한 정신병 또는 정신병적 증상의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 정신병 또는 정신병적 증상의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 정신병 또는 정신병적 증상을 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0273] 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 본 출원의 화합물을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 것은 환각 및 망상과 같은 (그러나 이에 제한되지는 않음) 정신병 또는 정신병적 증상의 악화를 초래하지 않는다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 본 출원의 화합물을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 것은 환각 및 망상과 같은 (그러나 이에 제한되지는 않음) 정신병 또는 정신병적 증상의 개선을 초래한다. 일부 실시양태에서, 치료학적 유효량의 본 출원의 화합물을 이를 필요로 하는 상기 대상체에게 투여하는 것은 정신병 또는 정신병적 증상의 개선을 초래한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 치료학적 유효량의 일반 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 요법을 필요로 하는 대상체에서 중추 신경계 (CNS) 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 유용하다.

[0275] 따라서, 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 중추 신경계 (CNS) 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태이다. 따라서, 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0276] 일부 실시양태에서, CNS 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태는 신경발달 질환 및 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병을 포함하는 신경학적 질환; 초로기 치매; 노인성 치매; 혈관성 치매; 루이소체 치매; 인지 장애, 파킨슨병 및 파킨슨병 관련 장애, 예컨대 파킨슨병 치매, 피질기저핵 변성, 및 핵상 마비; 간질; CNS 외상; CNS 감염; CNS 염증; 뇌졸중; 다발성 경화증; 헌팅턴병; 미토콘드리아 장애; 취약 X 증후군; 엔젤만 증후군; 유전성 운동실조; 신경이과 및 안구 운동 장애; 망막 근위축성 측삭 경화증의 신경변성 질환;

지연성 운동이상증; 과다운동 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 주의력 결핍 장애; 하지불안 증후군; 투렛 증후군; 정신분열증; 자폐 스펙트럼 장애; 결절성 경화증; 레트 증후군; 뇌성 마비; 섭식 장애, 예컨대 신경성 식욕부진증 ("AN") 및 신경성 폭식증 ("BN")을 포함하는 보상 시스템 장애; 및 폭식 장애 ("BED"), 트리고넨로 마니아, 더마틸로마니아, 손톱 물어뜯기; 편두통; 섬유근육통; 및 임의의 병인의 말초 신경병증, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 개이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고양이이다. 따라서, 본 출원의 화합물, 방법 및 용도는 인간 및 수의학적 질환, 장애 및 병태 둘 모두에 관한 것이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 고양이 또는 개인 대상체에서 행동 문제를 치료하는데 유용하다.

[0279] 따라서, 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 고양이 또는 개인 대상체에서 행동 문제이다. 따라서, 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 비인간 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 행동 문제를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 비인간 대상체에서 행동 문제의 치료를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 비인간 대상체에서 행동 문제의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 비인간 대상체에서 행동 문제를 치료하는데 사용하기 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0280] 일부 실시양태에서, 행동 문제는 불안, 공포, 스트레스, 수면 장애, 인지 기능장애, 공격성, 과도한 소음 생성, 굶기, 물어뜯기 및 이들의 조합으로부터 선택되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0281] 일부 실시양태에서, 비인간 대상체는 개이다. 일부 실시양태에서, 비인간 대상체는 고양이이다.

[0282] 본 출원은 또한 치료학적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물을 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 본 출원은 또한 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도, 뿐만 아니라 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 포함한다. 본 출원은 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 사용하기 위한, 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 또 다른 공지된 작용제와 조합된 본 출원의 하나 이상의 화합물을 추가로 포함한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이다. 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 중추 신경계 (CNS) 질환, 장애 또는 병태 및/또는 신경학적 질환, 장애 또는 병태이다. 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신병 또는 정신병적 증상이다. 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 비인간 대상체에서 행동 문제이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 정신 질환에 대한 추가 치료는 전형적인 항정신병제 및 비정형 항정신병제를 포함하는 항정신병제; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 및 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 삼환계 항우울제 및 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI) (예: 부프로피온)를 포함하는 항우울제; 벤조디아제핀, 예컨대 알프라졸람을 포함하는 항불안약; 기분 안정화제, 예컨대 리튬 및 항경련제, 예컨대 카르바마제핀, 디발프로엑스 (발프로산), 라모트리진, 가바펜틴 및 토피라메이트로부터 선택된다.

[0285] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 주의력 결핍 장애 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애 및 이들의 조합이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애 및 이들의 조합에 대한 하나 이상의 추가 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 주의력 결핍 과잉행동 장애 및/또는 주의력 결핍 장애 및 이들의 조합에 대한 추가 치료는 메틸페니데이트, 아토목세틴 및 암페타민 및 이들의 조합으

로부터 선택된다.

- [0286] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 치매 또는 알츠하이머 병이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 치매 또는 알츠하이머병에 대한 하나 이상의 추가 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 치매 및 알츠하이머병에 대한 추가 치료는 아세틸콜린에스테라제 억제제, NMDA 길항제 및 무스카린성 효능제 및 길항제, 및 니코틴성 효능제로부터 선택된다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 아세틸콜린에스테라제 억제제는 도네페질, 갈란타민, 리바스티그민 및 펜세린, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0288] 일부 실시양태에서, NMDA 길항제는 MK-801, 케타민, 펜시클리딘 및 메만틴, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 니코틴성 효능제는 니코틴, 니코틴산, 니코틴성 알파7 효능제 또는 알파2 베타4 효능제 또는 이들의 조합이다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 무스카린성 효능제는 무스카린성 M1 효능제 또는 무스카린성 M4 효능제, 또는 이들의 조합이다.
- [0291] 일부 실시양태에서, 무스카린성 길항제는 무스카린성 M2 길항제이다.
- [0292] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신병 또는 정신병적 증상이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신병 또는 정신병적 증상에 대한 하나 이상의 추가 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 정신병 또는 정신병적 증상에 대한 추가 치료는 전형적인 항정신병제 및 비전형 항정신병제로부터 선택된다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 전형적인 항정신병제는 아세프로마진, 아세토펜나진, 벤페리돌, 브롬페리돌, 부타페라진, 카르페나진, 클로르프로에타진, 클로르프로마진, 클로르프로티센, 클로펜티솔, 시아메마진, 디시라진, 드로페리돌, 플루아니손, 플루펜티솔, 플루페나진, 플루스피릴렌, 할로페리돌, 레보메프로마진, 렌페론, 록사핀, 메소리다진, 메티데핀, 몰린돈, 모페론, 옥시페르틴, 옥시프로테핀, 펜플루리돌, 페라진, 페리시아진, 페르페나진, 피모자이드, 피팜페론, 피페라세타진, 피포티아진, 프로클로르페라진, 프로마진, 프로티펜딘, 스피페론, 술폰리다진, 티오프로파제이트, 티오프로페라진, 티오리다진, 티오티센, 티미페론, 트리플루오페라진, 트리플루페리돌, 트리플루프로마진 및 주클로펜티솔 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 비전형 항정신병제는 아목사핀, 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 블로난세린, 브렉스피프라졸, 카리프라진, 카르피프라민, 클로카프라민, 클로로테핀, 클로티아핀, 클로자핀, 일로페리돈, 레보솔피리드, 루라시돈, 멜페론, 모사프라민, 네모나프리드, 올란자핀, 팔리페리돈, 페로스피론, 쿠에티아핀, 레목시프리드, 레세르핀, 리스페리돈, 세르틴돌, 술폰리드, 술폰프리드, 티아프리드, 베탈리프리드, 지프라시돈 및 조테핀, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 세로토닌 수용체의 활성화에 의해 치료되는 질환, 장애 또는 병태는 정신 질환이고, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 정신 질환에 대한 하나 이상의 추가 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 정신 질환에 대한 추가 치료는 전형적인 항정신병제 및 비전형 항정신병제로부터 선택된다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 유효량은 인자, 예컨대 대상체 또는 종의 질환 상태, 연령, 성별 및/또는 체중에 따라 다르다. 일부 실시양태에서, 유효량에 상응하는 주어진 화합물 또는 화합물들의 양은 인자, 예컨대 주어진 약물(들) 또는 화합물(들), 제약 제형, 투여 경로, 병태, 질환 또는 장애의 유형, 치료될 대상체의 정체성 등에 따라 달라질 것이나, 그럼에도 불구하고 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 1년에 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 주 1회 이상 투여된다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 화합물은 2주, 3주 또는 1개월마다 약 1회 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 1주마다 약 1회 내지 1일마다 약 1회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 1일마다 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여된다. 치료 기간의 길이는 다양한 인자, 예컨대 질환, 장애 또는 병태의 중증도, 대상체의 연령, 본 출원의 화합물의 농도 및/또는 활성 및/또는 이들의 조합에 의존한다. 또한, 치료를 위해 사용되는 화합물의 유효 투여량은 특정 치료 요법의 과정에 걸쳐 증가되거나 감소될 수 있음이 이해될 것이다. 투여량의 변화는 관련 기술분야에 공지된 표준 진단 검정에 의해 야기될 수 있고 명백해질 수 있다. 일부 경우에, 만성 투여가 필요하다. 예를 들어, 화합물은 대상체를 치료하기에 충분한 양 및 지속시간 동안 대상체에게 투여된다.

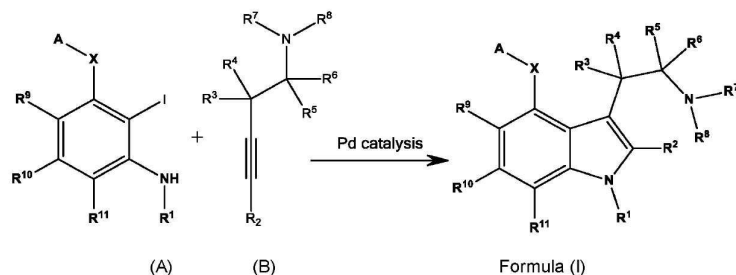
- [0298] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 환각유발성 또는 정신병유발성인 용량으로 투여되고 심리요법 또는 요법과 함께 복용되고, 1년에 1회, 2회, 3회 또는 4회 발생할 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 화합물은 환각유발성 또는 정신병유발성이 아닌 용량으로 1일마다 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 1주마다 1회, 2주마다 1회, 1개월마다 1회, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 대상체에게 투여된다.
- [0299] 본 출원의 화합물은 단독으로 또는 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용한 다른 공지된 작용제, 예컨대 본 출원의 화합물과 조합하여 사용된다. 세로토닌 수용체의 활성화에 의한 질환, 장애의 치료에 유용한 다른 공지된 작용제와 조합하여 사용되는 경우, 본 출원의 화합물이 이러한 작용제와 동시에 투여되는 한 실시양태이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 대상체에게 2개 물질의 "동시 투여"는 2개 물질 각각을 제공하여 이들이 둘 모두 동시에 개체에서 활성이 되도록 하는 것을 의미한다. 투여의 정확한 세부사항은 서로 존재하는 2개 물질의 약동학에 의존할 것이며, 2개 물질을 서로 몇 시간 이내에 투여하거나, 또는 심지어 약동학이 적합한 경우 하나의 물질을 다른 물질을 투여한 후 24시간 이내에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적합한 투여 요법의 설계는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일상적이다. 특정 실시양태에서, 2개 물질은 실질적으로 동시에, 즉 서로 수분 이내에 투여되거나, 또는 두 물질을 모두 함유하는 단일 조성물로 투여될 것이다. 작용제의 조합이 동시적이지 않은 방식으로 대상체에게 투여되는 것이 본 출원의 추가 실시양태이다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 별개의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 함께 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 따라서, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물, 추가 치료제 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0300] 본 출원의 화합물의 투여량은 많은 인자, 예컨대 화합물의 약력학적 특성, 투여 방식, 수용자의 연령, 건강 및 체중, 증상의 성질 및 정도, 치료의 빈도 및 공동 치료의 유형 (있는 경우) 및 치료되는 대상체에서 화합물의 제거율에 따라 다르다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 인자에 기초하여 적절한 투여량을 결정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 하나 이상의 화합물은 임상 반응에 따라 필요에 따라 조절되는 적합한 투여량으로 초기에 투여된다. 투여량은 일반적으로 약 0.01 $\mu\text{g/cc}$ 내지 약 1000 $\mu\text{g/cc}$, 또는 약 0.1 $\mu\text{g/cc}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/cc}$ 의 본 출원의 하나 이상의 화합물의 혈청 수준을 유지하도록 선택될 것이다. 대표적인 예로서, 본 출원의 하나 이상의 화합물의 경구 투여량은 성인의 경우 1일 약 10 μg 내지 1일 약 1000 mg, 적합하게는 1일 약 10 μg 내지 1일 약 500 mg, 보다 적합하게는 1일 약 10 μg 내지 1일 약 200 mg의 범위일 것이다. 비경구 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.0001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.1 mg/kg 또는 약 0.0001 mg/kg 내지 약 0.01 mg/kg이며 투여될 것이다. 경구 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.001 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1 mg/kg 또는 약 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 1 mg/kg이다. 좌약 형태의 투여의 경우, 대표적인 양은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg이다. 본 출원의 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화되고, 하나 이상의 화합물은 적합하게는 정제 당 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100.0, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg의 활성 성분 (본 출원의 하나 이상의 화합물)을 함유하는 정제의 형태이다. 본 출원의 일부 실시양태에서 본 출원의 하나 이상의 화합물은 단일 일일, 주간 또는 월간 용량으로 투여되거나, 총 일일 용량은 2, 3 또는 4개의 일일 용량으로 분할된다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 임상적으로 의미있는 사이키델릭/ 정신병유발성 작용이 없는 용량 또는 투여량 요법의 투여를 포함하는 유효량으로 사용 또는 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 4 ng/mL 이하의 인간 혈장 실로신 C_{max} 및/또는 40% 이하의 인간 5-HT_{2A} 인간 CNS 수용체 점유율에 의해 나타나는 것 또는 1 ng/mL 이하의 인간 혈장 실로신 C_{max} 및/또는 30% 이하의 인간 5-HT_{2A} 인간 CNS 수용체 점유율에 의해 나타나는 것과 유사한 임상 효과를 제공하는 용량 또는 투여량 요법의 투여를 포함하는 유효량으로 사용 또는 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 60분 초과, 120분 초과 또는 180분 초과인 인간 혈장 실로신 T_{max} 에 의해 나타나는 것과 유사한 임상 효과를 제공하는 용량 또는 투여량 요법의 투여를 포함하는 유효량으로 사용 또는 투여된다.
- [0302] V. 화합물의 제조
- [0303] 본 출원의 화합물은 다양한 합성 공정에 의해 제조될 수 있다. 특정 구조적 특징 및/또는 치환기의 선택은 또 다른 공정보다 한 공정의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 본 출원의 주어진 화합물을 제조하기 위한 특정 공정의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 범위 내에 있다. 본 출원의 화합물을 제조하기 위한 일부 출발 물질은 상업적 화학적 공급원으로부터 입수가능하거나, 또는 세포, 식물, 동물 또는 진균으로부터 추출될 수 있다.

예를 들어 하기 기재된 바와 같은 다른 출발 물질은 관련 기술분야에 널리 공지된 간단한 변환을 사용하여 이용 가능한 전구체로부터 용이하게 제조된다. 본 출원의 화합물의 제조 방법의 일부 실시양태를 나타내는 하기 반응식에서, 달리 언급되지 않는 한 모든 변수는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0304] 본 출원의 일부 실시양태에서, 본 출원의 화합물은 일반적으로 반응식 II-IV에 예시된 공정에 따라 제조된다.

[0305] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 II에 나타난 바와 같이 제조된다. 따라서, 화학식 A의 오르토-아이오도아닐린 화합물은 촉매, 예컨대 Pd 촉매의 존재 하에 화학식 B의 이치환된 알킨 화합물과 같은 적합한 불포화 전구체와 커플링되어, 공지된 방법을 통해, 예를 들어 문헌 [Chem. Eur. J. 2019, 25, 897 - 903]에서 찾을 수 있는 Pd 촉매작용 절차를 사용하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

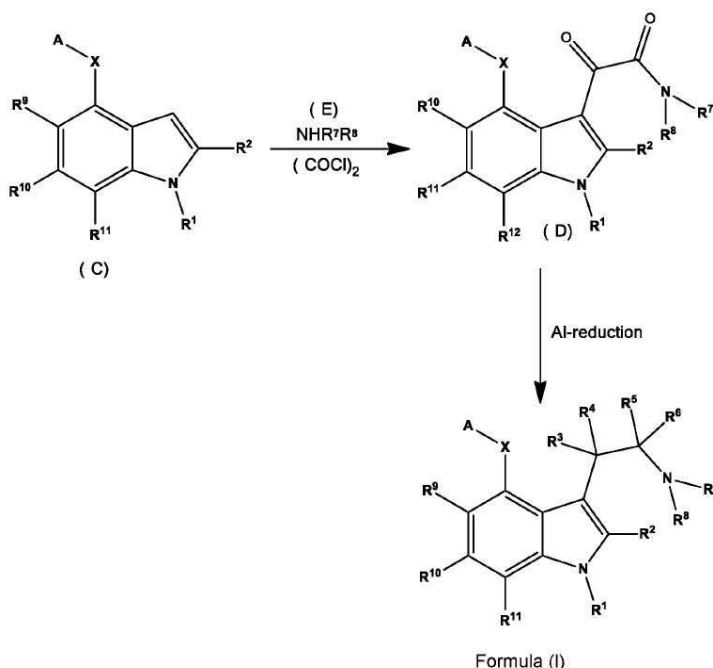
[0306] [반응식 II]



[0307]

[0308] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 III에 따라 합성된다. 따라서, 화학식 C의 치환된 인돌 화합물은 적합한 커플링 시약, 예컨대 옥살릴 클로라이드의 존재 하에 화학식 E의 적합한 아미노 화합물과 커플링되어 화학식 D의 화합물을 제공한다. 화학식 D의 화합물은 적합한 환원제, 예컨대 Al-기반 환원제로 환원되어 일반 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0309] [반응식 III]



[0310]

[0311] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 공지된 화학을 사용하는 치환기의 추가 조작이 본 출원의 대안적인 화합물을 제공하기 위해 상기 반응식의 중간체 및 최종 화합물에 대해 수행될 수 있음을 이해할 것이다.

[0312] 본 출원의 화합물의 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어 본 출원의 화합물을 등가량과 같은 일정량의 산 또는 염기와 매질, 예컨대 염이 침전하는 매질 또는 수성 매질에서 반응시킨 후 동결건조함으로써 형성될 수 있다.

[0313] 용매화물의 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고 냉각 또는 반응매 사용에 의해 용매화물을 단리함으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 주변

조건 하에 건조되거나 공비된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적합한 조건의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 수 있다. 적합한 용매의 예는 에탄올, 물 등이다. 물이 용매인 경우, 분자는 "수화물"로 지칭된다. 본 출원의 화합물의 용매화물의 형성은 화합물 및 용매화물에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매화물은 화합물을 적절한 용매에 용해시키고 냉각 또는 반응매 사용에 의해 용매화물을 단리함으로써 형성된다. 용매화물은 전형적으로 주변 조건 하에 건조되거나 공비된다. 특정 용매화물을 형성하기 위한 적합한 조건의 선택은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 수 있다.

[0314] 본 출원의 동위원소적으로-풍부한 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및/또는 전구약물은 적합한 동위원소적으로-풍부한 시약 및/또는 중간체를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원의 반응식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0315] 본원에 기재된 공정 전반에 걸쳐, 적절한 경우, 적합한 보호기가 관련 기술분야의 통상의 기술자가 용이하게 이해할 수 있는 방식으로 다양한 반응물 및 중간체에 첨가되고 후속적으로 이로부터 제거될 것으로 이해되어야 한다. 이러한 보호기를 사용하기 위한 통상적인 절차 및 적합한 보호기의 예는 예를 들어, 문헌 ["Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)]에 기재되어 있다. 또한, 화학적 조작에 의한 기 또는 치환기의 또 다른 기 또는 치환기로의 변환은 최종 생성물을 향한 합성 경로 상의 임의의 중간체 또는 최종 생성물에 대해 수행될 수 있으며, 여기서 가능한 변환 유형은 변환에 사용된 조건 또는 시약에 대해 해당 단계에서 분자에 의해 수행되는 다른 기능의 고유한 비호환성에 의해서만 제한되는 것으로 이해되어야 한다. 적절한 변환 및 합성 단계를 적합한 순서로 수행함으로써 이러한 고유한 비호환성 및 이를 우회하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 이해될 것이다. 변환의 예는 본원에 제공되며, 기재된 변환은 변환이 예시되는 일반적인 기 또는 치환기로만 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다른 적합한 변환에 대한 참조 및 설명은 문헌 ["Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations" R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)]에 제공된다. 다른 적합한 반응에 대한 참조 및 설명은 유기 화학 교과서, 예를 들어 문헌 ["Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992)] 또는 ["Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)]에 기재되어 있다. 중간체 및 최종 생성물의 정제 기술은 예를 들어, 컬럼 또는 회전 플레이트에서의 직상 및 역상 크로마토그래피, 재결정화, 증류 및 액체-액체 또는 고체-액체 추출을 포함하며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 이해될 것이다.

[0316] 실시예

[0317] 하기 비제한적 예는 본 출원을 예시한다.

[0318] 일반적인 방법

[0319] 본원에서 사용된 모든 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 앞서 문헌에 기재되어 있다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 달리 표시되지 않는 한 용매로서 중수소화된 클로로포름에서 내부 참조로서 TMS 또는 잔류 용매 신호를 사용하여 ^1H NMR에 대해 각각 300, 400 및 400 MHz에서 작동하는 브루커(Bruker) 300, 브루커 DPX400 또는 바리안(Varian) +400 분광계에서 기록되었습니다. 모든 보고된 화학적 이동은 델타-스케일에서 ppm으로 표시되며, 기록에 나타나는 신호의 미세 분할은 일반적으로 예를 들어 s: 단일선, br s: 넓은 단일선, d: 이중선, t: 삼중선, q: 사중선, m: 다중선으로서 표시된다. 달리 표시되지 않는 한, 하기 표에서, ^1H NMR 데이터는 용매로서 CDCl_3 를 사용하여 400 MHz에서 취득되었다.

[0320] 생성물의 정제는 Chem Elut 추출 컬럼 (바리안, cat #1219-8002), Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE 컬럼 (바리안, cat # 12256018; 12256026; 12256034)을 사용하여 또는 실리카-충전 유리 컬럼에서 플래시 크로마토그래피에 의해 수행되었다.

[0321] 반응식 II 내지 IV에 요약된 합성 방법 중 하나 이상을 사용하여 하기 화합물을 제조하였다.

[0322] A. 본 출원의 예시적인 화합물의 합성

[0323] 실시예 1: 2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄ (I-43)



[0324]

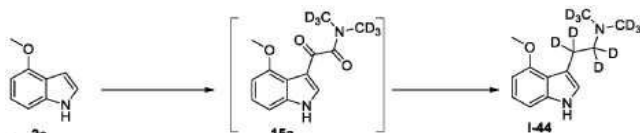
[0325] 2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)-2-옥소아세트아미드 (15)의 합성:

[0326] 건조 에테르 (20 mL) 중 4-플루오로-1H-인돌 (1.0 g, 7.39 mmol)의 용액을 0℃에서 옥살릴 클로라이드 (0.63 mL, 7.39 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 만들고 추가 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 5분의 기간에 걸쳐 비스(메틸-d₃)아민 히드로클로라이드 (1.62 g, 18.49 mmol, THF 중 K₂CO₃으로 유리염기)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 만들고 4시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트 (2 x 75 mL)로 추출하였다. 조합된 에틸 아세테이트 층을 염수 (25 mL)로 세척하고 건조하였다 (Na₂SO₄). 용매를 증발시키고 조질 물질을 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH: CH₂Cl₂, 5:95)에 의해 정제하여 표제 화합물 15 (0.49 g, 27.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.71 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 263 (M+Na, 100).

[0327] 2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄ (I-43)의 합성:

[0328] 건조 THF (5 mL) 중 리튬 알루미늄 디테라이드 (0.19 g, 1.12 mmol)의 현탁액을 10분의 기간에 걸쳐 0℃에서 건조 THF (10 mL) 중 2-(4-플루오로-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)-2-옥소아세트아미드 (0.27 g, 1.33 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 만든 후 추가 16시간 동안 환류시켰으며, 후처리 후 및 컬럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 17 (0.1 g, 42%)을 담황색 반고체로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 217 (MH⁺, 100).

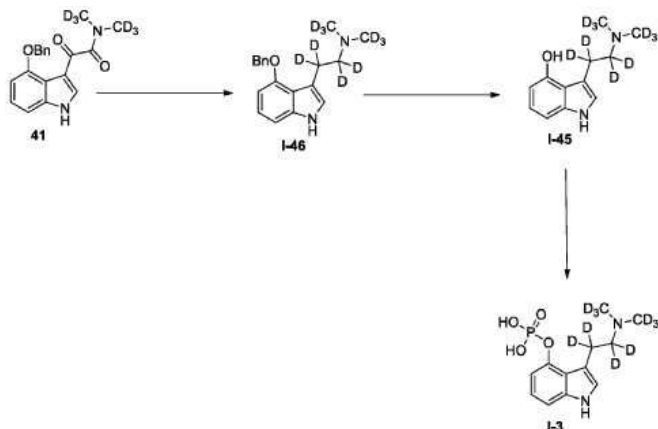
[0329] 실시예 2: 2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄ (I-44)



[0330]

[0331] I-43에 대해 기재된 바와 유사한 방식으로, 화합물 2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄는 리튬 알루미늄 디테라이드를 사용한 2-(4-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)-2-옥소아세트아미드 환원을 통해 2g의 4-메톡시-1H-인돌로부터 제조하여 표제 화합물 (150 mg, 71%)을 경량 고체로서 수득하였다.

[0332] 실시예 3 및 실시예 4:



[0333]

- [0334] 실시예 3: 3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-올 (I-45)의 합성:
- [0335] 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄ (I-46)의 합성:
- [0336] 화합물 I-44에 대해 기재된 바와 같이 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)-2-옥소아세트아미드 (1.9 g, 5.78 mmol)로부터 제조하여 표제 화합물 I-46 (0.91 g, 51.7%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.24-5.20 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 305 (MH⁺, 100).
- [0337] 3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-올 (I-45)의 합성:
- [0338] 건조 메탄올 (20 mL) 중 2-(4-(벤질옥시)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄ (0.88 g, 2.89 mmol)의 용액을 Pd-C (0.25 g)로 처리하고, 수소 분위기 하에 추가 2시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 x 15 mL)로 세척하였다. 조합된 메탄올 층을 증발시키고 조질 물질을 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH 중 2M NH₃: CH₂Cl₂, 5:95)에 의해 정제하여 표제 화합물 I-45 (0.53 g, 85.6%)를 회백색 고체로서 수득하였다. TFA 염의 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.38-6.36 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 215 (MH⁺, 100).
- [0339] 실시예 4: 3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-일 인산이수소 (I-3)의 합성:
- [0340] 건조 THF (20 mL) 중 3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-올 (1.1 g, 5.13 mmol)의 용액을 -78°C에서 n-부틸 리튬 (2.36 mL, 5.90 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 후 건조 THF (20 mL) 중 테트라벤질피로포스페이트 (3.59 g, 6.67 mmol)로 처리하였다. 반응물을 1시간의 기간에 걸쳐 0°C로 만들고, 추가 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응물을 아미노프로필 실리카 겔 (4.4 g)로 처리하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 조합된 유기 층을 증발시키고 진공 하에 건조하여 조질 디벤질 (3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-일) 포스페이트를 밝은 갈색 반고체로서 수득하였다.
- [0341] 메탄올 (50 mL) 중 상기 조질 디벤질 (3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-일) 포스페이트의 용액을 Pd-C (0.5 g)로 처리하고, 수소 분위기 하에 2시간 동안 수소화시켰다. 물 (15 mL)을 첨가하고, 수소화를 추가 14시간 동안 수행하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 고진공 하에 건조하고 에탄올로부터 결정화하여 표제 화합물 (1.2 g, 79%)을 밝은 파란색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (D₂O): δ 7.26-7.16 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J = 6.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 295 (MH⁺), 306 (100), 317 (M+Na).
- [0342] B. 생물학적 시험
- [0343] 실시예 5: FLIPR 검정: 인간 5-HT_{2A}
- [0344] I. 효능제 모드 하에 인간 5-HT_{2A} (h5-HT_{2A}) 수용체에 대한 화학식 I의 화합물 표적화의 활성화된 효과의 평가:
- [0345] 화합물 제조 및 검정 제어

[0346] I.a. 시약 및 재료:

시약	판매업체	Cat#
DMEM	갑코	10569010
FBS	하이클론	SH30406
페니실린-스트렙토마이신	인비트로젠	15140
히그로마이신 B	인비보젠	Ant-hg-5
G418	인비트로젠	11811031
테트라사이클린 히드로클로라이드	압캠	ab141223
DPBS	갑코	14190250
DMSO	밀리포어	1029312500
프로베네시드	시그마	P8761
FLIPR 칼슘 6 검정 키트	몰레큘러 디바이스	R8191
HEPES	인비트로젠	15630
헝크 완충 염수 용액	인비트로젠	14025
세로토닌 HCl	셀렉	S4244

[0347]

[0348] I.b. 계측 및 소모품:

품목	공급자	Cat#
형광계 이미징 플레이트 판독기 (FLIPR)	몰레큘러 디바이스	테트라
카운테스 자동 세포 계수기	인비트로젠	카운테스
세포 계수 챔버 슬라이드	인비트로젠	C10312
STERI-사이클 CO ₂ 인큐베이터	써모	371
1300 시리즈 클래스 II 생물학적 안전 캐비닛	써모	1389
테이블형 대용량 저속 원심분리기	센스	L550
원심분리기	에펜도르프	5702
Echo	랩사이트	550
Echo	랩사이트	655
전열 인큐베이터	상하이 이행	DHP-9031
플레이트 진탕기	IKA	MS3 디지털
물 정제 시스템	ULUPURE	UPH-III-20T
다목적 및 범용 pH 및 전도도 측정기	메틀러 톨레도	S220
384-웰 플레이트	코닝	356663
384-웰 LDV 투명 마이크로플레이트	랩사이트	LP-0200
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	랩사이트	PP-0200
384-웰 화합물 플레이트	코닝	3657
T25 세포 배양 플라스크	코닝	430639
50 mL 폴리프로필렌 원심분리기 튜브	JET	CFT011500
15 mL 폴리프로필렌 원심분리기 튜브	JET	CFT011150

[0349]

[0350] I.c. 실험 방법 및 절차:

- [0351] 1. 37°C, 5% (v/v) CO₂에서 세포 배양 배지 (10% FBS, 1× 페니실린-스트렙토마이신 300 µg/ml G418 및 100 µg/ml 히그로마이신 B를 함유하는 DMEM)에서 세포를 배양한다.
- [0352] 2. 검정 하루 전에, TrypLE™ Express를 사용하여 세포를 분리하고, 세포 계수기를 사용하여 세포를 계수한다. >85% 생존력을 갖는 세포만을 검정에 사용한다.
- [0353] 3. 30 µl/웰 배양 배지 중 20000개 세포/웰을 384-웰 세포 플레이트에 시딩하고 세포를 37°C, 5% (v/v) CO₂에서 밤새 인큐베이션한다.
- [0354] 4. 검정 당일에, FLIPR® 칼슘 6 검정 키트의 매뉴얼에 따라 2×염료 용액을 제조한다: i. 염료를 검정 버퍼로 희석한다 (1x HBSS 중 20mM HEPES, PH7.4); ii. 5 mM의 최종 농도로 프로베네시드를 첨가한다; iii. 1-2분 동안 격렬하게 볼텍싱한다.
- [0355] 5. 타일 페이퍼 상에서 세포 플레이트를 가볍게 쳐서 세포 플레이트로부터 배지를 제거한다.
- [0356] 6. 10 µl의 검정 버퍼 및 10 µl의 2×염료 용액을 세포 플레이트의 각 웰에 첨가한다.
- [0357] 7. 세포 플레이트를 플레이트 진탕기에 놓고, 플레이트를 600rpm에서 2분 동안 교반한다. 플레이트를 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후 추가 15분 동안 25°C에서 인큐베이션한다.

[0358] 8. 검정 버퍼에서 3×화합물을 제조한다: a. 참조 화합물을 필요한 농도로 DMSO로 희석한다. 화합물을 384-웰 화합물 플레이트에 첨가한다; b. 연속 희석을 수행한다; c. 10mM 시험 화합물을 화합물 플레이트에 첨가하고, 3 배 연속 희석을 수행한다. d. Echo를 사용하여 60 nl/웰의 화합물을 공급원 플레이트로부터 384-웰 화합물 플레이트 (코닝, 3657)로 옮긴다; e. 20 μl/웰 검정 버퍼를 화합물 플레이트에 첨가한다; f. 2분 동안 플레이트 진탕기에서 플레이트를 혼합한다.

[0359] 9. 세포 플레이트, 화합물 플레이트 및 팁을 FLIPR에 넣고, FLIPR을 사용하여 웰 당 10 μl의 3x 화합물을 세포 플레이트에 옮긴다.

[0360] II. 데이터 분석

[0361] i. 정규화된 형광 판독값 (RFU)은 하기 나타낸 바와 같이 계산되고, Fmax 및 Fmin은 정의된 시간 창 동안 칼슘 신호의 최대값 및 최소값을 나타낸다: $RFU = F_{max} - F_{min}$

[0362] ii. 하기 방정식을 사용하여 백분율 활성화를 계산한다:

$$\%활성화 = \frac{(RFU_{\text{화합물}} - RFU_{\text{하위대조군}})}{(RFU_{\text{참조효능제의최고농도}} - RFU_{\text{하위대조군}})} \leq 100\%$$

[0364] iii. XLfit을 사용하여 힐 방정식을 사용하여 화합물 농도의 로그에 대한 %활성화를 피팅하여 EC₅₀을 계산한다.

[0365] 본 출원의 예시적인 화합물은 5-HT2A 효능제인 것으로 밝혀졌다. 대표적인 화합물의 결과는 표 1에 제공된 EC₅₀으로 제시된다. 글자 "A"는 EC₅₀ < 1,000 nM을 나타내고; "B"는 EC₅₀ > 1,000 nM 및 < 10,000 nM을 나타내고; "C"는 EC₅₀ > 10,000 nM을 나타낸다.

[0366] [표 1]

[0367] 효능제 모드 하에 인간 5-HT2A (h5-HT2A) 수용체에 대한 화학식 I의 예시적인 화합물 표적화의 효과:

화합물 ID# / 실시예	h5-HT2A EC50 [nM]
실로신	A
(I-43) 실시예 1	A
(I-44) 실시예 2	A
(I-45) 실시예 3	A
(I-3) 실시예 4	B

[0368]

[0369] III. 결과 & 논의

[0370] 화학식 I의 예시적인 화합물을 효능제 모드 하에 h5-HT2A 수용체에 대한 이들의 효과에 대해 FLIPR 검정을 사용하여 기능적으로 평가하였다. EC₅₀ (nM) 농도는 표 1에 예시되어 있다. 이 검정은 본 출원의 화합물이 표적 인간 5-HT2A 수용체의 효과적인 효능제임을 확인한다.

[0371] 실시예 6: 인간 5-HT2A: 방사성 리간드 결합 검정:

[0372] 재료 및 기구:

재료	판매업체	Cat#
케탄세린 히드로클로라이드, [에틸렌-3H]-	퍼킨엘머	NET791250UC
케탄세린	메드캠익스프레스	HY-10562
소 혈청 알부민 (BSA)	시그마	A1933
염화칼슘 (CaCl ₂)	시그마	C5670
트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (Tris)	알파 에이사	A18494
폴리에틸렌이민, 분지형 (PEI)	시그마	408727

[0373]

[0374] 계측 및 소모품:

품목	공급자	Cat#
마이크로베타 ² 마이크로플레이트 계수기	퍼킨엘머	2450-0060
유니필터-96 GF/B	퍼킨엘머	6005177
TopSeal	Biotss	SF-800
마이크로베타 필터메이트-96	퍼킨엘머	D961962
세븐 컴팩트 pH 측정기	메틀러 톨레도	S220
초순수 측정기	쓰촨 울루푸어	UPH-III-20T
탁상형 원심분리기	후난 Xiangyi	L550
마이크로플레이트 진탕기	Allsheng	MX100-4A
384-웰 폴리프로필렌 마이크로플레이트	랩사이트	PP-0200
96 라운드 웰 플레이트	코닝	3799
96 라운드 딥 웰 플레이트	악시젠	P-DW-11-C
Echo	랩사이트	550

[0375]

[0376] 실험 절차:

[0377] i. 하기 표에 따라 검정 버퍼를 제조한다;

시약	농도
Tris	50 mM
CaCl ₂	4 mM
BSA	0.1% (w/v)
pH 를 7.4 로 조절한 후 0.2 μM 멸균 여과	

[0378]

[0379] ii. 100%로 5배 연속 희석에 의해 요청된 바와 같이 10 mM 스톱 용액에서 시작하여 8회 용량의 참조 및 시험 화합물의 제조;

[0380] iii. (v/v) DMSO 제조: a. 유니필터-96 GF/B 플레이트에 50 μl/웰의 0.5% (v/v) PEI를 첨가한다. 플레이트를 밀봉하고 4℃에서 3시간 동안 인큐베이션한다; b. 인큐베이션 후, 플레이트를 빙냉 세척 버퍼 (50 mM Tris, pH7.4)로 3회 세척한다;

[0381] iv. 검정 플레이트의 제조: a. 검정 버퍼로 세포막을 희석하고 330 μl/웰을 96 라운드 딥 웰 플레이트에 첨가하여 20 μg/웰의 농도에 도달한다; b. 8개 농도의 본 출원의 참조 또는 예시적인 화합물을 제조하고 110 μl/웰을 96 라운드 딥 웰 플레이트에 첨가한다; c. [3H]-케탄세린을 검정 버퍼로 5 nM (5X 최종 농도)로 희석하고 110 μl/웰을 96 라운드 딥 웰 플레이트에 첨가한다.

[0382] v. 플레이트를 1000 rpm에서 30초 동안 원심분리한 후, 5분 동안 R.T.에서 600 rpm에서 교반한다.

- [0383] vi. 플레이트를 밀봉하고 플레이트를 27℃에서 90분 동안 인큐베이션한다.
- [0384] vii. GF/B 필터 플레이트에 진공 여과에 의해 인큐베이션을 중지한 후, 빙냉 세척 버퍼 (50 mM Tris, pH7.4)로 4회 세척한다.
- [0385] viii. 플레이트를 37℃에서 45분 동안 건조한다.
- [0386] ix. 필터 플레이트를 밀봉하고 40 μl/웰의 섬광 카테일을 첨가한다.
- [0387] x. 마이크로베타2 마이크로플레이트 계수기를 사용하여 플레이트를 판독한다.

[0388] 데이터 분석:

[0389] 본 출원의 참조 및 예시적인 시험 화합물에 대해, 결과는 정규화 방정식을 사용하여 % 억제로 표현된다: $N = 100 - 100 \times (U - C2) / (C1 - C2)$, 여기서 U는 미지의 값이고, C1은 상위 대조군의 평균이고, C2는 하위 대조군의 평균이다. IC50은 XLfit을 사용하여 힐 방정식을 사용하여 화합물 농도의 함수로서 억제 백분율을 피팅하여 결정된다.

[0390] 결과 및 논의

[0391] 인간 5-히드록시트립타민 수용체 2A (5-HT2A)에 대한 대표적인 화합물 표적화의 잠재적인 경쟁 결합 특성의 결과는 표 2에 요약되어 있다. 대표적인 화합물의 결과는 표 2에 제공된 IC50으로서 제시된다. 기호 "#"는 IC50 < 500nM을 나타내고; "# #"는 IC50 > 500 nM 및 < 5,000 nM을 나타내고; "# # #"는 IC50 > 5,000 nM을 나타낸다.

[0392] [표 2]

[0393] 인간 5-HT2A 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 검정을 사용한 화학식 I의 예시적인 화합물의 효과

화합물 ID#/실시에	h5-HT2A IC50 [nM]
실로신	#
(I-43) 실시에 1	#
(I-44) 실시에 2	#
(I-45) 실시에 3	#
(I-3) 실시에 4	# #

[0394]

[0395] 인간 5-HT2A 수용체에 대한 방사성 리간드 결합 검정을 사용하여 화학식 I의 예시적인 화합물을 평가하였다. EC₅₀ (nM) 농도는 표 2에 예시되어 있다. 이 검정은 본 출원의 화합물이 표적 인간 5-HT2A 수용체의 효과적인 리간드임을 확인한다.

[0396] 실시에 7: 인간, 래트 및 마우스 간 마이크로솜 안정성

[0397] 목적

[0398] 이 연구의 목적은 폴링된 인간 및 수컷 마우스 간 마이크로솜에서 I-45의 시험관내 대사 안정성을 추정하는 것이었다. 반응 시스템에서 예시적인 화합물의 농도는 폴링된 인간 및 수컷 마우스 간 마이크로솜에서 안정성을 추정하기 위해 LC-MS/MS에 의해 평가하였다. 시험 화합물의 시험관내 고유 클리어런스를 또한 결정하였다.

[0399] 프로토콜

[0400] 포스페이트 버퍼, 초순수 H₂O, MgCl₂ 용액 및 간 마이크로솜을 함유하는 "인큐베이션 플레이트"의 마스터 용액을 표 3에 따라 제조하였다. 혼합물을 37℃ 수조에서 5분 동안 예열하였다.

[0401] [표 3]

[0402] 마스터 용액의 제조

시약	스톡 농도	부피	최종 농도
포스페이트 버퍼	200 mM	200 μ L	100 mM
초순수 H ₂ O	-	106 μ L	-
MgCl ₂ 용액	50 mM	40 μ L	5 mM
마이크로솜	20 mg/mL	10 μ L	0.5 mg/mL

[0403]

[0404] 40 μ L의 10 mM NADPH 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. NADPH의 최종 농도는 1 mM이었다. NADPH를 40 μ L의 초순수 H₂O로 대체함으로써 음성 대조군 샘플을 제조하였다. 샘플을 이중으로 제조하였다. 음성 대조군을 단일선으로 제조하였다.

[0405] 2 μ M의 최종 농도를 얻기 위해 각각의 마스터 용액에 4 μ L의 200 μ M 시험 화합물 또는 대조군 화합물을 첨가하여 반응을 시작하였다. 이 연구를 이중으로 수행하였다.

[0406] 0, 15, 30, 45 및 60분에 반응 용액으로부터 50 μ L의 분취액을 취하였다. IS (100 nM 알프라졸람, 200 nM 이 미프라민, 200 nM 라베탈롤 및 2 μ M 케토프로펜)가 포함된 4 부피의 냉 메탄올의 첨가에 의해 반응 용액을 중단시켰다. 샘플을 3,220 g에서 40분 동안 원심분리하였다. 상청액 90 μ L의 분취액을 90 μ L의 초순수 H₂O와 혼합한 후, LC-MS/MS 분석에 사용하였다.

[0407] 탈기장치 DGU-20A5R; 용매 전달 유닛 LC-30AD; 시스템 컨트롤러 SIL-30AC; 컬럼 오븐 CTO-30A; CTC 애널리틱스 HTC PAL 시스템이 장착된 시마즈 액체 크로마토그래프 분리 시스템을 사용하여 이 연구로부터의 모든 샘플에 대해 LC/MS 분석을 수행하였다. 삼중 QuadTM 5500 기구를 사용하여 질량 분광계 분석을 수행하였다.

[0408] 모든 계산은 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 수행하였다. 내부 표준에 대한 시험 화합물의 피크 면적 비율 (하기 표에 나열됨)은 추출된 이온 크로마토그램으로부터 결정하였다.

[0409] 모든 계산은 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 수행하였다. 피크 면적은 추출된 이온 크로마토그램으로부터 결정하였다. 기울기 값 k는 모 약물 대 인큐베이션 시간 곡선의 남은 백분율의 자연 로그의 선형 회귀에 의해 결정하였다.

[0410] 시험관내 반감기 (시험관내 t_{1/2})는 기울기 값으로부터 결정하였다:

[0411] 시험관내 t_{1/2} = - (0.693 / k)

[0412] 시험관내 t_{1/2} (분)의 시험관내 고유 클리어런스 (시험관내 CL_{int}, μ L/min/mg 단백질)로의 전환은 하기 방정식을 사용하여 수행하였다 (이중 결정의 평균):

$$\text{시험관내 } CL_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{인큐베이션부피}(\mu L)}{\text{단백질량}(mg)} \right)$$

[0413]

[0414] 초기의 빠른 소실 이후 느린 소실을 나타낸 본 출원의 예시적인 화합물 또는 대조군 화합물의 경우, 초기 비율 내에 있는 시점만을 계산에 포함하였다.

[0415] 결과 & 논의

[0416] 인간, 래트 및 마우스 간 마이크로솜은 다양한 약물 대사 효소를 함유하고 일반적으로 시험관내 ADME (흡수, 분포, 대사 및 배설) 연구를 지원하는데 사용된다. 이들 마이크로솜은 경구로 투여된 약물의 잠재적인 1차 통과 대사 부산물을 조사하는데 사용된다. 본 출원의 예시적인 화합물을 인간, 래트 및 마우스 간 마이크로솜에서의 안정성에 대해 평가하였다. 3종, 인간, 래트 및 마우스 간 마이크로솜에서 본 출원의 화합물의 대부분은 60분 기간 내에 회수되었으며, 이는 화합물이 신속하게 클리어런스되지 않았음을 나타낸다 (화학식 I의 대표적인 화합물에 대한 표 4 참조).

[0417] [표 4]

[0418] NADPH를 갖는 인간, 래트 및 마우스에서 화학식 I의 대표적인 화합물 및 대조군 화합물 베라파밀의 대사 안정성

화합물 ID#	60 분 후 남은 백분율 (%)			t _{1/2} (분)			CL _{int} (μL/min/mg 단백질)		
	인간	래트	마우스	인간	래트	마우스	인간	래트	마우스
베라파밀	3.81	1.73	1.73	14.21	9.70	10.25	97.5	142.9 2	135.1 8
실로신	70.16	62.6 8	96.89	117.32	89.0 1	141.71	11.81	15.57	9.78
(I-45) 실시예 3	73.65	3.34	64.91	135.96	12.2 3	96.22	10.19	113.2 8	14.40

[0419]

[0420] 실시예 8: 마우스 및 래트에서 약동학의 생체내 평가

[0421] 1. 제형 제조 및 저장

그룹 ID	제형	저장
1, 3, 5, 7 & 9	적절한 TA 의 0.2 mg/mL 제형은 투여 당일에 염수에서 신선하게 제조될 것이다.	-80°C
2, 4, 6, 8 & 10	적절한 TA 의 1 mg/mL 제형은 투여 당일에 염수에서 신선하게 제조될 것이다.	

[0422]

[0423] 2. 샘플 수집

그룹 ID	혈액 수집 시간 (h)	부피/시점
1, 3, 5, 7 & 9	0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 & 8	~0.03 mL (마우스에서 꼬리 자르기)
	24	심장 천자를 통한 혈액 ~0.4 mL
2, 4, 6, 8 & 10	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, & 8	~0.03 mL (마우스에서 꼬리 자르기)
	24	심장 천자를 통한 혈액 ~0.4 mL

[0424]

[0425] 3. 연구 세부사항

[0426] 동물:

[0427] 찰스 리버 랩스의 수컷 C57BL/6 마우스 (25-30 g) 및 수컷 스프라그-돌리 래트 (250-325 g)를 투여 전 최소 5일 동안 순응시켰다. 체중을 투여 당일에 기록하였다.

[0428] 음식 제한:

[0429] p.o. 투여된 동물에게 밤새 음식을 제공하지 않았고 투여 후 ~2시간 후에 먹이를 주었다.

- [0430] 임상 관찰:
- [0431] 동물을 투여 시점 및 각 샘플 수집 시점에 관찰하였다. 임의의 이상은 문서화될 것이다.
- [0432] 투여:
- [0433] 제형을 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 (i.v.) 투여하거나 일회용 급식 바늘을 사용한 위관영양법에 의해 경구로 (p.o.) 투여하였다.
- [0434] 샘플 수집:
- [0435] 꼬리 자르기를 통해 연속 혈액 샘플을 수집하였다. 최종 혈액 샘플은 심장 천자에 의해 이소플루란 마취 하에 수집하였다.
- [0436] 샘플 프로세싱/저장:
- [0437] 모든 혈액 샘플을 젖은 얼음 위의 K₂EDTA 튜브로 옮기고 5분 이내에 원심분리 (4℃에서 5분 동안 3200 x g)하여 혈장을 수득하였다. 혈장을 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다.
- [0438] 샘플 보유:
- [0439] 혈장 샘플을 분석하고, 연구가 종료될 때까지 임의의 남은 샘플을 -80℃에서 동결된 상태로 저장하였다.
- [0440] 4. 생물학적 분석법 개발 및 샘플 분석
- [0441] 매트릭스:
- [0442] 마우스 또는 래트 혈장 (해당되는 경우).
- [0443] 계측:
- [0444] 이원 펌프, 용매 탈기장치, 온도조절된 컬럼 구획 및 멀티플레이트 오토샘플러가 있는 LC 시스템이 장착된 AB Sciex QTRAP 4000 또는 6500 MS/MS 시스템.
- [0445] 5. 방법 개발:
- [0446] i. 시험 화합물에 대한 이온 전이의 선택 (즉, 모 이온 및 생성물 이온의 식별).
- [0447] ii. 질량 분광계 작동 파라미터의 최적화.
- [0448] iii. 크로마토그래피 조건의 확립.
- [0449] iv. 적절한 내부 표준(들) (IS)의 선택.
- [0450] v. 단백질 침전을 사용한 샘플 정화 방법.
- [0451] 6. 방법 정성화:
- [0452] i. 단일선에서 0이 아닌 교정 표준 (STD)을 사용하여 정량화 동적 범위를 결정한다. STD는 블랭크 매트릭스 샘플 (IS 없음), 제로 샘플 (IS 포함), 예상 범위를 포함하고 정량 하한 (LLOQ)을 포함하는 적어도 6개의 0이 아닌 STD로 이루어진다.
- [0453] ii. 배치를 브라케팅하는 시스템 적합성 샘플 (분석물질 및 IS를 함유하는 순수 용액)의 3회 주입.
- [0454] 7. 방법 허용 기준:
- [0455] i. 0이 아닌 STD의 적어도 75%가 명목 농도에서 $\pm 20\%$ 편차 내에서 역계산된 모든 농도와 함께 교정 곡선에 포함되었다 (정량화 하한, LLOQ의 경우 $\pm 25\%$).
- [0456] ii. 교정 곡선의 상관관계 계수 (r)는 0.99 이상이였다.
- [0457] iii. 시스템 적합성 샘플의 사전 및 사후 실행 주입 간의 면적 비율 변동은 $\pm 25\%$ 이내이다.
- [0458] 8. 샘플 분석 배치:
- [0459] i. 배치를 브라케팅하는 시스템 적합성 샘플의 3회 주입.

- [0460] ii. 오름차순의 STD.
- [0461] iii. 블랭크 매트릭스 (혈장)로 3개의 독립적 회석액으로 회석된 연구 샘플 및 투여 용액.
- [0462] iv. 배치에서 40개 초과인 연구 샘플에 대해, 샘플을 브라케팅하는 두 세트의 STD를 사용하였다.
- [0463] v. 최고 교정 표준보다 25% 더 큰 샘플을 회석하고, 상응하는 회석 품질 관리 표준과 함께 재검정하였다. 회석 표준은 표적 농도의 25% 정확도 이내이면 허용가능하였다.
- [0464] 9. PK 분석
- [0465] i. 분석 소프트웨어: Phoenix® WinNonlin® 8.2 (파사이트(Pharsight), 서타라(Certara), 미국 캘리포니아주 마운틴뷰)
- [0466] ii. 분석 방법: 비구획 분석, 선형 업/로그 다운 사다리꼴 규칙
- [0467] iii. PK 파라미터: C_0 , $t_{1/2}$, $AUC_{0-t_{last}}$, $AUC_{0-\infty}$, CL, V_{ss} , MRT, $t_{max(po)}$, $C_{max(po)}$, F (해당하는 경우)
- [0468] 10. 결과 및 논의
- [0469] [표 5]
- [0470] 수컷 C57BL/6 마우스에 1 mg/kg으로 i.v. 투여 후 예시적인 화합물 I-45에 대한 약동학 파라미터

수컷 C57BL/6 마우스 (I.V. 투여)	
파라미터	I-45 (실시예 3)
용량 (mg/kg)	1
C_0 (ng/mL)	566 ± 85.0
t_{max} (h)	n/a
C_{max} (ng/mL)	n/a
$C_{max}/\text{용량}$ (kg*ng/mL/mg)	n/a
겉보기 $t_{1/2}$ (h)	5.32 ± 2.99
$AUC_{0-t_{last}}$ (h*ng/mL)	178 ± 32.2
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	181 ± 30.8
$AUC_{0-inf}/\text{용량}$ (h*kg*ng/mL/mg)	181 ± 30.8
CL (mL/h/kg)	5640 ± 895
MRT_{0-inf} (h)	1.49 ± 0.536
V_{ss} (mL/kg)	8340 ± 3150
f_m	n/a

- [0471]
- [0472] [표 6]

[0473] 수컷 C57BL/6 마우스에 10 mg/kg으로 p.o. 투여 후 예시적인 화합물 I-45에 대한 약동학 파라미터.

수컷 C57BL/6 마우스 (P.O. 투여)	
파라미터	I-45 (실시예 3)
용량 (mg/kg)	10
$t_{\max}$ (h)	0.250 ± 0.00
$C_{\max}$ (ng/mL)	704 ± 128
$C_{\max}/\text{용량}$ (kg*ng/mL/mg)	70.4 ± 12.8
겉보기 $t_{1/2}$ (h)	4.52 ± 0.481
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (h*ng/mL)	792 ± 120
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*ng/mL)	795 ± 121
$AUC_{0-\text{inf}}/\text{용량}$ (h*kg*ng/mL/mg)	79.5 ± 12.1
$MRT_{0-\text{inf}}$ (h)	2.00 ± 0.227
F (%)	44.0 ± 6.70

[0474]

[0475] C_0 i.v. 용량 후 시간 0으로 외삽된 농도

[0476] $t_{\max}$ 최대 농도가 관찰되는 시간

[0477] $C_{\max}$ 최대 관찰된 농도

[0478] 겉보기 $t_{1/2}$ 겉보기 말단 반감기

[0479] $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ 시간 0부터 마지막 측정가능한 농도 시간까지의 농도 대 시간 곡선 아래 면적

[0480] $AUC_{0-\text{inf}}$ 시간 0부터 무한대까지의 농도 대 시간 곡선 아래 면적

[0481] CL 전신 클리어런스

[0482] $MRT_{0-\text{inf}}$ 시간 0부터 무한대까지의 평균 체류 시간

[0483] V_{ss} 정상 상태 분포 부피

[0484] F 생체이용률 = $(\text{용량}^{\text{iv}} * AUC^{\text{po}}) / (\text{용량}^{\text{po}} * AUC^{\text{iv}}) * 100$

[0485] [표 7]

[0486] 수컷 스프라그-돌리 래트에 0.3 mg/kg으로 i.v. 투여 후 예시적인 화합물 I-45에 대한 약동학 파라미터

수컷 스프라그 돌리 래트 (i.v. 투여)	
파라미터	I-45 (실시예 3)
용량 (mg/kg)	0.3
C ₀ (ng/mL)	76.5 ± 7.49
t _{max} (h)	n/a
C _{max} (ng/mL)	n/a
C _{max} /용량 (kg*ng/mL/mg)	n/a
겉보기 t _{1/2} (h)	34.6 ± 3.17
AUC _{0-tlast} (h*ng/mL)	35.2 ± 3.45
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	117 ± 11.5
AUC _{0-inf} /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	181 ± 30.8
CL (mL/h/kg)	8590 ± 874
MRT _{0-inf} (h)	1.49 ± 0.536
V _{ss} (mL/kg)	0.945 ± 0.142
f _m	n/a

[0487]

[0488] [표 8]

[0489] 수컷 스프라그-돌리 래트에 0.3 mg/kg으로 s.c. 투여 후 예시적인 화합물 I-45에 대한 약동학 파라미터

파라미터	I-45 (실시예 3)
용량 (mg/kg)	0.3
t _{max} (h)	0.278 ± 0.210
C _{max} (ng/mL)	30.2 ± 12.2
C _{max} /용량 (kg*ng/mL/mg)	101 ± 40.7
겉보기 t _{1/2} (h) ^a	0.647 ± 0.212
AUC _{0-tlast} (h*ng/mL)	32.0 ± 9.20
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	35.9 ± 8.71
AUC _{0-inf} /용량 (h*kg*ng/mL/mg)	120 ± 29.0
MRT _{0-inf} (h)	0.991 ± 0.228
F (%)	125 ± 30.4

[0490]

[0491] [표 9]

[0492] 수컷 스프라그-돌리 래트에 3.0 mg/kg으로 p.o. 투여 후 예시적인 화합물 I-45에 대한 약동학 파라미터

수컷 스프라그 돌리 래트 (p.o. 투여)	
파라미터	I-45 (실시예 3)
용량 (mg/kg)	10
$t_{\max}$ (h)	0.333 ± 0.144
$C_{\max}$ (ng/mL)	238 ± 73.3
$C_{\max}/\text{용량}$ (kg*ng/mL/mg)	79.2 ± 24.4
겉보기 $t_{1/2}$ (h)	2.61 ± 0.795
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ (h*ng/mL)	534 ± 38.7
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h*ng/mL)	543 ± 43.7
$AUC_{0-\text{inf}}/\text{용량}$ (h*kg*ng/mL/mg)	181 ± 14.6
$MRT_{0-\text{inf}}$ (h)	2.77 ± 0.486
F (%)	155 ± 12.4

[0493]

[0494] C_0 i.v. 용량 후 시간 0으로 외삽된 농도

[0495] $t_{\max}$ 최대 농도가 관찰되는 시간

[0496] $C_{\max}$ 최대 관찰된 농도

[0497] 겉보기 $t_{1/2}$ 겉보기 말단 반감기

[0498] $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ 시간 0부터 마지막 측정가능한 농도 시간까지의 농도 대 시간 곡선 아래 면적

[0499] $AUC_{0-\text{inf}}$ 시간 0부터 무한대까지의 농도 대 시간 곡선 아래 면적

[0500] CL 전신 클리어런스

[0501] $MRT_{0-\text{inf}}$ 시간 0부터 무한대까지의 평균 체류 시간

[0502] V_{ss} 정상 상태 분포 부피

[0503] F 생체이용률 = $(\text{용량}^{\text{iv}} * AUC^{\text{po}}) / (\text{용량}^{\text{po}} * AUC^{\text{iv}}) * 100$

[0504] 실시예 9: 화학식 I의 예시적인 화합물의 사이키델릭-유사 효과

[0505] 화학식 I의 예시적인 화합물의 상이한 용량의 효과를 사이키델릭 활성의 행동-기반 모델로서 머리-연축 반응 (HTR)에 대해 평가하였다.

[0506] 1. 프로토콜

[0507] 마우스 머리 연축

[0508] 수컷, C57BL/6J 마우스 (체중 범위 20-30g)에 적절한 용량의 시험 물품을 투여하고, 1분 전처리 시간 후에 개별 관찰 챔버에 놓았다. 동물을 1시간 기간에 걸쳐 연속적으로 머리 연축 발생률에 대해 시각적으로 평가하였다. 머리 연축은 외부 촉각 자극에 의해 유발되지 않은 머리의 빠른 경련으로 정의되었다 (Corne and Pickering, Psychopharmacologia, 1967, 11(1): 65-78). 각각의 머리 연축은 훈련된 관찰자가 개별적으로 계수하였고, 데이터는 그룹 당 6-10마리 마우스의 평균 $\pm$ SEM으로 표현되었다. 마우스를 단일 실험에서만 사용하였다.

[0509] 래트 행동 시험

[0510] 수컷, 스프라그-돌리 래트 (체중 범위 250-400g)에 적절한 용량의 시험 물품을 투여하고, 1분 전처리 시간 후에, 운동 활성 상자 (치수 17" W x 17" L x 12" H)에 넣고, 10분 시간 bin에 수집된 데이터로 1시간 기간 동안 연속적으로 모니터링하였다. 동물은 5-HT_{2A} 수용체 활성화의 행동 특징 (젓은 개 흔들기, 등 근육 수축), 5-

HT2A 수용체 활성화 (하품, 음경 손질) 및 5-HT1A 행동 (앞발 밟기, 뒷다리 외전)을 포함하는 명백한 행동 징후에 대해 시각적으로 평가되었다 (Halberzettel et al, Behav Brain Res. 256: 328-345, 2013). 5-HT 증후군의 추가 행동 및 신체 징후 특징 (예: 떨림, 타액 분비, 편평한 몸 자세, 코어 체온 변화)을 또한 측정하였다. 동시에, 자동 추적 시스템 (Med Associates, 미국 버몬트주)을 사용하여 래트의 자발적 활동을 측정하였다. 수집된 활동 데이터는 총 이동 거리, 양육 횟수 및 보행 에피소드를 포함하였다. 모든 데이터는 그룹 당 6-10마리 래트의 평균 $\pm$ SEM으로 표현되었다.

[0511] 래트에서 약물 차별

[0512] 수컷 스프라그-돌리 래트는 초기에 하루가 끝날 때 18-20g 음식을 제시함으로써 음식이 제한되었다 (단일 하우스). 음식 제한 절차에 대한 순응 7일 후, 래트는 1주의 기간에 걸쳐 Med-PC 소프트웨어에 의해 제어되는 표준 2-레버 작동 컨디셔닝 챔버에서 음식 (45mg 바이오서브 펠렛)을 위한 레버 프레스를 매일 훈련받았다 (Med. Associates Ins., 미국 버몬트주 세인트 올번스). 래트는 FR10 값 (즉, 단일 음식 보상을 위해 10개의 레버 프레스)으로 음식을 위한 레버 프레스로 훈련받았다. 두 반응 레버 모두에 대해 안정한 음식 반응이 획득되면, 차별 훈련이 시작되었다. 20-50번의 훈련 세션의 기간에 걸쳐, 래트는 하나의 레버를 1 mg/kg SC의 실로시빈 훈련 용량에 연결하고 두 번째 레버를 중성 자극 (염수, SC)에 연결하도록 훈련받았다 (Winter et al, Pharmacol Biochem Behav. 87(4): 472-480, 2007). 훈련 세션은 30분 동안 또는 50개의 펠렛이 전달될 때까지 지속되었으며, 동물이 적절한 자극 제어에 도달할 때까지 계속되었다 (동물이 첫 번째 보상을 전달하기 전에 16개 이하의 레버 프레스 및 적절한 레버에 대한 적어도 95% 총 반응을 달성하는 경우 6개 연속 세션으로 정의됨). 래트는 하루가 끝날 때 홈 케이지에서 매일 식량 배급을 계속 받았다.

[0513] 훈련이 끝나면, 대체 시험을 수행하였다. 시험일에, 두 레버는 모두 활동으로 지칭되며, 즉 각 레버에서 10번째 반응마다 음식 펠렛이 전달되었다. 시험 세션은 50개의 펠렛이 획득되거나 30분이 경과할 때까지 계속되었다. 이들 세션 동안 반응률을 또한 측정하였다.

[0514] 결과 및 논의

[0515] 예시적인 화합물 I-45: 1시간에 걸쳐 측정된 마우스 머리 연축의 용량 반응 (0.3-10 mg/kg SC) 대 5-HT2A 징후 (표 9; 도 1). 또한, 운동 활성 및 다른 5-HT 수용체 징후를 측정하였다. 마우스는 비히클 대조군과 비교하여 머리 연축 빈도의 용량 의존적 증가를 나타내었으며, 이는 5HT2A 활성화와 일치하고 인간의 환각유발 반응과 연관된다.

[0516] [표 9]

[0517] 1시간에 걸쳐 측정된 용량 반응 대 마우스 머리 연속

동물 ID	처리 (mg/kg)	체중 (g)	머리 연속						
			10 mins	20 mins	30 mins	40 mins	50 mins	60 mins	총
O1	비히클	25.1	0	1	0	0	0	0	1
O2		29.5	0	0	0	0	0	0	0
O3		21.5	0	0	0	0	0	0	0
O4		19.3	1	0	0	0	0	0	1
O5		20.3	0	0	0	0	0	0	0
O6		19.7	0	0	0	0	0	0	0
AVG		22.6	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3
SEM		1.6	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
C1	I-45 (0.03mg/kg)	23.2	0	0	0	0	0	0	0
C2		24.4	1	0	0	0	0	0	1
C3		25.0	3	0	0	0	1	0	4
C4		24.4	2	0	0	0	0	0	2
C5		23.3	2	0	0	0	0	0	2
C6		25.1	0	1	0	0	0	0	1
AVG		24.2	1.3	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	1.7
SEM		0.3	0.5	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.6
P1	I-45 (0.1mg/kg)	26.3	3	1	0	1	0	0	5
P2		28.6	6	0	1	0	2	0	9
P3		25.5	0	2	1	0	0	0	3
P4		28.7	1	0	0	1	0	0	2
P5		27.7	0	0	0	0	1	0	1
P6		28.5	2	1	1	0	0	0	4
P7		25.1	1	1	0	0	0	0	2
P8		21.8	0	2	0	0	0	0	2
P9		25.2	1	1	1	0	0	0	3
P10		24.3	2	0	0	0	1	0	3
AVG		26.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.4	0.0	3.4
SEM		0.7	0.6	0.2	0.2	0.1	0.2	0.0	0.7
Q1	I-45 (0.3mg/kg)	26.0	3	0	1	0	0	0	4
Q2		27.6	1	1	0	0	0	0	2
Q3		26.1	0	0	1	0	0	0	1
Q4		27.7	1	1	0	0	0	0	2
Q5		26.9	2	1	0	1	0	0	4
Q6		28.9	2	1	0	0	0	0	3
Q7		22.5	1	1	3	0	1	0	6
Q8		23.6	2	1	1	0	0	0	4
Q9		24.7	0	0	0	0	0	0	0
Q10		25.1	1	0	0	2	1	0	4
AVG		25.9	1.3	0.6	0.6	0.3	0.2	0.0	3.0
SEM		0.6	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.0	0.6
R1	I-45	27.1	0	0	1	0	0	0	1

[0518]

R2	(1mg/kg)	27.2	4	2	0	0	0	0	6
R3		29.9	1	1	0	0	0	0	2
R4		26.1	3	0	0	0	0	0	3
R5		30.6	3	7	3	2	0	0	15
R6		27.1	3	8	1	2	0	0	14
AVG		28.0	2.3	3.0	0.8	0.7	0.0	0.0	6.8
SEM		0.7	0.6	1.5	0.5	0.4	0.0	0.0	2.5
S1	I-45 (3mg/kg)	26.1	1	2	2	2	1	0	8
S2		25.3	3	1	1	0	0	0	5
S3		27.0	1	2	0	0	0	0	3
S4		25.5	2	0	1	0	1	0	4
S5		26.8	6	3	2	3	0	0	14
S6		27.2	0	5	1	0	0	1	7
AVG		26.3	2.2	2.2	1.2	0.8	0.3	0.2	6.8
SEM		0.3	0.9	0.7	0.3	0.5	0.2	0.2	1.6
T1	I-45 (10mg/kg)	28.5	3	1	0	0	0	0	4
T2		30.0	1	0	0	1	0	0	2
T3		28.3	1	0	0	1	0	3	5
T4		29.3	0	0	0	0	0	0	0
T5		26.0	0	1	0	0	0	0	1
T6		30.0	0	0	0	0	0	0	0
AVG		28.7	0.8	0.3	0.0	0.3	0.0	0.5	2.0
SEM		0.6	0.5	0.2	0.0	0.2	0.0	0.5	0.9

[0519]

[0520]

본 출원은 실시예를 참조하여 설명되었지만, 청구범위의 범위는 실시예에 제시된 실시양태에 의해 제한되어서는 안되며, 전체로서 설명과 일치하는 가장 광범위한 해석으로 제공되어야 한다는 것을 이해해야 한다.

[0521]

본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이들 간행물의 개시내용은 본원에 기재되고 청구된 출원일 현재 최신 기술을 보다 완전하게 설명하기 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

도면1

