(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0159546
(43) 공개일자 2023년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4035 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4035 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7035979
(22) 출원일자(국제) 2022년03월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/020687
(87) 국제공개번호 WO 2022/197885
국제공개일자 2022년09월22일
(30) 우선권주장
63/163,546 2021년03월19일 미국(US)

(71) 출원인
카그니션 테라퓨틱스, 인코퍼레이티드
미국 펜실베니아주 15203 피츠버그 스위트 261 시드니 스트리트 2403
(72) 발명자
카기아노 안토니
미국 펜실베니아주 15203 피츠버그 스위트 261 시드니 스트리트 2403
카탈라노 수잔 엠.
미국 펜실베니아주 15203 피츠버그 시드니 스트리트 2517에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

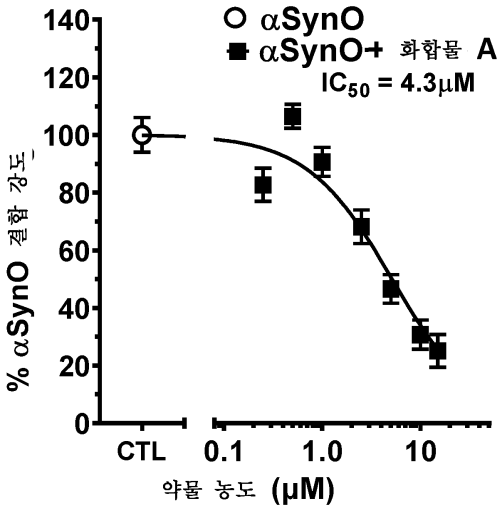
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **신경학적 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 파킨슨병 및 루이소체 치매의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 파킨슨병 및 루이소체 치매의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 파킨슨병 및 루이소체 치매의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1e



(52) CPC특허분류
A61K 31/453 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(72) 발명자
햄비 매리
미국 펜실베니아주 15203 피츠버그 스위트 261 시드니 스트리트 2403
이조 니콜라스
미국 펜실베니아주 15217 피츠버그 케이톤 스트리트 6349
룩 개리 씨.
미국 캘리포니아주 95051 산타 클라라 애머시스트 드라이브 2576
리시톤 길버트 엠.
미국 캘리포니아주 90049 로스 앤젤레스 #124 사우스 배링턴 애브뉴 401

명 세 서

청구범위

청구항 1

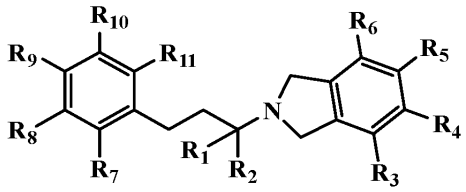
신경학적 질환의 치료 방법으로서,

A. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는

B. 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을

치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 신경학적 질환의 치료 방법.

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 및 CH_2OR'로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_1 및 R_2에 존재하는 경우, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R_3, R_4, R_5 및 R_6 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_3, R_4, R_5 및 R_6에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$(여기서, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_1-C_2 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_1-$_2$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, $O(C_1$-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, $O(C_1$-C_6 알킬)OH, $O(C_1$-C_6 할로알킬), O(CO)R', F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, CO_2R', C(O)R', $NH(C_1$-C_4 알킬), $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $NH(C_3$-C_7 사이클로알킬), $NHC(O)(C_1$-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, $C(O)O(C_1$-C_4 알킬), $OC(O)N(R')_2$, $C(O)(C_1$-C_4 알킬) 및 $C(O)NH(C_1$-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, $NH(C_1$-C_4 알킬) 및 $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

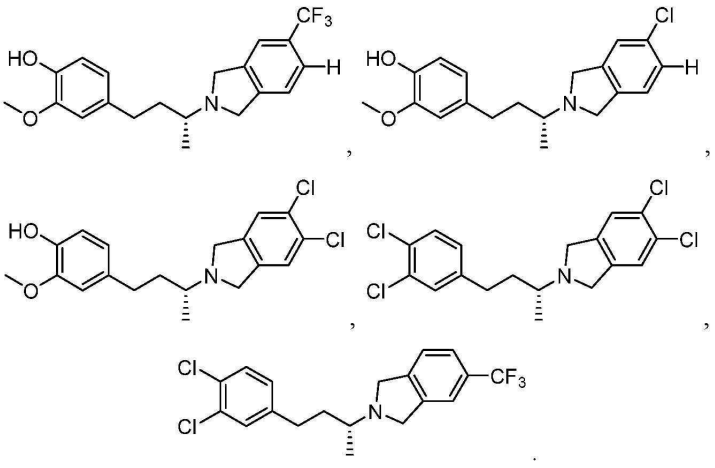
또는 R_7과 R_8은 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_7과 R_8은 함께 연결되어 $-O-C_{1-2}$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 $-O-C_{1-2}$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

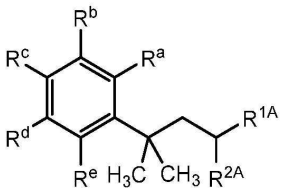
n은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

단, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 모두 H는 아니고;

단, 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 제외된다:



[화학식 IA]



상기 화학식 IA에서,

R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R^{1A}는 수소, 알킬, 페닐 및 $-CH=C(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

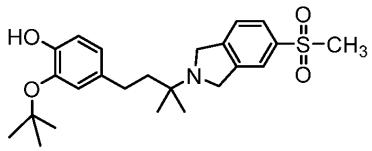
R^{2A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 4

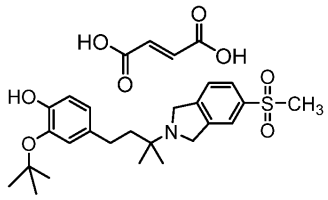
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이



인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 7

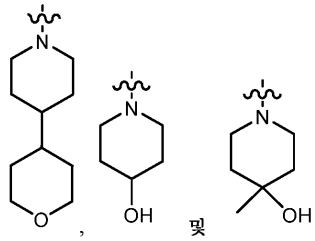
제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 8

제1항 또는 제7항에 있어서, R^{2A}가 임의로 치환되는 피페리디닐인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 9

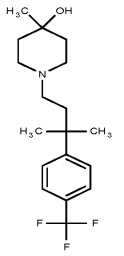
제1항, 제7항 또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2A}가



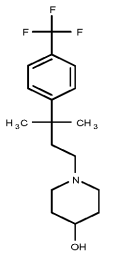
로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 10

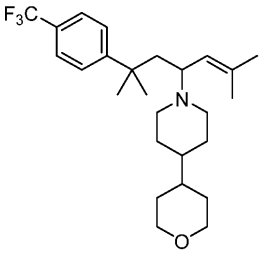
제1항, 제7항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 신경학적 질환의 치료 방법:



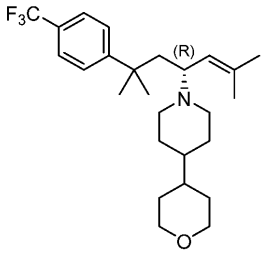
,



,



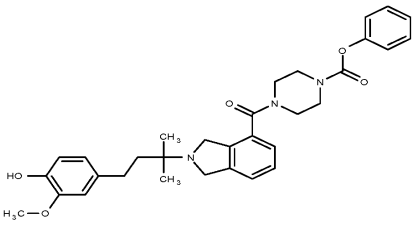
, 및



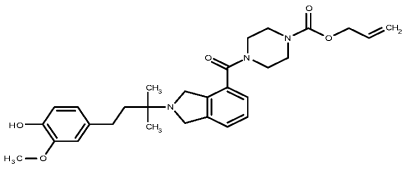
.

청구항 11

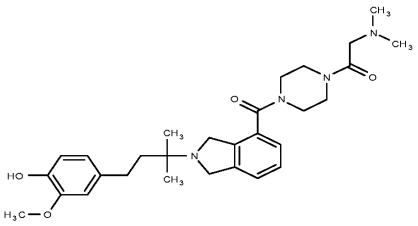
신경학적 질환의 치료 방법으로서, 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 신경학적 질환의 치료 방법:



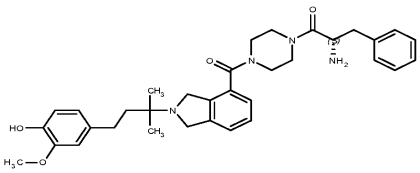
,



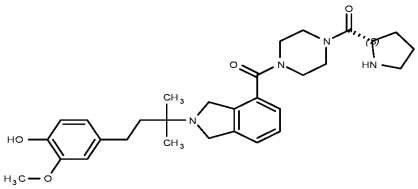
,



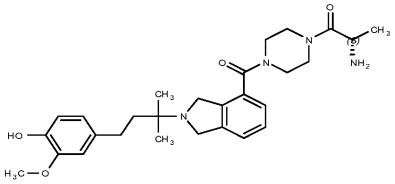
,



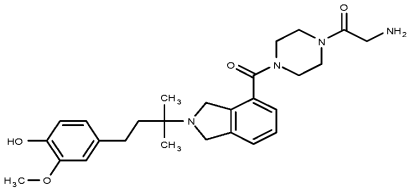
,



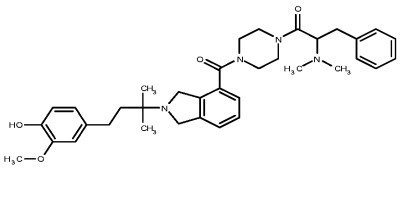
,



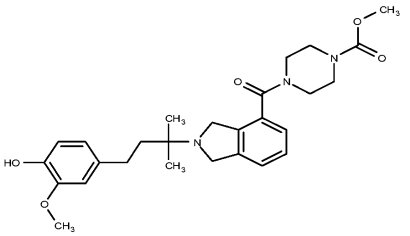
,



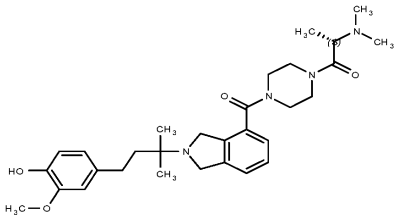
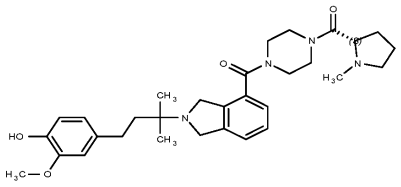
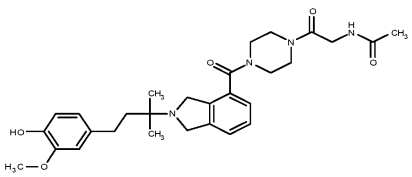
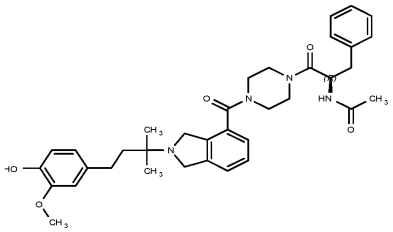
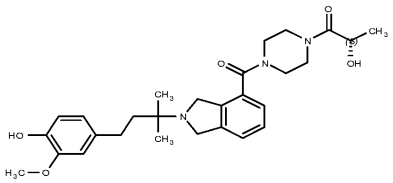
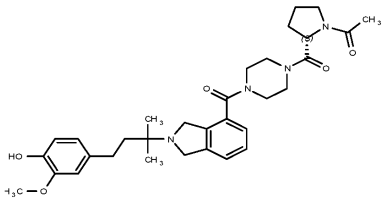
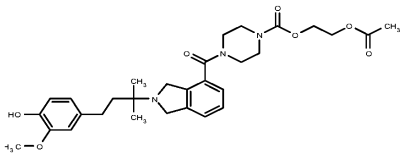
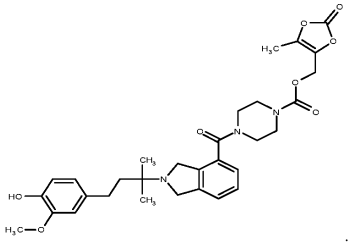
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

.

및

청구항 12

신경학적 질환의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 13

신경학적 질환의 치료 방법으로서, 다음 화합물들을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 신경학적 질환의 치료 방법:

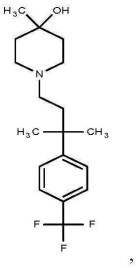
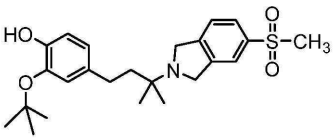
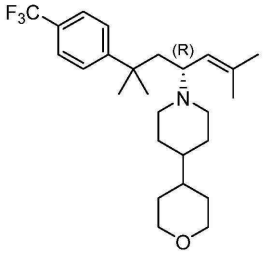

,

, 및

.

그림 제일 마지막의 ; 지워주세요

청구항 14

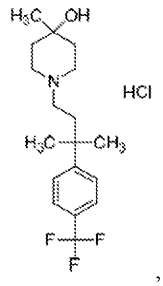
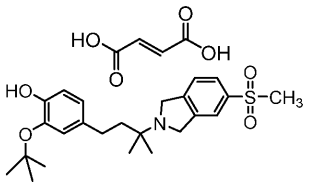
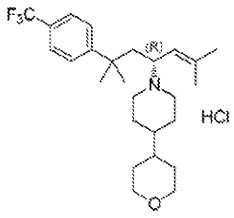
제13항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 16

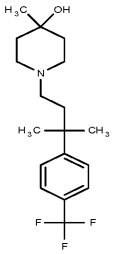
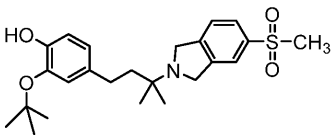
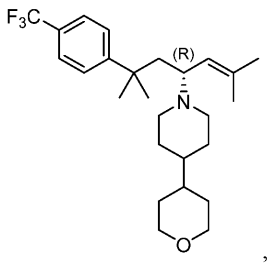
제15항에 있어서, 상기 화합물이



, 또는

, 또는

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 17

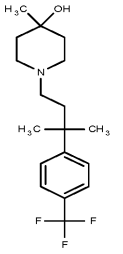
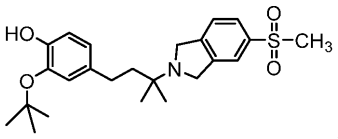
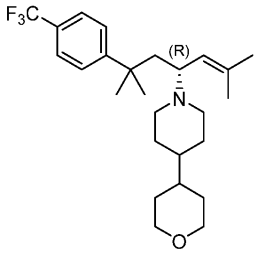
다음 화합물들:


,

, 및

,

또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물의, 신경학적 질환 치료용 의약(medicament)의 제조에서의, 용도.

청구항 18

다음 화합물들:


,

, 및

, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물의, 신경학적 질환용 의약의 제조에서의 용도.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 화합물이 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 용도.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트

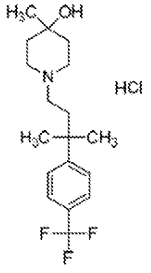
염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 용도.

청구항 22

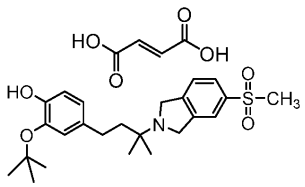
제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 화합물이



인, 용도.

청구항 23

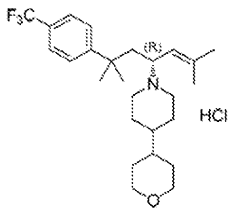
제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 화합물이



인, 용도.

청구항 24

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 화합물이



인, 용도.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경학적 질환이 연령 관련 기억 장애(AAMI), 연령 관련 인지 저하(ARCD), 초조성 시누클레인병증, 알츠하이머병(AD), 근위축 측삭 경화증(ALS) 치매, 상염색체 우성 파킨슨병, 화학요법 유발 신경병증(CIPN), 치매 없는 인지 장애(CIND), 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 루이소체 치매(DLB)로도 알려져 있는 확산성 루이소체병(DLBD), 루이소체의 존재를 특징으로 하는 장애 또는 병태, 다운 증후군, 이상운동증, 간질, 전두측두엽 치매(FTD), HIV 관련 신경인지 장애(HAND), HIV 치매, 헌팅턴병, 우발적 LBD, 유전성 LBD, 루이소체 연하곤란, 경도 인지 장애(MCI), 다발성 경화증, 다계통 위축(MSA), 신경병증(말초신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 망막 신경병증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 올리브뇌교소뇌 위축증, 파킨슨병(PD), 전임상 알츠하이머병(PCAD), 정신 장애(정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 조증, 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 섬망, 섭식 장애, 자폐증, REM 수면 행동 장애, 환각, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 정신병을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 순수 자율 신경 부전, 발작, 샤이-드래거 증후군, 선조체흑질 변성, 시누클레인병증, 외상성 뇌 손상(TBI), 복합 알츠하이머병 및 파킨슨병 및/또는 MSA, 혈관성 치매, α-시누클레인의 비정상적인 발현, 안정성, 활성 및/또는 세포 처리와 관련된 질환, 장애 또는 병태, 루이소체의 존재를 특징

으로 하는 질환, 장애 또는 병태 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 신경학적 질환의 치료 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 조성물의, 신경학적 질환 치료용 의약의 제조에서의 용도.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 경구 투여되는, 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 3월 19일에 출원된 미국 가특허출원 제63/163,546호에 대해 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 인용에 의해 본원에 포함된다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법을 제공한다.

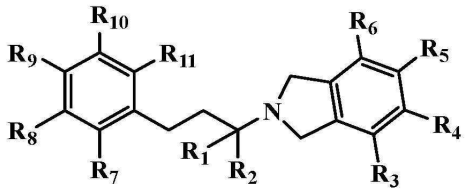
[0004] 일부 양태는 신경학적 질환의 치료 방법으로서,

[0005] A. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는

[0006] B. 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을

[0007] 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법을 개시한다.

[0008] [화학식 I]

[0009] 

[0010] 상기 화학식 I에서,

[0011] R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 및 CH_2OR'로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_1 및 R_2에 존재하는 경우, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0012] R_3, R_4, R_5 및 R_6 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, $O(C_1$-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, $O(C_1$-C_6 알킬)OH, $O(C_1$-C_6 할로알킬), F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', C(O)R', $NH(C_1$-C_4 알킬), $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$, $NH(C_3$-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_3, R_4, R_5 및 R_6에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, $NH(C_1$-C_4 알킬) 및 $N(C_1$-C_4 알킬)$_2$(여기서, 임의로 치환되는 그룹

은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0013] 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_1-C_2 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0014] 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_1-$_2$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0015] R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), O(CO)R', F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), $OC(O)N(R')_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

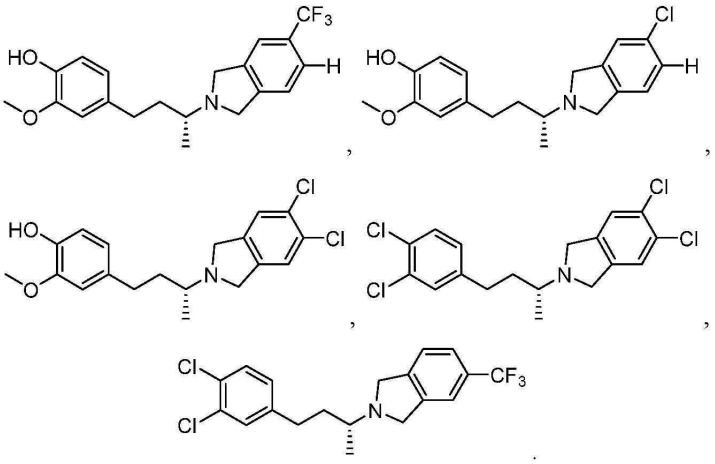
[0016] 또는 R_7과 R_8은 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_7과 R_8은 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0017] 또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0018] n은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

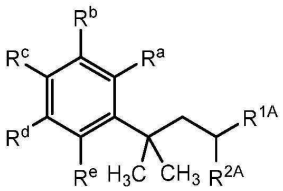
[0019] 단, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 모두 H는 아니고;

[0020] 단, 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 제외된다:



[0021] .

[0022] [화학식 IA]



[0023]

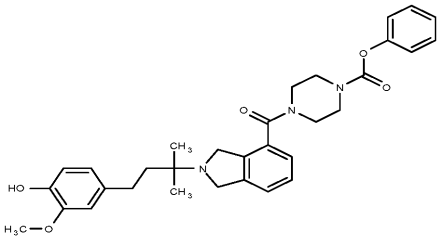
[0024] 상기 화학식 IA에서,

[0025] R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

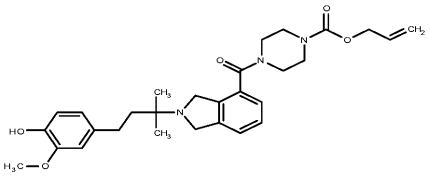
[0026] R^{1A}는 수소, 알킬, 페닐 및 $-CH=C(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0027] R^{2A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이다.

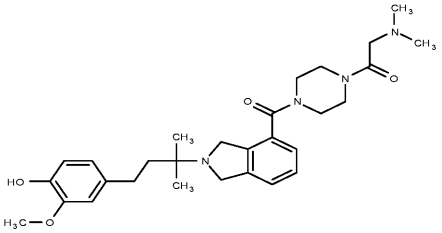
[0028] 본 발명의 일부 양태는 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법에 관한 것이다:



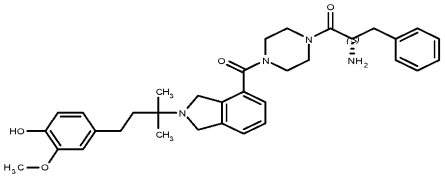
,



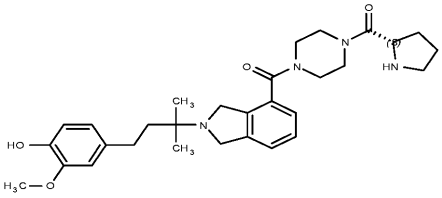
,



,

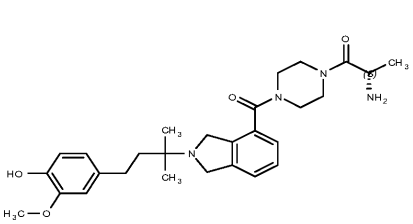
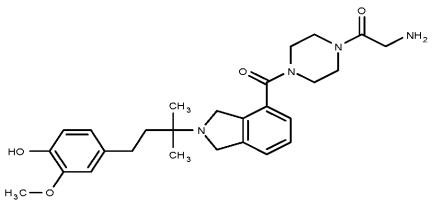
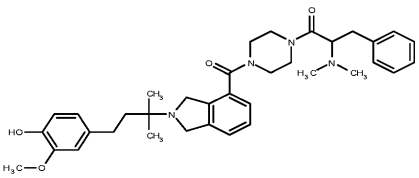
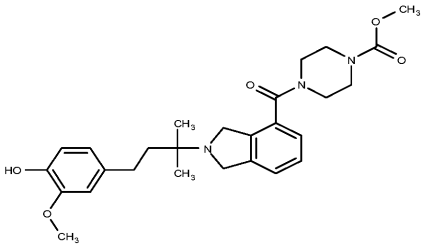
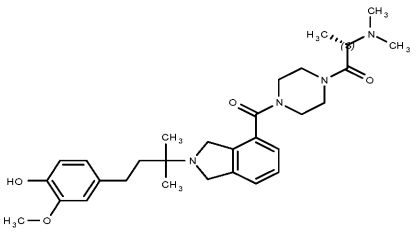
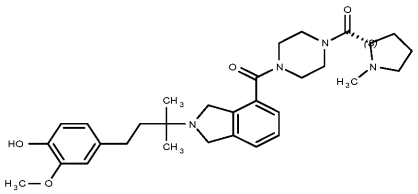
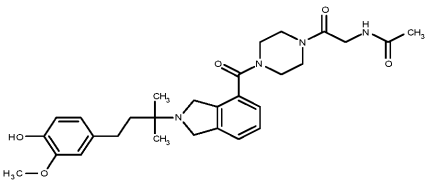
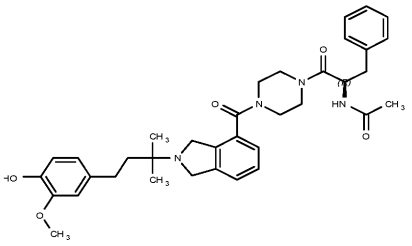


,

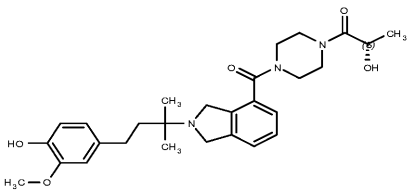
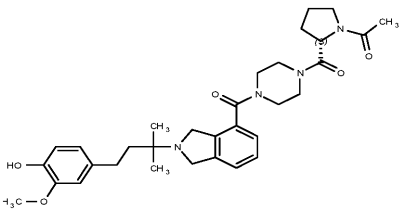
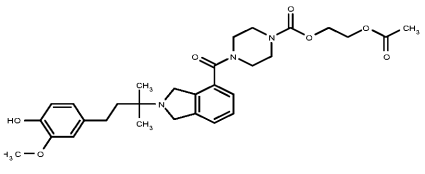
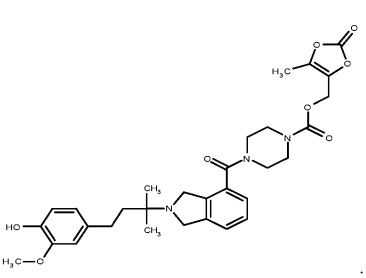


,

[0029]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0030]


,

,

,

,

[0031] 및

[0032] 일부 양태는 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법을 기재한다.

[0033] 일부 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의, 신경학적 질환 치료용 의약(medicament)의 제조에서의 용도를 기재한다.

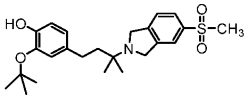
[0034] 일부 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물을 포함하는 조성물의, 신경학적 질환 치료용 의약의 제조에서의 용도를 기재한다.

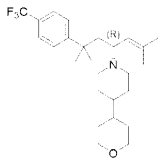
[0035] 일부 양태에서, 상기 신경학적 질환은 연령 관련 기억 장애(AAMI), 연령 관련 인지 저하(ARCD), 초조성 시누클레인병증, 알츠하이머병(AD), 근위축 측삭 경화증(ALS) 치매, 상염색체 우성 파킨슨병, 화학요법 유발 신경병증(CIPN), 치매 없는 인지 장애(CIND), 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 루이소체 치매(DLB)로도 알려져 있는 확산성 루이소체병(DLBD), 루이소체의 존재를 특징으로 하는 장애 또는 병태, 다운 증후군, 이상운동증, 간질, 전두측두엽 치매(FTD), HIV 관련 신경인지 장애(HAND), HIV 치매, 헌팅턴병, 우발적 LBD, 유전성 LBD, 루이소체 연하곤란, 경도 인지 장애(MCI), 다발성 경화증, 다계통 위축(MSA), 신경병증(말초 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 망막 신경병증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 올리브뇌교소뇌 위축증, 파킨슨병(PD), 전임상 알츠하이머병(PCAD), 정신 장애(정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 조증, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 섬망, 섭식 장애, 자폐증, REM 수면 행동 장애, 환각, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 정신병을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 순수 자율 신경 부전, 발작, 샤이-드래거 증후군, 선조체흑질 변성, 시누클레인병증, 외상성 뇌 손상(TBI), 복합 알츠하이머병 및 파킨슨병 및/또는 MSA, 혈관성 치매, α-시누클레인의 비정상적인 발현, 안정성, 활성 및/또는 세포 처리와 관련된 질환, 장애 또는 병태, 루이소체의 존재를 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

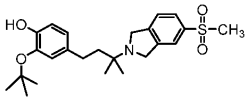
도면의 간단한 설명

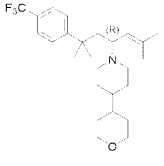
[0036] 도 1a는 24시간 동안 비히클로 처리된 α 씨딩 대조군(7.1nM)을 사용한 뉴런 배양물의 대표적인 이미지이다. 올리고머 특이적 항체인 알파-시누클레인(ASYO5 항체, Agrisera; 적색)을 사용하여 신경돌기 마커 미세소관 관련 단백질 2(MAP2; 녹색) 및 α-시누클레인 올리고머에 대해 배양물을 면역염색하였다. 비히클 처리된 배양물에는 α-synO가 존재하지 않는다.

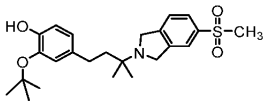
도 1b는 합성 α-시누클레인 올리고머(1μM)로 24시간 동안 처리하고, 올리고머-특이적 항체인 알파-시누클레인(ASYO5 항체, Agrisera; 적색)을 사용하여 신경돌기 마커 미세소관 관련 단백질 2(MAP2; 녹색) 및 α-시누클레인 올리고머에 대해 면역염색한 뉴런 배양물의 대표적인 이미지이다.

도 1c는 합성 α-시누클레인 올리고머(1μM) 및 화합물 A:  (10μM)로 24시간 동안 처리하고, 올리고머 특이적 항체인 알파-시누클레인(ASYO5 항체, Agrisera; 적색)을 사용하여 신경돌기 마커 미세소관 관련 단백질 2(MAP2; 녹색) 및 α-시누클레인 올리고머에 대해 면역염색한 뉴런 배양물의 대표적인 이미지이다.

도 1d는 비히클(α-SynO)로의 처리 또는 화합물 B  로의 처리 후, α-시누클레인 올리고머(α-SynO)의 뉴런 시냅스에 대한 결합 친화도의 그래프이다.

도 1e는 비히클(α-SynO)로의 처리 또는 화합물 A  로의 처리 후, α-시누클레인 올리고머(α-SynO)의 뉴런 시냅스에 대한 결합 친화도의 그래프이다.

도 1f는 처리되지 않은 대조군 배양물, α-시누클레인 올리고머(α-SynO)로 24시간 동안 처리된 배양물 또는 α-시누클레인 올리고머(α-SynO) 및 화합물 B  로 처리된 배양물에서의 소포 수송의 그래프이다.

도 1g는 처리되지 않은 대조군 배양물, α-시누클레인 올리고머(α-Syn0)로 24시간 동안 처리된 배양물 또는 α-시누클레인 올리고머(α-Syn0) 및 화합물 A  로 처리된 배양물에서의 소포 수송의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 본 발명은 개시되는 특정 방법, 조성물 또는 방법론에 제한되지 않으며, 이들은 다양할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어는 특정 버전 또는 양태를 설명하기 위해서만 사용된 것으로, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급되는 모든 간행물은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다. 본원의 어떠한 내용도 본 발명이 이전 발명으로 인해 이러한 개시에 앞서는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0038] 정의

[0039] 값들의 범위가 제공되는 경우, 해당 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 중간 값 및 상기 언급된 범위의 임의의 다른 언급되는 값 또는 중간 값이 본원 명세서에 포함되는 것이 의도된다. 예를 들면, 1 내지 8㎛의 범위가 명시되는 경우, 2㎛, 3㎛, 4㎛, 5㎛, 6㎛ 및 7㎛도 명시적으로 개시되는 것이 의도된다.

[0040] 본원 명세서의 다양한 위치에서, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹 또는 범위로 개시된다. 본 발명의 양태들은 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 그리고 모든 개별적인 하위 조합들을 포함하도록 특별히 의도된다. 예를 들면, 용어 "C_{1-6} 알킬"은 구체적으로는 메틸(C_1 알킬), 에틸(C_2 알킬), 프로필(C_3 알킬), 부틸(C_4 알킬), 펜틸(C_5 알킬) 및 헥실(C_6 알킬), 및 C_1-C_2 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_4 알킬, C_2-C_3 알킬, C_2-C_4 알킬, C_3-C_6 알킬, C_4-C_5 알킬 및 C_5-C_6 알킬을 개별적으로 개시하려는 의도이다.

[0041] 본원에서 사용되는 관사 "a" 및 "an"은 달리 명시되지 않는 한 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"를 의미한다. 즉, 부정 관사 "a" 또는 "an"으로 본 발명의 임의의 요소를 언급하는 것은 하나 이상의 해당 요소가 존재할 가능성을 배제하지 않는다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "A베타" 또는 "Aβ"는, Aβ 단량체, Aβ 올리고머 또는 Aβ 펩타이드의 복합체(단량체, 이량체 또는 중합체 형태)와 같은 성분을 함유하는 가용성 아밀로이드 펩타이드와 가용성 펩타이드 또는 단백질, 및 아밀로이드 전구체 단백질의 임의의 가공된 생성물을 포함하는 기타 가용성 Aβ 어셈블리를 포함하는 조성물을 포함해야 한다. 가용성 Aβ 올리고머는 신경독성이 있는 것으로 알려져 있다. Aβ1-42 이합체조차도 마우스 해마 슬라이스의 시냅스 가소성을 손상시키는 것으로 알려져 있다. 당업계에 공지된 하나의 이론에서, 천연 Aβ1-42 단량체는 신경 보호성으로 간주되며, Aβ 단량체의 가용성 Aβ 올리고머로의 자가 회합이 신경독성에 대해 필요하다. 그러나, 특정 Aβ 돌연변이 단량체(북극 돌연변이 E22G)는 가족성 알츠하이머병과 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 사용되는 수치의 ±10%를 의미한다. 따라서, 약 50mL는 45 내지 55mL의 범위를 의미한다.

[0044] 구체적으로 나타내지 않는 한, 용어 "활성 성분"은 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물을 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0045] "투여하는" 또는 "투여" 등은, 본 발명의 화합물과 함께 사용되는 경우, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 제공함을 나타낸다. 바람직하게는, 상기 대상체는 포유동물이고, 보다 바람직하게는 인간이다. 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물을 단독으로 또는 다른 치료제와 병용하여 투여함을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물이 다른 치료제와 병용하여 투여되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물 및 다른 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0046] 용어 "작용제"는 수용체에 대한 자연 발생 리간드의 존재로 인해 발생하는 생물학적 활성과 동일한 수용체의 생물학적 활성을 초래하는 화합물을 나타낸다.

[0047] 본원에서 사용되는 용어 "알카노일" 또는 "알킬카보닐"은 카보닐 라디칼에 부착된 알킬 그룹을 나타내는 것을

의미한다. 알카노일의 예는  이다.

[0048] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄인 포화 탄화수소 그룹을 나타낸다. 예시적인 알킬 그룹에는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예를 들면, n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예를 들면, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸(예를 들면, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 알킬 그룹은 탄소수가 1 내지 약 20, 2 내지 약 20, 1 내지 약 10, 1 내지 약 8, 1 내지 약 6, 1 내지 약 4 또는 1 내지 약 3일 수 있다. "C_1-C_{10} 알킬" 또는 "C_{1-10} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 및 C_{10} 알킬 그룹을 포함하도록 의도된다. 또한, 예를 들면, "C_1-C_6 알킬" 또는 "C_{1-6} 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 알킬을 나타낸다. 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 연결 그룹을 나타낸다. 알킬렌의 예는 메틸렌(CH_2)이다.

[0049] 본원에서 사용되는 "알케닐"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 구성의 탄화수소 쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들면, "C_2-C_6 알케닐" 또는 "C_{2-6} 알케닐"(또는 알케닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알케닐 그룹을 포함하도록 의도된다. 알케닐의 예에는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐 및 4-메틸-3-펜테닐이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0050] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 그룹을 나타낸다. "C_1-C_6 알콕시" 또는 "C_{1-6} 알콕시"(또는 알킬옥시)는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알콕시 그룹을 포함하도록 의도된다. 알콕시 그룹의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예를 들면, n-프로폭시 및 이소프로폭시) 및 t-부톡시가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0051] 용어 "알콕시알콕시"는 알콕시 그룹에 부착된 알콕시 그룹을 나타낸다. 알콕시 그룹의 예에는 $-O-(CH_2)_2-OCH_3$가 포함된다.

[0052] 본원에서 사용되는 "알키닐"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 구성의 탄화수소 쇄를 포함하도록 의도된다. 예를 들면, "C_2-C_6 알키닐"은 C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 알키닐 그룹, 예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하도록 의도된다.

[0053] 본원에서 사용되는 용어 "α-시누클레인", "알파-시누클레인" 또는 "αSyn"은 인간에서 SNCA 유전자에 의해 코딩되는 단백질을 나타낸다. α-시누클레인은 시냅스 소포 수송 및 후속적인 신경전달물질의 방출을 조절하는 신경 단백질이다. 본원에서 사용되는 용어 "α-시누클레인"은 α-시누클레인 단량체, α-시누클레인 올리고머 또는 (단량체, 이량체 또는 중합체 형태의) α-시누클레인 펩티드 복합체와 같은 성분을 함유하는 가용성 α-시누클레인 펩티드를 포함하는 조성물과, 다른 가용성 펩타이드 또는 단백질, 및 α-시누클레인의 임의의 가공된 생성물을 포함하는 기타 가용성 α-시누클레인 어셈블리를 함께 포함해야 한다. 가용성 α-시누클레인 올리고머는 신경독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. α-시누클레인 올리고머는 가족성 파킨슨병 및 루이소체 치매(DLB)와 관련이 있는 것으로 보고되어 있다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "동물"은 인간 및 비인간 척추동물, 예를 들면, 야생 동물, 실험용 동물, 가축 및 농장 동물 및 애완동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0055] 용어 "길항제"는 개체(entity), 예를 들면, 화합물, 항체 또는 단편을 나타내고, 이의 존재로 인해 수용체의 생물학적 활성 정도가 감소된다. 특정 양태에서, 길항제의 존재는 수용체의 생물학적 활성의 완전한 억제를 초래한다. 본원에서 사용되는 용어 "시그마-2 수용체 길항제"는 시그마-2 수용체에서 "기능적 길항제"로 작용하는 화합물을 설명하기 위해 사용된다.

[0056] 본원에서 사용되는 "아릴"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 가짐) 방향족 탄화수소, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐 등을 나타낸다. 일부 양태에서, 아릴 그룹은 탄소수가 6 내지 약 20이다. 일부 양태에서, 아릴 그룹은 탄소수가 5 내지 약 10이다.

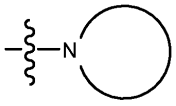
[0057] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 아릴 그룹을 나타낸다. 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다.

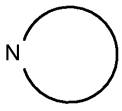
[0058] 본원에서 사용되는 용어 "아로일" 또는 "아릴카보닐"은 카보닐 라디칼에 부착된 아릴 그룹을 나타낸다. 아로일의 예에는 벤조일이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

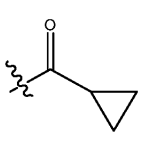
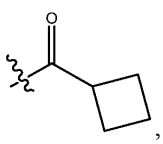
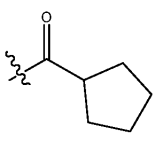
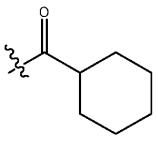
[0059] 본원에서 사용되는 용어 "뇌 투과성"은 약물, 항체 또는 단편의 혈액-뇌 관문의 통과능을 나타낸다. 일부 양태에서, 동물 약동학(pK) 연구, 예를 들면, 마우스 약동학/혈액-뇌 장벽 연구를 사용하여 뇌 투과성을 측정하거나 예측할 수 있다. 일부 양태에서, 다양한 농도의, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은 예를 들면, 3, 10 및 30mg/kg로, 5일 동안, 예를 들면, 경구(p.o.) 투여될 수 있고, 다양한 pK 성질은 예를 들면, 동물 모델에서 측정된다. 일부 양태에서, 용량 관련 혈장 및 뇌 수준이 측정된다. 일부 양태에서, 뇌의 Cmax>100, 300, 600, 1,000, 1,300, 1,600 또는 1,900ng/mL이다. 일부 양태에서, 우수한 뇌 투과성은 >0.1, >0.3, >0.5, >0.7, >0.8, >0.9, 바람직하게는 >1, 보다 바람직하게는 >2, >5 또는 >10의 뇌/혈장 비로 정의된다. 다른 양태에서, 우수한 뇌 투과성은 미리 측정된 시간 기간 후에 BBB를 통과하는 투여 용량의 약 0.1%, 1%, 5% 초과, 약 10% 초과, 바람직하게는 약 15% 초과로 정의된다. 특정 양태에서, 용량은 경구(p.o.) 투여된다. 다른 양태에서, 용량은 pK 성질을 측정하기 전에 정맥내(i.v.) 투여된다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "접촉"은 분자들이 분자간 결합, 예를 들면, 2개의 펩타이드 또는 1개의 단백질과 다른 단백질 또는 다른 분자, 예를 들면, 소분자와의 사이의 비공유 상호 작용을 허용하는 거리 내에 있도록 분자들(또는 고차 구조를 갖는 분자, 예를 들면, 세포 또는 세포막)을 함께 모으거나 조합함을 나타낸다. 일부 양태에서, 접촉은 조합되거나 접촉된 분자들이 공통 용매에 혼합되어 자유롭게 회합되는 용액에서 발생한다. 일부 양태에서, 접촉은 세포내에서 또는 세포가 없는 환경에서 일어날 수 있다. 일부 양태에서, 세포가 없는 환경은 세포로부터 생성된 용해물이다. 일부 양태에서, 세포 용해물은 전체 세포 용해물, 핵 용해물, 세포질 용해물 및 이들의 조합일 수 있다. 일부 양태에서, 세포가 없는 용해물은 세포 집단의 핵이 세포로부터 제거된 다음 용해되는 핵 추출 및 단리로부터 얻어지는 용해물이다. 일부 양태에서, 핵은 용해되지 않지만, 여전히 세포가 없는 환경인 것으로 간주된다. 혼합, 예를 들면, 볼텍싱(vortexing), 진탕 등에 의해 분자들을 함께 모을 수 있다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "사이클릭 아미노" 또는 "사이클릭 아미노 그룹"은 질소 라디칼을 함유하여 질소 원자를 통한 결합을 가능하게 하는 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹이다. 상기 그룹은 다음 화학식:

[0062] 

[0063] 으로 나타내어질 수 있으며, 여기서,  는 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 0 내지 3개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 임의의 헤테로사이클릭 또는 헤테로방향족 환이다.

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알카노일" 또는 "사이클로알킬카보닐"은 카보닐 라디칼에 부착된 사이클로알킬 그룹을 기재하는 것을 의미한다. 사이클로알카노일의 예에는 , ,  및  가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0065] 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"은 환 형성 탄소 원자가 20개 이하인 사이클화 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함하는 비방향족 사이클릭 탄화수소를 나타낸다. 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 가짐) 환 시스템 및 스피로 환 시스템을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹은 환 형성 탄소 원자가 3 내지 약 15개, 3 내지 약 10개, 3 내지 약 8개, 3 내지 약 6개, 4 내지 약 6개, 3 내지 약 5개 또는 5 또는 약 6개일 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카닐, 아다만틸 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 사이클로알킬 환에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 모이어티(moiety), 예를 들면, 사이클로펜탄, 사이클로펜텐, 사이클로헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체(예를 들면, 2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일 또는 1H-인덴-

2(3H)-온-1-일)가 사이클로알킬의 정의에 포함된다. 바람직하게는, "사이클로알킬"은 환 형성 탄소 원자가 20개 이하인 사이클화 알킬 그룹을 나타낸다. 사이클로알킬의 예에는 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 아다만틸 등이 포함된다.

[0066] 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬 라디칼에 부착된 사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-6} 알킬이다.

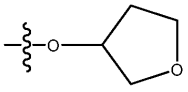
[0067] 본원에서 사용되는 용어 "약물 유사 성질"은 투여 시 화합물의 약동학 및 안정성 성질을 설명하기 위해 사용되며, 뇌 투과성, 대사 안정성 및/또는 혈장 안정성을 포함한다.

[0068] 본원에서 사용되는 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0069] 본원에서 사용되는 "할로알콕시"는 산소 브리지를 통해 부착된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 본원에 정의된 할로알킬 그룹을 나타낸다. 예를 들면, "C_1-C_6 할로알콕시" 또는 "C_{1-6} 할로알콕시"는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 및 C_6 할로알콕시 그룹을 포함하도록 의도된다. 할로알콕시 그룹의 예는 OCF_3이다. 본원에서 사용되는 "트리할로메톡시"는 3개의 할로겐 치환체를 갖는 메톡시 그룹을 나타낸다. 트리할로메톡시 그룹의 예는 $-OCF_3$, $-OCClF_2$, $-OCCl_3$ 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본원에서 사용되는 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 그룹을 모두 포함하도록 의도된다. 예시적인 할로알킬 그룹에는 CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, CH_2CF_3 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0071] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴" 그룹은 환 형성 원자가 최대 20개이고, 적어도 1개의 헤테로원자 환 구성원(환 형성 원자), 예를 들면, 황, 산소 또는 질소를 갖는 방향족 헤테로사이클을 나타낸다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 황, 산소 및 질소로부터 각각 독립적으로 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자 환 형성 원자를 갖는다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 및 폴리사이클릭(예를 들면, 2, 3 또는 4개의 융합 환을 가짐) 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 그룹의 예에는 피리딜(일명 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴(일명 피롤릴), 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 퓨리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 환을 형성하는 원자로서 탄소수가 1 내지 약 20이고, 추가의 양태에서는 탄소수가 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 4, 약 1 내지 약 3, 약 1 내지 약 2이다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 환 형성 원자가 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 또는 6개이다. 일부 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개 또는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알콕시"는 -O-헤테로사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 헤테로사이클로알콕시 그룹의 예는  이다.

[0073] 본원에서 사용되는 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 사이클화 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함하여 환 형성 원자가 최대 20개인 비방향족 헤테로사이클릴 그룹을 나타내며, 여기서 1개 이상의 환 형성 탄소 원자는 헤테로원자, 예를 들면, O, N 또는 S 원자로 대체된다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예를 들면, 융합 시스템 및 스피로 시스템 모두)일 수 있다. 예를 들면, "헤테로사이클로알킬" 그룹은 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피롤리딘-2-온-3-일 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 예를 들면, 환 형성 S 원자는 1개 또는 2개의 옥소로 치환될 수 있다(즉, S(O) 또는 $S(O)_2$를 형성함). 예를 들면, 환 형성 C 원자는 옥소로 치환될 수 있다(즉, 카보닐을 형성함). 비방향족 헤테로사이클릭 환에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 모이어티, 예를 들면, 피리디닐, 티오페닐, 프탈이미딜, 나프탈이미딜 및 헤테로사이클의 벤조 유도체, 예를 들면, 인돌린, 이소인돌린, 이소인돌린-1-온-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘-5-일, 5,6-디하이드로티에노[2,3-c]피리딘-7(4H)-온-5-일

및 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-온-3일 그룹도 헤테로사이클로알킬의 정의에 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 옥소 또는 설피도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 탄소수가 2 내지 약 20 또는 3 내지 20이다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 환 형성 원자가 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 또는 6개이다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다.

[0074] 용어 "하이드록실" 및 "하이드록시"는 OH 그룹을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0075] 용어 "개선하다"는 개시가 제공, 적용 또는 투여되는 조직의 특징 및/또는 물리적 속성을 변경한다는 것을 전달하기 위해 사용된다. 용어 "개선하다"는 질환 상태가 "개선"될 때 질환 상태와 관련된 증상 또는 신체적 특징이 감소, 축소, 제거, 지연 또는 회피되는 질환 상태와 함께 사용될 수도 있다.

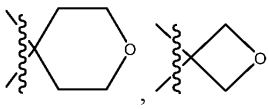
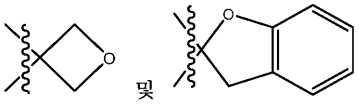
[0076] 용어 '억제'는 특정 결과 또는 과정을 봉쇄, 혐오하거나 반대의 결과 또는 과정을 복원하는 행위가 포함된다. 본 발명의 화합물의 투여에 의한 예방 또는 치료의 관점에서, "억제"는 증상의 개시를 (부분적으로 또는 전체적으로) 보호하거나 또는 이를 지연시키거나, 증상을 완화시키거나, 질환, 병태 또는 장애를 감소 또는 제거하는 것을 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 용어 "대사 안정성"은 화합물의 1차 통과 대사(장 및 간 분해 또는 경구 투여된 약물의 접합)에서의 생존능을 나타낸다. 이는 예를 들면, 시험관내에서 화합물을 마우스 또는 인간 간 마이크로솜에 노출시켜 평가할 수 있다. 일부 양태에서, 우수한 대사 안정성은 화합물이 마우스 또는 인간 간 마이크로솜에 노출시 $t_{1/2}$ >5분, >10분, >15분, >20분, 바람직하게는 >30분을 나타낸다. 일부 양태에서, 우수한 대사 안정성은 <300uL/min/mg, 바람직하게는 ≤200uL/min/mg, 보다 바람직하게는 ≤100uL/min/mg의 고유 청소율(Cl_{int})을 나타낸다.

[0078] n이 정수인 용어 "n-원"은 일반적으로 환 형성 원자의 수가 n인 모이어티의 환 형성 원자의 수를 설명한다. 예를 들면, 피리딘은 6-원 헤테로아릴 환의 예이고, 티오펜은 5-원 헤테로아릴 그룹의 예이다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "뉴런 세포"는 단일 세포 또는 세포 집단을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 뉴런 세포는 1차 뉴런 세포이다. 일부 양태에서, 뉴런 세포는 불멸화되거나 형질전환된 뉴런 세포 또는 줄기 세포이다. 일차 신경 세포는 다른 유형의 신경 세포, 예를 들면, 아교 세포로 분화할 수 없는 신경 세포이다. 줄기 세포는 뉴런 및 다른 유형의 신경 세포, 예를 들면, 아교 세포로 분화할 수 있는 세포이다. 일부 양태에서, 검정은 아교 세포가 없는 적어도 하나의 뉴런 세포를 포함하는 조성물을 활용한다. 일부 양태에서, 조성물은 A베타를 내재화하고 축적하는 것으로 알려진 아교 세포를 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1% 미만으로 포함한다. 일차 신경 세포는 동물 뇌의 어느 부위에서나 유래될 수 있다. 일부 양태에서, 뉴런 세포는 해마 또는 피질 세포이다. 아교 세포의 존재는 모든 방법으로 확인할 수 있다. 일부 양태에서, 아교 세포는 GFAP의 존재에 의해 검출되고, 뉴런은 MAP2에 대한 항체로 양성 염색함으로써 검출될 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "임의로 치환되는"은 치환이 임의적이므로 치환되지 않거나 치환된 원자 및 모이어티 모두를 포함함을 의미한다. "치환된" 원자 또는 모이어티는 지정된 원자 또는 모이어티 상의 모든 수소가 지정된 치환체 그룹으로부터 선택하여 대체될 수 있음을 나타내며, 단, 지정된 원자 또는 모이어티의 정상 원자가를 초과하지 않으며, 치환은 안정적인 화합물을 초래한다. 예를 들면, 메틸 그룹(즉, CH_3)은 임의로 치환되면, 탄소 원자 상의 최대 3개 수소 원자가 치환체 그룹으로 대체될 수 있다. 치환체 그룹에는 알카노일, 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴로일, 사이클로알카노일, 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 사이클로알킬, -OC(O)NCH$(CH_3)_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, (N,N-디메틸아미노)설포닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐, CF_3가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 치환된 알킬 그룹은 알킬 그룹 상의 1개 이상의 수소 원자가, 할로, 하이드록실, 알콕시, 헤테로사이클로알콕시, 알콕시알콕시, C(O)OMe 및 C(O)OEt로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 치환체 그룹으로 대체됨을 나타낸다. 예를 들면, 치환된 아릴 그룹은 아릴 그룹 상의 1개 이상의 수소 원자가 -SO_2Me 또는 페닐 그룹으로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 치환체 그룹으로 대체됨을 나타낸다. 예를 들면, 치환된 헤테로아릴 그룹은 헤테로아릴 그룹 상의 1개 이상의 수소

원자가, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 및 N,N-디메틸아미노로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 치환체 그룹으로 대체됨을 나타낸다. 예를 들면, 치환된 헤테로사이클로알킬 그룹은 헤테로사이클로알킬 그룹 상의 1개 이상의 수소 원자가, 헤테로사이클릴킬, 헤테로아릴, N,N-디메틸아미노, 하이드록실, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴, 설포닐, 디메틸아미노설포닐, 아로일, 사이클로알카노일, 알카노일 및 -OC(O)NCH(CH_3)$_2$로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 치환체 그룹으로 대체됨을 나타낸다. 일부 경우, 예를 들면, 헤테로사이클릴 또는 알킬 그룹의 동일한 탄소 상의 2개의 수소 원자는, 예를 들면, , 로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 스피로 화합물을 형성하는 그룹으로 대체된다.

[0081] 용어 "부분 작용제"는 이의 존재로 인해, 수용체에 대한 자연 발생 리간드의 존재로 인한 것과 동일한 유형이지만 수준은 더 낮은 수용체의 생물학적 활성을 초래하는 화합물을 나타낸다.

[0082] 어구 "약제학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고 독성이 없는 것으로 간주되는 분자 개체 및 조성물을 나타낸다. 특히, 본 발명의 약제학적 조성물에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 기타 부형제는, 환자에게 투여시, 생리학적으로 허용 가능하고, 다른 성분과 상용성이며, 일반적으로 알레르기 반응 또는 이와 유사한 바람직하지 않은 반응(예를 들면, 위의 혼란, 현기증 등)을 생성하지 않는다. 바람직하게는, 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 미국 약전 또는 동물, 보다 특히 인간에 사용하기 위해 일반적으로 인정되는 기타 약전에 등재된 것을 의미한다.

[0083] 본원에서 사용되는 어구 "약제학적으로 허용되는 염(들)"은 포유동물에 사용하기에 안전하고 효과적이며 원하는 생물학적 활성을 갖는 본 발명의 화합물의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염에는 본 발명의 화합물에 또는 본 발명의 방법에 따라 확인된 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 그룹의 염이 포함된다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염에는 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트) 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 특정 화합물은 약제학적으로 허용되는 염을 다양한 아미노산을 포함하여 형성할 수 있다. 적합한 염기 염에는 알루미늄 염, 칼슘 염, 리튬 염, 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 아연 염, 철 염 및 디에탄올아민 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 아민, 예를 들면, 유기 아민으로도 형성된다. 적합한 아민의 예는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"에는 모든 표준 약제학적 담체, 예를 들면, 포스페이트 완충 식염수 용액, 물, 에멀젼, 예를 들면, 오일/물 또는 물/오일 에멀젼 및 다양한 유형의 습윤제가 포함된다. 상기 용어는 또한 미국 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 인간을 포함하는 동물에서 사용하기 위해 미국 약전에 등재된 모든 제제를 포함한다.

[0085] 용어 "선택성" 또는 "선택적"은 비시그마 수용체와 비교한, 시그마 수용체, 예를 들면, 시그마-2 수용체에 대한 화합물의 결합 친화도(K_i)의 차이를 나타낸다. 본 발명의 화합물은 시냅스 뉴런의 시그마 수용체에 대해 높은 선택성을 가지고 있다. 시그마-2 수용체 또는 시그마-2 수용체와 시그마-1 수용체 모두에 대한 K_i를 비시그마 수용체에 대한 K_i와 비교한다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 시그마-2 수용체 길항제 또는 시그마-1 수용체 리간드이며, 상이한 수용체들에서의 결합 해리 상수 K_i 값, IC_{50} 값 또는 결합 상수의 비교에 의해 평가되는 바와 같이, 시그마 수용체에 대한 결합에 대해 비-시그마 수용체에 비해 적어도 10배, 20배, 30배, 50배, 70배, 100배 또는 500배 이상 더 높은 친화도를 나타낸다. 예를 들면, 청(Cheng) 및 프루소프(Prusoff)의 방법(1973)(Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108)에 의해 공지된 해리 상수를 갖는 또는 구체적으로는 본원에 제공되는 바와 같은 방사성 표지 화합물의 수용체들로부터의 경쟁적 변위를 모니터링함으로써, 임의의 공지된 검정 프로토콜을 사용하여 상이한 수용체들에서의 K_i 또는 IC_{50} 값을 평가할 수 있다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 "혈장 안정성"은 예를 들면, 가수분해효소 및 에스테라제와 같은 효소에 의한 혈장 중 화합물의 분해를 나타낸다. 다양한 시험관내 검정들 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 화합물은 다양한 시간 기간에 걸쳐 혈장에서 항온배양된다. 각각의 시점에 남아 있는 모화합물(분석물)의 백분율은 혈장 안정성을 반영한다. 안정성이 불량한 특징은 낮은 생체 이용률로 이어질 수 있다. 우수한 혈장 안정성은 30분 후에 50% 초과의 분석물이 남아 있고, 45분 후에 50% 초과의 분석물이 남아 있고, 바람직하게는 60분 후에 50% 초과의 분석물이 남아 있는 것으로 정의할 수 있다.

[0087] "시그마-2 리간드"는 시그마-2 수용체에 결합하는 화합물을 나타내며. 작용제, 길항제, 부분 작용제, 역작용제 및 단순하게는 상기 수용체 또는 단백질의 다른 리간드에 대한 경쟁자를 포함한다.

[0088] 용어 "시그마-2 수용체 길항제 화합물"은 측정 가능한 양으로 시그마-2 수용체에 결합하고, 시그마-2 수용체 결합으로 인한 A베타 효과 올리고머 유도 시냅스 기능장애에 대해 기능적 길항제로 작용하는 화합물을 나타낸다.

[0089] 용어 "대상체", "개인" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되며, 본원에서 사용되는 상기 용어는 인간 및 비인간 동물을 포함하도록 의도된다. 비인간 동물에는 모든 척추동물, 예를 들면, 포유동물 및 비포유동물, 예를 들면, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 소, 말, 닭, 양서류 및 파충류가 포함되고, 포유동물이 바람직하지만, 예를 들면, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 소 및 말. 바람직한 대상체에는 인간 환자가 포함된다. 본 발명의 방법은 본원에 개시되는 질환 또는 장애가 있는 인간 환자를 치료하는데 특히 적합하다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "치료제"는 대상체의 원치 않는 병태 또는 질환을 치료하거나, 상기 병태 또는 질환을 퇴치하거나, 상기 병태 또는 질환을 향상(ameliorate)시키거나, 상기 병태 또는 질환으로부터 보호하거나 또는 상기 병태 또는 질환을 개선하는 데 사용되는 제제를 의미한다.

[0091] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물의 "치료 유효량"은 특정 질환 또는 장애 또는 병리학적 과정의 적어도 하나의 증상 또는 파라미터에 대해 선택된 효과를 생성하기에 충분한 양이다. 치료 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커로 측정 가능)이거나 주관적(즉, 대상체가 효과를 나타내거나, 효과를 느끼거나, 의사가 변화를 관찰함)일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 치료 유효량은 0.01 내지 약 500mg/kg 체중, 약 0.01 내지 약 250mg/kg 체중, 약 0.01 내지 약 25mg/kg 체중, 약 0.05 내지 약 20mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 400mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 200mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 25mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 10mg/kg 체중, 약 0.2 내지 약 5mg/kg 체중, 약 1 내지 약 300mg/kg 체중, 약 10 내지 약 100mg/kg 체중의 광범위한 범위일 수 있다. 본원에서 고려되는 효과는, 적절하다면 의학적 치료 및/또는 예방적 치료를 모두 포함한다. 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정 용량은, 예를 들면, 투여되는 화합물, 투여 경로, 다른 활성 성분의 동시 투여, 치료되는 병태, 사용되는 특정 화합물의 활성, 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별 및 식이요법; 투여 시간, 투여 경로, 사용되는 특정 화합물의 배설 속도 및 치료 기간을 포함하여 사례를 둘러싼 특정 상황에 의해 결정된다. 투여되는 치료 유효량은 상기 관련 상황 및 타당한 의학적 판단을 고려하여 의사가 결정한다. 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 치료 유효량은 일반적으로는, 생리학적으로 허용되는 부형제 조성물로 투여시 조직에서 효과적인 전신 농도 또는 국소 농도를 달성하기에 충분한 양이다. 인간 또는 다른 동물에게 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여되는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 총 일일 용량은 예를 들면, 일당 약 0.01 내지 약 500mg/kg 체중, 약 0.01 내지 약 250mg/kg 체중, 약 0.01 내지 약 25mg/kg 체중, 약 0.05 내지 약 20mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 400mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 200mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 25mg/kg 체중, 약 0.1 내지 약 10mg/kg 체중, 약 0.2 내지 약 5mg/kg 체중, 약 1 내지 약 300mg/kg 체중, 약 10 내지 약 100mg/kg 체중의 양일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 양태의 단일 용량 약제학적 조성물은 일일 용량을 구성하는 양 또는 이의 배수를 함유할 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 일일 1 내지 4회, 예를 들면, 일일 1회, 2회, 3회 또는 4회의 레지멘(regimen)으로 투여될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 임의의 양태에 따른 화합물의 치료 유효량은 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.01mg/kg 체중, 약 0.1mg/kg 체중, 약 0.2mg/kg 체중, 약 0.3mg/kg 체중, 약 0.4mg/kg 체중, 약 0.5mg/kg 체중, 약 0.60mg/kg 체중, 약 0.70mg/kg 체중, 약 0.80mg/kg 체중, 약 0.90mg/kg 체중, 약 1mg/kg 체중, 약 2.5mg/kg 체중, 약 5mg/kg 체중, 약 7.5mg/kg 체중, 약 10mg/kg 체중, 약 12.5mg/kg 체중, 약 15mg/kg 체중, 약 17.5mg/kg 체중, 약 20mg/kg 체중, 약 22.5mg/kg 체중, 약 25mg/kg 체중 체중의 하한과; 25mg/kg 체중, 약 22.5mg/kg 체중, 약 20mg/kg 체중, 약 17.5mg/kg 체중, 약 15mg/kg 체중, 약 12.5mg/kg 체중, 약 10mg/kg 체중, 약 7.5mg/kg 체중, 약 5mg/kg 체중, 약 2.5mg/kg 체중, 약 1mg/kg 체중, 약 0.9mg/kg 체중, 약 0.8mg/kg 체중, 약 0.7mg/kg 체중, 약 0.6mg/kg 체중, 약 0.5mg/kg 체중, 약 0.4mg/kg 체중, 약 0.3mg/kg 체중, 약 0.2mg/kg 체중, 약 0.1mg/kg 체중, 약

0.01mg/kg 체중의 상한 사이이다. 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일이고; 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.2 및 약 5mg/kg/일이다. 일부 양태에서, 본 발명에 따른 치료 레지멘은 상기 치료를 필요로 하는 환자에 대한 투여를 포함하며, 일반적으로 일당 단일 용량 또는 다중 용량으로 약 1 내지 약 5,000mg, 약 10 내지 약 2,000mg, 약 10 내지 약 200mg, 약 20 내지 약 1,000mg, 약 20 내지 약 500mg, 약 20 내지 약 400mg, 약 40 내지 약 800mg, 약 50 내지 약 500mg, 약 80 내지 약 1,600mg 및 약 50mg의, 본원에 개시된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 양태에서, 치료 유효량은 50 내지 500mg의 총 일일 용량이다. 일부 양태에서, 일일 용량은 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg, 약 200mg, 약 205mg, 약 210mg, 약 215mg, 약 220mg, 약 225mg, 약 230mg, 약 235mg, 약 240mg, 약 245mg, 약 250mg, 약 255mg, 약 260mg, 약 265mg, 약 270mg, 약 275mg, 약 280mg, 약 285mg, 약 290mg, 약 295mg, 300mg, 약 305mg, 약 310mg, 약 315mg, 약 320mg, 약 325mg, 약 330mg, 약 335mg, 약 340mg, 약 345mg, 약 350mg, 약 355mg, 약 360mg, 약 365mg, 약 370mg, 약 375mg, 약 380mg, 약 385mg, 약 390mg, 약 395, 약 400mg, 약 405mg, 약 410mg, 약 415mg, 약 420mg, 약 425mg, 약 430mg, 약 435mg, 약 440mg, 약 445mg, 약 450mg, 약 455mg, 약 460mg, 약 465mg, 약 470mg, 약 475mg, 약 480mg, 약 485mg, 약 490mg, 약 495mg 및 약 500mg의 하한과; 약 500mg, 약 495mg, 약 490mg, 약 485mg, 약 480mg, 약 475mg, 약 470mg, 약 465mg, 약 460mg, 약 455mg, 약 450mg, 약 445mg, 약 440mg, 약 435mg, 약 430mg, 약 425mg, 약 420mg, 약 415mg, 약 410mg, 약 405mg, 약 400mg, 약 395mg, 약 390mg, 약 385mg, 약 380mg, 약 375mg, 약 370mg, 약 365mg, 약 360mg, 약 355mg, 약 350mg, 약 345mg, 약 340mg, 약 335mg, 약 330mg, 약 325mg, 약 320mg, 약 315mg, 약 310mg, 약 305mg 약 300mg, 약 295mg, 약 290mg, 약 285mg, 약 280mg, 약 275mg, 약 270mg, 약 265mg, 약 260mg, 약 255mg, 약 250mg, 약 245mg, 약 240mg, 약 235mg, 약 230mg, 약 225mg, 약 220mg, 약 215mg, 약 210mg, 약 205mg, 200mg, 약 195mg, 약 190mg, 약 185mg, 약 180mg, 약 175mg, 약 170mg, 약 165mg, 약 160mg, 약 155mg, 약 150mg, 약 145mg, 약 140mg, 약 135mg, 약 130mg, 약 125mg, 약 120mg, 약 115mg, 약 110mg, 약 105mg, 약 100mg, 약 95mg, 약 90mg, 약 85mg, 약 80mg, 약 75mg, 약 70mg, 약 65mg, 약 60mg, 약 55mg 및 약 50mg의 상한 사이의 본원의 임의의 양태에 따른 화합물이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 150mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 250mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 350mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 450mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50mg이다. 본 발명의 약제학적 제형은, 장애를 치료하는데 효과적인 화합물의 전체 양을 반드시 함유할 필요는 없다는 것이 이해될 것이며, 이는 이러한 유효량이 상기 약제학적 제형의 복수의 분할 용량의 투여에 의해 도달될 수 있기 때문이다. 본 발명의 화합물은 일당 1 내지 4회, 예를 들면, 일당 1회, 2회, 3회 또는 4회의 레지멘으로 투여될 수 있다.

[0092] 용어 "조직"은 특정 기능을 수행하기 위해 통합된 유사하게 특화된 세포들의 임의의 집합체를 나타낸다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료되는" 또는 "치료하는"은 치료학적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 나타내며, 여기서 목적은 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환에 대해 (부분적으로 또는 전체적으로) 보호하거나, 또는 상기 바람직하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 둔화시키는 것(예를 들면, 발병을 줄이거나 지연시키는 것), 또는 유익하거나 원하는 임상 결과, 예를 들면, 비정상이었거나 비정상이 되는 파라미터, 값, 기능 또는 결과의 저하의 부분적 또는 전체적 회복 또는 억제이다. 본 발명의 목적을 위해, 상기 유익하거나 원하는 임상 결과에는, 실제 임상 증상의 즉각적인 감소 또는 병태, 장애 또는 질환의 향상 또는 개선으로 해석되는지에 상관 없이, 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환의 발달 정도, 강도 또는 속도의 감소; 병태, 장애 또는 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환의 발병의 지연 또는 진행의 둔화; 병태, 장애 또는 질환 상태의 향상; 및 (부분적이든 전체적이든) 완화가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 이끌어내는 것을 추구한다. 치료에는 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존 기간과 비교하여 연장된 생존 기간도 포함된다. 전 세계적으로 500만 명이 파킨슨병을 앓고 있다. 파킨슨병의 증상은 쇠약해지고 환자의 삶의 질에 부정적인 영향을 미치지만, 파킨슨병을 치료하기 위한 질환 개질 요법은 존재하지 않는다. 따라서, 파킨슨병에 대한 유망한 질환 개질 요법을 발견하고 개발해야 할 엄청난 충족되지 않은 요구가 있다. 시그마-2 조절제는 알파-시누클레인 올리고머 유발 신경 기능장애를 예방한다.

[0094] α-syn 집합체로 구성된 알파-시누클레인(α-syn) 병리, 즉 루이소체는 아주 초기에 파킨슨병의 주요 특징으로 확인되었다. 그 이후로, 파킨슨병의 가족성 형태 및 산발성 형태 모두 α-syn을 코딩하는 유전자인 SCNA와 연관되어 있음을 나타내는 인간의 유전적 증거가 증가되었다. 보다 최근에는, 축적된 증거에 따르면 α-syn의 가

용성 올리고머 형태인 α-syn 올리고머(α-synOs)는 파킨슨병에 존재하는 독성 종이며, 세포내 수송 중단, 정상적인 자가포식의 방해, 및 시냅스 기능장애 및 손실의 유발을 포함하는 다양한 메커니즘을 통해 신경 퇴행에 기여할 수 있다. α-synO는 시냅스와 상호작용할 수 있으며, 해부학적으로 연결된 영역으로 시냅스를 통해 확산될 수 있으며, 이는 파킨슨병의 브락(Braak) 단계 및 루이소체 및 뉴런의 시냅스 병리학과 관련이 있다. 임상에서의 대부분의 α-syn 표적화 접근법은 올리고머 종을 표적으로 하는 것을 간과했기 때문에, α-synO를 효과적으로 표적으로 하는 치료 접근법이 시급히 필요하다. 스크리닝 검정은, 본원에 개시된 화합물이, 지질 소포 수송 및 샤페론 매개 자가포식(LAMP-2A의 발현 증가)에서 재조합 α-synO-유발 결손을 차단할 수 있는 것을 확인하였다. 상기 화합물은 시그마-2 수용체 조절제로 확인되었다. 수송 검정에서 농도 의존적 활성이 확인된 후, 상기 화합물은 파킨슨병 뇌-유래 α-synO를 사용하여 유사하지만 생리학적으로 보다 더 관련성이 높은 수송 검정에서 시험되었으며, 실제로 시그마-2 조절제는 수송을 정상으로 회복시켰다. 시그마-2 수용체 복합체는 막관통 단백질 97(TMEM97) 및 프로게스테론 수용체 막 성분 1(PGRMC1)로 구성된다. 시그마-2 수용체 구성 단백질인 PGRMC1과 TMEM97, α-synO, 및 소포 추적 및 자가포식을 제어하는 단백질(예를 들면, LC3B) 사이의 분자 상호작용이 이러한 관찰의 기초를 형성할 수 있다. 중요하게는, 처음으로, 이러한 데이터가 소분자 선택적 시그마-2 수용체 조절제가 뉴런에 대한 α-synO의 독성 효과를 적어도 일부 방지할 수 있음을 나타냈다는 것이다. 시그마-2 수용체 조절제가 여러 메커니즘을 통해 αSynO-유발 신경 독성을 완화할 수 있다는 시험관내 개념 증명 연구는, 시그마-2 수용체 조절제가 파킨슨병에 대한 유망한 치료 방안이 될 수 있음을 지지한다.

[0095] 사용 방법

[0096] 다양한 양태들은 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0097] 일부 양태에서, 상기 신경학적 질환은 연령 관련 기억 장애(AAMI), 연령 관련 인지 저하(ARCD), 초조성 시누클레인병증, 알츠하이머병(AD), 근위축 측삭 경화증(ALS) 치매, 상염색체 우성 파킨슨병, 화학요법 유발 신경병증(CIPN), 치매 없는 인지 장애(CIND), 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 루이소체 치매(DLB)로도 알려져 있는 확산성 루이소체병(DLBD), 루이소체의 존재를 특징으로 하는 장애 또는 병태, 다운 증후군, 이상운동증, 간질, 전두측두엽 치매(FTD), HIV 관련 신경인지 장애(HAND), HIV 치매, 헌팅턴병, 우발적 LBD, 유전성 LBD, 루이소체 연하곤란, 경도 인지 장애(MCI), 다발성 경화증, 다계통 위축(MSA), 신경병증(말초 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 망막 신경병증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 올리브뇌교소뇌 위축증, 파킨슨병(PD), 전임상 알츠하이머병(PCAD), 정신 장애(정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 조증, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 섬망, 섭식 장애, 자폐증, REM 수면 행동 장애, 환각, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 정신병을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 순수 자율 신경 부전, 발작, 샤이-드래거 증후군, 선조체흑질 변성, 시누클레인병증, 외상성 뇌 손상(TBI), 복합 알츠하이머병 및 파킨슨병 및/또는 MSA, 혈관성 치매, α-시누클레인의 비정상적인 발현, 안정성, 활성 및/또는 세포 처리와 관련된 질환, 장애 또는 병태, 루이소체의 존재를 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0098] 다양한 양태들은 신경학적 질환의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0099] 일부 양태는 파킨슨병의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 파킨슨병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 파킨슨병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0100] 일부 양태는 헌팅턴병의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 헌팅턴병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 헌팅턴병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0101] 일부 양태는 루이소체 치매(DLB)로도 알려진 미만성 루이소체병(DLBD)의 치료 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 미만성 루이소체병의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 미만성 루이소체병의 치료 방법에 관한 것이다.

[0102] 일부 양태는 신경 세포에서 세포 사멸을 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경 세포에서 세포 사멸의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경 세포에서 세포 사멸을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0103] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 신경학적 질환의 세포 기능장애에 대해 보호적일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 신경학적 질환과 관련된 세포 기능장애를 방지할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 신경학적 질환과 관련된 세포

기능장애를 방지할 수 있으며, 상기 세포 기능장애는 올리고머성 A베타에 대한 노출, 산화 스트레스 및 보체 C3의 활성에 의해 유발될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 신경학적 질환은 연령 관련 기억 장애(AAMI), 연령 관련 인지 저하(ARCD), 초조성 시누클레인병증, 알츠하이머병(AD), 근위축 측삭 경화증(ALS) 치매, 상염색체 우성 파킨슨병, 화학요법 유발 신경병증(CIPN), 치매 없는 인지 장애(CIND), 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 루이소체 치매(DLB)로도 알려져 있는 확산성 루이소체병(DLBD), 루이소체의 존재를 특징으로 하는 장애 또는 병태, 다운 증후군, 이상운동증, 간질, 전두측두엽 치매(FTD), HIV 관련 신경인지 장애(HAND), HIV 치매, 헌팅턴병, 우발적 LBD, 유전성 LBD, 루이소체 연하곤란, 경도 인지 장애(MCI), 다발성 경화증, 다계통 위축(MSA), 신경병증(말초 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 망막 신경병증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 올리브뇌교소뇌 위축증, 파킨슨병(PD), 전임상 알츠하이머병(PCAD), 정신 장애(정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 조증, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 섬망, 섭식 장애, 자폐증, REM 수면 행동 장애, 환각, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 정신병을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 순수 자율 신경 부전, 발작, 샤이-드래거 증후군, 선조체흑질 변성, 시누클레인병증, 외상성 뇌 손상(TBI), 복합 알츠하이머병 및 파킨슨병 및/또는 MSA, 혈관성 치매, α-시누클레인의 비정상적인 발현, 안정성, 활성 및/또는 세포 처리와 관련된 질환, 장애 또는 병태, 루이소체의 존재를 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0104] 일부 양태에서, 산화 스트레스는 세포 손상을 초래한다. 일부 양태에서, 세포 손상은 세포독성, 지질 과산화, 카보닐 형성, 활성 산소종의 형성, 미토콘드리아 막 전위의 변화, 미토콘드리아 질량의 변화, 미토콘드리아 기능의 변화, 자가포식 플럭스의 변화, 리소좀 무결성의 손실, 리소좀 활성의 변화, 광수용체 외부 세그먼트(POS) 수송의 결손, 독성 거대분자의 축적, 축삭 손상, 세포 노화, 세포자멸사 및 세포 사멸로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0105] 일부 양태는 세포독성의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 세포독성의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 세포독성의 예방 방법에 관한 것이다.

[0106] 일부 양태는 리소좀 활성의 변화의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 리소좀 활성의 변화의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 리소좀 활성의 변화의 예방 방법에 관한 것이다.

[0107] 일부 양태는 자가포식 플럭스의 변화의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 자가포식 플럭스의 변화의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 자가포식 플럭스의 변화의 예방 방법에 관한 것이다.

[0108] 일부 양태는 세포 사멸의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 세포 사멸의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 세포 사멸의 예방 방법에 관한 것이다.

[0109] 일부 양태는 세포자멸사의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 세포자멸사의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 세포자멸사의 예방 방법에 관한 것이다다.

[0110] 일부 양태는 보체 C3 기능장애의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 보체 C3 기능장애의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 보체 C3 기능장애의 예방 방법에 관한 것이다.

[0111] 일부 양태에서, 보체 C3 기능장애는 세포 손상을 초래한다. 일부 양태에서, 세포 손상은 세포 사멸, 경상피 전기 저항(TEER)의 결핍 및 RPE 장벽의 결핍으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0112] 일부 양태는 염증 방지 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 염증의 방지를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 염증 방지 방법에 관한 것이다.

[0113] 일부 양태는 신경학적 질환의 진행을 늦추는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경학적 질환의 진행을 늦추는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 진행을 늦추는 방법에 관한 것이다.

[0114] 일부 양태는 신경학적 질환의 예방 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경학적 질환의 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 예방 방법에 관한 것이다.

[0115] 일부 양태는 신경학적 질환과 관련된 증상의 진행을 늦추는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물을 신경학적 질환과 관련된 증상의 진행을 늦추는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환과 관련된 증상의 진행을 늦추는 방법에 관한 것이다.

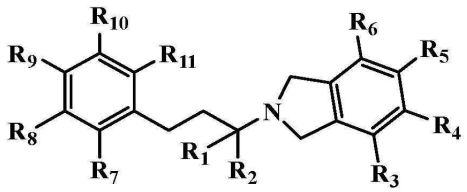
[0116] **본 발명에 사용하기 위한 화합물**

[0117] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은

[0118] A. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는

[0119] B. 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0120] [화학식 I]

[0121] 

[0122] 상기 화학식 I에서,

[0123] R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 및 CH_2OR'로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_1 및 R_2에 존재하는 경우, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0124] R_3, R_4, R_5 및 R_6 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), CONR'$_2$, NC(O)R', NS(O)$_n$R', S(O)$_n$NR'$_2$, S(O)$_n$R', C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_3, R_4, R_5 및 R_6에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$(여기서, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0125] 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_1-C_2 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0126] 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_1-$_2$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0127] R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), O(CO)R', F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), CONR'$_2$, NC(O)R', NS(O)$_n$R', S(O)$_n$NR'$_2$, S(O)$_n$R', C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$로 이루어지

는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

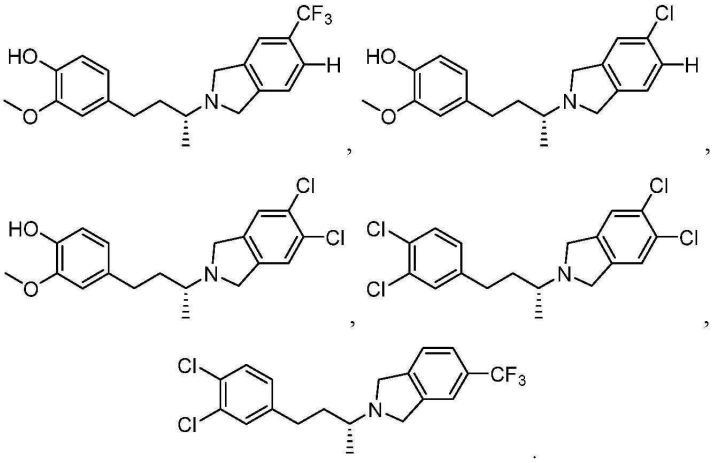
[0128] 또는 R_7과 R_8은 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_7과 R_8은 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0129] 또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0130] n은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

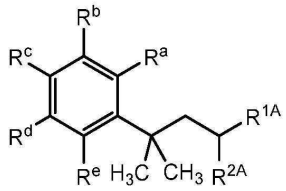
[0131] 단, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 모두 H는 아니고;

[0132] 단, 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 제외된다:



[0133] .

[0134] [화학식 IA]



[0135]

[0136] 상기 화학식 IA에서,

[0137] R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0138] R^{1A}는 수소, 알킬, 페닐 및 $-CH=C(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

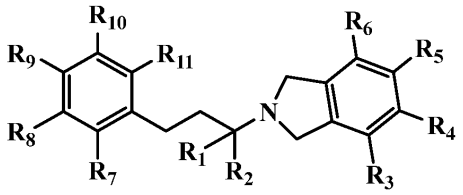
[0139] R^{2A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이다.

[0140] **화학식 I의 화합물**

[0141] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로

부터 선택된다.

[0142] [화학식 I]

[0143] 

[0144] 상기 화학식 I에서,

[0145] R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 및 CH_2OR'로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_1 및 R_2에 존재하는 경우, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0146] R_3, R_4, R_5 및 R_6 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_3, R_4, R_5 및 R_6에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$(여기서, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0147] 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_1-C_2 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0148] 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_1-$_2$ 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0149] R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), O(CO)R', F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0150] 또는 R_7과 R_8은 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알

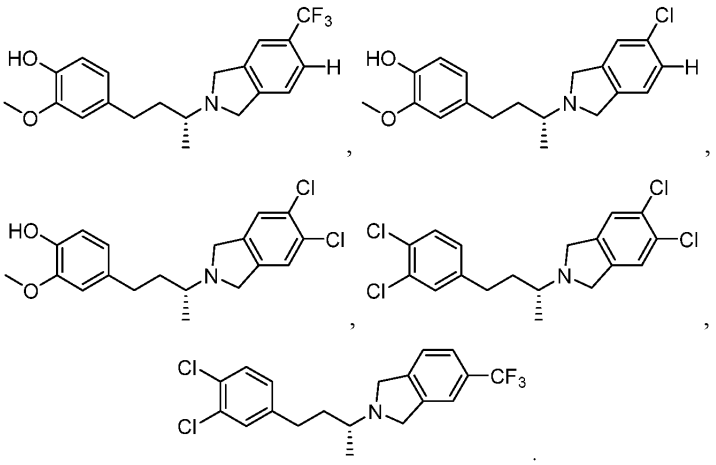
콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_7과 R_8은 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0151] 또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0152] n은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

[0153] 단, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 모두 H는 아니고;

[0154] 단, 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 제외된다:



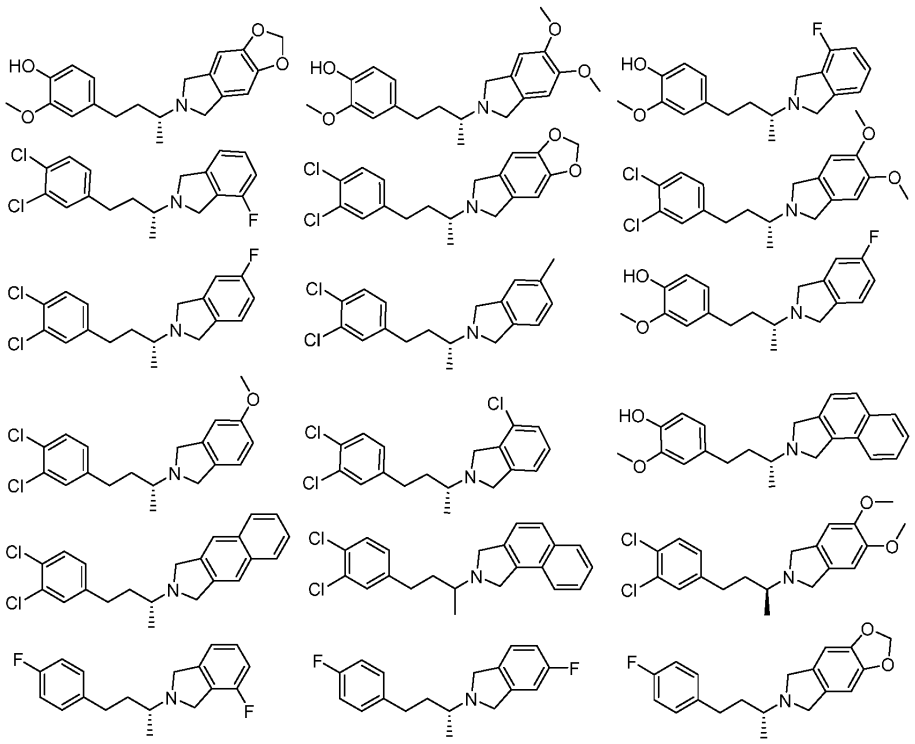
[0155] .

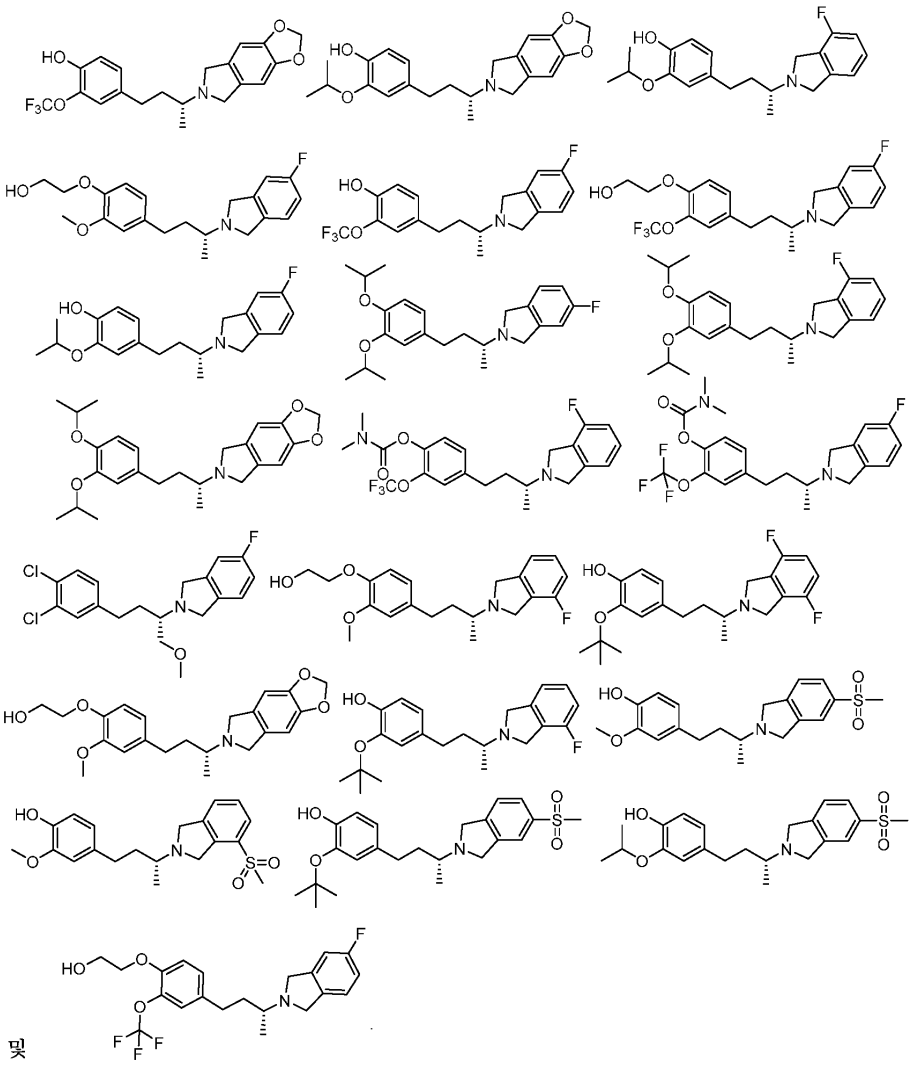
[0156] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 상기 화학식 I에서, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, H 또는 CH_3로부터 선택되고; R_3, R_4, R_5 및 R_6은 각각 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, O(C_1-C_6 알킬), O(C_1-C_6 할로알킬), F, Cl, CF_3, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-7} 사이클로알킬, CO_2R', C(O)R', OC(O)N(R')$_2$, CONR'$_2$, NC(O)R', NS(O)$_n$R', S(O)$_n$NR'$_2$, S(O)$_n$R'(여기서, n = 0, 1 또는 2이고, R'는 각각 독립적으로, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 임의로 치환되는 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬 또는 아릴이다(여기서, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다))로부터 선택되고, 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, 5원 또는 6원 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하고, 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 5원 또는 6원 아릴을 형성하고, 또는 R_3과 R_4가 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고; R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 각각 독립적으로, H, OH, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, CF_3, OCF_3, C_1-C_6 할로알킬, OCH_3, O(C_1-C_6 알킬), OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-7} 사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', CONR'$_2$, S(O)$_n$NR'$_2$, S(O)$_n$R', C(O)O(C_{1-4} 알킬), OC(O)N(R')$_2$ 및 C(O)NH(C_{1-4} 알킬)(여기서, n = 0, 1 또는 2이고, R'는 각각 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 C_{1-6} 알콕시이다)로부터 선택된다.

[0157] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 상기 화학식 I에서, R_7, R_{10}, R_{11}은 각각 H이고; R_3 및 R_4는 각각 독립적으로, H, F, Cl, S(O)$_n$R' 및 C(O)R'(여기서 n = 2이고, R'는 CH_3, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐 중에서 선택된다)로부터 선택

되고; R_8은 OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$로부터 선택되고; R_9는 OH이다.

[0158] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

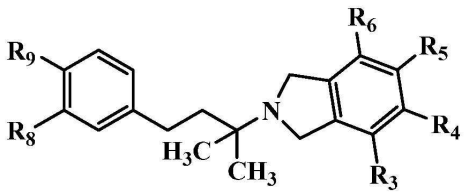
[0159] 



[0160] 및

[0161] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0162] [화학식 II]



[0163]

[0164] 상기 화학식 II에서,

[0165] R_3, R_4, R_5 및 R_6은 각각 독립적으로, H, Cl, F, OH, CH_3, C_{1-6} 알킬, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, OC_{1-6} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CO_2R', $CONR'_2$, $NC(O)R'$, $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, $C(O)R'$, $OC(O)N(R')_2$ 및 $C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬)(여기서, n = 0, 1 또는 2이고, R'는 각각 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 알콕시, $NH(C_{1-4}$ 알킬) 또는 $NH(C_{1-4}$ 알킬)$_2$이고, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로부터 선택되고,

[0166] 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, 6-원 아릴을 형성하고, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메

틸렌-O- 그룹을 형성하고, 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, 6-원 아릴을 형성하고, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0167] R_8 및 R_9는 각각 독립적으로, H, Cl, F, OH, CH_3, C_{1-6} 알킬, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(CO)R', OC_{1-6} 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CO_2R', $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, $OC(O)N(R')_2$ 및 $C(O)NH(C_{1-4}$ 알킬)로부터 선택되고,

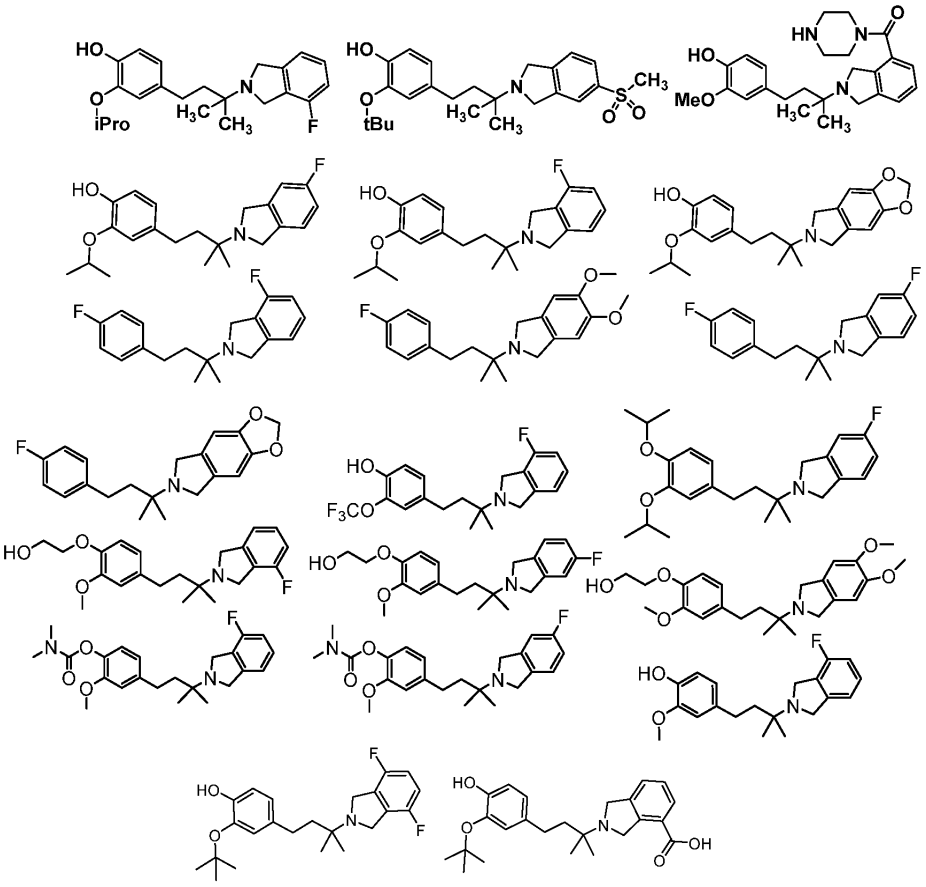
[0168] 또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하고, R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로, 결합, C, N, S 및 O로부터 선택되고, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성한다.

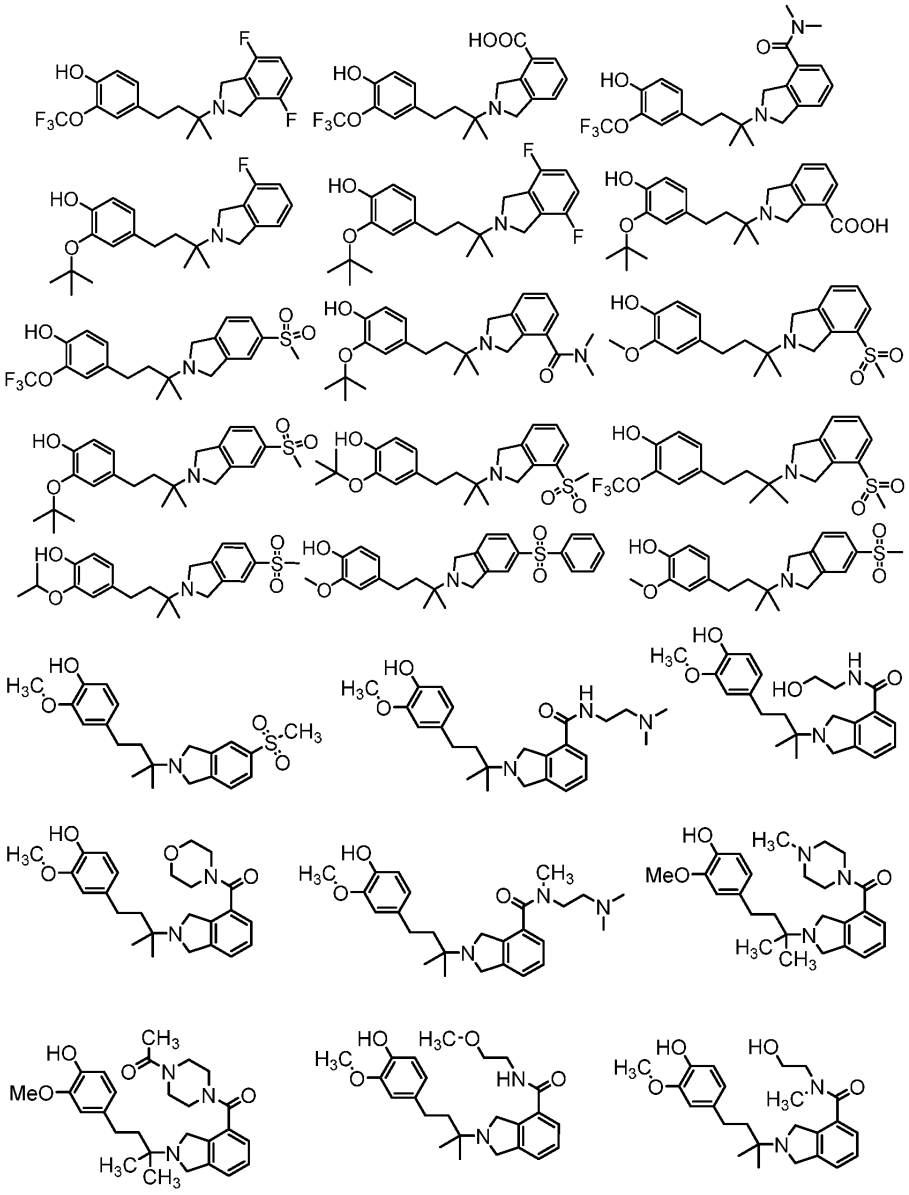
[0169] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 상기 화학식 II에서, R_3, R_4, R_5 및 R_6 중 적어도 하나는 H가 아니고; R_8 및 R_9 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0170] 다른 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 상기 화학식 II에서, R_7, R_{10} 및 R_{11}은 각각 H이고; R_3 및 R_4는 각각 독립적으로, H, F, Cl, $S(O)_nR'$ 및 C(O)R'(여기서, n = 2이고, R'는 CH_3, 또는 임의로 치환되는 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일 및 모르폴리닐로부터 선택되고, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로부터 선택되고; R_8은 OH, Cl, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $OC(CH_3)_3$로부터 선택되고; R_9는 OH 또는 Cl이다.

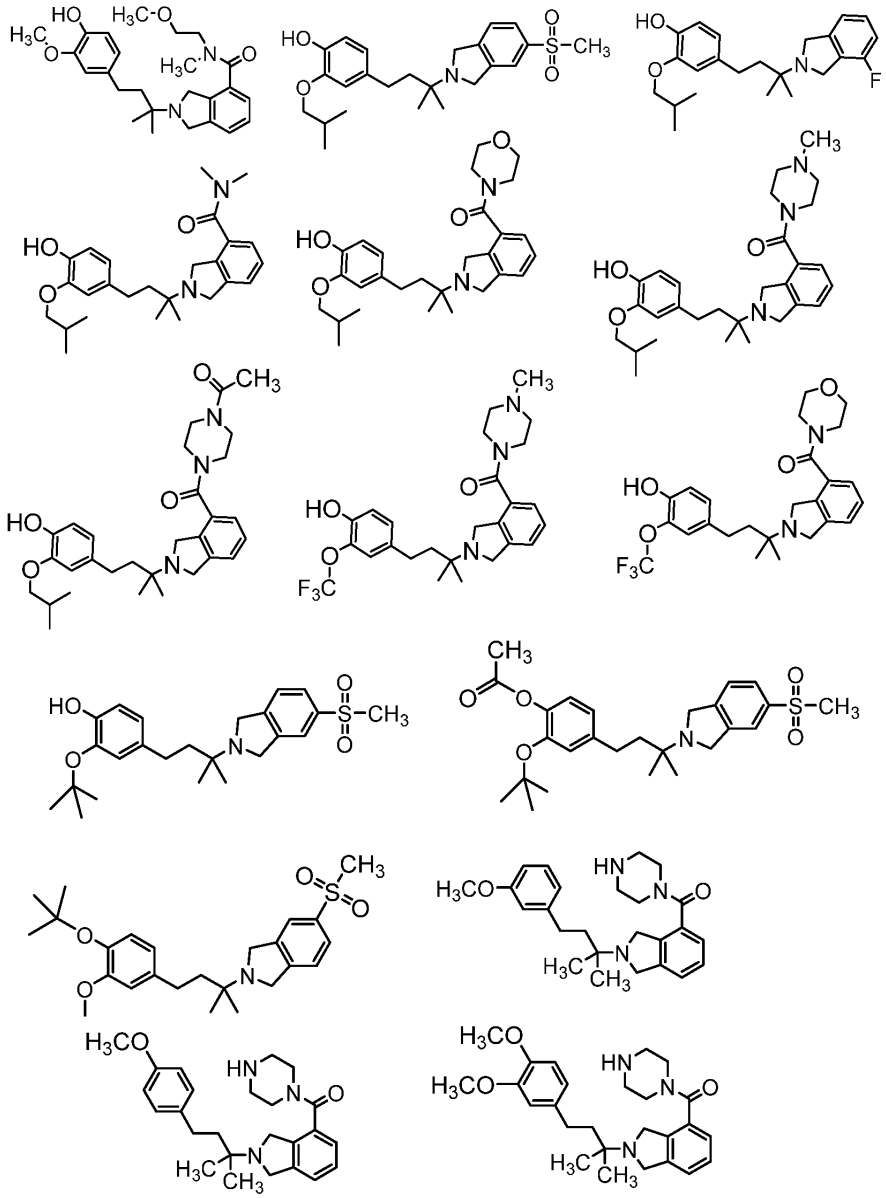
[0171] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 상기 화학식 II에서, R_3 및 R_4는 각각 독립적으로, H, F, Cl, $S(O)_nR'$ 및 C(O)R'(여기서 n = 2이고, R'는 CH_3, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일 및 모르폴리닐로부터 선택된다)로부터 선택되고; R_5 및 R_6은 각각 H이고; R_8은 OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $OC(CH_3)_3$로부터 선택되고; R_9는 OH이다.

[0172] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이하의 화학식들로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다:

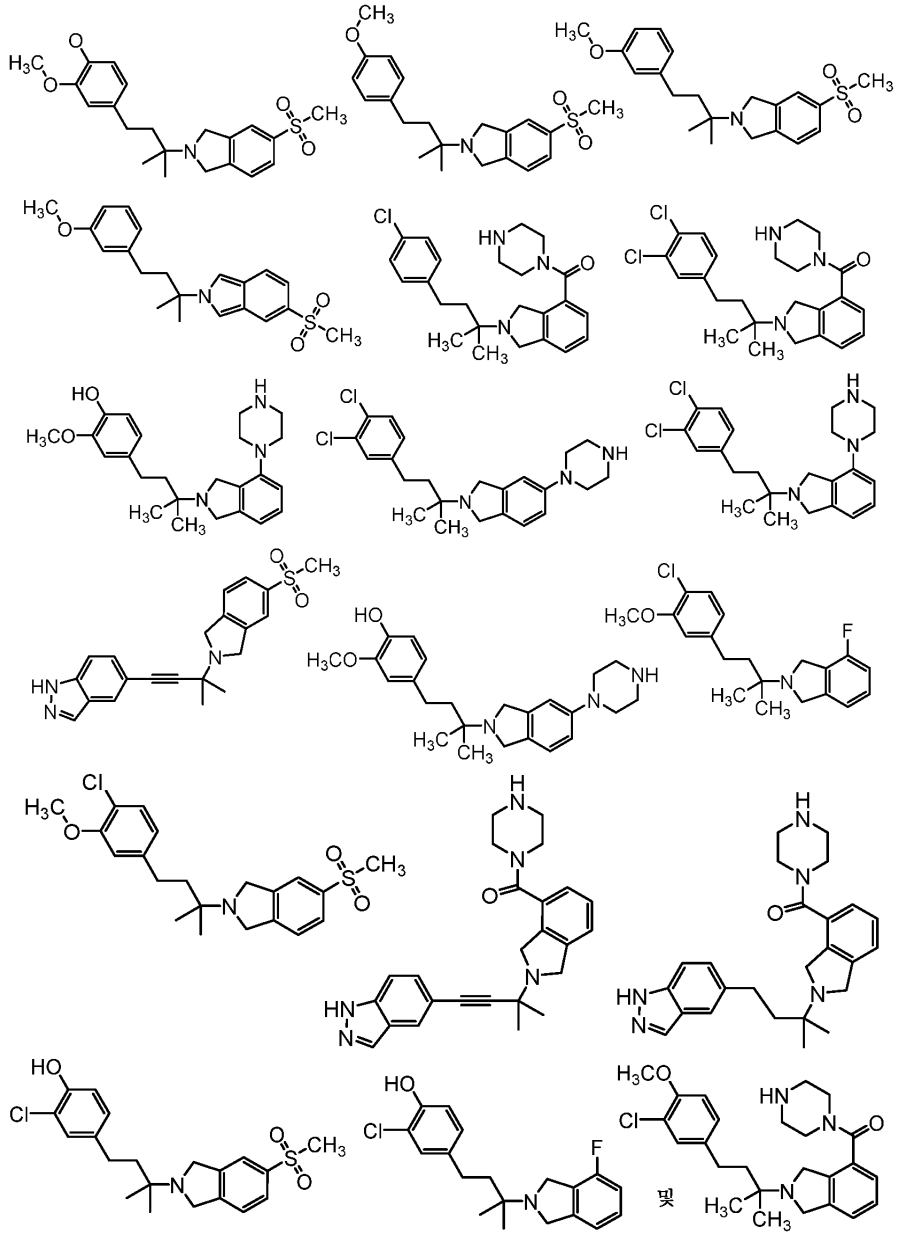
[0173] 



[0174]

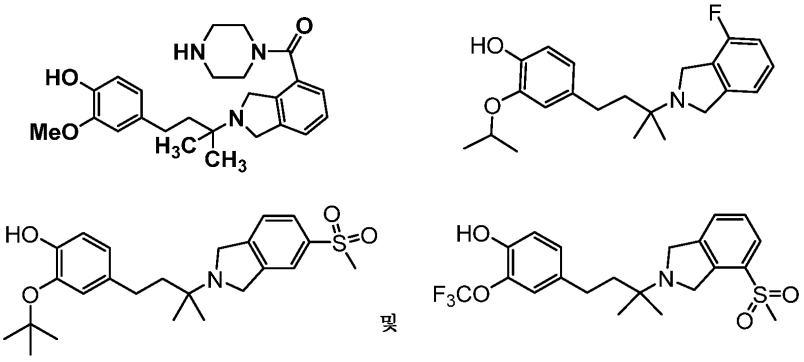


[0175]



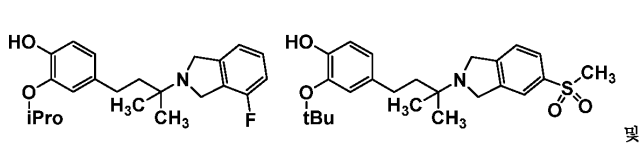
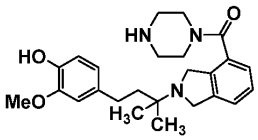
[0176]

[0177] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:

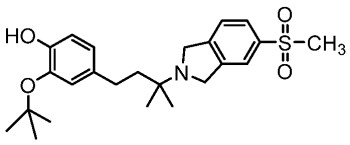


[0178]

[0179] 추가의 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:

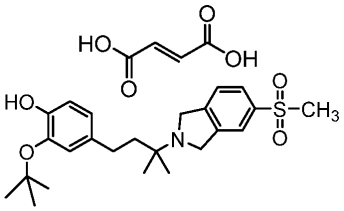
[0180]  및 .

[0181] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은

[0182] 

[0183] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

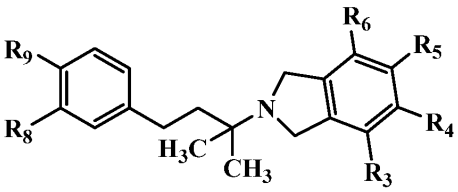
[0184] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은

[0185]  이다.

[0186] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 화학식 I의 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각이 본원에 정의된 바와 같고, 단, R_1, R_3, R_6, R_7, R_{10} 및 R_{11}은 각각 H이고; R_2는 CH_3이고; R_8은 OCH_3 또는 Cl이고; R_9는 OH 또는 Cl이고; R_4는 Cl도 CF_3도 아니고; R_5는 Cl도 CF_3도 아닌 화합물이다.

[0187] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0188] [화학식 II]

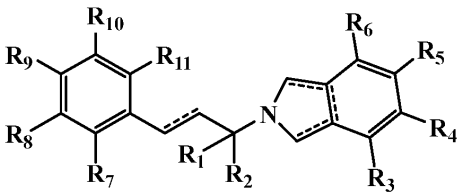
[0189] 

[0190] 상기 화학식 II에서,

[0191] R_3, R_4, R_5, R_6, R_8 및 R_9는 본원에 기재된 바와 같다.

[0192] 다른 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0193] [화학식 III]

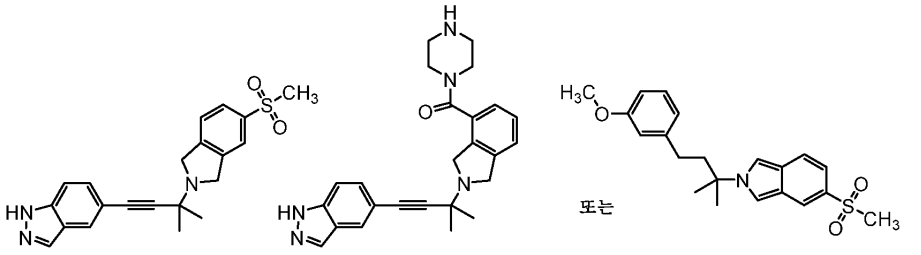
[0194] 

[0195] 상기 화학식 III에서,

[0196] R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 본원에 제공된 바와 같고,

[0197] 각각의 ----- 은 단일 결합, 이중 결합 및 삼중 결합으로부터 독립적으로 선택된다.

[0198] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 III에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0199] 

.

[0200] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물의 라세미 혼합물 또는 거울상 이성질체를 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4, R_5, R_6, R_8 및 R_9는 본원에 기재된 바와 같다.

[0201] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 OH, C_{1-6} 알콕시 및 하이드록시 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0202] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 OH 및 NH(C_{1-4} 알킬)로부터 독립적으로 선택된다.

[0203] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 H, 할로, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0204] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 각각 독립적으로, OH, 할로, C_{1-6} 알콕시 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택되고, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, C_{1-6} 알킬이다.

[0205] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_1 및 R_2는 각각 메틸이다.

[0206] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_1 및 R_2 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 H이다.

[0207] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 각각 독립적으로, OH 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고, R_1 및 R_2는 각각 독립적으로, 메틸이다.

[0208] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_8 및 R_9는 H, 할로 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고, R_1 및 R_2는 각각 메틸이다.

[0209] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R^8 및 R^9는 각각 독립적으로, H, 할로 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.

[0210] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_7 및 R_{11}은 각각 H이다.

[0211] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6}

알콕시로부터 선택된다.

[0212] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0213] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 각각 독립적으로, H, 할로, $S(O)_nR'$, $C(O)OR'$, $C(O)N(R')_2$ 및 $C(O)R'$(여기서 n = 2이고, R'는 각각 독립적으로, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 임의로 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_7 아실 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴이다)로부터 선택된다.

[0214] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로, H, 할로, $S(O)_nR'$ 및 $C(O)R'$(여기서, n = 2이고, R'는 각각 독립적으로, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, 아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일 또는 모르폴리닐-4-일이다)로부터 선택된다.

[0215] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로, H, 할로, $S(O)_nR'$ 및 $C(O)R'$(여기서 n = 2이고, R'는 각각 독립적으로, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, 아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일 및 모르폴리닐-4-일이다)로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로, OH, 할로, C_{1-6} 알콕시 및 C_{1-6} 할로알콕시로부터 선택되고; R_1 및 R_2는 각각 메틸이다.

[0216] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3과 R_4 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, 6-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성한다.

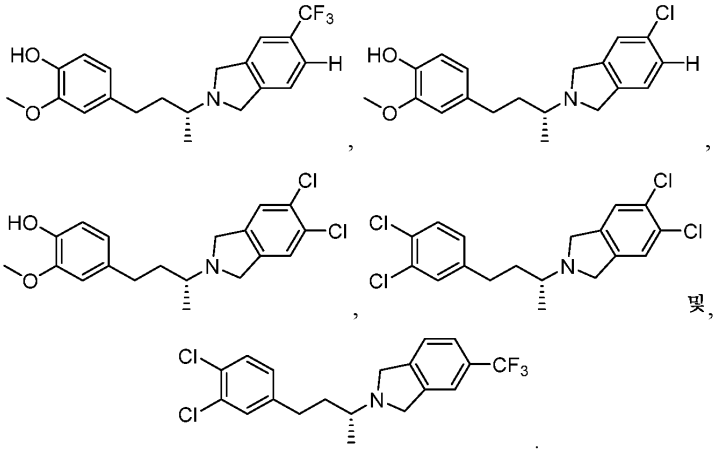
[0217] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_3과 R_4 또는 R_4와 R_5는 O이고, 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성한다.

[0218] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R_2 및 R_3은 H, OH, 할로, C_{1-6} 알콕시 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0219] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 II에서, R_3 및 R_4는 H, Cl, F, -OMe, $-CF_3$, $S(O)_nR'$ 및 $C(O)R'$(여기서 n = 2이고, R'는 각각 독립적으로, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, 아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일 및 모르폴리닐-4-일이다)로부터 독립적으로 선택되고; R_8 및 R_9는 각각 독립적으로, OH 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.

[0220] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고, 상기 화학식 I에서, R^2 및 R^3은 H, OH, Cl, F, -OMe 및 $-CF_3$으로부터 독립적으로 선택되고, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로, H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고, R^9는 H이고, R^5 및 R^6은 각각 독립적으로, H 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 선택된다.

[0221] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 임의의 화학식 I 내지 III의 화합물은 다음 화합물들 중 하나 이상을 제거하는 단서를 포함할 수 있다:

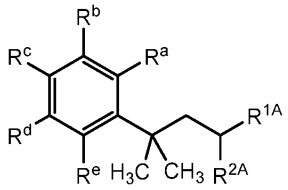
[0222] 

, , , , 및, .

[0223] **화학식 IA의 화합물**

[0224] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0225] [화학식 IA]

[0226] 

[0227] 상기 화학식 IA에서,

[0228] R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0229] R^{1A}는 수소, 알킬, 페닐 및 $-CH=C(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0230] R^{2A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이다.

[0231] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, 치환체 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0232] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, 치환체 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 H, Cl, F 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

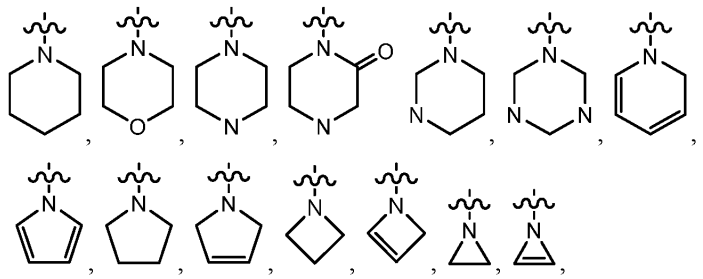
[0233] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, 치환체 R^a, R^b, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H이고; R^c는 H, 하이드록실, 할로, 알킬, 알콕시, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0234] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, 치환체 R^a, R^b, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H이고; R^c는 H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0235] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, 치환

체 R^a, R^b, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H이고; R^c는 H, Cl, F 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

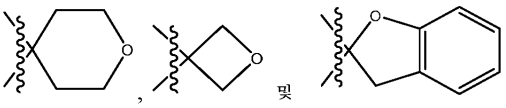
[0236] 다양한 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 질소 원자를 통해 화학식 IA의 지방족 쇄에 결합된 환에 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다. 일부 양태에서, 예를 들면, R^{2A}는

[0237]  등

[0238] 으로부터 선택되는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이고, 여기서 각각의 질소 함유 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은, 하이드록실, 할로, CF_3, 알콕시, 아릴옥시, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0239] 다양한 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 임의로 치환되는 아지리디닐, 임의로 치환되는 피롤리디닐, 임의로 치환되는 이미디졸리디닐, 임의로 치환되는 피페리디닐, 임의로 치환되는 피페라지닐, 임의로 치환되는 피페라지닐, 임의로 치환되는 옥소피페라지닐 및 임의로 치환되는 모르폴리닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0240] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}가 치환된 사이클릭 아미노인 경우, 상기 사이클릭 아미노 그룹의 수소 원자들 중 하나 이상은, 알카노일, 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, 아릴로일, 사이클로알카노일, -OC(O)NCH(CH_3)$_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, (N,N-디메틸아미노)설포닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 CF_3로부터 선택되는 그룹으로 치환된다. 일부 양태에서, 사이클릭 아미노 그룹의 동일한 탄소 상의 2개의 수소 원자는 다음 화합물들:

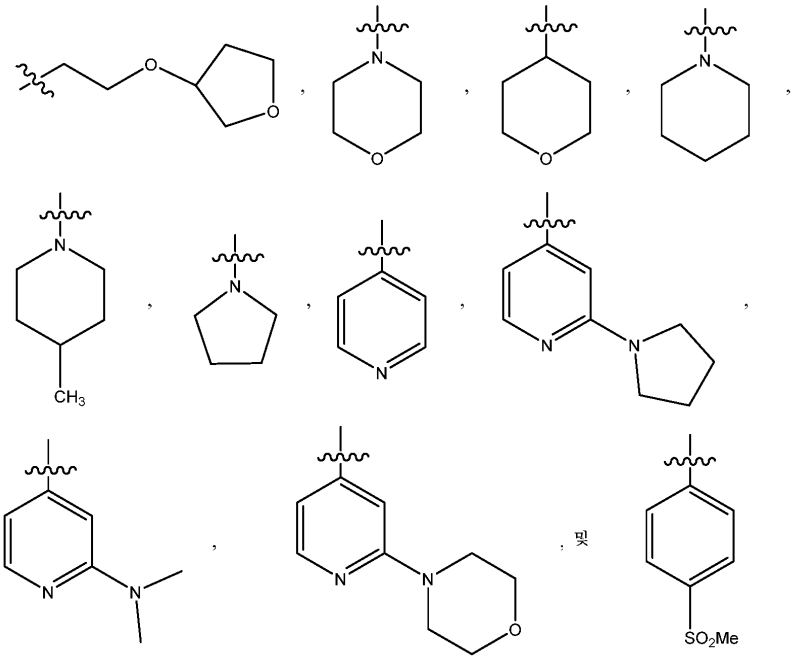
[0241] 

[0242] 로부터 선택되는 화합물로 대체되어 스피로 화합물을 형성한다.

[0243] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 피롤리디닐이거나, 또는 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 하이드록실 및 하이드록시알킬로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는 치환된 피롤리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 하이드록실 및 하이드록시알킬로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피롤리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 하이드록실, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 메톡시카보닐 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피롤리디닐이다.

[0244] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, -OC(O)NCH(CH_3)$_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피

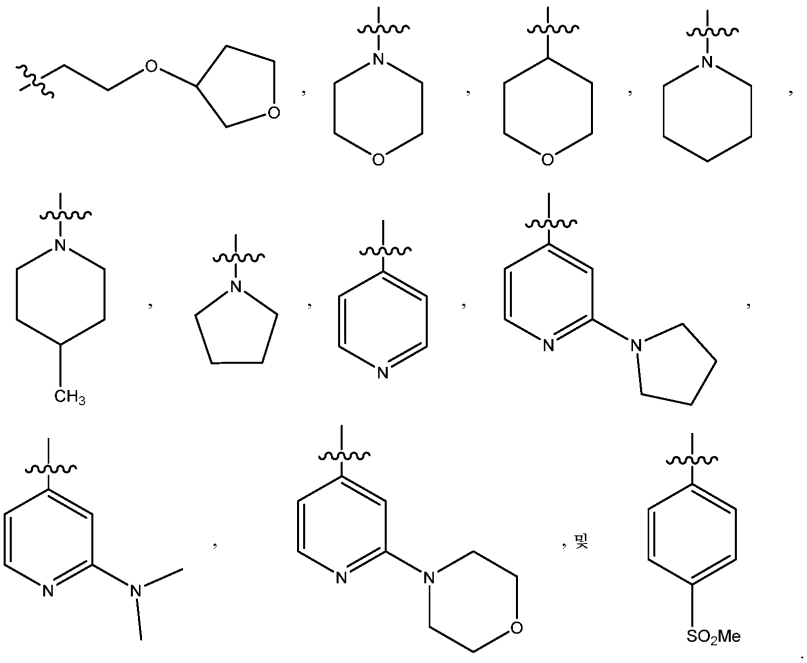
페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, $-OC(O)NCH(CH_3)_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, $-OC(O)NCH(CH_3)_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 메틸, 이소프로필, 이소부틸, CF_3, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, (이소프로필옥시)에틸, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, -C(O)OMe, -C(O)OEt, 하이드록실, 메톡시, 이소프로필옥시, 페닐옥시, F, 에톡시, 페닐,



[0245] .

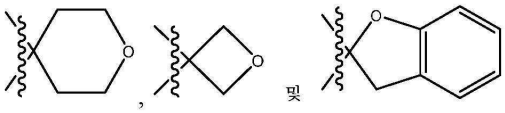
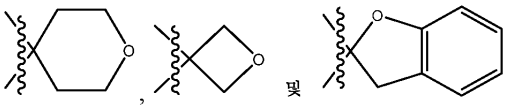
[0246] 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피페리디닐이다.

[0247] 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시, 알콕시알킬, (알콕시)알콕시알킬, 알콕시카보닐, 알킬, 아릴옥시, $-OC(O)NCH(CH_3)_2$, (N,N-디메틸아미노)피리디닐, 할로, 헤테로사이클릴, (헤테로사이클릴)알콕시알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 메틸피페리디닐, 메틸설포닐페닐, 모르폴리닐피리디닐, 퍼플루오로알킬, 페닐, 피페리디닐, 피롤리디닐피리디닐, 테트라하이드로피라닐 및 CF_3로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 피페리디닐의 4 위치에서 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 메틸, 이소프로필, 이소부틸, CF_3, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, (이소프로필옥시)에틸, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$, -C(O)OMe, -C(O)OEt, 하이드록실, 메톡시, 이소프로필옥시, 페닐옥시, F, 에톡시, 페닐,

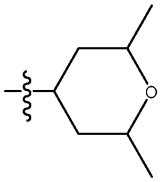
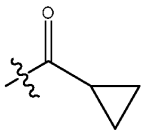


[0248]

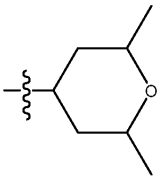
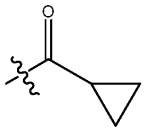
[0249] 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 피페리디닐의 4 위치에서 치환되는 치환된 피페리디닐이다.

[0250] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시알킬, 알킬, $-OC(O)NCH(CH_3)_2$, 하이드록실 및 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환체로 피페리디닐의 동일한 탄소 상에서 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 알콕시알킬, 알킬, $-OC(O)NCH(CH_3)_2$, 하이드록실 및 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 2개의 치환체로 피페리디닐의 4 위치에서 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 피페리디닐이거나, 또는 하이드록실 및 메틸; 하이드록실 및 에틸; 하이드록실 및 $-(CH_2)_2OCH_3$; 하이드록실 및 페닐; 메틸 및 페닐; 메틸 및 $-OC(O)NCH(CH_3)_2$; 및 부틸 및 $-OC(O)NCH(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 2개의 치환체로 4 위치에서 치환되는 치환된 피페리디닐이다. 일부 양태에서, 피페리디닐의 동일한 탄소 상의 2개의 수소 원자는  로부터 선택되는 화합물로 대체되어 스피로 화합물을 형성한다. 일부 양태에서, 피페리디닐의 4 위치의 2개의 수소 원자는  로부터 선택되는 화합물로 대체되어 스피로 화합물을 형성한다.

[0251] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 피페라지닐이거나, 또는 알카노일, 알콕시카보닐, 아릴로일, 사이클로알카노일, (N,N-디메틸아미노)설포닐, 헤테로사이클릴, 메틸설포닐 및 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환되는 치환된 피페라지닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 알카노일, 알콕시카보닐, 아릴로일, 사이클로알카노일, (N,N-디메틸아미노)설포닐, 헤테로사이클릴, 메틸설포닐 및 페닐로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피페라지닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH_3$, 페

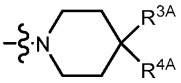

,


닐, -C(O)CH_3, -C(O)Ph, -SO_2Me, -$SO_2N(CH_3)_2$, 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 치환되는 치환된 피페라지닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 -C(O)$OC(CH_3)_3$, -C(O)$OCH_2CH(CH_3)_2$, -C(O)OCH_2CH_3, -C(O)OCH_3, 페닐, -C(O)CH_3, -C(O)Ph, -SO_2Me, -$SO_2N(CH_3)_2$,


,


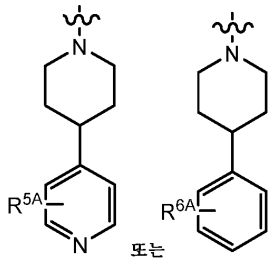
로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 단일 치환체로 4 위치에서 치환되는 치환된 피페라지닐이다.

[0252] 특정 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 이하의 화학식:

[0253] 

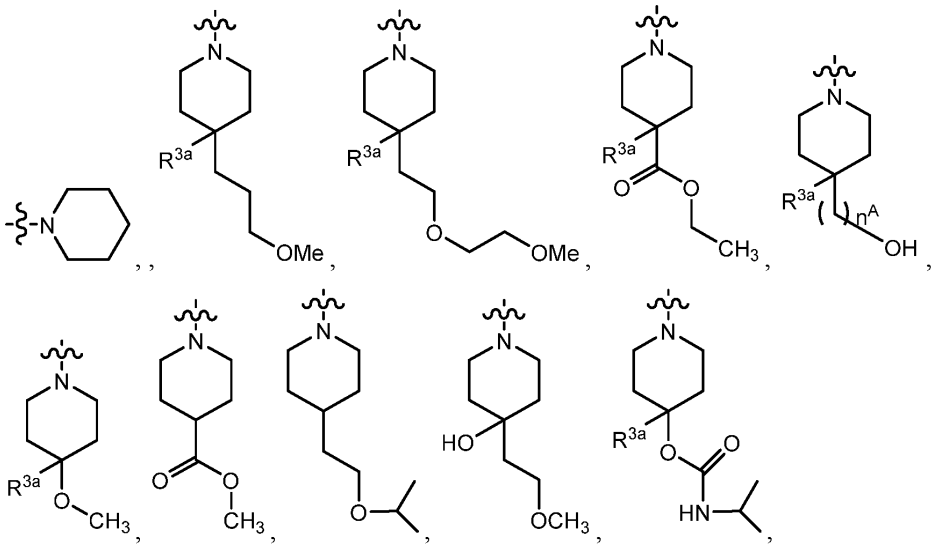
[0254] 의 치환된 피페르디닐이고, 여기서, R^{3A}는 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고, R^{4A}는 수소, 하이드록실, 할로겐, CF_3, 알콕시, 아릴옥시, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다.

[0255] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R_{2A}는

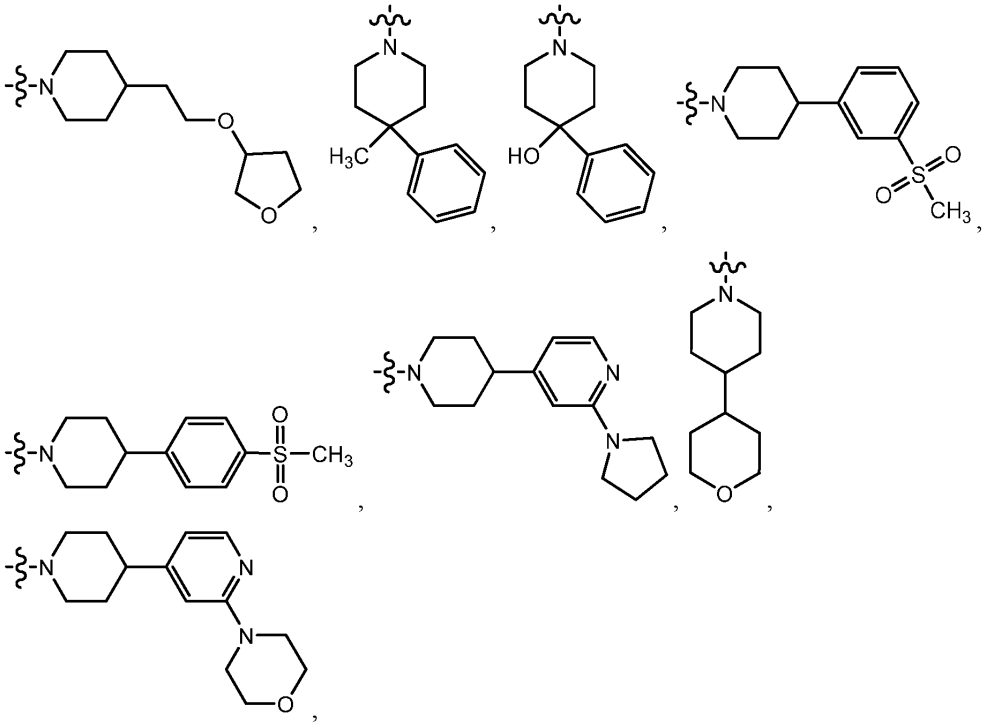
[0256] 

[0257] 이고, 여기서, R^{5A} 및 R^{6A}는 각각 독립적으로, 수소, 하이드록실, 설포닐, 디알킬아미노, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 일부 양태에서, R^{5A}는 수소, 디알킬아미노 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 일부 양태에서, R^{5A}는 수소, 디알킬아미노, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐이다. 일부 양태에서, R^{6A}는 설포닐이다. 일부 양태에서, R^{6A}는 메틸설포닐이다.

[0258] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는



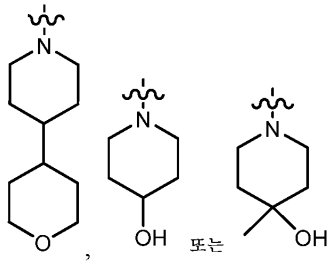
[0259]



[0260] , , 또는 ;

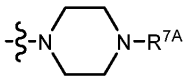
[0261] 이고, 여기서, R^{3a}는 수소 및 C_1-C_8 알킬로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, n^A는 0, 1 및 2로부터 선택되는 정수이다.

[0262] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는

[0263] 
이다.

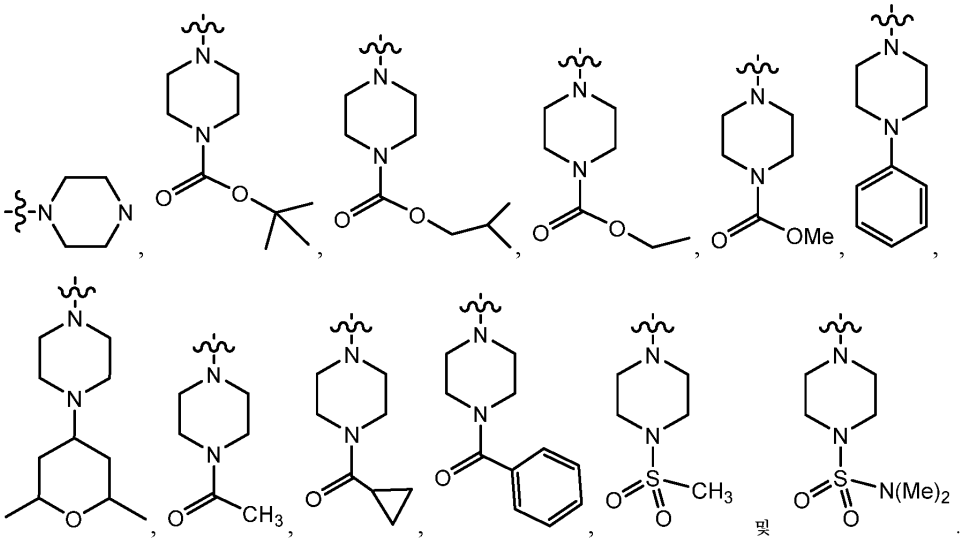
[0264] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 임의로 치환되는 모르폴리닐이다. 일부 양태에서, R^{2A}는 모르폴리닐이다.

[0265] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 이하의 화학식:

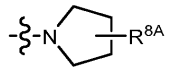
[0266] 

[0267] 의 임의로 치환되는 피페라지닐이고, 여기서, R^7은 수소, 하이드록실, 설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알콕시카보닐, 아실, 벤조일, 사이클로알킬카보닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 일부 양태에서, R^{7A}는 설포닐, 디알킬아미노설포닐, 알콕시카보닐, 아실, 벤조일, 사이클로알킬카보닐, C_5-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다.

[0268] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는

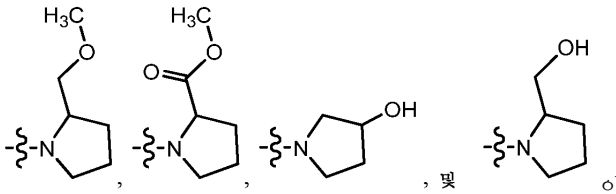
[0269] 
이다.

[0270] 다양한 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 임의로 치환되는 피롤리디닐:

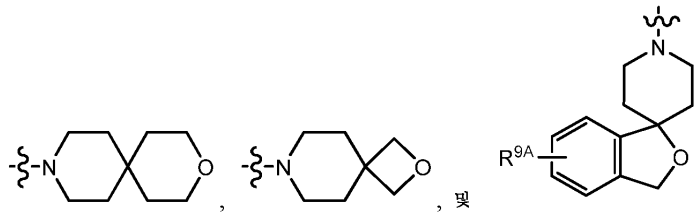
[0271] 

[0272] 이고, 여기서, R^{8A}는 수소, 하이드록실, 설포닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다. 일부 양태에서, R^{8A}는 수소, 하이드록실 또는 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0273] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는

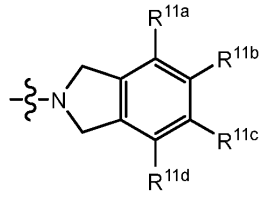
[0274] 
, , , 및 이다.

[0275] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는 임의로 치환되는 바이사이클릭 환 또는 임의로 치환되는 융합 환이다. 예를 들면, 일부 양태에서, R^{2A}는 다음:

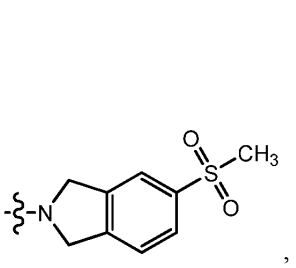
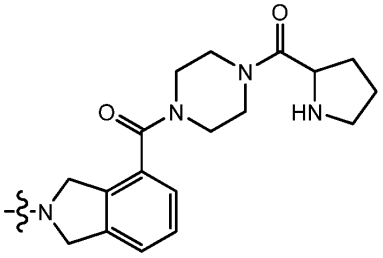
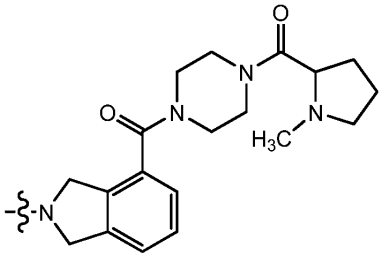
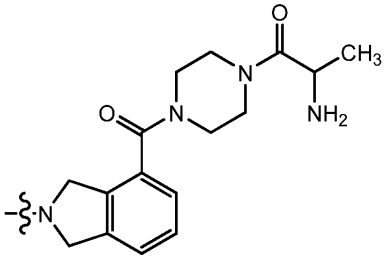
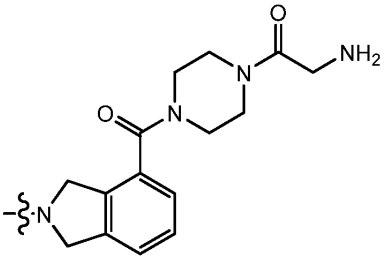
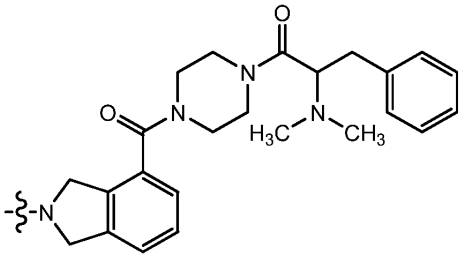
[0276] 
, , 및

[0277] 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^{9A}는 수소, 하이드록실, 설포닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬이다.

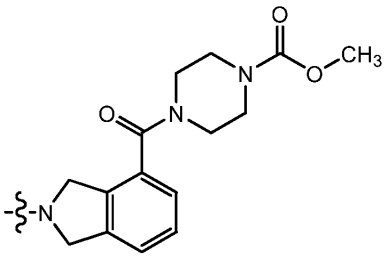
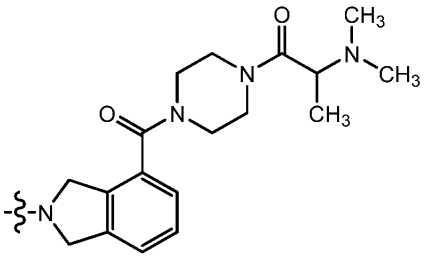
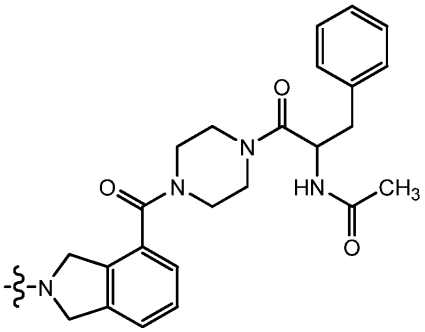
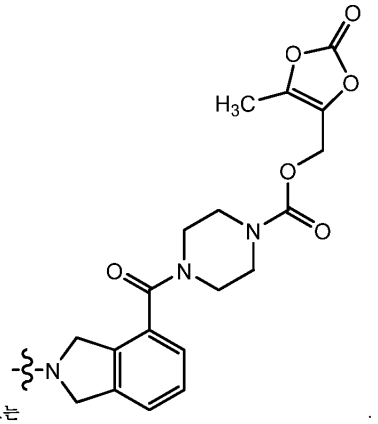
[0278] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물을 포함하고, 상기 화학식 IA에서, R^{2A}는

[0279] 

[0280] 이고, 여기서 R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} 및 R^{11d}는 각각 독립적으로, 수소, 하이드록시, 설포닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 또는 임의로 치환되는 C_3-Cl_0 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 특정 양태에서, R^{2A}는


,

,

,

,

,

,

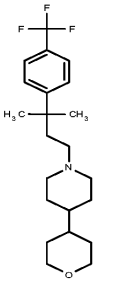
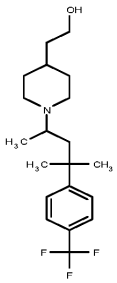
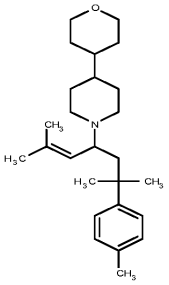
[0281]


,

,

,

또는 .

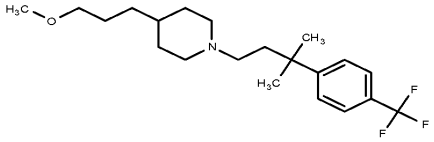
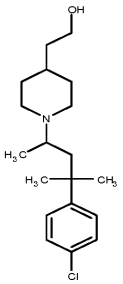
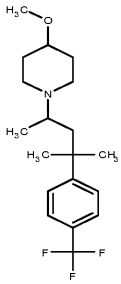
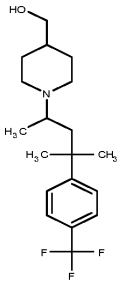
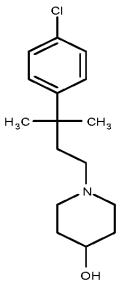
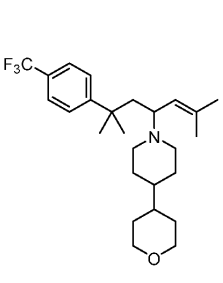
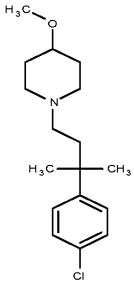
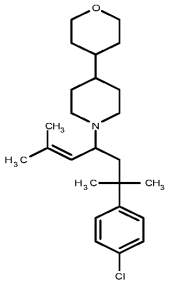
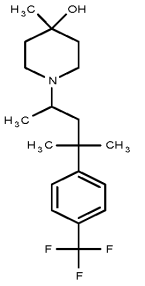
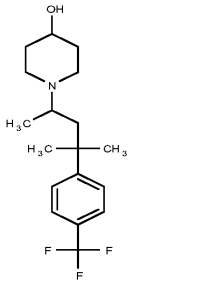
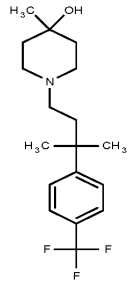
[0282] 이다.

[0283] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IA의 화합물이고, 상기 화학식 IA에서, 각각의 R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는, R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e 각각에 대해 본원에 개시된 임의의 양태로부터 선택되고; R^{1A}는, R^{1A}에 대해 본원에 개시된 임의의 양태로부터 선택되고; R^{2A}는, R^{2A}에 대해 본원에 개시된 임의의 양태로부터 선택된다.

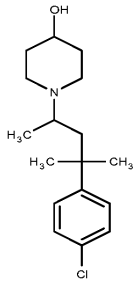
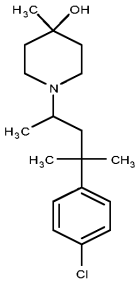
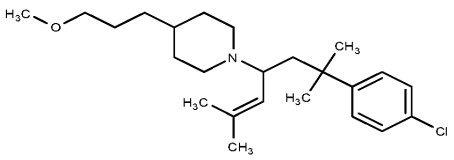
[0284] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:

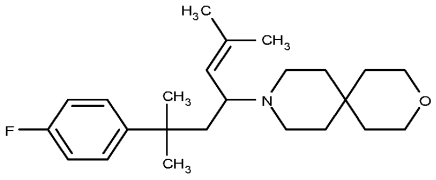
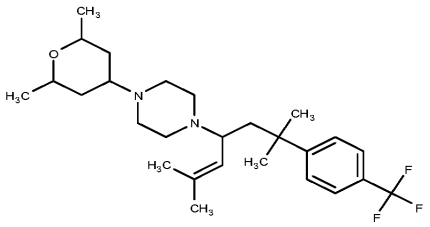
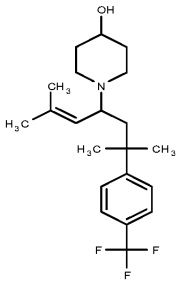
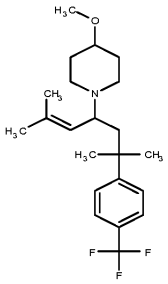
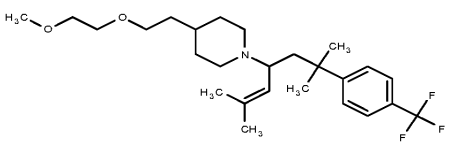
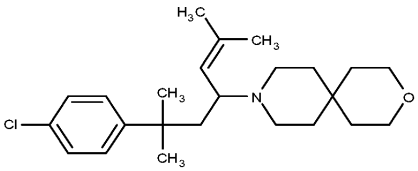
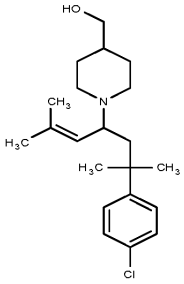
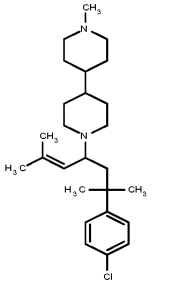
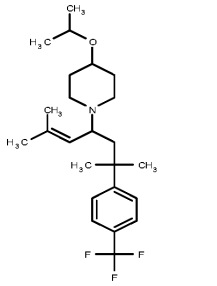
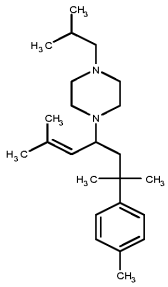
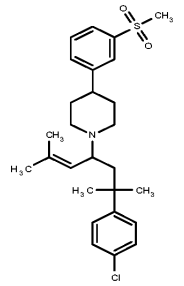
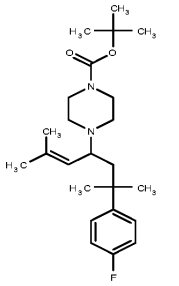

,

,

,

[0285]

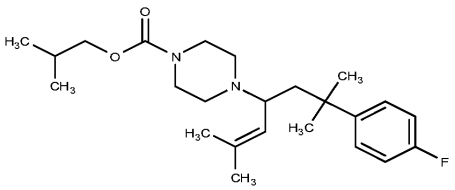
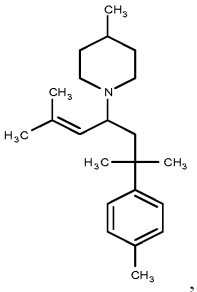
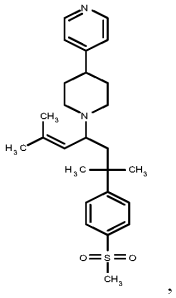
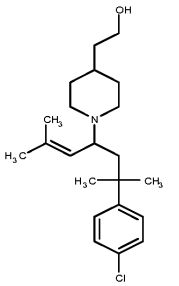
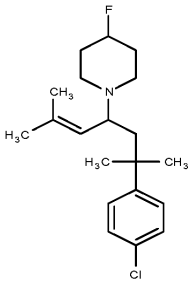
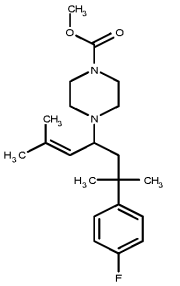
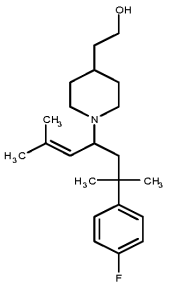
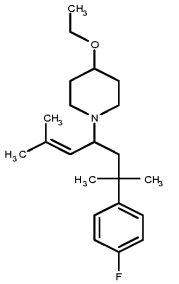
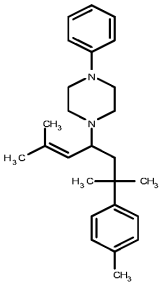
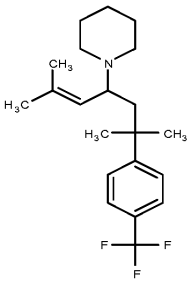
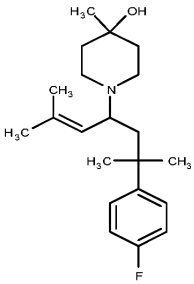
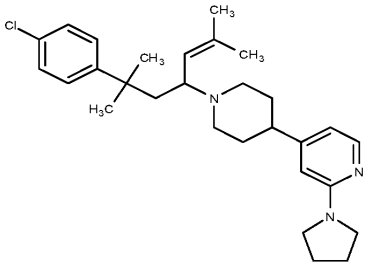
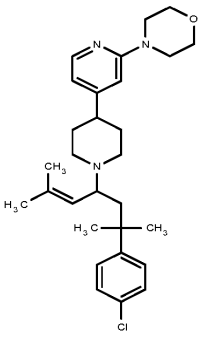

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0286]

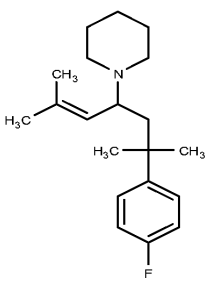
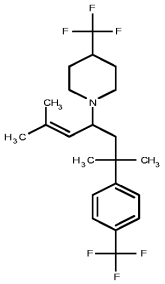
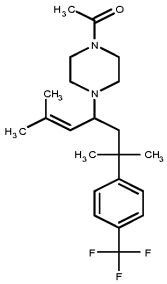
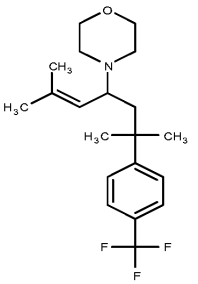
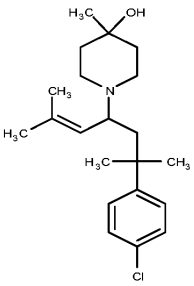
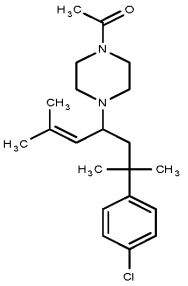
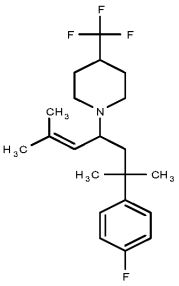
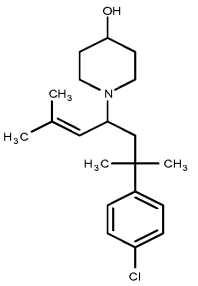
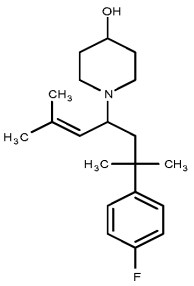
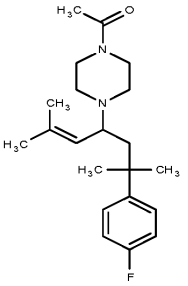
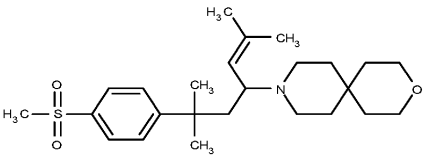
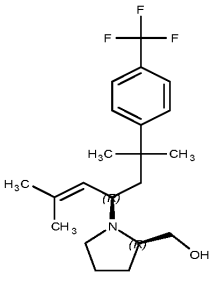
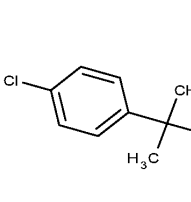

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

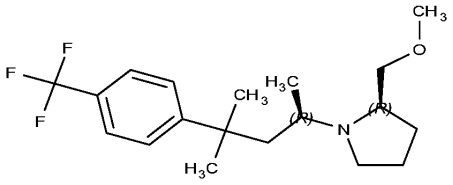
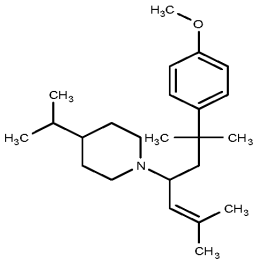
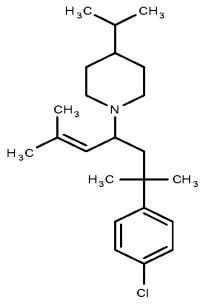
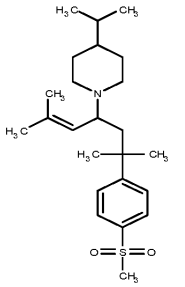
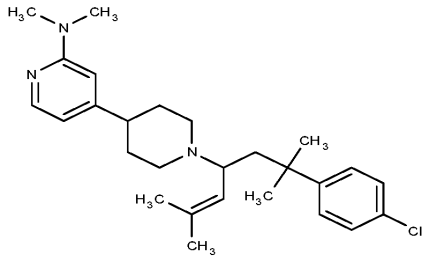
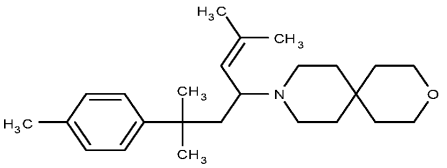
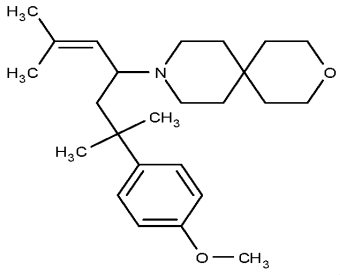
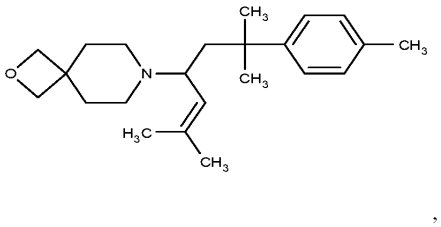
[0288]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

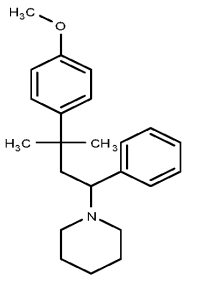
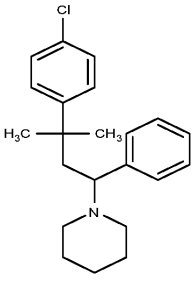
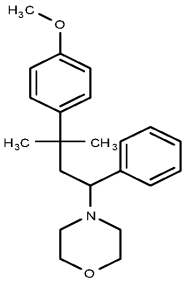
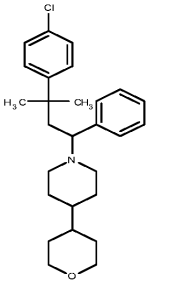
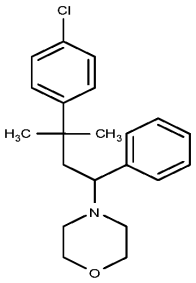
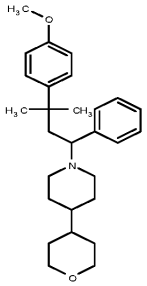
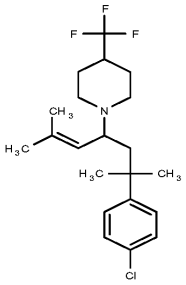
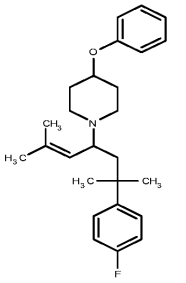
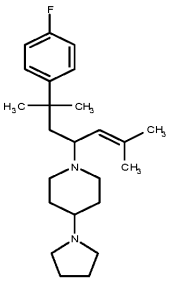
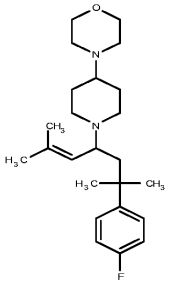
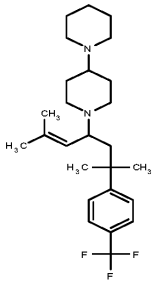
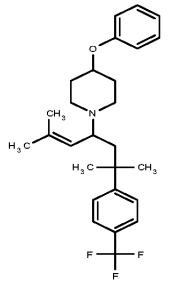
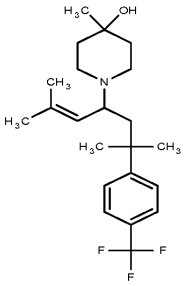
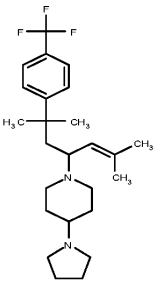
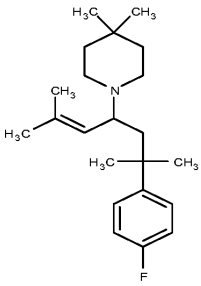
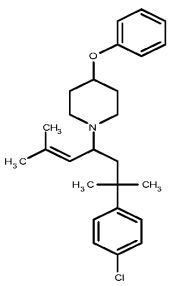
[0289]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

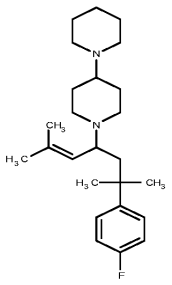
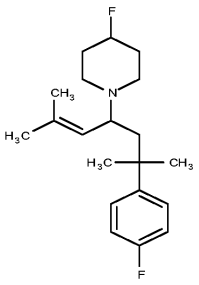
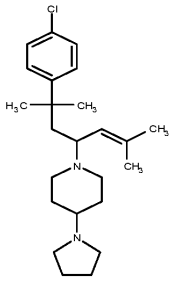
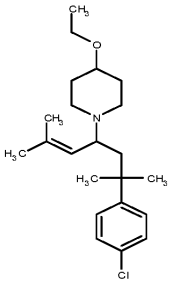
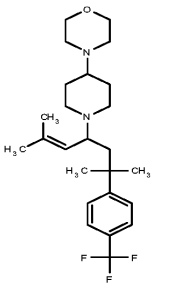
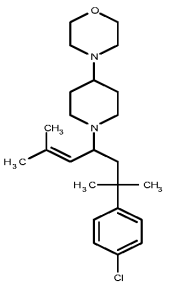
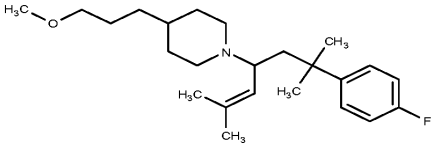
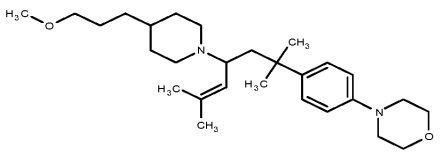
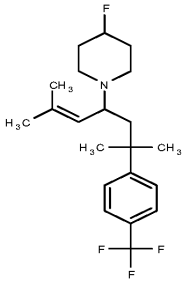
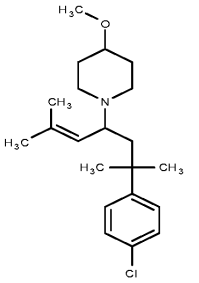
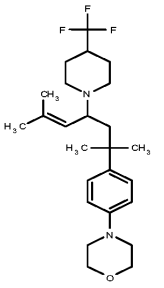
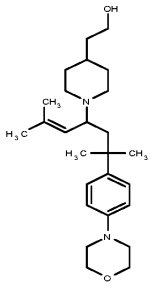
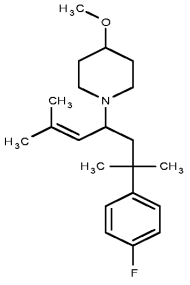
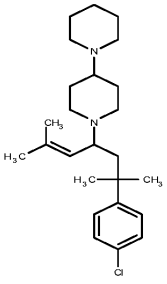
[0290]


,

,

,

,

,

,

,

,

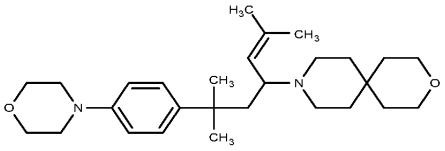
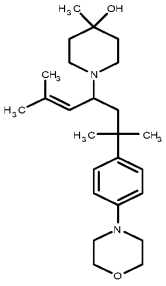
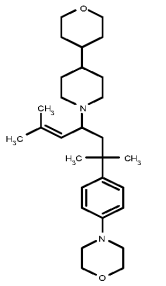
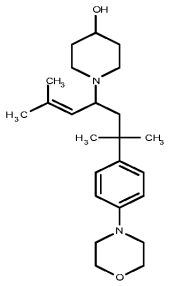
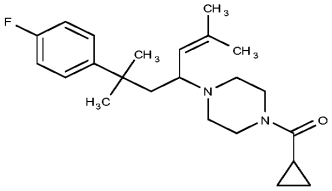
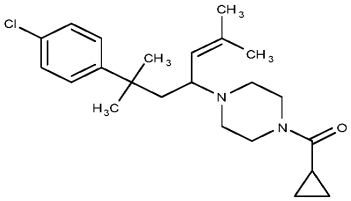
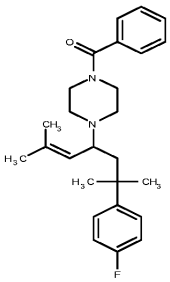
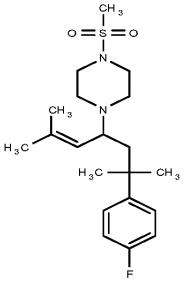
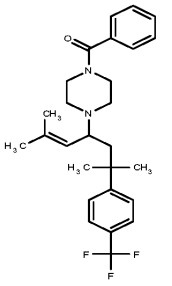
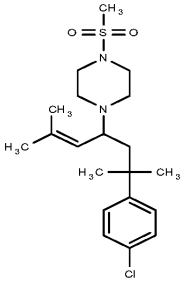
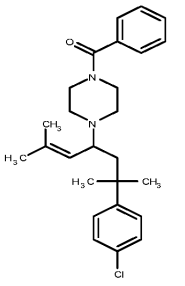
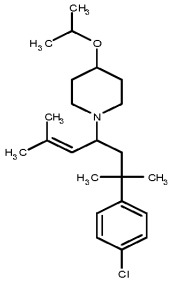
[0291]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

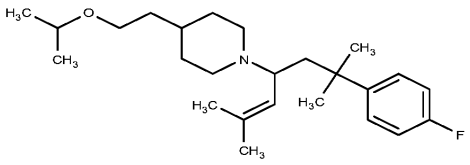
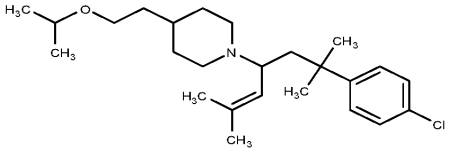
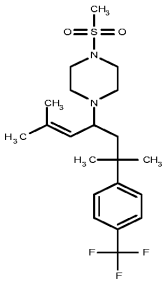
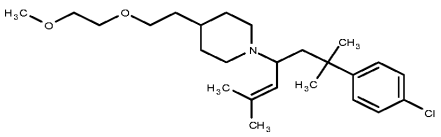
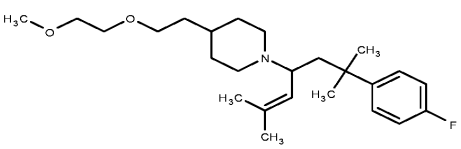
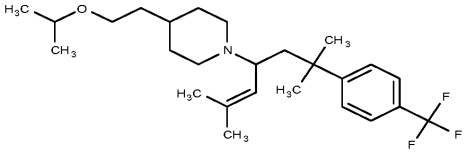
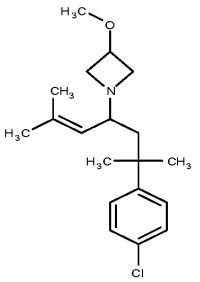
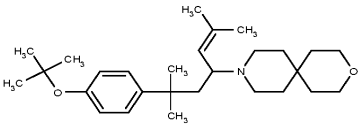
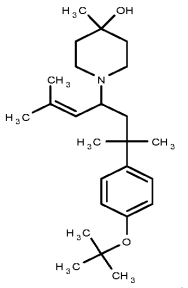
[0292]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

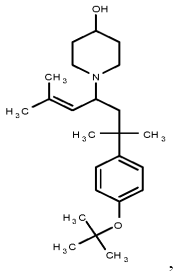
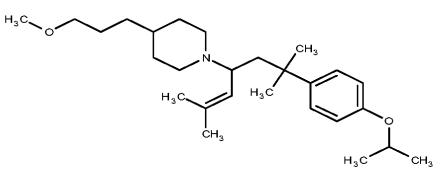
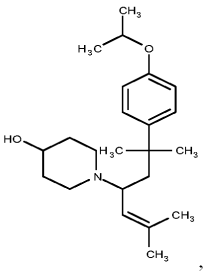
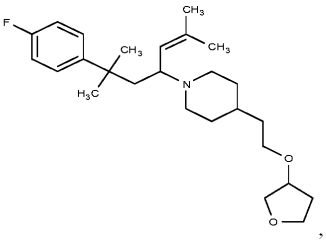
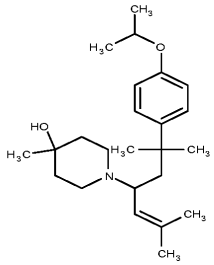
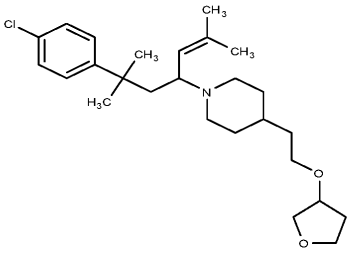
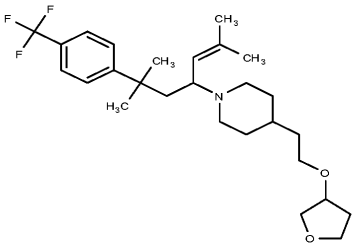
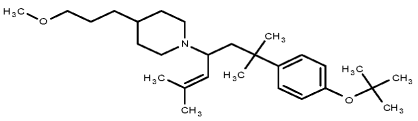
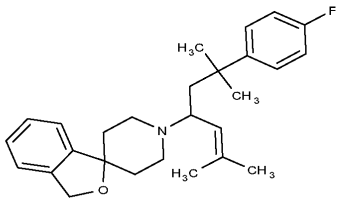
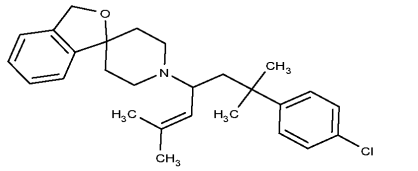
[0293]

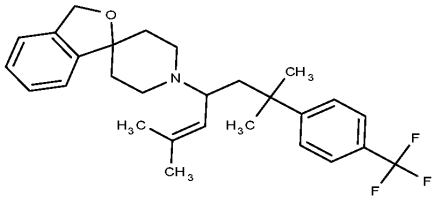
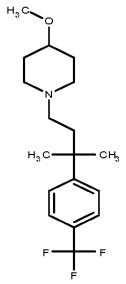
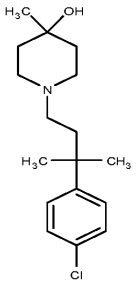
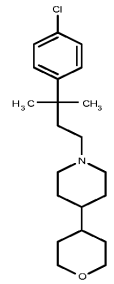
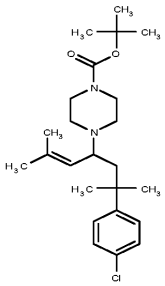
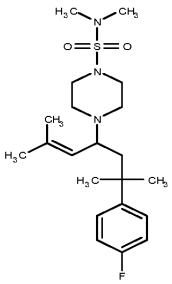
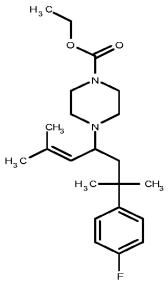
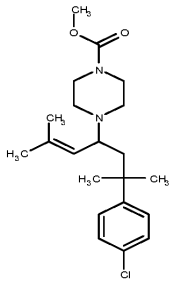
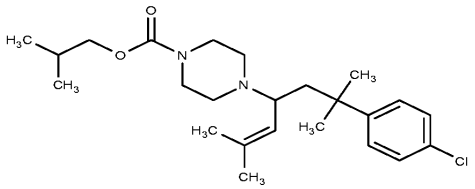
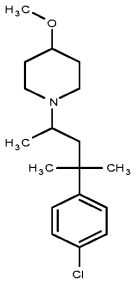
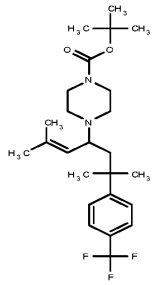
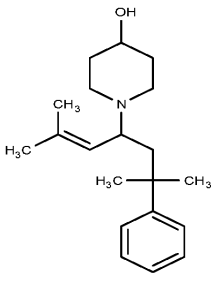
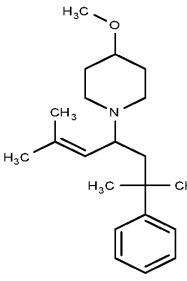
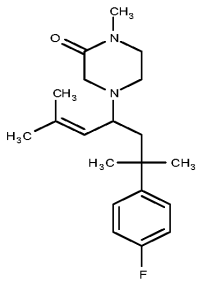

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0294]

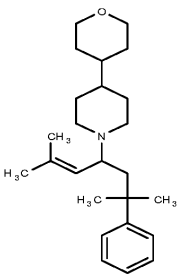
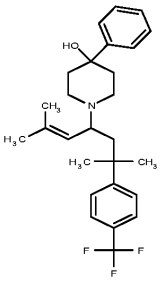
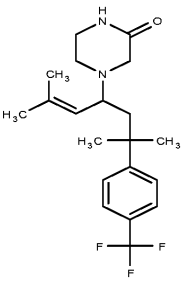
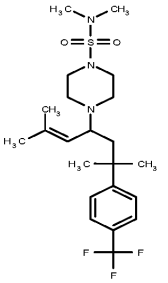
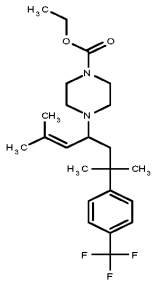
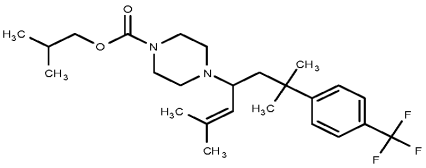
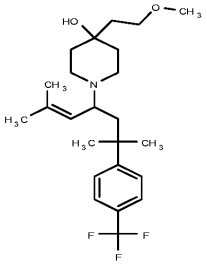
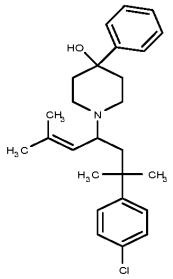
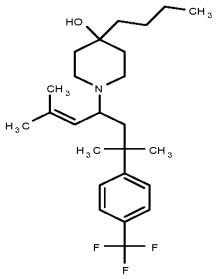
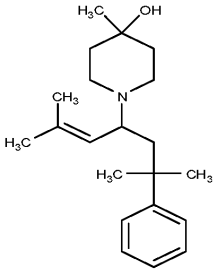
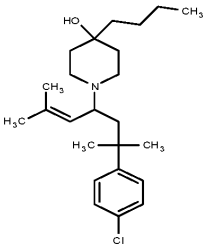
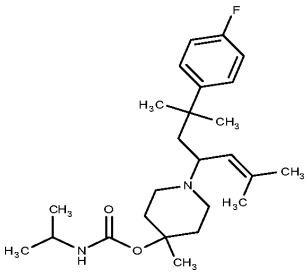
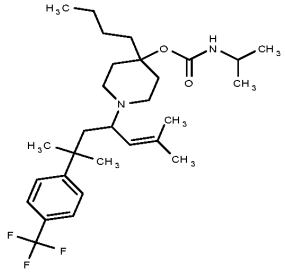

,

,

,

,

,

,

,

,

,

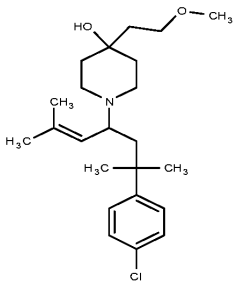
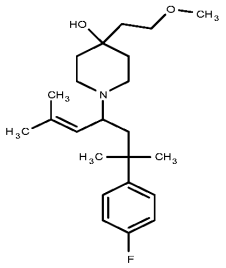
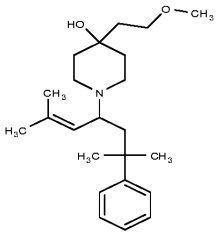
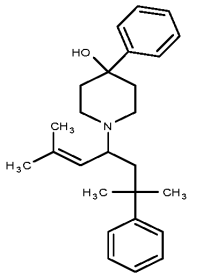
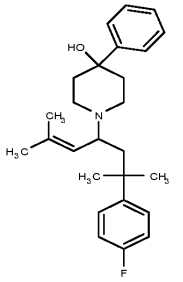
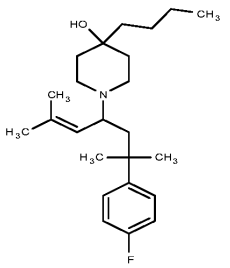
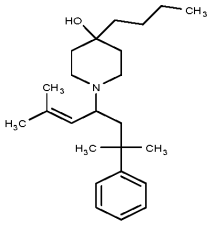
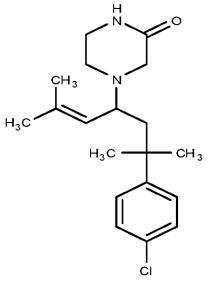
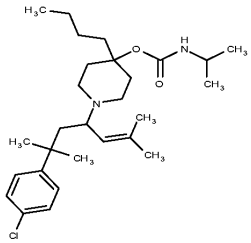
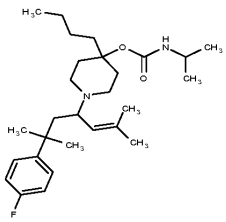
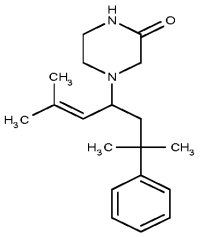
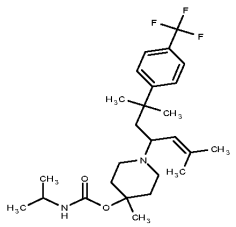
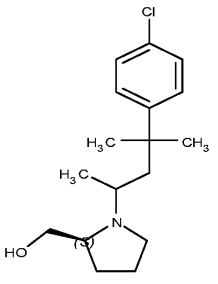
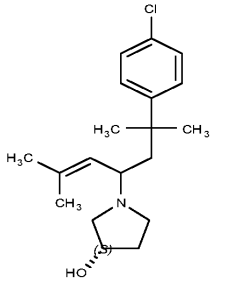
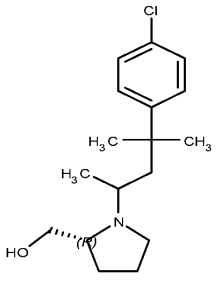
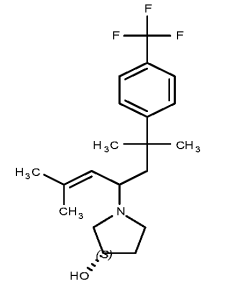
[0295]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0296]

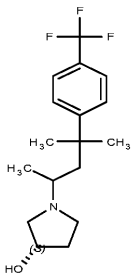
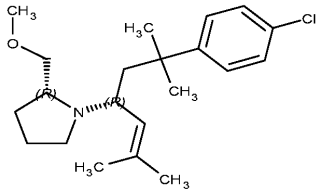
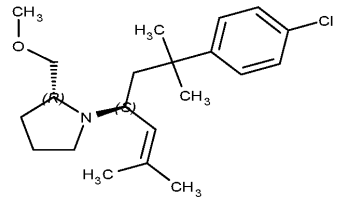
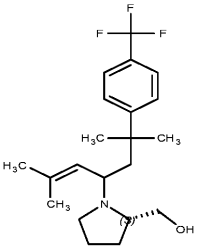
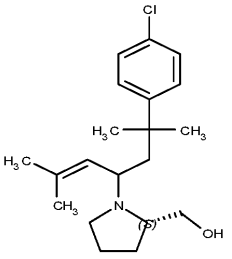
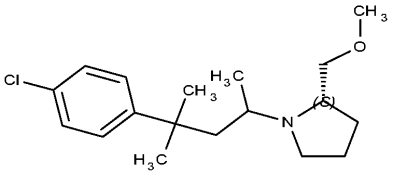
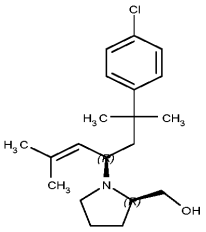
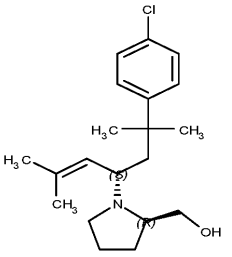
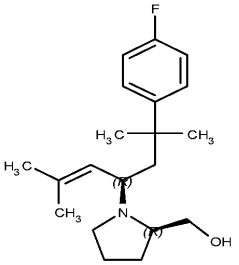
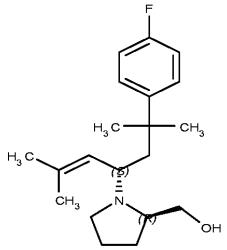
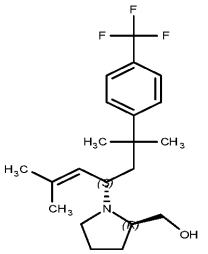

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0297]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0298]

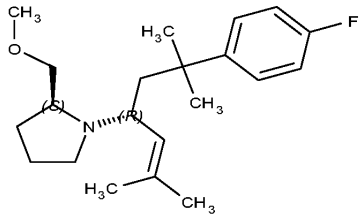
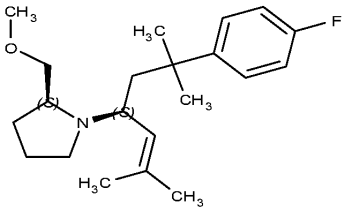
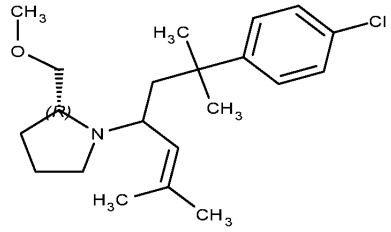
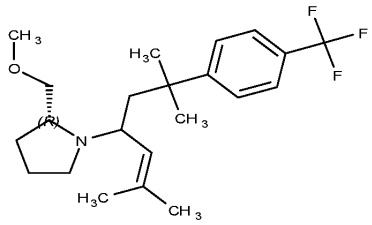
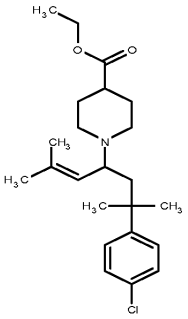
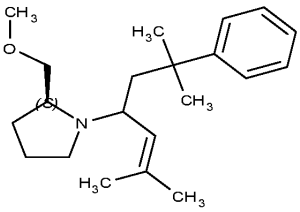
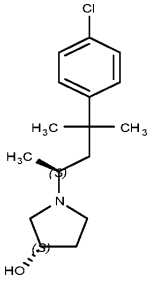
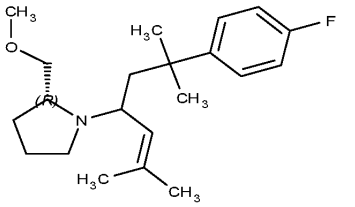
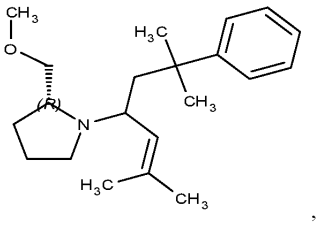

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0299]

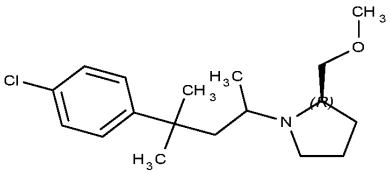
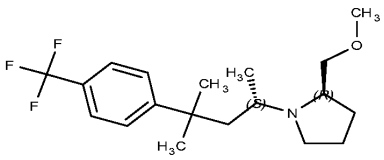
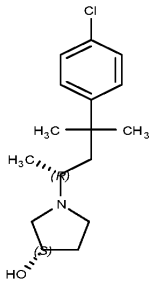
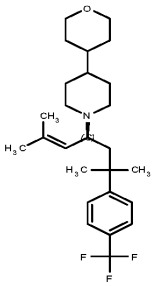
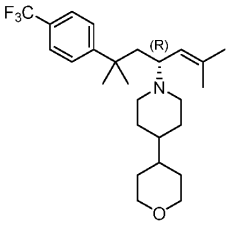
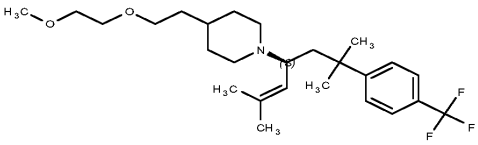
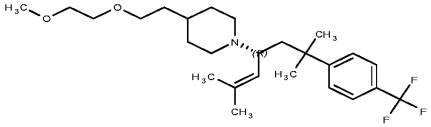
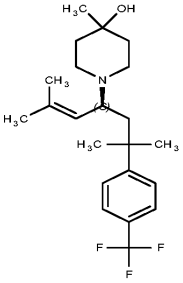
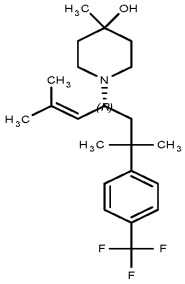
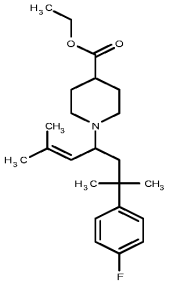
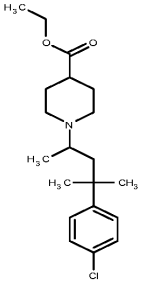

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

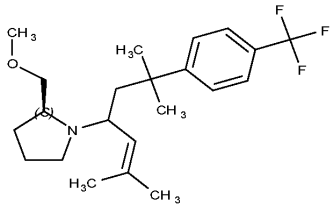
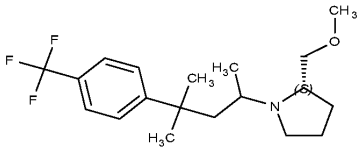
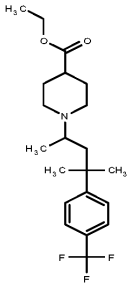
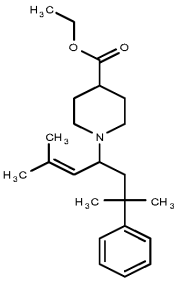
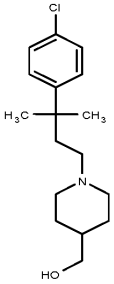
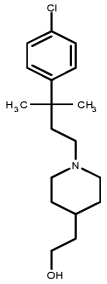
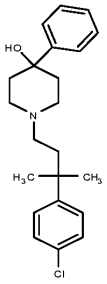
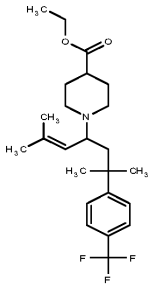
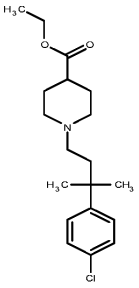
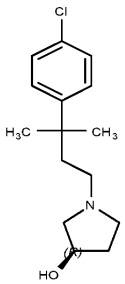
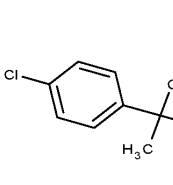
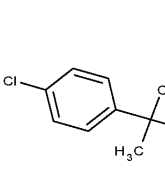
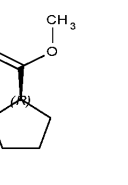
[0300]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0301]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

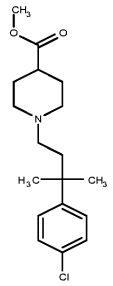
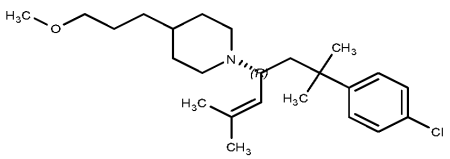
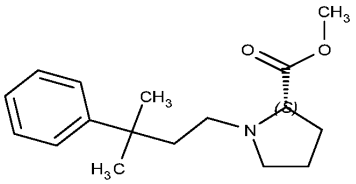
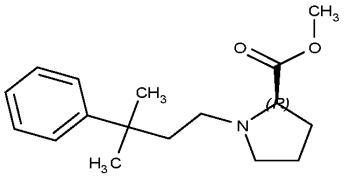
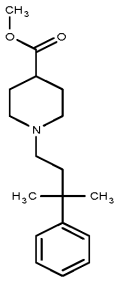
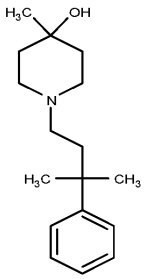
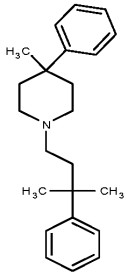
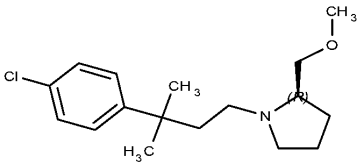
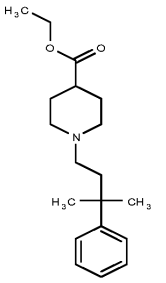
[0302]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

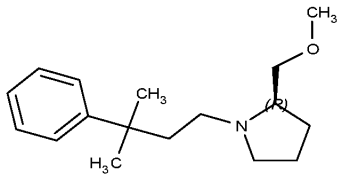
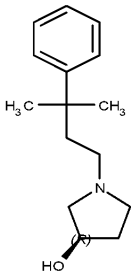
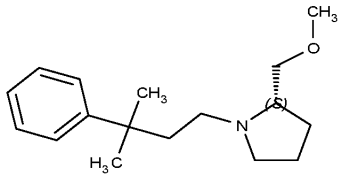
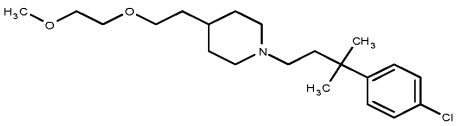
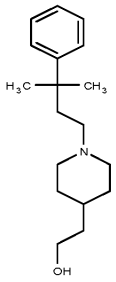
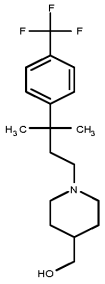
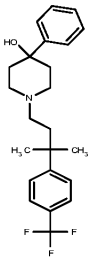
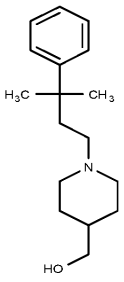
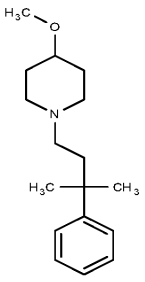
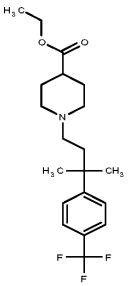
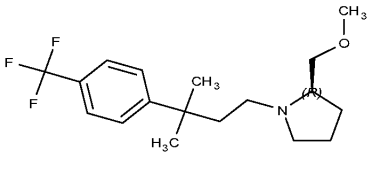
,

,

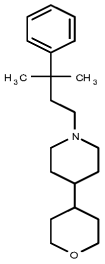
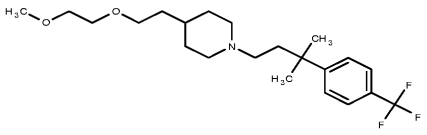
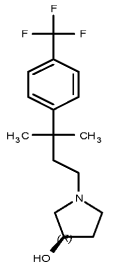
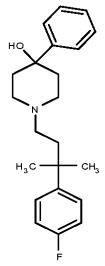
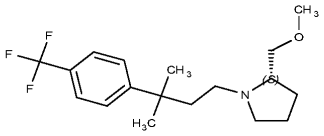
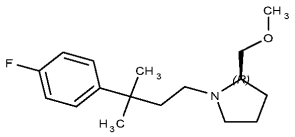
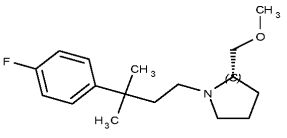
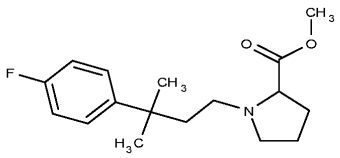
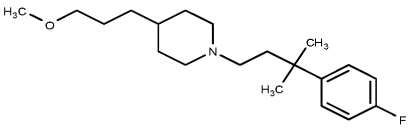
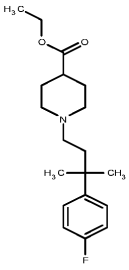
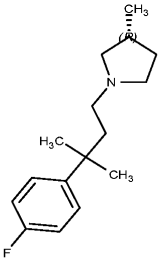
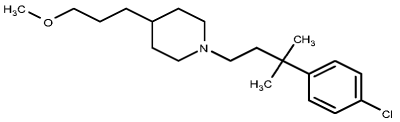
[0303]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

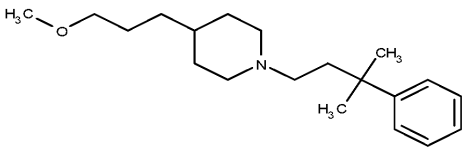
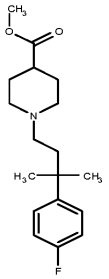
[0304]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0305]

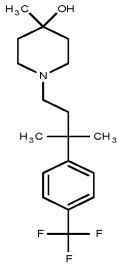
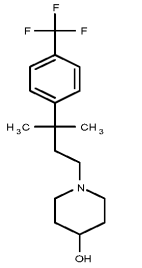
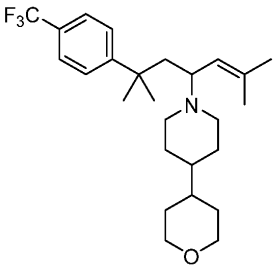
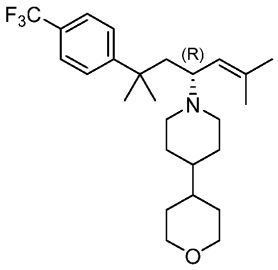

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0306]


, 및

.

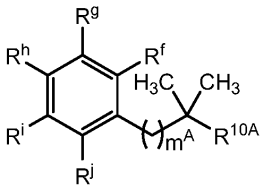
[0307]

[0308] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:

[0309] , , , 및 .

[0310] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0311] [화학식 IIA]

[0312] 

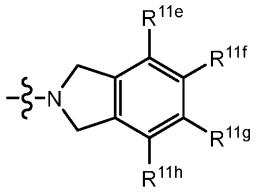
[0313] 화학식 IIA의 치환체 R^f, R^g, R^h, R^i 및 R^j 각각은 H, 하이드록실, 할로, 알킬, 알콕시, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0314] 화학식 IIA의 치환체 R^{10A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이고, m^A는 0 내지 3의 정수이다.

[0315] 일부 양태에서, 화학식 IIA의 치환체 R^f, R^g, R^h, R^i 및 R^j 각각은 H, 하이드록실 및 알콕시로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 양태에서, 화학식 IIA의 치환체 R^f, R^g, R^h, R^i 및 R^j 각각은 H, 하이드록실 및 메톡시로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 양태에서, 치환체 R^f, R^g 및 R^j 각각은 H이고, R^g 및 R^h 각각은 하이드록실 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

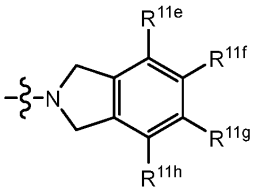
[0316] 일부 양태에서, 화학식 IIA의 R^{10A}는 임의로 치환되는 아지리디닐, 임의로 치환되는 피롤리디닐, 임의로 치환되는 이미디졸리디닐, 임의로 치환되는 피페리디닐, 임의로 치환되는 피페라지닐, 임의로 치환되는 옥소피페라지닐 또는 임의로 치환되는 모르폴리닐, 및 개별적으로 치환되거나 치환되지 않은 피페르디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 바이사이클릭 및 화학식 I과 관련하여 상기 개시된 치환되거나 치환되지 않은 융합 환 중 어느 것을 포함한다.

[0317] 일부 양태에서, 화학식 IIA의 R^{10A}는 임의로 치환되는 융합 환, 예를 들면,



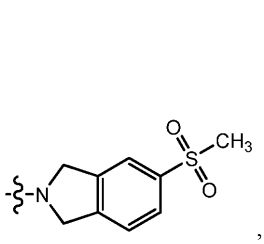
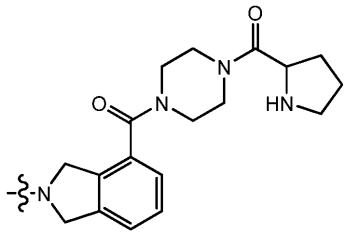
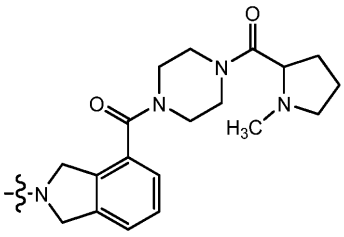
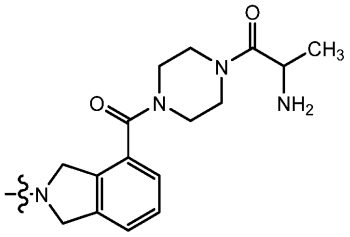
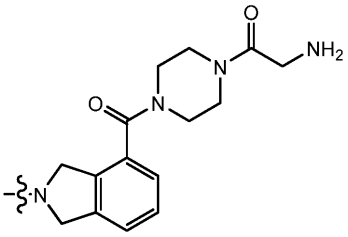
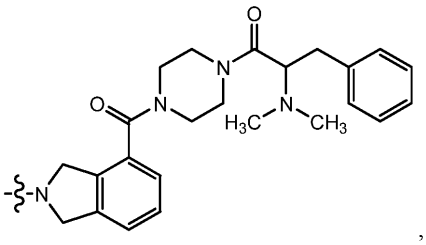
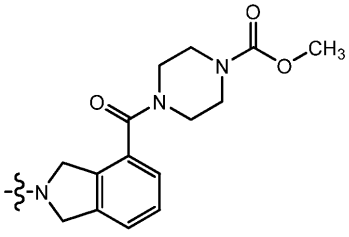
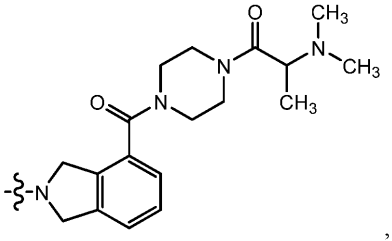
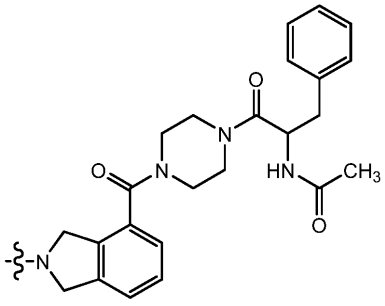
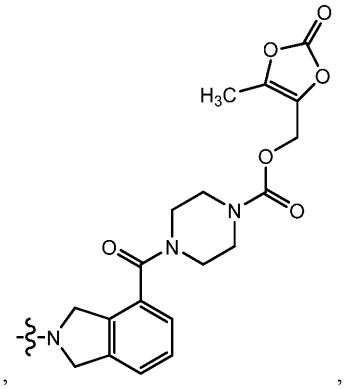
[0318]

[0319] 이고, 여기서 R^{11e}, R^{11f}, R^{11g} 및 R^{11h}는 각각 독립적으로, 수소, 하이드록시, 설포닐, 임의로 치환되는 C_1-C_{10} 알킬, 임의로 치환되는 C_5-C_{10} 아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로아릴, 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 사이클로알킬 및 임의로 치환되는 C_3-C_{10} 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다. 특정 양태에서, m^A가 2일 때, R^{10A}는

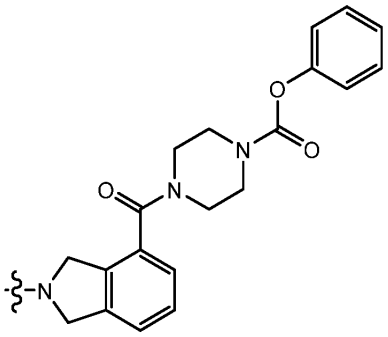
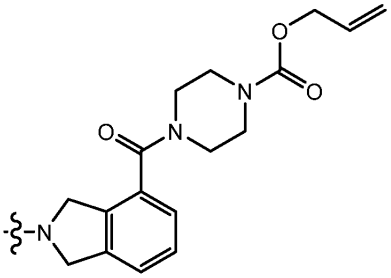
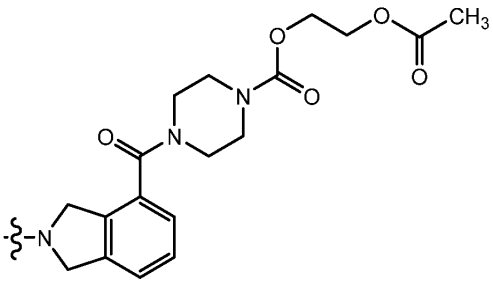
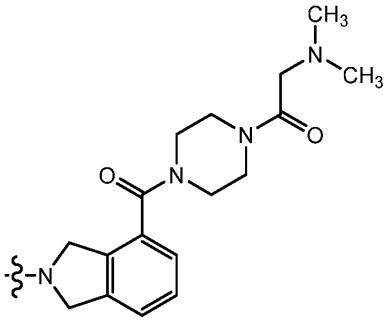
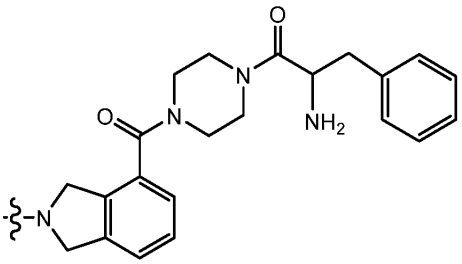
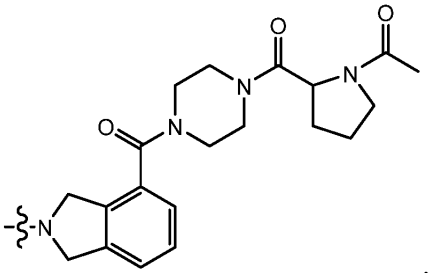
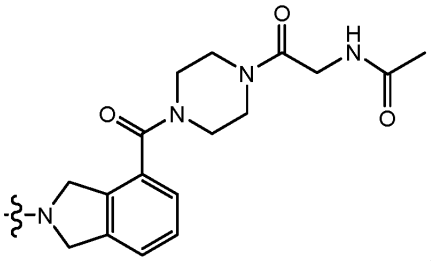
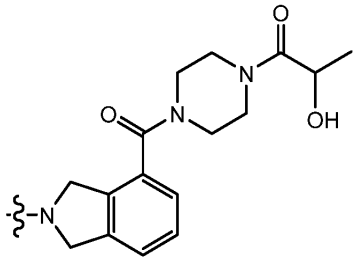


[0320] 가 아니다.

[0321] 일부 양태에서, 화학식 IIA의 R^{10A}는

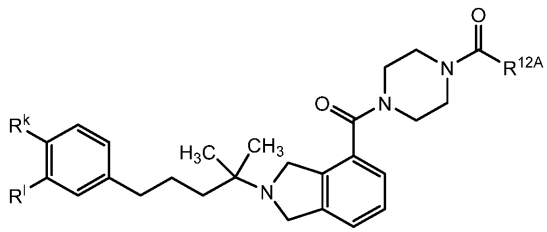

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0322]


,

,

,

,

,

,

, 및

이다.

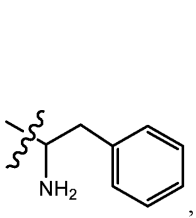
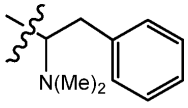
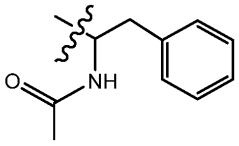
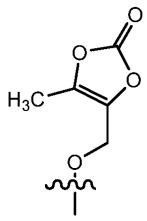
[0324] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 화학식 IIa의 화합물이다.

[0325] [화학식 IIa]

[0326] 

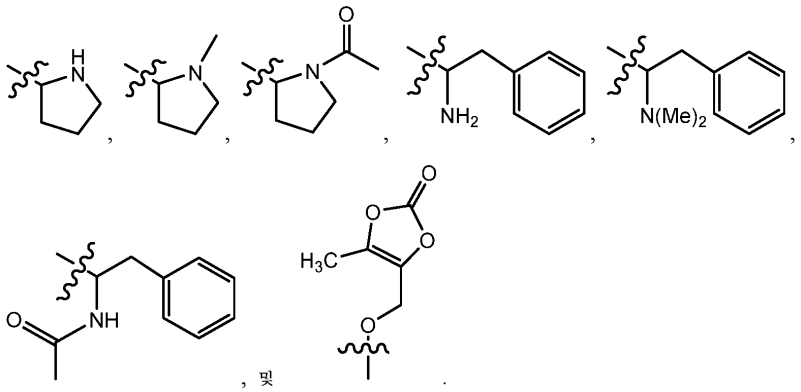
[0327] 화학식 IIa의 치환체 R^k 및 R^l 각각은 H, 하이드록실, 할로, 알킬, 알콕시, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0328] 화학식 IIa의 치환체 R^{12A}는 아릴옥시, 알케닐옥시, 알콕시, 아미노알킬, N,N-디메틸아미노알킬, 피롤리디닐, n-메틸피롤리디닐, N-아실피롤리디닐, 카복시아미노알킬, 하이드록시알킬, $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$,





로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0329] 일부 양태에서, 화학식 IIa의 치환체 R^k 및 R^l 각각은 H, 하이드록실 및 메톡시로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 양태에서, R^{lA}는 메톡시이고, R^k는 하이드록실이다.

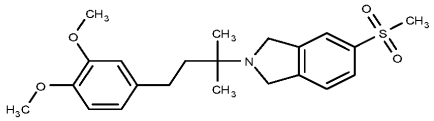
[0330] 일부 양태에서, 화학식 IIa의 치환체 R^{12A}는 페닐옥시, $-OCH_2CH=CH_2$, 메톡시, $-CH_2NH_2$, $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH_2N(Me)_2$, $-CH(CH_3)N(Me)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$,


, 및 .

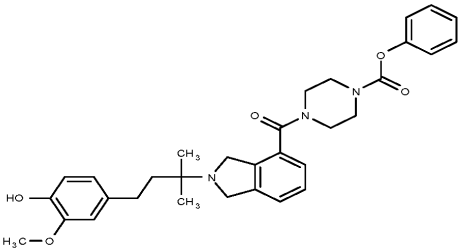
[0331]

[0332] 로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

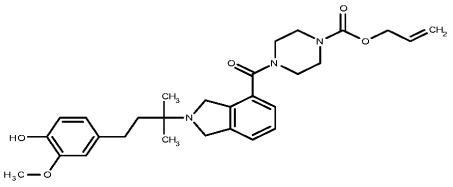
[0333] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:



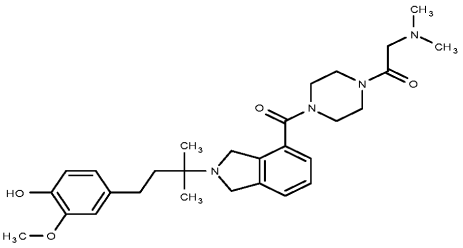
,



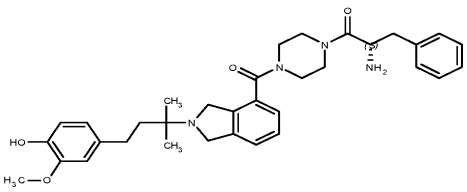
,



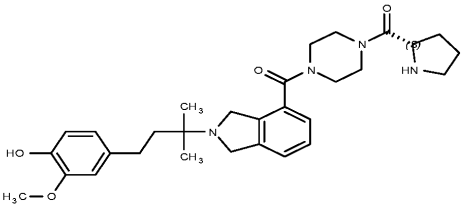
,



,

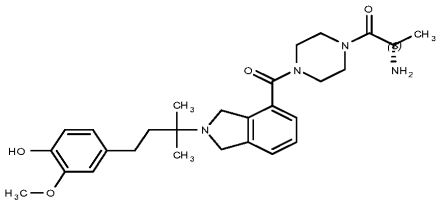
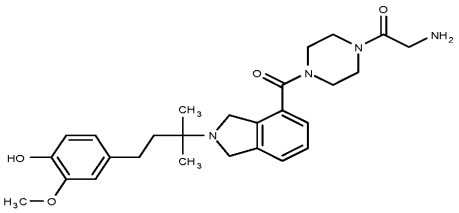
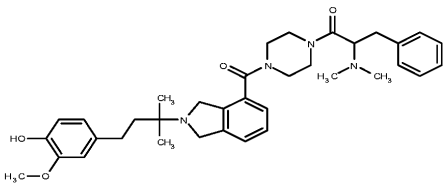
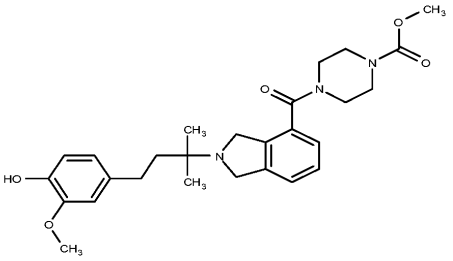
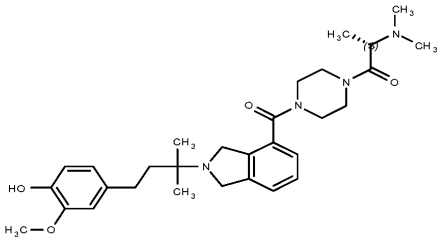
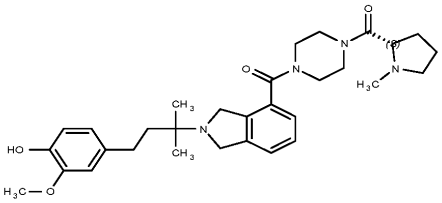


,

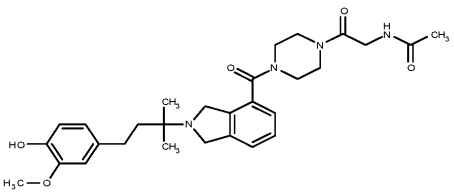
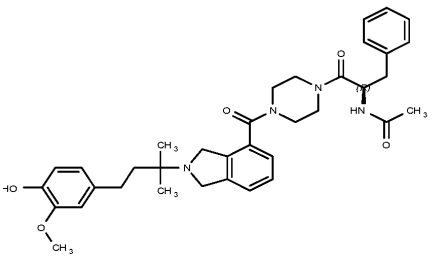
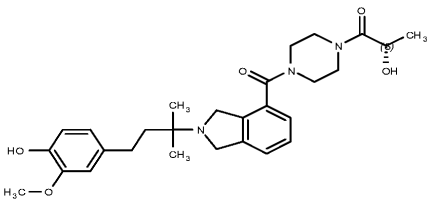
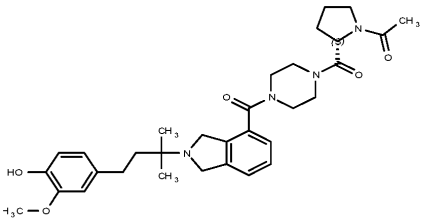
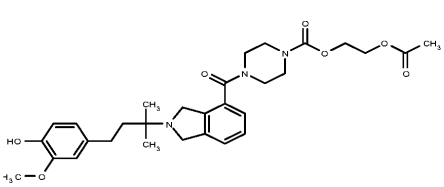
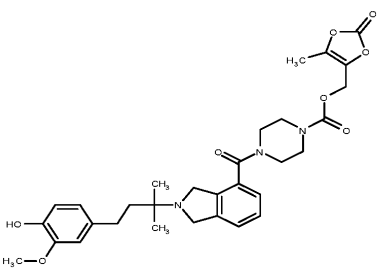


,

[0334]


,

,

,

,

,

,

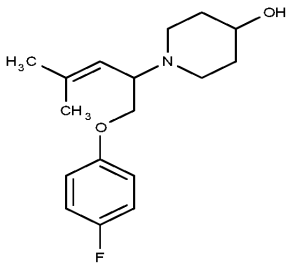
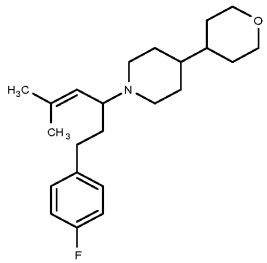
[0335]

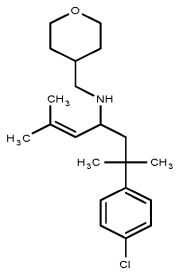
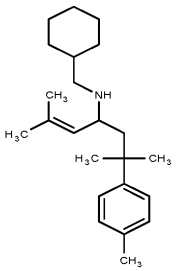
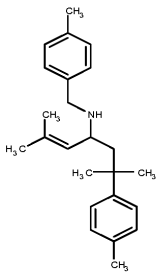
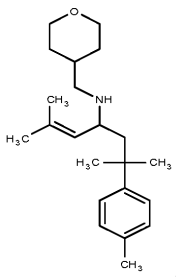

,

,

,

,

,

,

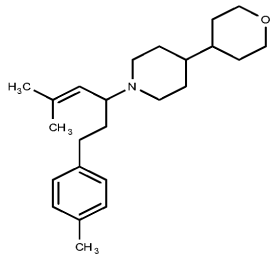
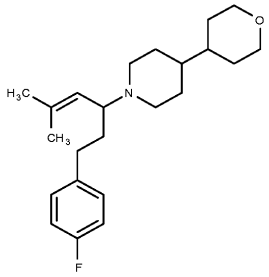
및

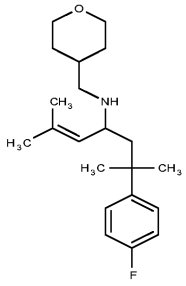
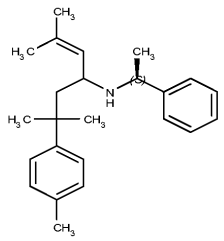
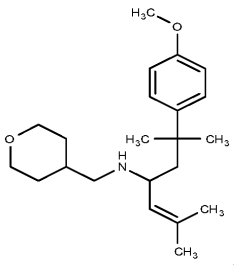
[0336]

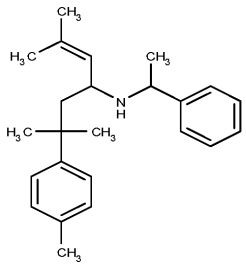
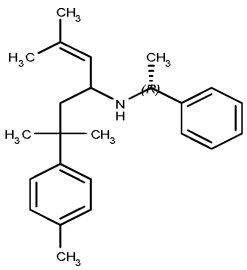
[0337] 일부 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물이다:

[0338]  ,  ,

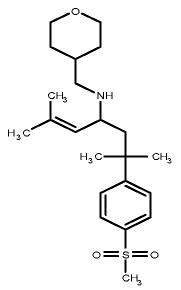
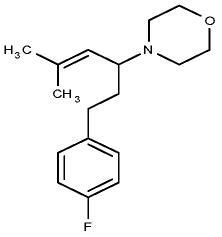
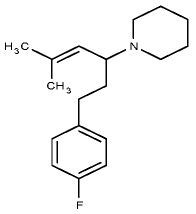
 ,  ,  ,  ,

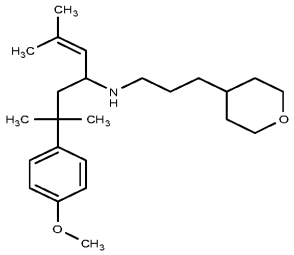
 ,  ,

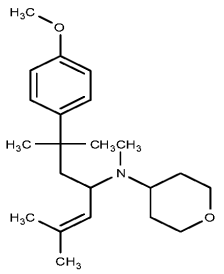
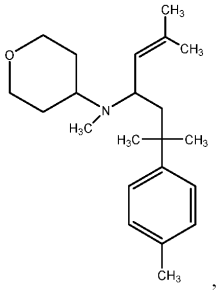
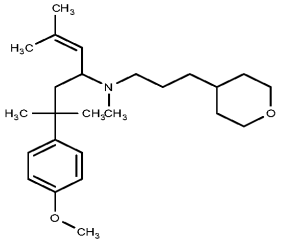
 ,  ,  ,

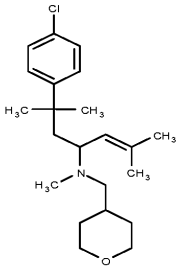
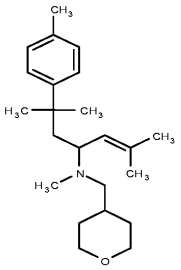
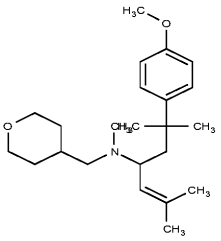
 ,  ,

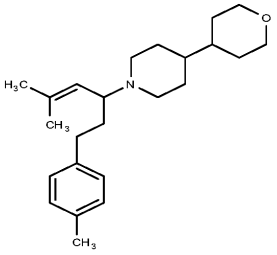
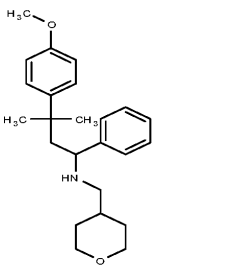
[0339]


,

,

,

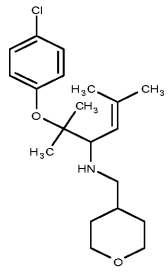
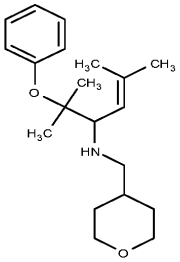
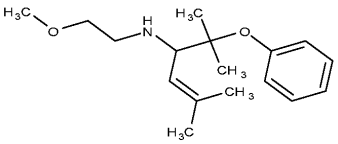
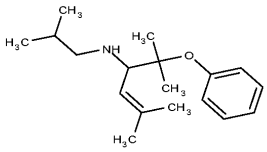
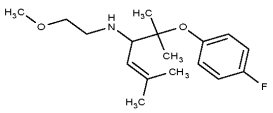
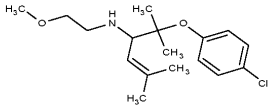
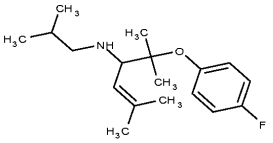
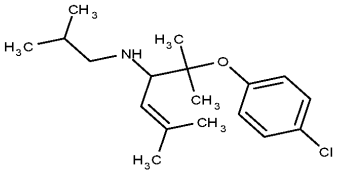
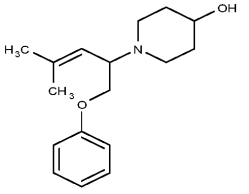
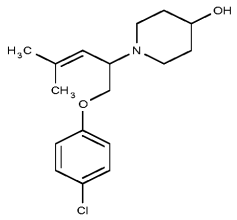
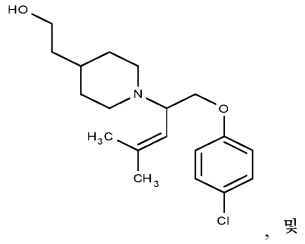

,


,

,

,

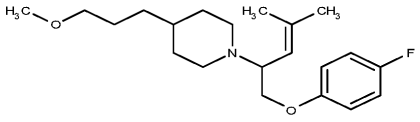

,

,

,


,

,

[0341]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

[0342]


.

[0343]

[0344] 추가의 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 염, 용매화물, 입체 이성질체, 프로드럭 및 활성 대사물을 포함한다.

[0345] 일부 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 유리 염기 형태에 관한 것이다. 다른 양태는 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 산 부가 염 또는 유리 염기의 약제학적으로 허용되는 부가 염을 포함하는 상기 화합물의 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예에는 질산, 인산, 황산 또는 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 인으로부터 유도된 염, 및 무독성 유기산, 예를 들면, 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록실 알칸산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 및 아세트산, 말레산, 석신산 또는 시트르산으로부터 유도된 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 염의 비제한적인 예에는 나파디실레이트, 베실레이트, 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라

이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트 등이 포함된다. 상기 화합물의 추가의 염 형태에는 아미노산의 염, 예를 들면, 아르기네이트 등 및 글루코네이트, 갈락투로네이트가 포함된다(예를 들면, 문헌[Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharma. Sci. 1977;66:1] 참조).

[0346] 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 금속 또는 아민, 예를 들면, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민으로 형성된다. 양이온으로서 사용되는 금속의 예에는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이 있다. 적합한 아민의 예에는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이 포함된다. 상기 산성 화합물의 염기 부가 염은 유리 산 형태와 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시켜 통상적인 방식으로 염을 생성함으로써 제조된다. 유리 산 형태는 염 형태와 산을 접촉시키고 유리 산을 단리함으로써 재생될 수 있다.

[0347] 다양한 양태들은 전체 및 부분 염, 즉 상기 화합물 또는 염의 산 몰당 1, 2 또는 3당량, 바람직하게는 2당량의 염기를 포함하는 염, 또는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 염기 몰당 1, 2 또는 3당량, 바람직하게는 1당량의 염을 포함한다. 일반적으로, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 원하는 산 또는 염기를 적절하게 사용하여 용이하게 제조될 수 있다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고, 여과에 의해 수집될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 예를 들면, 산, 예를 들면, 염산의 수용액을 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 수성 현탁액에 첨가할 수 있고, 생성된 혼합물을 증발 건조(동결건조)하여 산 부가 염을 고체로서 얻을 수 있다. 다르게는, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 적합한 용매, 예를 들면, 알코올, 예를 들면, 이소프로판올에 용해될 수 있고, 산은 동일한 용매 또는 다른 적합한 용매에 첨가될 수 있다. 생성된 산 부가 염은 직접 침전될 수 있거나, 덜 극성인 용매, 예를 들면, 디이소프로필 에테르 또는 헥산을 첨가하여 침전될 수 있고, 여과에 의해 단리될 수 있다.

[0348] 많은 유기 화합물은, 상기 유기 화합물이 반응하거나 침전 또는 결정화될 수 있는 용매와 복합체를 형성할 수 있다. 이러한 복합체는 "용매화물"로 알려져 있다. 예를 들면, 물과의 복합체는 "수화물"로 알려져 있다. 다양한 양태들은 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 용매화물을 포함한다. 일부 양태에서, 이들 화합물의 염은 용매화물을 형성할 수 있다.

[0349] 추가의 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 N-산화물을 포함한다. N-산화물에는 치환되지 않은 sp^2 N 원자를 함유하는 헤테로사이클이 포함된다. 이러한 N-산화물의 예에는 피리딜 N-산화물, 피리미딜 N-산화물, 피라지닐 N-산화물 및 피라졸릴 N-산화물이 포함된다.

[0350] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 개별 치환체들의 성질에 따라 기하학적 이성질체를 가질 수도 있다. 따라서, 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 입체이성질체, 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체를 포함한다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체들의 혼합물로 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체들을 포함하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다. 거울상 이성질체의 동일하지 않은 분획을 포함하는 혼합물은 R 화합물 또는 S 화합물의 "거울상 이성질체 과잉"(ee)을 갖는 것으로 설명된다. 혼합물 중 하나의 거울상 이성질체의 과잉은 종종 거울상 이성질체 과잉률(%)로 기재된다. 거울상 이성질체의 비는 "광학 순도"에 의해 정의될 수도 있으며, 여기서 거울상 이성질체의 혼합물이 평면 편광을 회전시키는 정도는 개별 광학적으로 순수한 R 화합물 및 S 화합물과 비교된다. 상기 화합물은 또한 본원에 기재된 화합물들의 실질적으로 순수한 (+) 또는 (-) 거울상 이성질체일 수 있다. 일부 양태에서, 조성물은 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 하나의 거울상 이성질체인 실질적으로 순수한 거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 조성물은 적어도 99.5%의 하나의 거울상 이성질체인 실질적으로 순수한 거울상 이성질체를 포함할 수 있다.

[0351] 상기 개시는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 모든 개별 이성질체를 포함하며, 본원 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 이의 개별 거울상 이성질체 및 혼합물을 모두 포함하도록 의도된다. 입체화학 측정 방법 및 입체 이성질체들의 분리 또는 정위적 합성 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 부분입체 이성질체는 물리적 성질 및 화학적 반응성이 모두 상이하다. 부분입체 이성질체들의 혼합물은 용해도, 분별 결정화 또는 크로마토그래피 성질, 예를 들면, 박층 크로마토그래피, 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 기준으로 거울상 이성질체 쌍으로 분리될 수 있다. 부분입체 이성질체의 복잡한 혼합물을 거울상 이성질체로 정제하려면 일반적으로 2개의 단계가 필요하다. 제1 단계에서, 부분입체 이성질체들의 혼합물은 상기한 바와 같이

거울상 이성질체 쌍으로 분해된다. 제2 단계에서, 거울상 이성질체 쌍은 하나의 또는 다른 거울상 이성질체가 풍부한 조성물로 추가로 정제되거나, 보다 바람직하게는 순수한 거울상 이성질체를 포함하는 조성물로 분해된다. 거울상 이성질체의 분해는 일반적으로 키랄제, 예를 들면, 용매 또는 컬럼 매트릭스와의 반응 또는 분자 상호작용을 필요로 한다. 분해는 예를 들면, 거울상 이성질체들의 혼합물, 예를 들면, 라세미 혼합물을 제2 제제, 즉 분리제의 순수한 거울상 이성질체와의 반응에 의해 부분입체 이성질체의 혼합물로 전환시킴으로써 달성될 수 있다. 이어서 생성되는 2개의 부분입체 이성질체 생성물을 분리할 수 있다. 분리된 부분입체 이성질체는 초기 화학적 변형을 역전시켜 순수한 거울상 이성질체로 재전환된다.

[0352] 거울상 이성질체들의 분해는 예를 들면, 호모키랄 흡착제 상 크로마토그래피에 의해 키랄 물질에 대한 비공유 결합의 차이에 의해 이루어질 수 있다. 거울상 이성질체와 크로마토그래피 흡착제 사이의 비공유 결합은 부분입체 이성질체 복합체를 형성하여 크로마토그래피 시스템에서 이동 및 결합 상태의 차등적 분할로 이어진다. 따라서, 두 거울상 이성질체는 크로마토그래피 시스템, 예를 들면, 컬럼을 통해 상이한 속도로 이동하여 분리할 수 있다.

[0353] 추가의 양태는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물, 즉 포유동물 대상체에게 투여시 생체내에서 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 활성 화합물을 방출하는 화합물의 프로드럭을 포함한다. 프로드럭은 약리학적 활성이거나, 보다 일반적으로는 대사 변형에 의해 약리학적 활성 제제로 전환되는 불활성 화합물이다. 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 프로드럭은, 개질물이 생체내에서 절단되어 모 화합물을 방출할 수 있는 방식으로, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물에 존재하는 관능 그룹을 개질함으로써 제조된다. 생체내에서, 프로드럭은 생리학적 조건 하에 쉽게 화학적 변화를 겪어(예를 들면, 가수분해되거나 자연 발생 효소(들)에 의해 작용하여) 결과적으로 약리학적 활성제가 유리된다. 프로드럭은 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물을 포함하며, 여기서 하이드록실, 아미노 또는 카복시 그룹은 생체내에서 절단될 수 있는 임의의 그룹에 결합되어 각각 유리 하이드록실, 아미노 또는 카복시 그룹을 재생한다. 프로드럭의 예에는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 에스테르(예를 들면, 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체) 또는 생리학적 pH로 되거나 효소 작용을 통해 활성 모 약물로 전환되는 임의의 다른 유도체가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 당업계에 개시되어 있다(예를 들면, 문헌 [Bundgaard. Design of Prodrugs. Elsevier, 1985] 참조).

[0354] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 1개 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다. 생리학적 활성 화합물의 중수소화는 수소 대응물(counterpart)의 약리학적 프로필을 유지하면서 대사 결과에 긍정적인 영향을 미치는 이점을 제공한다는 것이 잘 알려져 있다. 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 1개 이상의 수소의 중수소로의 선택적 대체는, 모든 수소 대응물과 비교시, 화합물의 안전성, 내약성 및 효능을 향상시킬 수 있다.

[0355] 중수소를 화합물에 포함시키는 방법은 잘 확립되어 있다. 당업계에 확립된 대사 연구를 사용하면, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물을 시험하여 중수소 동위원소의 선택적 배치를 위한 부위를 확인할 수 있으며, 상기 동위원소는 대사되지 않는다. 또한, 이러한 연구에서는 중수소 원자가 배치되는 위치로서 대사 부위를 식별한다.

[0356] 본 발명에 사용하기 위한 약제학적 조성물

[0357] 일부 양태는, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 이의 입체 이성질체, 이의 프로드럭 또는 이의 활성 대사물 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 설명한다. 약제학적 조성물은 약제학적 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료되는 부위에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다.

[0358] 본원의 임의의 양태에 기재된 바와 같은 화합물이 벌크 물질로서 투여될 수 있지만, 상기 화합물은 약제학적 제형으로 제공하는 것이 바람직하며, 예를 들면, 상기 약제학적 제형에서, 활성제는, 의도된 투여 경로 및 표준 약제학적 관행과 관련하여 선택된 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로 존재한다.

[0359] 특히, 본 발명은 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 적어도 하나의 화합물 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0360] 병용

[0361] 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법의 경우, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 다른 요법 및/또는 활

성제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0362] 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은, 도네페질, 메만틴 및 항-a베타 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 신경학적 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 치료제와 병용될 수 있다.

[0363] 따라서, 본 발명은 추가의 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체, 제2 활성제 및 임의로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0364] 동일한 제형으로 병용되는 경우, 2종 이상의 화합물은 안정해야 하고, 서로 그리고 제형의 다른 성분들과 상용성이어야 한다는 것이 이해될 것이다. 별도로 제형화되는 경우, 이는 당업계에 이러한 화합물에 대해 공지된 방식으로 임의의 편리한 제형으로 제공될 수 있다.

[0365] 보존제, 안정제, 염료 및 향미제가 본원에 기재된 임의의 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 보존제의 예에는 나트륨 벤조에이트, 아스코르브산 및 p-하이드록시벤조산 에스테르가 포함된다. 항산화제 및 현탁제도 사용될 수 있다.

[0366] 생물학적 제제, 예를 들면, 단일클론 항체 또는 단편을 포함하는 병용물과 관련하여, 적합한 부형제가 사용되어 일반적으로 비경구 투여, 예를 들면, 정맥내 투여를 위한 내독소가 낮은 용액에서 응집을 방지하고 항체 또는 단편을 안정화시킨다. 예를 들면, 문헌[Formulation and Delivery Issues for Monoclonal Antibody Therapeutics, Daugherty et al., in Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, Part 4, 2010, Springer, New York pp 103-129] 참조.

[0367] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 공지된 밀링 절차, 예를 들면, 습식 밀링을 사용하여 밀링되어 정제 형성 및 기타 제형 유형에 대해 적합한 입자 크기를 얻을 수 있다. 화합물의 미분된(나노입자화) 제제는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들면, WO 02/00196(SmithKline Beecham) 참조.

[0368] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 용매화물, 이의 입체 이성질체, 이의 프로드럭 또는 이의 활성 대사물은 임의의 투여 경로에 대해 제형화될 수 있다.

[0369] 투여 경로 및 단위 투여 형태

[0370] 투여(전달) 경로에는 경구(예를 들면, 정제, 캡슐 또는 섭취 가능한 용액으로), 국소, 점막(예를 들면, 비강 스프레이 또는 흡입용 에어로졸로), 비경구(예를 들면, 복강내, 근육내, 정맥내, 척수내, 뇌실내, 척수강내 또는 기타 데포 투여 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 주사 가능한 형태로) 또는 위장관 투여 중 하나 이상이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0371] 따라서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물은 투여 방식에 대해 특별히 제형화된 형태의 조성물을 포함한다. 특정 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 전달에 적합한 형태로 제형화된다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 경구 전달에 적합한 경구 생체이용 가능한 화합물이다. 다른 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구 전달에 적합한 형태로 제형화된다.

[0372] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 인간 또는 수의학에서 사용하기 위해 임의의 편리한 방식으로 투여하기 위해 제형화될 수 있으며, 따라서 본 발명은 이의 범위 내에 인간 또는 수의학에 사용하도록 구성된, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 이러한 약제학적 조성물은 하나 이상의 적합한 담체의 도움으로 통상적인 방식으로 사용하기 위해 제공될 수 있다. 치료 용도로 허용되는 담체는 제약 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R. Gennaro edit. 1985)]에 기재되어 있다. 약제학적 담체의 선택은 의도된 투여 경로 및 표준 약제 관행에 따라 선택될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 담체로서 임의의 적합한 결합제(들), 윤활제(들), 현탁제(들), 코팅제(들) 및/또는 가용화제(들)를 포함할 수 있다.

[0373] 상이한 전달 시스템에 따라 상이한 약제학적 조성물/제형 요건이 있을 수 있다. 모든 화합물이 동일한 경로로 투여될 필요는 없다는 것이 이해되어야 한다. 마찬가지로, 약제학적 조성물이 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 경우, 상기 성분들은 상이한 경로로 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 안구 경로를 통해, 예를 들면, 결막하 안구 주사 또는 유리체강내 안구 주사로서 전달되도록 제형화될 수 있으며, 여기서 약제학적 조성물은 눈에 주사하기 위한 전달을 위해 제형화된다. 다르게는, 상기 제형은 전신으로 전달되도록 디자인될 수 있으며, 여기서 약제학적 조성물은 예를 들면, 정맥내 또는 경구 경로에 의해 전달되도록 제

형화된다. 다르게는, 제형은 다중 경로에 의해 전달되도록 디자인될 수 있다.

[0374] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물과 항체 또는 항체 단편 분자의 병용물은 제형화되고 임의의 다수의 경로에 의해 투여될 수 있으며, 적응증에서 또는 추구하는 목적에 대해 치료적으로 효과적인 농도로 투여된다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 항체는 당업계에 공지된 다양한 허용되는 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다. 일반적으로 항체는 주사, 예를 들면, 정맥 주사로 투여된다. 이러한 투여를 수행하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 인용에 의해 본원에 포함되는 문헌[Gokarn et al., 2008, J Pharm Sci 97(8):3051-3066]에는 다양한 고농도 항체 자가 완충 제형이 개시되어 있다. 예를 들면, 자가 완충 제형의 단일클론 항체, 예를 들면, 5.25% 소르비톨, pH 5.0 중 50mg/mL mAb; 또는 5% 소르비톨, 0.01% 폴리소르베이트 20, pH 5.2 중 60mg/mL mAb; 또는 통상적인 완충 제형, 예를 들면, pH 5.0의 5.25% 소르비톨, 25 또는 50mM 아세테이트, 글루타메이트 또는 석시네이트 중 50mg/mL mAb1; 또는 10mM 아세테이트 또는 글루타메이트, 5.25% 소르비톨, 0.01% 폴리소르베이트 20, pH 5.2 중 60mg/mL; 다른 저농도 제형이 당업계에 공지된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0375] 본 발명의 일부 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하기 때문에, 이들은 예를 들면, 전신(예를 들면, iv, SC, 경구, 점막, 경피 경로에 의해) 또는 국소 방법(예를 들면, 두개내)을 포함하는 다양한 방법으로 투여될 수 있다.

[0376] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물이 위장 점막을 통해 점막 전달되어야 하는 경우, 이는 위장관을 통과하는 동안 안정하게 유지될 수 있어야 하며, 예를 들면, 단백질 분해에 대해 내성이어야 하고, 산성 pH에서 안정해야 하고, 담즙의 분해제 효과에 대해 내성이어야 한다. 예를 들면, 경구 투여용으로 제조된 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 장용 코팅층으로 코팅될 수 있다. 장용 코팅층 물질은 물 또는 적합한 유기 용매에 분산되거나 용해될 수 있다. 장용 코팅층 중합체로서, 예를 들면, 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 셀락 또는 기타 적합한 장용 코팅층 중합체(들)의 용액 또는 분산액 중 하나 이상을 개별적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 일부 양태에서, 수성 장용 코팅층은 메타크릴산 공중합체이다.

[0377] 적절한 경우, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물은 흡입에 의해, 피부 패치의 사용에 의해, 부형제, 예를 들면, 전분 또는 락토스를 함유하는 정제 형태로 경구로, 또는 단독으로 또는 부형제와의 혼합물로 캡슐 또는 소란으로, 또는 향미제 또는 착색제를 함유하는 엘릭서, 용액 또는 현탁액 형태로 투여될 수 있거나, 또는 비경구적으로, 예를 들면, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사될 수 있다. 협측 또는 설하 투여를 위해, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물은 정제 또는 로젠지 형태로 투여될 수 있으며, 이는 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다.

[0378] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물이 비경구 투여되는 경우, 이러한 투여에는 정맥내, 동맥내, 척수강내, 뇌실내, 두개내, 근육내 또는 피하로 본 발명의 화합물을 투여하는 것 및/또는 주입 기술을 사용에 의한 투여가 비제한적으로 포함된다. 항체 또는 단편은 일반적으로 비경구, 예를 들면, 정맥내 투여된다.

[0379] 주사 또는 주입에 적합한 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물은 활성 성분을 함유하는 멸균 수용액, 분산액 또는 멸균 분말 형태일 수 있으며, 필요에 따라 이러한 주입 또는 주사에 적합한 멸균 용액 또는 분산액의 제조를 위해 조정된다. 상기 제제는 임의로 리포솜에 캡슐화될 수 있다. 모든 경우, 최종 제제는 멸균되고, 액체여야 하고, 생산 및 저장 조건 하에 안정적이어야 한다. 저장 안정성을 향상시키기 위해, 상기 제제에는 미생물의 성장을 방지하는 보존제가 포함될 수도 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올 또는 아스코르브산을 첨가하여 달성될 수 있다. 많은 경우, 체액, 특히 혈액과 유사한 삼투압을 보장하기 위해 당, 완충제 및 염화나트륨의 등장성 물질이 권장된다. 이러한 주사용 혼합물의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 도입하여 달성될 수 있다.

[0380] 분산액은 액체 담체 또는 중간체, 예를 들면, 글리세린, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 오일 및 이들의 혼합물에서 제조될 수 있다. 액체 담체 또는 중간체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 등), 식물성 오일, 무독성 글리세린 에스테르 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 적합한 유동성은 분산액의 경우 리포솜의 발생, 적합한 입자 크기의 투여에 의해 또는 계면활성제의 첨가에 의해 유지될 수 있다.

[0381] 비경구 투여의 경우, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 멸균 수용액 형태로 가장 잘 사용되며, 상기 멸균 수용액은 다른 물질, 예를 들면, 용액을 혈액과 등장성으로 만들기에 충분한 염 또는 포도당을 함유할 수

있다. 수용액은 필요에 따라 적절하게 (바람직하게는 3 내지 9의 pH로) 완충되어야 한다. 멸균 조건 하에 적합한 비경구 제형의 제조는 당업자에게 널리 공지된 표준 약제학적 기술에 의해 용이하게 달성된다.

[0382] 멸균 주사용 용액은, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물과 적절한 용매 및 상기 담체들 중 하나 이상을 혼합한 후 멸균 여과하여 제조할 수 있다. 멸균 주사용 용액의 제조에서 사용하기에 적합한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법에는 진공 건조 및 동결건조가 포함되며, 이는 후속 멸균 용액 제조를 위한 상기 화합물과 원하는 부형제의 분말 혼합물을 제공한다.

[0383] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 (예를 들면, 정맥내 볼루스 주사 또는 주입에 의한 또는 근육내, 피하 또는 척수강내 경로를 통한) 주사에 의해 인간 또는 수의학에서 사용하기 위해 제형화될 수 있고, 앰풀 또는 기타 단위 용량 용기로 단위 용량 형태로, 또는 필요에 따라 보존제가 첨가된 다중 용량 용기로 제공될 수 있다. 주사용 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액 또는 에멀젼 형태일 수 있으며, 제형화제, 예를 들면, 현탁제, 안정제, 가용화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 다르게는, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 발열원이 없는 멸균수로 재구성하기 위한 멸균 분말 형태일 수 있다.

[0384] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 즉시 방출, 지연 방출, 조절 방출, 지속 방출, 펄스(pulsed) 방출 또는 제어 방출 적용을 위한 정제, 캡슐제, 트로키, 소란, 엘릭서, 용액 또는 현탁액 형태로 투여될 수 있다.

[0385] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 경구 또는 협측 투여에 적합한 형태, 예를 들면, 용액, 겔, 시럽 또는 현탁액 형태, 또는 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 분말 형태로 인간 또는 수의학 용도로 제공될 수도 있다. 고형 약제학적 조성물, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 로젠지, 트로키, 향정, 환제, 볼루스, 분말, 페이스트, 과립, 불렛(bullet) 또는 프리믹스 제제도 사용될 수 있다. 경구용 고형 및 액상 약제학적 조성물은 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 형태일 수 있는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제도 함유할 수 있다.

[0386] 정제는 부형제, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로스, 락토스, 나트륨 시트레이트, 칼슘 카보네이트, 이염기성 칼슘 포스페이트 및 글리신, 붕해제, 예를 들면, 전분(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로스 나트륨 및 특정 복합체 실리케이트, 및 과립화 결합제, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아를 함유할 수 있다.

[0387] 또한, 윤활제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 탈크가 포함될 수 있다.

[0388] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물은 신속 방출 또는 제어 방출 정제, 미립자, 소형 정제, 캡슐제, 향낭 형태, 및 경구 용액 또는 현탁액 또는 이의 제조를 위한 분말 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 제제는 다양한 표준 약제학적 담체 및 부형제, 예를 들면, 결합제, 충전제, 완충제, 윤활제, 활제, 염료, 붕해제, 취기제, 감미제, 계면활성제, 이형제, 유착방지제 및 코팅제를 임의로 포함할 수 있다. 일부 부형제는 약제학적 조성물에서 다양한 역할을 할 수 있으며, 예를 들면, 결합제와 붕해제 둘 다로 작용할 수 있다.

[0389] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물을 위한 약제학적으로 허용되는 붕해제의 예에는 전분, 전호화 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정성 셀룰로스, 알기네이트, 수지, 계면활성제, 발포성 조성물, 수성 알루미늄 실리케이트 및 가교된 폴리비닐피롤리돈이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0390] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물을 위한 약제학적으로 허용되는 결합제의 예에는 아카시아; 셀룰로스 유도체, 예를 들면, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 또는 하이드록시에틸셀룰로스; 젤라틴, 포도당, 덱스트로스, 자일리톨, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 소르비톨, 전분, 전호화 전분, 트래거캔트, 크산틴 수지, 알기네이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리에틸렌 글리콜 또는 벤토나이트가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0391] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물을 위한 약제학적으로 허용되는 충전제의 예에는 락토스, 무수락토스, 락토스 일수화물, 수크로스, 덱스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분, 셀룰로스(특히 미세결정성 셀룰로스), 디하이드로- 또는 무수-칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트 및 칼슘 포스페이트가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0392] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물에 유용한 약제학적으로 허용되는 윤활제의 예에는 마그네슘

스테아레이트, 활석, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥사이드의 중합체, 나트륨 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 콜로이드성 이산화규소가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0393] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물에 적합한 약제학적으로 허용되는 취기제의 예에는 합성 아로마 및 천연 방향족 오일, 예를 들면, 오일, 꽃, 과일(예를 들면, 바나나, 사과, 사우어 체리, 복숭아) 및 이들의 조합 및 유사한 아로마 추출물이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 이들의 사용은 많은 요인에 따라 달라지며, 가장 중요한 것은 약제학적 조성물을 복용하게 되는 집단에 대한 관능적 수용성이다.

[0394] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물에 적합한 약제학적으로 허용되는 염료의 예에는 합성 및 천연 염료, 예를 들면, 티탄 디옥사이드, 베타-카로틴 및 자몽 껍질 추출물이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0395] 일반적으로 약제학적 조성물의 연하를 촉진하고, 방출 성질을 개질하고, 외관을 개선하고/하거나 맛을 차폐하는 데 사용되는, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물을 위한 유용한 약제학적으로 허용되는 코팅의 예에는 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 아크릴레이트-메타크릴레이트 공중합체가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0396] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 경구용 약제학적 조성물을 위한 약제학적으로 허용되는 감미료의 적합한 예는 아스파탐, 사카린, 사카린 나트륨, 나트륨 사이클라메이트, 자일리톨, 만니톨, 소르비톨, 락토스 및 수크로스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0397] 약제학적으로 허용되는 완충제의 적합한 예에는 시트르산, 나트륨 시트레이트, 나트륨 비카보네이트, 이염기성 나트륨 포스페이트, 마그네슘 옥사이드, 칼슘 카보네이트 및 마그네슘 하이드록사이드가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0398] 약제학적으로 허용되는 계면활성제의 적합한 예는 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리소르베이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0399] 유사한 유형의 고체 조성물이 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수도 있다. 이와 관련하여 바람직한 부형제는 락토스, 전분, 셀룰로스, 유당 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서의 경우, 제제는 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 유화제 및/또는 현탁제 및 희석제, 예를 들면, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린 및 이들의 조합과 배합될 수 있다.

[0400] 명시된 바와 같이, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 비강내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있고, 건조 분말 흡입기 형태 또는 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 하이드로플루오로알칸, 예를 들면, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134AT) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227EA), 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스의 사용에 의해 가압 용기, 펌프, 스프레이 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 측정될 수 있다. 가압 용기, 펌프, 스프레이 또는 분무기는 예를 들면, 에탄올과 추진제의 혼합물을 용매로 사용하여 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있으며, 이는 윤활제, 예를 들면, 소르비탄 트리올레에이트를 추가로 함유할 수 있다.

[0401] 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들면, 젤라틴으로 제조됨)는 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 분말 혼합물 및 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0402] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물의 흡입에 의한 국소 투여의 경우, 인간 또는 수의학 용도로 분무기를 통해 전달될 수 있다.

[0403] 본 발명의 약제학적 조성물은 체적당 0.01 내지 99wt%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 예를 들면, 국소 투여의 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로 0.01 내지 10%, 보다 바람직하게는 0.01 내지 1%의 활성 물질을 함유한다.

[0404] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 리포솜 전달 시스템, 예를 들면, 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예를 들면, 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로 형성될 수 있다.

[0405] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 약제학적 조성물 또는 단위 투여 형태는, 특정 환자에게 독성 또는 부작용을 최소화하면서 최적의 활성을 얻기 위해, 상기 제공된 지침에 비추어 일상적인 시험에 의해 정의된 투여량 및 투여 레지멘에 따라 투여될 수 있다. 화합물의 투여량 또는 단위 투여 형태는 다양한 요인, 예를 들면, 기저 질환 상태, 개인의 상태, 체중, 성별 및 연령 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있다. 환자에게 투여되는 정확한 양은 장애의 상태 및 중증도, 환자의 신체 상태에 따라 달라진다. 임의의 증상 또는 파라미터의 측정 가능한 개선은 당업자에 의해 측정될 수 있거나, 환자가 의사에게 보고할 수 있다. 임의의 증상 또는 파라미터의 임의의 임상적으로 또는 통계적으로 유의한 약화 또는 개선이 본 발명의 범위 내에 있음이 이해될 것이다. 임상적으로 유의한 약화 또는 개선은 환자 및/또는 의사가 인지할 수 있음을 의미한다.

[0406] 일부 양태에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.01 내지 약 25mg/kg/일의 범위일 수 있다. 일반적으로, 일일 0.01 내지 25mg/kg 체중의 투여량 수준이 환자, 예를 들면, 인간에게 투여된다. 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.01mg/kg 체중, 약 0.1mg/kg 체중, 약 0.2mg/kg 체중, 약 0.3mg/kg 체중, 약 0.4mg/kg 체중, 약 0.5mg/kg 체중, 약 0.60mg/kg 체중, 약 0.70mg/kg 체중, 약 0.80mg/kg 체중, 약 0.90mg/kg 체중, 약 1mg/kg 체중, 약 2.5mg/kg 체중, 약 5mg/kg 체중, 약 7.5mg/kg 체중, 약 10mg/kg 체중, 약 12.5mg/kg 체중, 약 15mg/kg 체중, 약 17.5mg/kg 체중, 약 20mg/kg 체중, 약 22.5mg/kg 체중, 약 25mg/kg 체중의 하한과, 25mg/kg 체중, 약 22.5mg/kg 체중, 약 20mg/kg 체중, 약 17.5mg/kg 체중, 약 15mg/kg 체중, 약 12.5mg/kg 체중, 약 10mg/kg 체중, 약 7.5mg/kg 체중, 약 5mg/kg 체중, 약 2.5mg/kg 체중, 약 1mg/kg 체중, 약 0.9mg/kg 체중, 약 0.8mg/kg 체중, 약 0.7mg/kg 체중, 약 0.6mg/kg 체중, 약 0.5mg/kg 체중, 약 0.4mg/kg 체중, 약 0.3mg/kg 체중, 약 0.2mg/kg 체중, 약 0.1mg/kg 체중, 약 0.01mg/kg 체중의 상한 사이이다. 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일이고; 일부 양태에서, 치료 유효량은 약 0.2 및 약 5mg/kg/일이다. 본 발명의 약제학적 제형은 장애를 치료하는데 효과적인 화합물의 전체 양을 반드시 함유할 필요는 없다는 것이 이해될 것이며, 이는 이러한 유효량은 상기 약제학적 제형의 복수의 분할 용량의 투여에 의해 도달될 수 있기 때문이다. 본 발명의 화합물은 일일 1 내지 4회, 예를 들면, 일일 1회, 2회, 3회 또는 4회의 레지멘으로 투여될 수 있다.

[0407] 본 발명의 일부 양태에서, 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은, 일반적으로 약 10 내지 약 200mg의 상기 화합물을 함유하는 캡슐제 또는 정제로 제형화된다. 일부 양태에서, 상기 캡슐 또는 정제는 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg 및 약 200mg의 하한과, 약 200mg, 약 195mg, 약 190mg, 약 185mg, 약 180mg, 약 175mg, 약 170mg, 약 165mg, 약 160mg, 약 155mg, 약 150mg, 약 145mg, 약 140mg, 약 135mg, 약 130mg, 약 125mg, 약 120mg, 약 115mg, 약 110mg, 약 105mg, 약 100mg, 약 95mg, 약 90mg, 약 85mg, 약 80mg, 약 75mg, 약 70mg, 약 65mg, 약 60mg, 약 55mg, 약 50mg, 약 45mg, 약 40mg, 약 35mg, 약 30mg, 약 25mg, 약 20mg, 약 15mg 및 약 10mg의 상한 사이의 본원의 임의의 양태에 따른 화합물을 함유한다.

[0408] 일부 양태에서, 본원의 임의의 양태에 따른 화합물은 50 내지 500mg의 총 일일 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 양태에서, 일일 용량은 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 105mg, 약 110mg, 약 115mg, 약 120mg, 약 125mg, 약 130mg, 약 135mg, 약 140mg, 약 145mg, 약 150mg, 약 155mg, 약 160mg, 약 165mg, 약 170mg, 약 175mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg, 약 200mg, 약 205mg, 약 210mg, 약 215mg, 약 220mg, 약 225mg, 약 230mg, 약 235mg, 약 240mg, 약 245mg, 약 250mg, 약 255mg, 약 260mg, 약 265mg, 약 270mg, 약 275mg, 약 280mg, 약 285mg, 약 290mg, 약 295mg, 300mg, 약 305mg, 약 310mg, 약 315mg, 약 320mg, 약 325mg, 약 330mg, 약 335mg, 약 340mg, 약 345mg, 약 350mg, 약 355mg, 약 360mg, 약 365mg, 약 370mg, 약 375mg, 약 380mg, 약 385mg, 약 390mg, 약 395, 약 400mg, 약 405mg, 약 410mg, 약 415mg, 약 420mg, 약 425mg, 약 430mg, 약 435mg, 약 440mg, 약 445mg, 약 450mg, 약 455mg, 약 460mg, 약 465mg, 약 470mg, 약 475mg, 약 480mg, 약 485mg, 약 490mg, 약 495mg 및 약 500mg의 하한과, 약 500mg, 약 495mg, 약 490mg, 약 485mg, 약 480mg, 약 475mg, 약 470mg, 약 465mg, 약 460mg, 약 455mg, 약 450mg, 약 445mg, 약 440mg, 약 435mg, 약 430mg, 약 425mg, 약 420mg, 약 415mg, 약 410mg, 약 405mg, 약 400mg, 약 395mg, 약 390mg, 약 385mg, 약 380mg, 약 375mg, 약 370mg, 약 365mg, 약 360mg, 약 355mg, 약 350mg, 약 345mg, 약 340mg, 약 335mg, 약 330mg, 약 325mg, 약 320mg, 약 315mg, 약 310mg, 약 305mg, 약 300mg, 약 295mg, 약 290mg, 약 285mg, 약 280mg, 약 275mg, 약 270mg, 약 265mg, 약 260mg, 약 255mg, 약 250mg, 약 245mg, 약 240mg, 약 235mg, 약 230mg, 약 225mg, 약 220mg, 약 215mg, 약 210mg, 약 205mg, 200mg, 약 195mg, 약 190mg, 약 185mg, 약 180mg, 약 175mg, 약

170mg, 약 165mg, 약 160mg, 약 155mg, 약 150mg, 약 145mg, 약 140mg, 약 135mg, 약 130mg, 약 125mg, 약 120mg, 약 115mg, 약 110mg, 약 105mg, 약 100mg, 약 95mg, 약 90mg, 약 85mg, 약 80mg, 약 75mg, 약 70mg, 약 65mg, 약 60mg, 약 55mg 및 약 50mg의 상한 사이의 본원의 임의의 양태에 따른 화합물이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 150mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 250mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 350mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50 내지 450mg이다. 일부 양태에서, 총 일일 용량은 약 50mg이다.

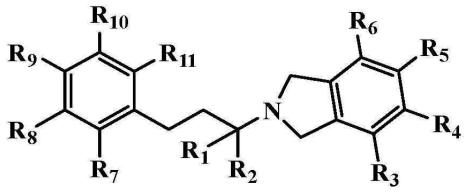
[0409] 비경구 투여용 약제학적 조성물은, 전체 약제학적 조성물 100wt%를 기준으로 하여, 약 0.01 내지 약 100wt%의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 활성 화합물을 함유한다.

[0410] 일반적으로, 경피 투여 형태는, 상기 경피 투여 형태의 총 중량 100%에 대해, 약 0.01% 내지 약 100%의 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 활성 화합물을 함유한다.

[0411] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 단위 투여 형태는 단일 일일 용량으로 투여될 수 있거나, 일일 총 투여량이 분할 투여량들로 투여될 수 있다. 또한, 장애 치료를 위해 다른 화합물을 동시 투여하거나 순차적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이를 위해 병용된 활성 성분이 단순 용량 단위로 제형화된다.

[0412] 신경학적 질환의 치료 방법인 양태 A로서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0413] [화학식 I]



[0414]

[0415] 상기 화학식 I에서,

[0416] R_1 및 R_2 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬 및 CH_2OR'로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_1 및 R_2에 존재하는 경우, 독립적으로, H 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0417] R_3, R_4, R_5 및 R_6 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), OC(O)N(R')$_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_3, R_4, R_5 및 R_6에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬 또는 임의로 치환되는 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$(여기서, 임의로 치환되는 그룹은 C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_7 아실로부터 선택된다)로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0418] 또는 R_3과 R_4는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_3과 R_4는 함께 연결되어 -O-C_1-C_2 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0419] 또는 R_4와 R_5는 이들이 부착된 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립

적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하거나, 또는 R_4와 R_5는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0420] R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11} 각각은 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬, OH, OCH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O(C_1-C_6 알킬), OCF_3, OCH_2CH_2OH, O(C_1-C_6 알킬)OH, O(C_1-C_6 할로알킬), O(CO)R', F, Cl, Br, I, CF_3, CN, NO_2, NH_2, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 하이드록시알킬, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_3-C_7 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 헤테로아릴, CO_2R', C(O)R', NH(C_1-C_4 알킬), N(C_1-C_4 알킬)$_2$, NH(C_3-C_7 사이클로알킬), NHC(O)(C_1-C_4 알킬), $CONR'_2$, NC(O)R', $NS(O)_nR'$, $S(O)_nNR'_2$, $S(O)_nR'$, C(O)O(C_1-C_4 알킬), $OC(O)N(R')_2$, C(O)(C_1-C_4 알킬) 및 C(O)NH(C_1-C_4 알킬)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고, 각각의 R'는, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}에 존재하는 경우, H, CH_3, CH_2CH_3, C_3-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 아릴, 알킬아릴, 피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴리닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, C_1-C_6 알콕시, NH(C_1-C_4 알킬) 및 N(C_1-C_4 알킬)$_2$로 이루어지는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

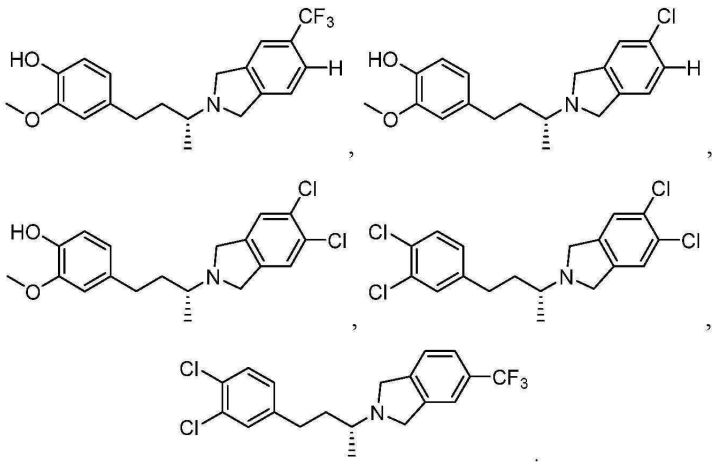
[0421] 또는 R_7과 R_8은 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_7과 R_8은 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고,

[0422] 또는 R_8과 R_9는 이들이 부착된 N 또는 C 원자와 함께, OH, 아미노, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 임의로 치환되는 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹을 형성하거나, 또는 R_8과 R_9는 함께 연결되어 -O-C_{1-2} 메틸렌-O- 그룹을 형성하고;

[0423] n은 각각 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

[0424] 단, R_7, R_8, R_9, R_{10} 및 R_{11}은 모두 H는 아니고;

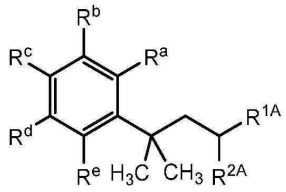
[0425] 단, 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 제외된다:



[0426] .

[0427] 건성 연령 관련 황반변성(건성 AMD)의 치료 방법인 양태 B로서, 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을 치료 유효량으로 건성 연령 관련 황반변성의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 건성 연령 관련 황반변성의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0428] [화학식 IA]



[0429]

[0430] 상기 화학식 IA에서,

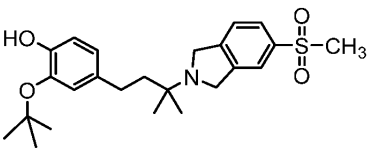
[0431] R^a, R^b, R^c, R^d 및 R^e는 각각 독립적으로, H, 하이드록실, Cl, F, 메틸, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_3$, $O-CH(CH_3)_2$, CF_3, SO_2CH_3 및 모르폴리노로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0432] R^{1A}는 수소, 알킬, 페닐 및 $-CH=C(CH_3)_2$로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0433] R^{2A}는 임의로 치환되는 사이클릭 아미노 그룹이다.

[0434] 양태 C에서, 상기 화합물이 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 양태 A의 방법.

[0435] 양태 D에서, 상기 화합물이



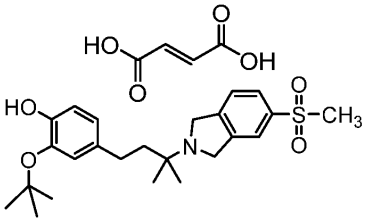
[0436]

[0437] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 양태 A 내지 C 중 어느 하나의 방법.

[0438] 양태 E에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 양태 A 내지 D 중 어느 하나의 방법.

[0439] 양태 F에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 양태 A 내지 E 중 어느 하나의 방법.

[0440] 양태 G에서, 상기 화합물이

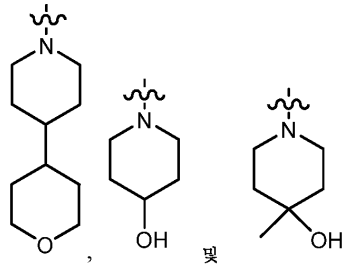


[0441] 인, 양태 A 내지 F 중 어느 하나의 방법.

[0442] 양태 H에서, 상기 화합물이 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 양태 B의 방법.

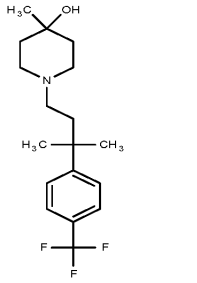
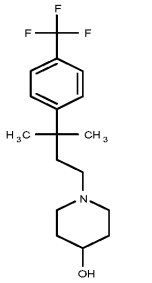
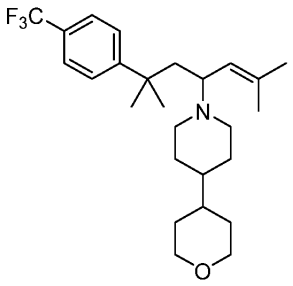
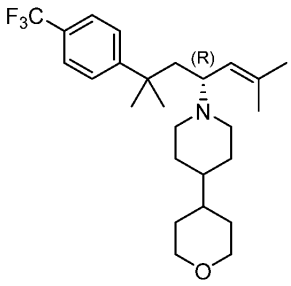
[0443] 양태 I에서, R^{2A}가 임의로 치환되는 피페리디닐인, 양태 A 또는 H 중 하나의 방법.

[0444] 양태 J에서, R^{2A}가

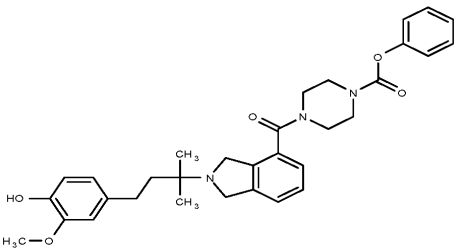
[0445] 
, 및

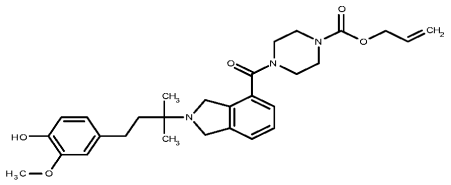
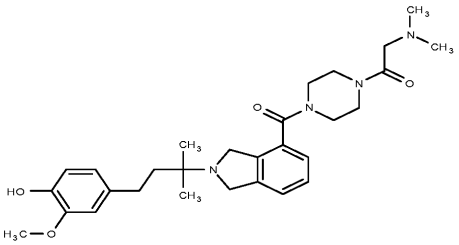
[0446] 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 양태 A, H 또는 I 중 어느 하나의 방법.

[0447] 양태 K에서, 상기 화합물은 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 양태 A, H, I 또는 J 중 어느 하나의 방법:

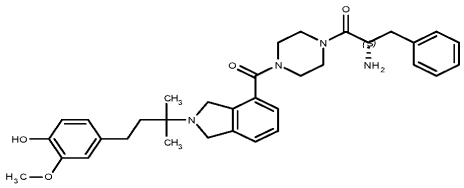
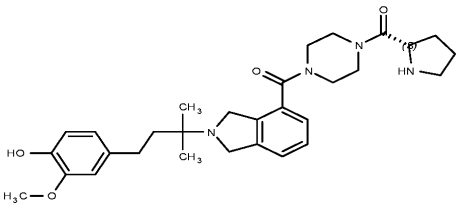
[0448] 
,

,

, 및

; .

[0449] 신경학적 질환의 치료 방법인 양태 L로서, 다음 화합물들로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 신경학적 질환의 치료 방법이 본원에 제공된다:

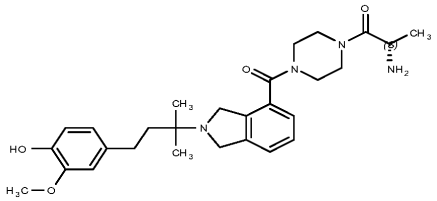
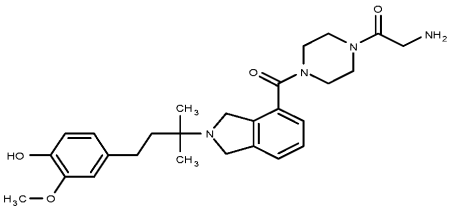
[0450] 
,

,

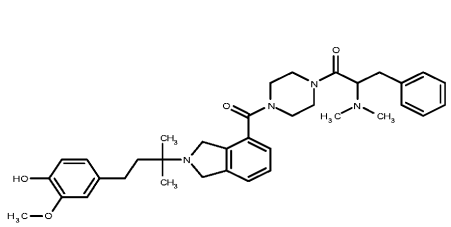
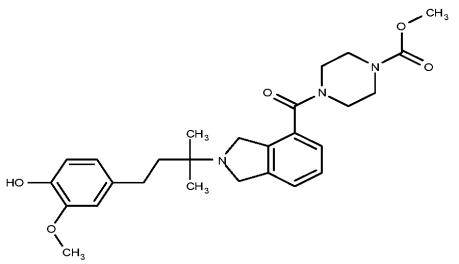
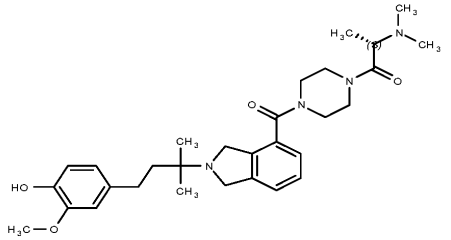
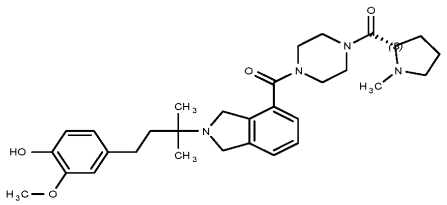
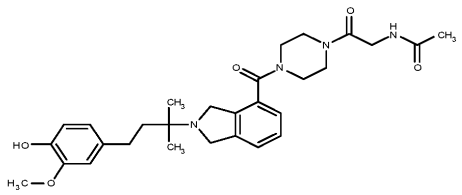
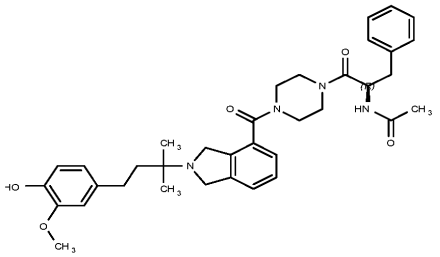
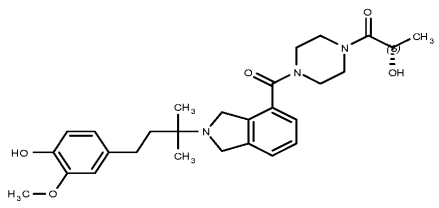
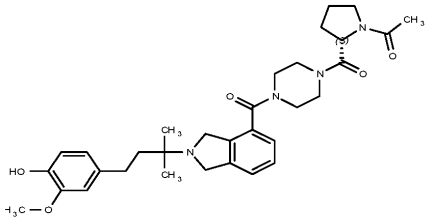



,

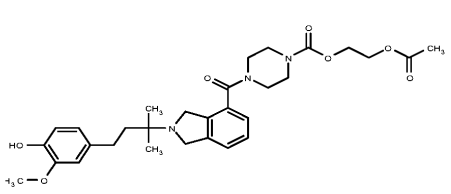
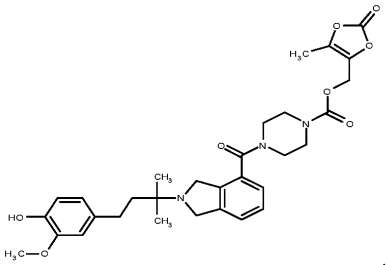



,

[0451]


,

,

,

,

,

,

,

,

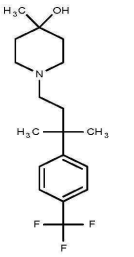
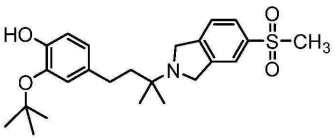
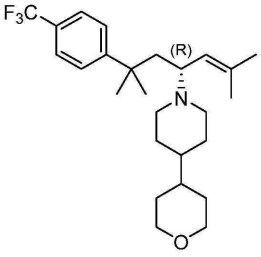
[0452]


,

,

[0453] 및

[0454] 양태 M에서, 양태 A 내지 L 중 어느 하나에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 신경학적 질환의 치료 방법.

[0455] 신경학적 질환의 치료 방법인 양태 N으로서, 다음 화합물들을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 치료 유효량으로 신경학적 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 신경학적 질환의 치료 방법이 본원 제공된다:

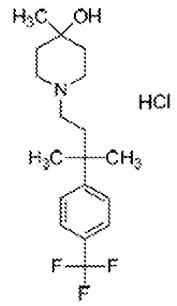
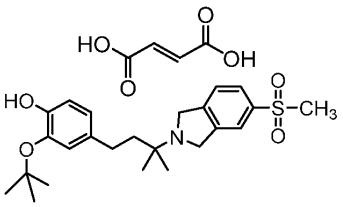
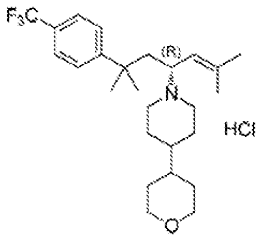

,

, 및


[0456] .

[0457] 양태 O에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 양태 N의 방법.

[0458] 양태 P에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 양태 N의 방법.

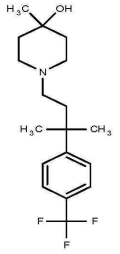
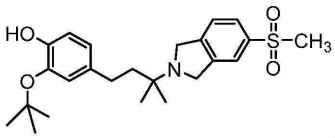
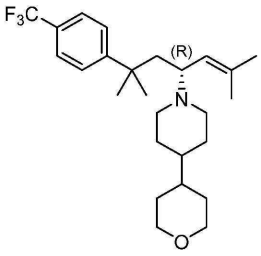
[0459] 양태 Q에서, 상기 화합물이


,

, 또는


[0460] , 또는

[0461] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인, 양태 P의 방법.

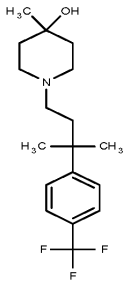
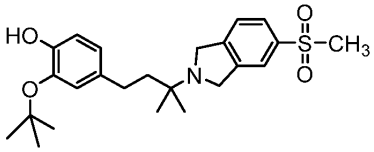
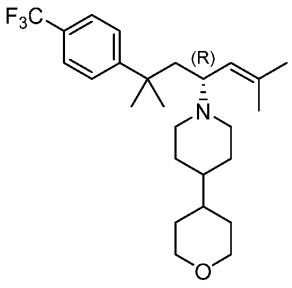
[0462] 다음 화합물들:


,

, 및

,

[0463]

[0464] 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물의, 신경학적 질환 치료용 의약의 제조에서의 용도인 양태 R이 본원에 제공된다.

[0465] 다음 화합물들 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물의, 신경학적 질환용 의약의 제조에서의 용도인 양태 S가 본원에 제공된다.


,

, 및

,

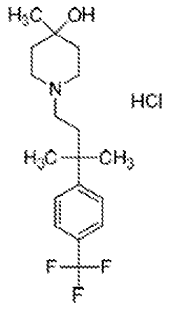
[0466]

[0467] 양태 T에서, 상기 화합물이 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 양태 R 또는 S의 화합물 또는 조성물의 용도.

[0468] 양태 U에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염, 하이드로요오다이드 염, 니트레이트 염, 설페이트 염, 비설페이트 염, 포스페이트 염, 산 포스페이트 염, 이소니코티네이트 염, 아세테이트 염, 락테이트 염, 살리실레이트 염, 시트레이트 염, 타르트레이트 염, 판토테네이트 염, 비타르트레이트 염, 아스코르베이트 염, 석시네이트 염, 말레에이트 염, 겐티시네이트 염, 푸마레이트 염, 글루코네이트 염, 글루카로네이트 염, 사카레이트 염, 포르메이트 염, 벤조에이트 염, 글루타메이트 염, 메탄설포네이트 염, 에탄설포네이트 염, 벤젠설포네이트 염, p-톨루엔설포네이트 염 및 파모에이트 염으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 양태 R 내지 T 중 어느 하나의 용도.

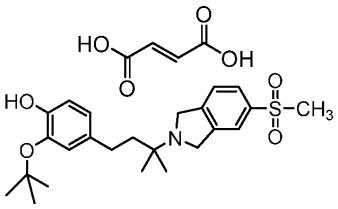
[0469] 양태 V에서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 푸마레이트 염인, 양태 U의 용도.

[0470] 양태 W에서, 상기 화합물이



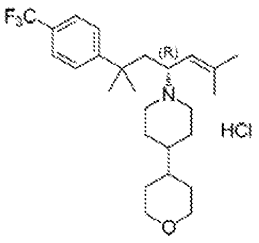
[0471] 인, 양태 R 또는 S의 용도.

[0472] 양태 X에서, 상기 화합물이



[0473] 인, 양태 R 또는 S의 용도.

[0474] 양태 Y에서, 상기 화합물이



[0475] 인, 양태 R 또는 S의 용도.

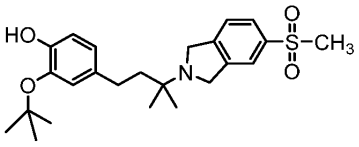
[0476] 양태 Z에서, 상기 신경학적 질환이 연령 관련 기억 장애(AAMI), 연령 관련 인지 저하(ARCD), 초조성 시누클레인병증, 알츠하이머병(AD), 근위축 측삭 경화증(ALS) 치매, 상염색체 우성 파킨슨병, 화학요법 유발 신경병증(CIPN), 치매 없는 인지 장애(CIND), 치매, 크로이츠펠트-야콥병(CJD), 루이소체 치매(DLB)로도 알려져 있는 확산성 루이소체병(DLBD), 루이소체의 존재를 특징으로 하는 장애 또는 병태, 다운 증후군, 이상운동증, 간질, 전두측두엽 치매(FTD), HIV 관련 신경인지 장애(HAND), HIV 치매, 헌팅턴병, 우발적 LBD, 유전성 LBD, 루이소체 연하곤란, 경도 인지 장애(MCI), 다발성 경화증, 다계통 위축(MSA), 신경병증(말초 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 망막 신경병증을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 올리브뇌교소뇌 위축증, 파킨슨병(PD), 전임상 알츠하이머병(PCAD), 정신 장애(정신분열증, 양극성 장애, 우울증, 조증, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 섬망, 섭식 장애, 자폐증, REM 수면 행동 장애, 환각, 주의력 결핍 과잉 행동 장애 및 정신병을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 순수 자율 신경 부전, 발작, 샤이-드래거 증후군, 선조체흑질 변성, 시누클레인병증, 외상성 뇌 손상(TBI), 복합 알츠하이머병 및 파킨슨병 및/또는 MSA, 혈관성 치매, α-시누클레인의 비정상적인 발현, 안정성, 활성 및/또는 세포 처리와 관련된 질환, 장애 또는 병태, 루이소체의 존재를 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 양태 A 내지 Y 중 어느 하나의 방법.

[0477] 양태 AA에서, 양태 A 내지 Z 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 조성물의, 신경학적 질환 치료용 의약의 제조에서의 용도.

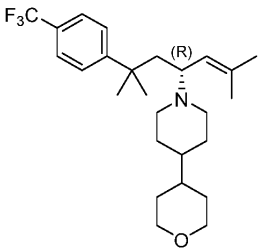
[0478] 양태 BB에서, 상기 화합물이 경구 투여되는, 양태 A 내지 AA의 용도.

[0479] **실시예**

[0480] 본원에 기재된 임의의 양태에 따른 화합물은 예를 들면, WO2013/029057, WO2015/116923 및 WO2018/213281에 개괄된 일반적이고 구체적인 방법에 의해 제조될 수 있으며, 상기 문헌들 각각은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함되며, 상기 방법들은 본 발명의 추가의 양태를 구성한다. 실시예 전반에 걸쳐 다음 시그마-2 수용체 조절제가 사용되었다:



(화합물 A)



(화합물 B)

[0481]

[0482] 실시예 1: α-시누클레인 올리고머의 전치

[0483] *실험적 디자인:*

[0484] 래트 신경 배양물을 비히클(α-시누클레인 올리고머(α-synOs)가 없는 α 씨딩 대조군(7.1nM)) 또는 합성 α-syn0로 24시간 동안 처리하였다. 올리고머 특이적 항체인 알파-시누클레인(ASY05 항체, Agrisera; 적색)을 사용하여 신경돌기 마커 미세소관 관련 단백질 2(MAP2; 녹색) 및 α-synOs에 대해 배양물을 면역염색하였다.

[0485] *분석 및 결과:*

[0486] 화합물 A 및 화합물 B는 신경 시냅스에 결합하는 α-syn0를 차단하며, 농도 의존적 방식으로 α-syn0-유도 수송 결손을 구제한다. 어떠한 α-Syn0의 첨가도 없는 처리되지 않은 비히클 대조군 배양물은 α-syn0 면역반응성이 부족하다(도 1a). 1μM α-syn0로 처리된 뉴런은 화합물 A(10μM)의 부재시(도 1b) 신경돌기를 따라 a-syn0의 점상 결합을 보여주지만, 존재시(도 1c)에는 그러하지 않다. 화합물 B(도 1d) 및 화합물 A(도 1e)는 농도 의존적 방식으로 신경 시냅스에 결합하는 α-syn0를 차단하고, 농도 의존적 방식으로 α-syn0에 의해 유발된 수송 결손을 구제한다. α-synOs(1.0μM 최종 농도)는 처리되지 않은 비히클 대조군(사각형)과 비교할 때, 소포 수송(흑색 원)에 상당한 결손을 일으켰다. 화합물 B는 Emax = 92% 및 EC50 = 0.31μM을 나타냈고(도 1f), 화합물 A는 Emax = 87% 및 EC50 = 650nM을 나타냈으며(도 1g) 이러한 α-syn0 결손을 농도 의존적 방식으로 개선하였다. 도 1d, 1e, 1f, 1g: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.01$, **** $p<0.001$, 던넷 사후 시험을 사용한 약물 농도 대 대조군에 대한 일원 ANOVA.

[0487] 실시예 2:

[0488] *실험 디자인:*

[0489] 화합물 A 및 B는 파킨슨병의 동물 모델에서 효능을 입증한다. 실시예에는 α-시누클레인의 과발현 모델 또는 뇌 전체에 걸쳐 α-시누클레인의 전파를 모방하는 모델이 포함된다. 이러한 과발현 모델 중 하나는 래트 AAV1/2 A53T-α-시누클레인 모델(Koprich, J.B., Johnston, T.H., Huot, P., Reyes, M.G., Espinosa, M., Brotchie, J.M., "Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alpha-synuclein," *PLoS One*, 6:1-9 (2011), 이는 이의 전문이 인용에 의해 본원에 포함됨)이고, 여기서 α-시누클레인 과발현의 유도는 흑질 도파민 세포의 손실, 낮은 도파민 수송체 수준, 낮은 도파민 수준 및 운동 결핍을 동반한다. 다른 실시예는 뇌 전반에 걸친 파킨슨병의 전파를 모델링하기 위해 미리 형성된 α-시누클레인 피브릴의 선조체 내 주사를 사용한다(Duffy, M.F., Collier, T.J., Patterson, J.R., Kemp, C.J., Fischer D.L., Stoll, A.C., Sortwell, C.E., "Quality over quantity: Advantages of using alpha-synuclein preformed fibrils triggered synucleinopathy to model idiopathic Parkinson's disease," *Front Neurosci*, 12:1-10 (2018) and Patterson, J.R., Duffy, M.F., Kemp, C.J., Howe, J.W., Collier, T.J., Stoll, A.C., Miller, K.M., Patel, P., Levine, N., Moore, D.J., Luk, K.C., Fleming, S.M., Kanaan, N.M, Paumier, K.L., El Agnaf, O.M.A., Sortwell, C.E., "Time course and magnitude of alpha-synuclein inclusion formation and nigrostriatal degeneration in the rate model of synucleinopathy triggered by intrastriatal alpha-synuclein preformed fibrils," *Neurobiol Dis*, 130 (2019), 이들은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함됨). 미리 형성된 α-시누클레인 피브릴의 주사를 사용하는 모델은 특발성 파킨슨병의 여러 양태, 예를 들면, α-시누클레인 올리고머의 농도 증가, pSer129 수준의 증가, 주사 부위로부터 바깥쪽으로 전파되는 방식의 선조체 도파민 및 도파민 수송체 발현의 감소를 요약한다.

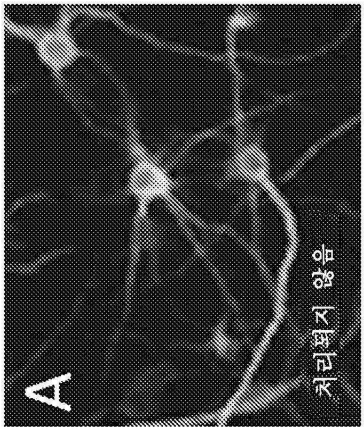
[0490] *결과*

[0491] 처리: 화합물 A 또는 화합물 B를 사용하는 파킨슨병의 두 모델 모두에서의 동물은, 파킨슨병의 특징인 결손의

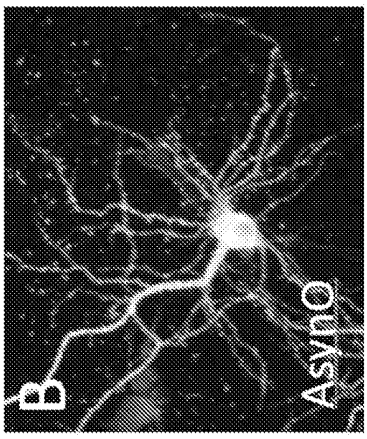
일부 또는 전부가 감소되고/감소되거나 뇌 전체에 걸쳐 이러한 결손의 느린 전파를 감소시킨다.

도면

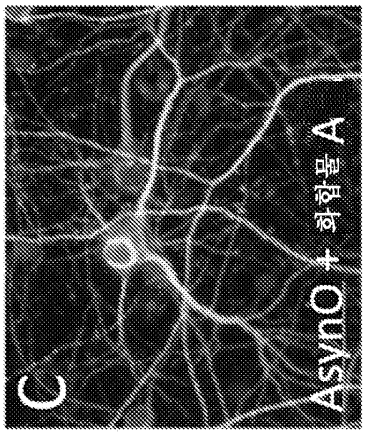
도면1a



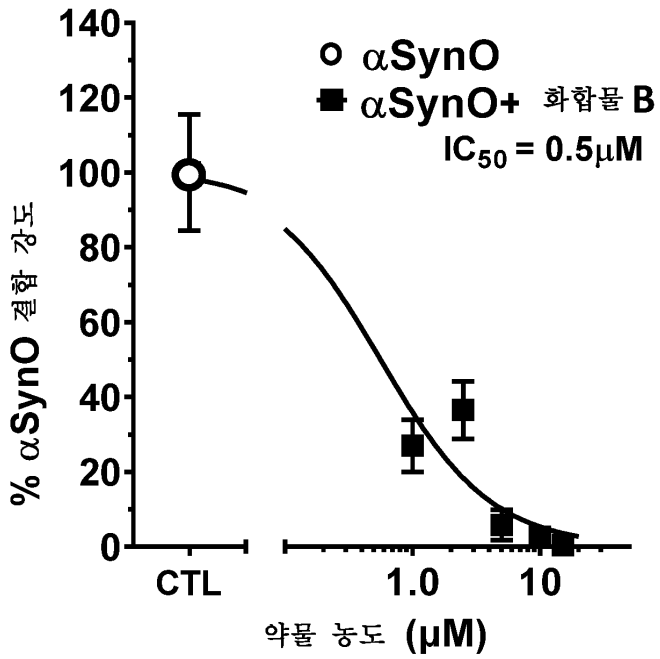
도면1b



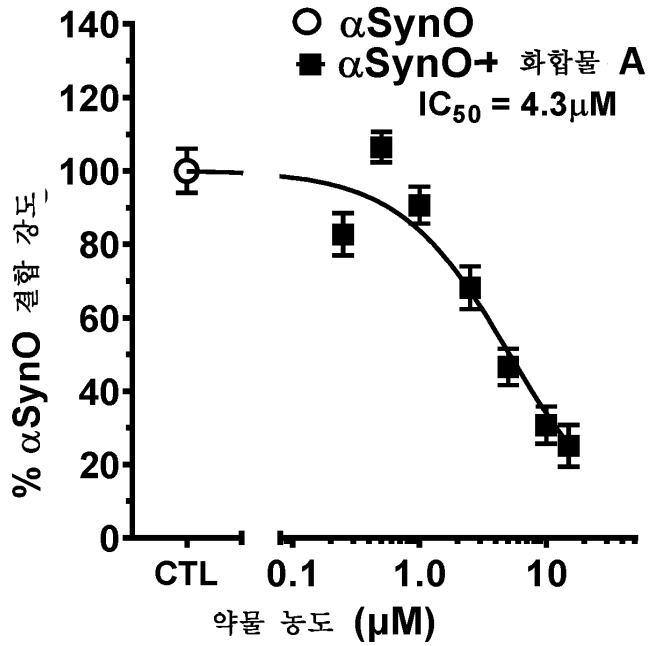
도면1c



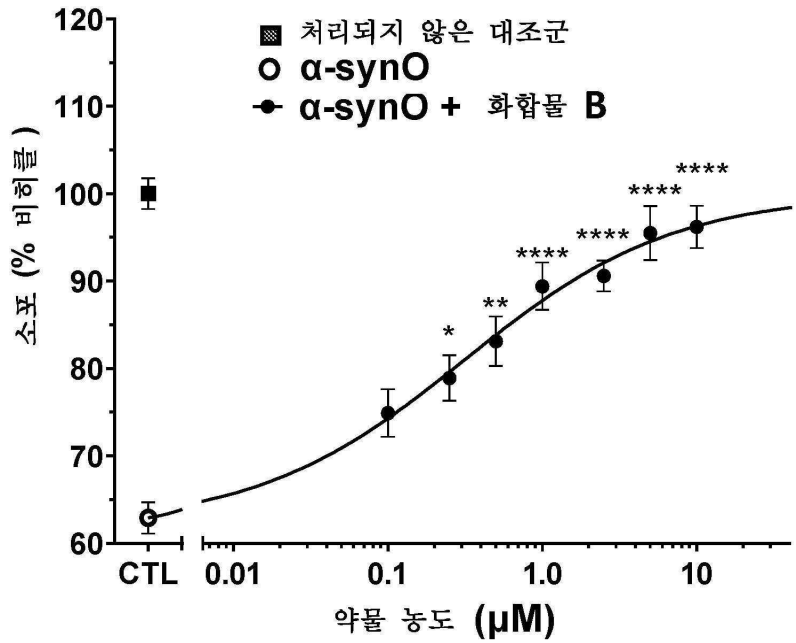
도면1d


αSynO
αSynO+ 화합물 B
IC50 = 0.5μM
% αSynO 결합 강도
140
120
100
80
60
40
20
0
CTL
1.0
10
약물 농도 (μM)

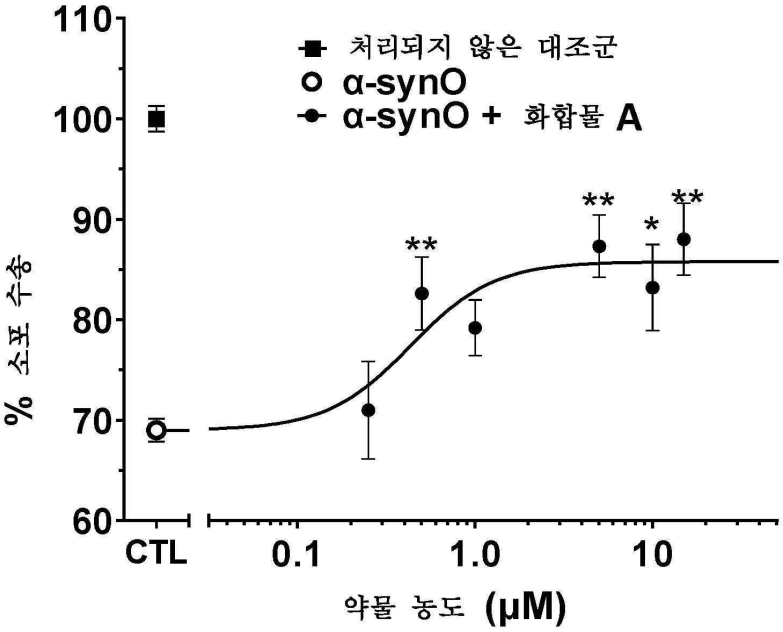
도면1e


αSynO
αSynO+ 화합물 A
IC50 = 4.3μM
% αSynO 결합 강도
140
120
100
80
60
40
20
0
CTL
0.1
1.0
10
약물 농도 (μM)

도면1f


처리되지 않은 대조군
α-synO
α-synO + 화합물 B
소포 (% 비히클)
120
110
100
90
80
70
60
CTL
0.01
0.1
1.0
10
약물 농도 (μM)
*
**
****
****
****
****

도면1g


처리되지 않은 대조군
α-synO
α-synO + 화합물 A
% 소포 수송
110
100
90
80
70
60
CTL
0.1
1.0
10
약물 농도 (μM)
**
**
*
**