



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월02일
(11) 등록번호 10-2713354
(24) 등록일자 2024년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010982
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월14일
심사청구일자 2021년09월06일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월16일
- (65) 공개번호 10-2020-0092938
- (43) 공개일자 2020년08월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/001513
- (87) 국제공개번호 WO 2019/064079
국제공개일자 2019년04월04일
- (30) 우선권주장
62/560,077 2017년09월18일 미국(US)
15/936,316 2018년03월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020170093203 A*
KR1020130010479 A
KR1020120113709 A
KR102120513 B1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 (넘버 3) 리미티드
영국 에스지1 2엔와이 스티버지니 건넬스 우드 로드 지에스케이 메디슨즈 리서치 센터
- (72) 발명자
게르소, 데니스
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라피어 불러바드 275
마트조우라니스, 안토니오스
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라피어 불러바드 275
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 6 항

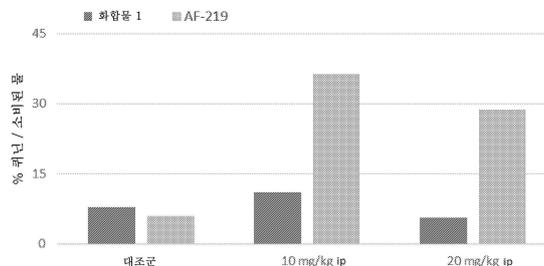
심사관 : 윤미란

(54) 발명의 명칭 선택적 P2X3 조정제

(57) 요약

본 출원은 온혈 동물에서 만성 기침을 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하기 위한 선택적 P2X3 길항제의 용도에 관한 것이며, 여기서 상기 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 선택적이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61P 11/14 (2018.01)

(72) 발명자

멜리니, 로베르토

캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라
피어 불러바드 275

페이자, 케말

캐나다 에이치4에스 1지9 퀘벡 몬트리올 프레드릭
-밴팅 7171

차우렛, 나탈리

캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라
피어 불러바드 275

브라운, 수잔, 이.

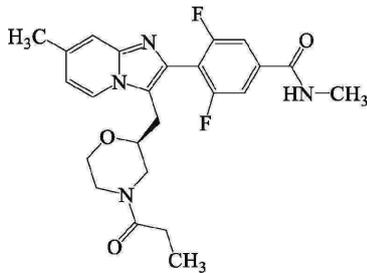
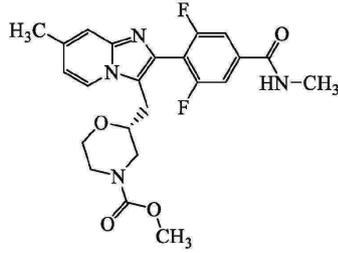
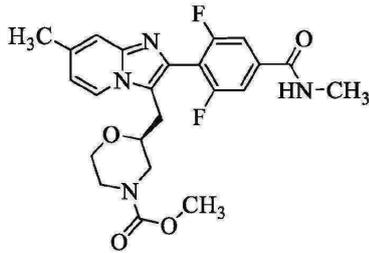
미국 17509 펜실베이니아 크리스티아나 크릭 로드
178

명세서

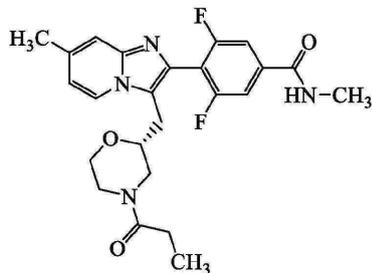
청구범위

청구항 1

만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법에서 사용하기 위한 선택적 P2X3 길항제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 10배 선택적이고, 선택적 P2X3 길항제는 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.



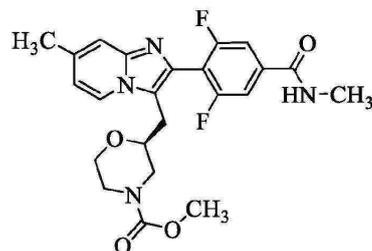
, 또는



청구항 2

제1항에 있어서, 선택적 P2X3 길항제가 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 20배, 적어도 50배, 적어도 100배, 적어도 500배, 적어도 1000배, 적어도 2000배, 또는 적어도 2700배 선택적인 제약 조성물.

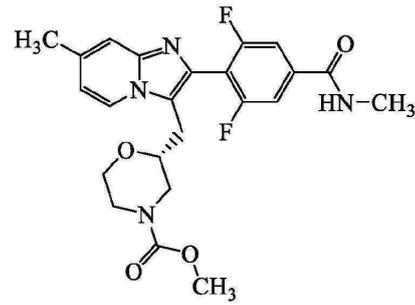
청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 구조가

에 상응하는 것인 제약 조성물.

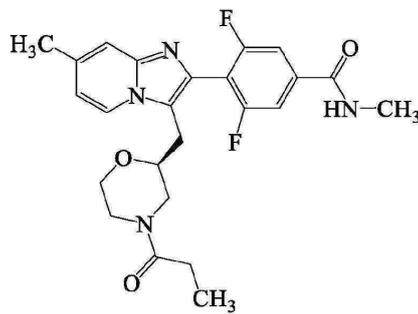
청구항 4



제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 구조가
성물.

에 상응하는 것인 제약 조

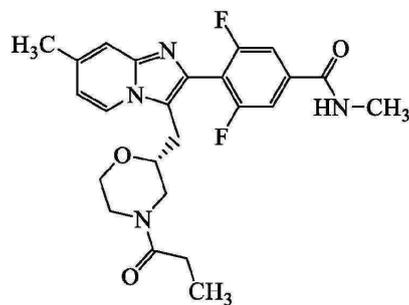
청구항 5



제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 구조가
성물.

에 상응하는 것인 제약 조

청구항 6



제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 구조가
물.

에 상응하는 것인 제약 조성

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

배경 기술

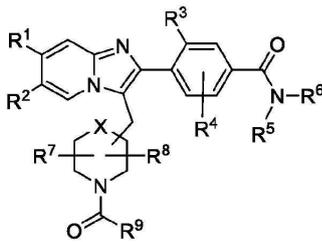
- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2017년 9월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/560,077의 이익을 청구하며, 2018년 3월 26일에 출원된 미국 실용신안 출원 번호 15/936,316의 연속 출원이고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 배경기술
- [0004] 만성 기침은 8주 초과 동안 지속되는 기침이며 삶의 질에 상당히 유해한 사회적, 정신사회적 및 물리적 영향에 연관된다. 미국에서만, 2천 7백만명을 초과하는 환자가 만성 기침을 앓는 것으로 추정된다. 이들 환자의 일부에서 기저 병인 예컨대 위-식도 역류, 천식 또는 알레르기성 비염이 기침의 원인이 될 수 있지만, 만성 기침 환자 중 10%-40%에서 기저 상태는 확인할 수 없다 (설명되지 않는 만성 기침). 기저 상태를 갖는 일부 환자 뿐만 아니라 설명되지 않는 만성 기침 환자의 대다수는 현행 요법에 의해 잘 제어되지 않는다.

발명의 내용

- [0005] 본 개시내용은 예를 들어 선택적 P2X3 조정제를 사용하여 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법을 제공한다. 개시내용은 온혈 동물 예컨대 인간에서 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하기 위한 의약으로서의 및/또는 의약의 제조에서의 선택적 P2X3 조정제의 용도를 제공한다.
- [0006] 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 10배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 20배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 50배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 100배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 500배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1000배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을

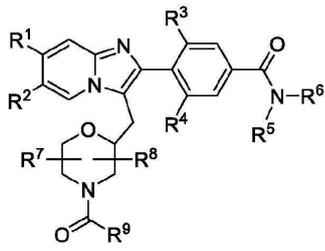
포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2000배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2700배 선택적이다.

[0007] 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 10배 선택적, 적어도 20배 선택적, 적어도 50배 선택적, 적어도 100배 선택적, 적어도 500배 선택적, 적어도 1000배 선택적, 적어도 2000배 선택적, 또는 적어도 2700배 선택적이며, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

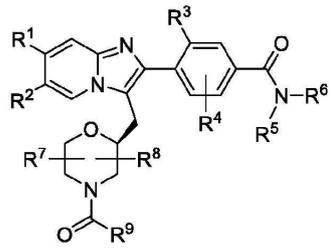


화학식 (I)

- [0008]
- [0009] 여기서
- [0010] R¹은 시아노, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0011] R²는 수소, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0012] R³은 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0013] R⁴는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0014] R⁵ 및 R⁶은 수소, C₁-C₆-알킬 및 히드록시-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0015] R⁵ 및 R⁶은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테로시클로알킬은 할로젠, 히드록실 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0016] R⁷ 및 R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0017] R⁹는 C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, C₁-C₆-알킬-C₃-C₆-시클로알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0018] X는 결합, CH₂ 및 O로부터 선택된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, R¹은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R²는 수소이다. 일부 실시양태에서, R³은 플루오로이다. 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가

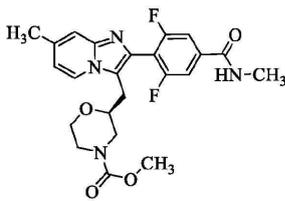


에 상응하고, R⁴는 할로겐, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R⁵는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 C₁-C₆-알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 C₁-C₆-알콕시이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, X는 O이다. 일부 실시양태에서, 화학식

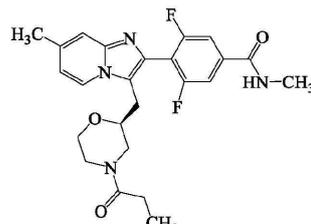


(I)의 화합물은 구조가
은 구조가 하기에 상응한다:

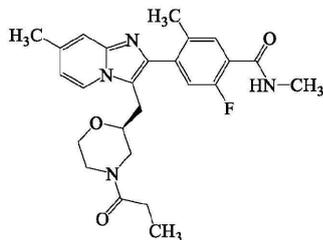
에 상응한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물



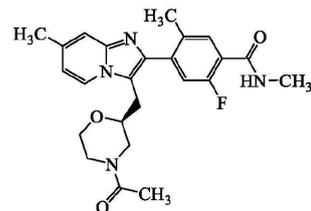
화합물 1,



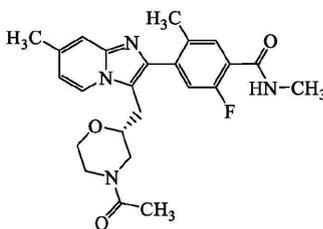
화합물 2,



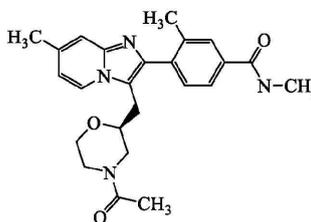
화합물 3,



화합물 4,

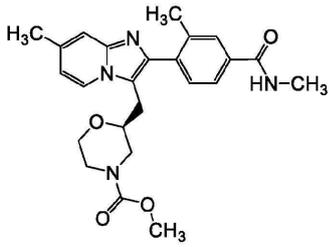


화합물 5,

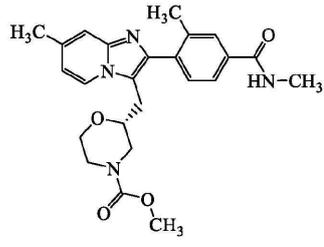


화합물 6,

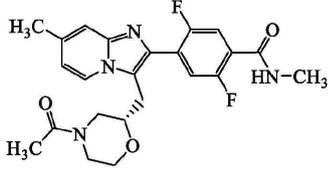
[0020]



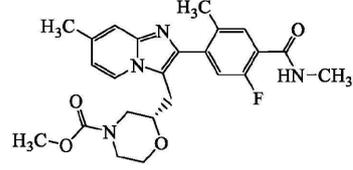
화합물 7,



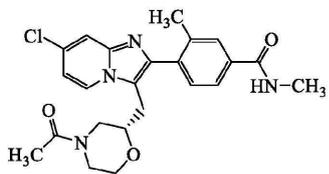
화합물 8,



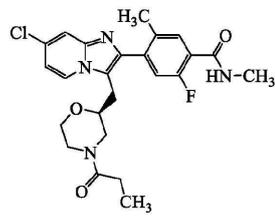
화합물 9,



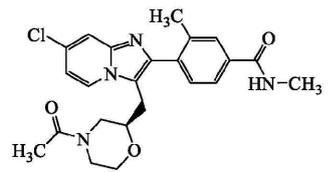
화합물 10,



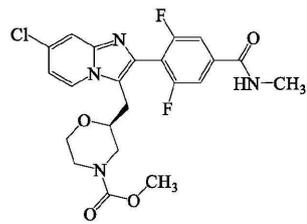
화합물 11,



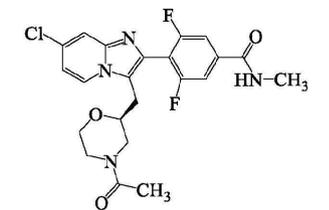
화합물 12,



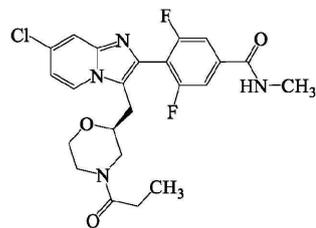
화합물 13,



화합물 14,

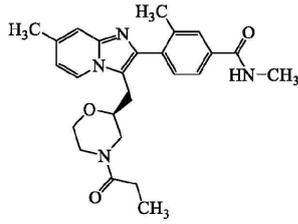


화합물 15,

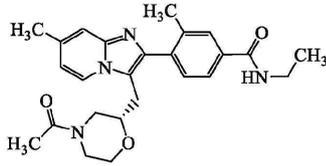


화합물 16,

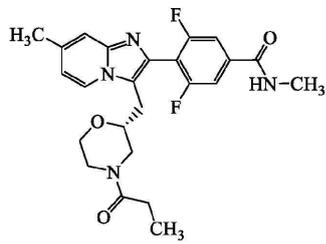
[0021]



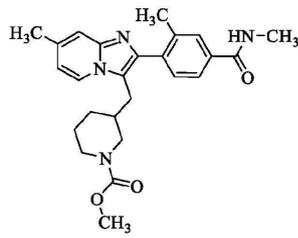
화합물 17,



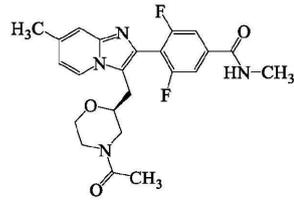
화합물 19,



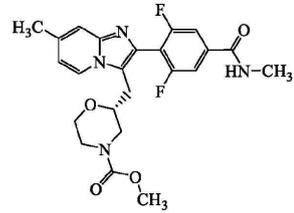
화합물 21,



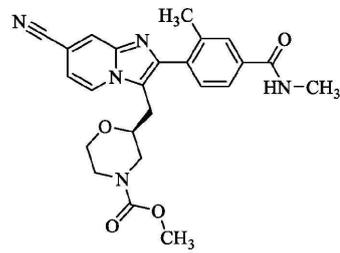
화합물 23,



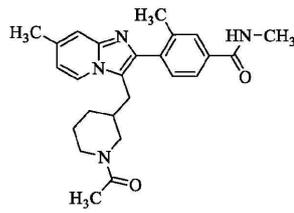
화합물 18,



화합물 20,

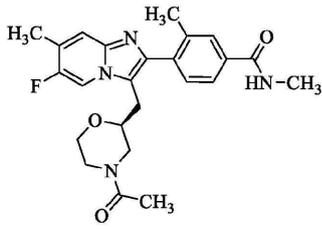


화합물 22,

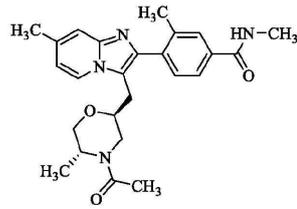


화합물 24,

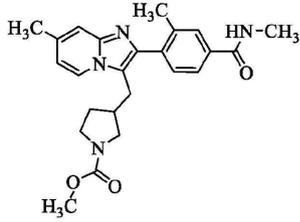
[0022]



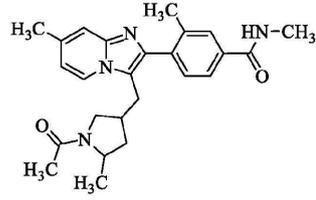
화합물 25,



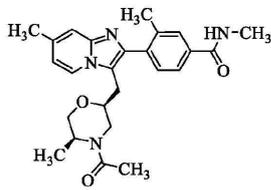
화합물 26,



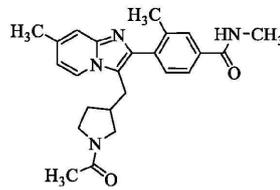
화합물 27,



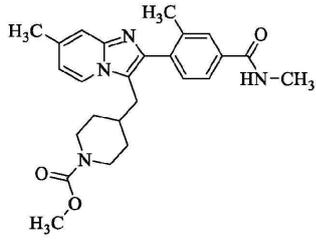
화합물 28,



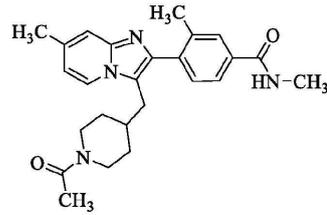
화합물 29,



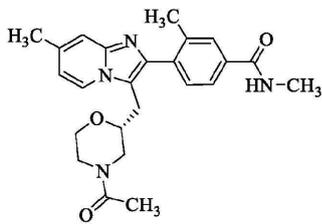
화합물 30,



화합물 31,

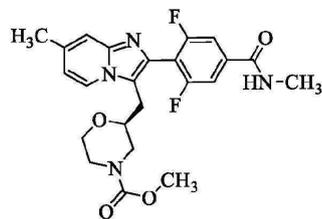


화합물 32, 및



화합물 33

[0023]

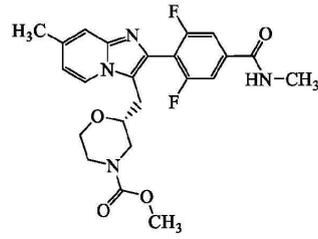


화합물 1

[0024]

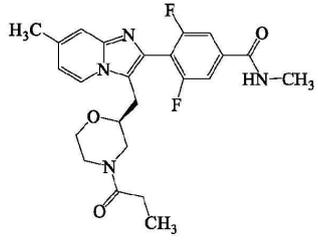
일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가

에 상응한다.



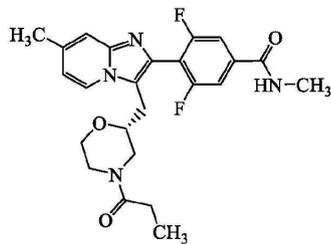
화합물 20

[0025] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.



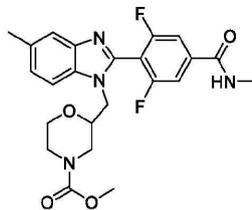
화합물 2

[0026] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.



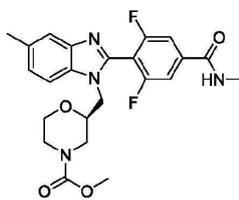
화합물 21

[0027] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.



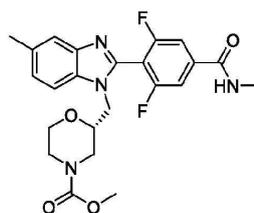
화합물 34

[0028] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.



화합물 35

[0029] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.



화합물 36

[0030] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 구조가 에 상응한다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 만성 기침에서 P2X3 수용체의 역할을 도시한다.
- 도 2는 만성 기침 및 미각 기능에서 P2X3 및 P2X2/3 수용체의 역할을 도시한다.
- 도 3은 인간 P2X3 및 P2X2/3 수용체에 대한 화합물 1 및 게파픽산트 (AF-219로서도 공지됨)의 효력 및 선택성을 나타낸다.
- 도 4는 기니 피그 기침 모델에서 3가지 용량에서의 화합물 1 및 AF-219의 진해 효과를 나타낸다.
- 도 5는 기니 피그 기침 모델의 시간 경과 연구에서 화합물 1 및 AF-219의 진해 효과의 지속시간을 나타낸다.
- 도 6은 2개의 병 래트 미각 연구에서 화합물 1 및 AF-219의 미각 기능에 대한 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] P2X2 수용체 및 P2X3 수용체는 각각 P2X2 및 P2X3의 3개의 서브유닛을 포함하는 동종삼량체이다. P2X2/3 수용체는 P2X3 및 P2X2 서브유닛의 믹스를 함유하는 이종삼량체이다. 화합물은 효력 및/또는 최대 역제의 관점에서, P2X2/3 이형체 대비 P2X3 동형체를 억제하는 화합물의 능력과 관련해서 차등적 효과를 가질 수 있다. 따라서, 세포에 대한 화합물의 효과는 세포가 발현하는 수용체 (P2X3 동형체, P2X2 동형체 또는 P2X2/3 이형체)의 혼합 및 다양한 P2X 하위유형에 대한 약물의 선택성에 따라 달라질 것이다.
- [0033] 만성 기침에서, 대부분의 자극 촉발 기침은 상부 기도에 영향을 미치고 있다 (예를 들어 강한 냄새/연기, 차가운 공기, 후비루, 위식도 역류의 흡인, 말하기). 게다가, 최대 농도의 기침 수용체는 후두, 용골 및 중간에서 대형 기관지의 분기에 존재한다. 이들 관찰은 상부 기도가 기침에 주요 역할을 하는 것을 나타낸다. 따라서, 상부 기도가 P2X3 채널을 주로 발현하는 경정맥 C-섬유에 의해 신경지배되는 것을 상정하면, P2X3 동종삼량체 수용체가 기침 반사 감수성에서의 증가를 담당하는 것을 시사한다 (도 1; 문헌 [Kwong et al. 2008 AJP Lung cell Mol Physiol 295 L858-65]에서 채용된 P2X2 vs. P2X3 발현). P2X3 수용체가 기침 반사에서 일차적 역할을 갖는 반면, P2X2/3 수용체는 미각 기능에서의 주요 역할을 갖는다 (도 2). 래트의 미뢰를 신경지배하는 신경 섬유의 면역조직화학적 염색은 P2X2 및 P2X3 서브유닛 둘 다의 존재를 나타냈고, 이중 녹아웃 마우스의 연구는 P2X2/3 이형체 수용체가 미각 신호 전달의 중요한 구성요소인 것을 시사한다. 이에 따라, 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 환자에게 P2X2/3에 비해 선택적인 P2X3 길항제의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법에 관한 것이다.
- [0034] 정의
- [0035] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "작용제"의 언급은, 복수의 이러한 작용제를 포함하며, "세포"에 대한 언급은 1개 이상의 세포 (또는 복수의 세포) 및 그의 등가물 등의 언급을 포함한다. 본원에서 물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합, 및 그의 구체적인 실시양태가 포함되도록 의도된다. 수 또는 수치 범위에 대해 언급하는 경우에 용어 "약"은 언급된 수 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내의 (또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치임을 의미하고, 따라서 수 또는 수치 범위는 언급된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 달라진다. 또한, 용어 "포함하는" (및 관련 용어 예컨대 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "갖는" 또는 "포함한")은 다른 특정 실시양태, 예를 들어 임의의 조성의 물질, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 본원에 기재된 실시양태에서, 기재된 특색으로 이루어질" 또는 "으로 본질적으로 이루어질" 수 있다는 것을 배제하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0036] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 하기 나타낸 의미를 갖는다.
- [0037] 본원에 사용된 C₁-C_x는 C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x를 포함한다. C₁-C_x는 지정하는 모이어티 (임의적 치환기 제외)를 구성하는 탄소 원자의 수를 지칭한다.
- [0038] "아미노"는 -NH₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0039] "시아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.

- [0040] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0041] "옥사"는 $-O$ -라디칼을 지칭한다.
- [0042] "옥소"는 $=O$ 라디칼을 지칭한다.
- [0043] "티옥소"는 $=S$ 라디칼을 지칭한다.
- [0044] "이미노"는 $=N-H$ 라디칼을 지칭한다.
- [0045] "옥시모"는 $=N-OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0046] "알킬" 또는 "알킬렌"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 불포화를 함유하지 않고 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 (예를 들어, C_1-C_{15} 알킬)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_{13} 알킬)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_4 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1-C_2 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자 (예를 들어, C_1 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자 (예를 들어, C_5-C_{15} 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C_5-C_8 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다 (예를 들어, C_2-C_5 알킬). 다른 실시양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C_3-C_5 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 1-프로필 (n-프로필), 1-메틸에틸 (이소-프로필), 1-부틸 (n-부틸), 1-메틸프로필 (sec-부틸), 2-메틸프로필 (이소-부틸), 1,1-디메틸에틸 (tert-부틸), 1-펜틸 (n-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0047] "알콕시"는 알킬이 상기에 정의된 바와 같은 알킬쇄인 화학식 $-O$ -알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭한다.
- [0048] "알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되며, 예를 들어, 에테닐 (즉, 비닐), 프로프-1-에닐 (즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알

킬이고, 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0049] "알킬닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되며, 예를 들어, 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐 기는 하기 치환기: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t는 1 또는 2 임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2 임) 중 1개 이상에 의해 임의로 치환되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0050] "아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 방향족 모노시클릭 또는 멀티시클릭 탄화수소 고리계는 단지 수소 및 6 내지 18개의 탄소 원자인 탄소를 함유하고, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 완전 불포화이고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따른 시클릭 비국재화 $(4n+2)$ π -전자 시스템을 함유한다. 아릴 기가 유래되는 고리계는 예컨대 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-" (예컨대 "아르알킬"에서)는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2 임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것으로 의도되고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (1개 이상의 할로 기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이다.

[0051] "아릴옥시"는 아릴이 상기에 정의된 바와 같은 화학식 -O-아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭한다.

[0052] "아르알킬"은 R^c 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 등인 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 지칭한다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 알킬렌 쇠에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0053] "아르알킬옥시"는 아르알킬이 상기에 정의된 바와 같은 것인 화학식 -O-아르알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭한다.

[0054] "아르알케닐"은 R^d 가 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 쇠인 화학식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 지칭한다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐렌 쇠 부분은 알케닐렌 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0055] "아르알킬닐"은 R^e 가 상기 정의된 바와 같은 알킬닐렌 쇠인 화학식 $-R^e$ -아릴의 라디칼을 지칭한다. 아르알킬닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬닐 라디칼의 알킬닐렌 쇠 부분은 알킬닐렌 쇠에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

- [0056] "시클로알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함하는 안정한 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 시클로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 시클로알킬은 포화 (즉 오직 단일 C-C 결합만을 함유) 또는 부분 불포화 (즉, 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유)이다. 모노시클릭 시클로알킬의 예는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₈ 시클로알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 7개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₇ 시클로알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₆ 시클로알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₅ 시클로알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬은 3 내지 4개의 탄소 원자 (예를 들어, C₃-C₄ 시클로알킬)를 포함한다. 부분 불포화 시클로알킬은 또한 "시클로알케닐"로 지칭한다. 모노시클릭 시클로알케닐의 예는, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 라디칼은 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐 (즉, 비시클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (여기서 t는 1 또는 2 임), -R^b-S(O)_tOR^a (여기서 t는 1 또는 2 임), -R^b-S(O)_tR^a (여기서 t는 1 또는 2 임) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (여기서 t는 1 또는 2 임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 시클로알킬 라디칼을 포함하는 것으로 의도되고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴 (1개 이상의 할로 기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이다.
- [0057] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도 치환기를 지칭한다.
- [0058] "할로알킬"은 상기에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0059] "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 플루오로 라디칼, 예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0060] "할로알콕시"는 상기에 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기에 정의된 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다.
- [0061] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3- 내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이며, 이는 융합된, 스피로 또는 가교된 고리계를 포함한다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 헤테로원자는 임의로 산화된다. 1개 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우에, 임의로 4급화된다. 헤테로시클로알킬 라디칼은 부분 또는 완전 포화이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하나 이

에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2 임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클로알킬 라디칼을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이다.

[0062] "헤테로아릴"은 1 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 18-원 방향족 고리 라디칼로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 본원에 사용된 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계이고, 여기서 고리계 내의 고리 중 적어도 1개는 완전 불포화이고, 즉, 이는 시클릭, 비국재화 $(4n+2) \pi$ -전자 시스템을 휘켈 이론에 따라 함유한다. 헤테로아릴은 융합된 또는 가교된 고리계를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼 내의 헤테로원자(들)는 임의로 산화된다. 1개 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우에, 임의로 4급화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 아르알케닐, 아르알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t는 1 또는 2 임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2 임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이다.

[0063] "N-헤테로아릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하고, 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통한다. N-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0064] "C-헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하고, 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 헤테로아릴 라디칼 내의 탄소 원자를 통한다. C-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0065] "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴이 상기에 정의된 바와 같은 화학식 $-O-$ 헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭한다.

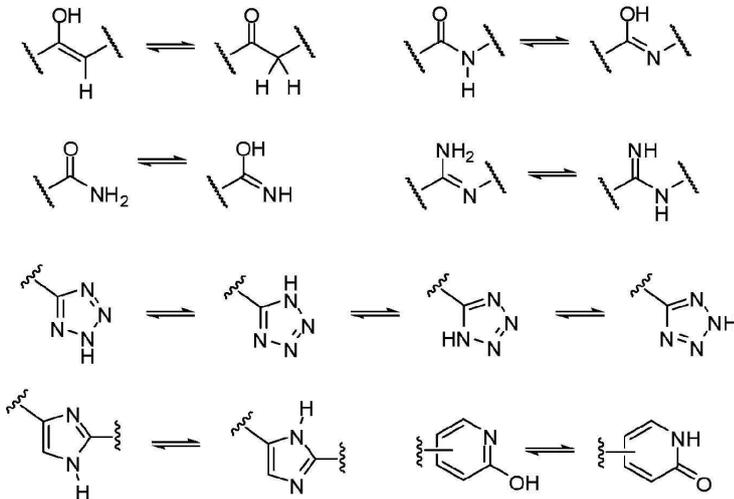
[0066] "헤테로아릴알킬"은 R^c 가 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠인 화학식 $-R^c-$ 헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기에 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0067] "헤테로아릴알콕시"는 R^c 가 상기에 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠인 화학식 $-O-R^c-$ 헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대해 상기 정의된 바와 같이 임

의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의되는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 개시내용에 의해 고려되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 함유하고, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다 (예를 들어, 시스 또는 트랜스)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성질체 형태는 또한 포함되도록 의도된다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 E 또는 Z 기하 이성질체 (예를 들어, 시스 또는 트랜스)를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 중앙 고리 주위의 구조 이성질체, 예컨대 벤젠 고리 주위의 오르토-, 메타-, 및 파라- 이성질체를 지칭한다.

[0069] "호변이성질체"는 양성자가 분자의 1개의 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로 이동하는 것이 가능한 분자를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체 평형의 일부 예는 하기를 포함한다:



[0070] "임의적" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있음을 의미하며, 기재는 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있고, 상기 기재가 치환된 아릴 라디칼 및 어떠한 치환도 갖지 않는 아릴 라디칼 둘 다를 포함함을 의미한다.

[0072] "제약상 허용되는 염"은 산 부가염 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염은 임의의 및 모든 제약상 적합한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산 부가염 및 제약상 허용되는 염기 부가염이다.

[0073] "제약상 허용되는 산 부가염"은 생물학적이 아니거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 그의 염을 지칭하며, 이는 무기산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산, 아인산 등에 의해 형성된다. 또한, 유기산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸디옥산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등에 의해 형성되고, 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함하는 염을 포함한다. 따라서, 예시적인 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술포이트, 비술포이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트,

메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트가 고려된다 (예를 들어, 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 염을 생성시킴으로써 제조된다.

[0074] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민을 사용하여 형성된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예를 들어, 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아민린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 문헌 [Berge et al.]을 참조한다.

[0075] 본원에서 사용된 "치료" 또는 "치료하는," 또는 "완화시키는" 또는 "호전시키는"은 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포함하나 이에 제한되지 않는, 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. "치료 이익"이란 치료될 기저 장애의 근절 또는 호전을 의미한다. 또한, 치료적 이익은, 환자가 여전히 기저 장애를 앓을 수도 있지만 기저 장애와 연관된 생리학적 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전에 의해 환자에서 개선이 관찰되는 것으로 달성된다. 예방적 이점을 위해, 조성물은, 특정 질환의 진단이 내려지지 않았더라도 이 질환으로 발달할 위험이 있는 환자, 또는 질환의 생리적 증상들 중 1종 이상이 보고되는 환자에게 투여된다.

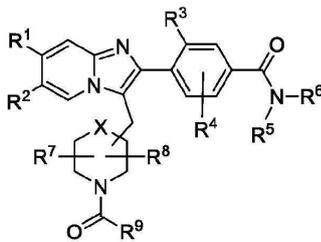
[0076] 본원에 사용된 "만성 기침 환자를 치료하는 동안의 미각 반응의 손실"은 만성 기침을 치료하는 동안 환자의 미각 반응의 임의의 손실을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 10% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 20% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 30% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 40% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 50% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 60% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 70% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 80% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 90% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 100% 손실이다. 일부 실시양태에서, 환자의 미각 반응의 손실은 환자의 미각 반응의 변경을 지칭한다.

[0077] 방법

[0078] 일부 실시양태에서 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 선택적인 것이다. 일부 실시양태에서, 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 10배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 20배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 30배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도

항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1000배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1200배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1400배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1600배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1800배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2000배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2200배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2500배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2700배 선택적이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 3000배 선택적이다.

[0079] 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



화학식 (I)

- [0080]
- [0081] 여기서
- [0082] R¹은 시아노, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0083] R²는 수소, 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0084] R³은 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0085] R⁴는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0086] R⁵ 및 R⁶은 수소, C₁-C₆-알킬 및 히드록시-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0087] R⁵ 및 R⁶은 이들 둘 다가 부착되어 있는 질소와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 여기서 헤테

로시클로알킬은 할로젠, 히드록실 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

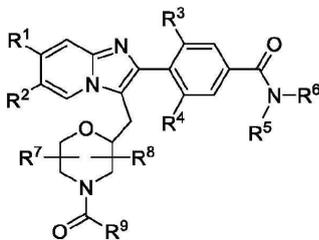
- [0088] R⁷ 및 R⁸은 수소 및 C₁-C₄-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0089] R⁹는 C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, C₁-C₆-알킬-C₃-C₆-시클로알킬, 할로-C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-알콕시, 할로-C₁-C₆-알콕시 및 C₁-C₆-알콕시-C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0090] X는 결합, CH₂, 및 O로부터 선택된다.
- [0091] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 결합인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 CH₂인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0092] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R¹은 시아노인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R¹은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R¹은 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R¹은 에틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0093] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R²는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R²는 할로젠인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R²는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R²는 에틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0094] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R³은 할로젠인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R³은 플루오로인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R³은 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R³은 에틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0095] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 할로젠인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 플루오로인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 에틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁴는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0096] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁵ 및 R⁶은 수소 및 C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방

법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁵ 및 R⁶은 각각 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁵ 및 R⁶은 각각 C₁-C₆-알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁵는 수소이고, R⁶은 C₁-C₆-알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁵는 수소이고, R⁶은 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

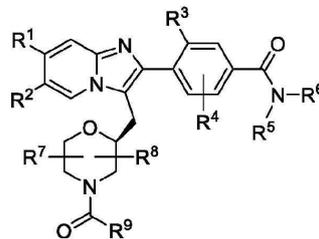
[0097] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁷ 및 R⁸은 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁷ 및 R⁸은 각각 수소인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁷은 수소이고, R⁸은 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0098] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 C₁-C₆-알킬 및 C₁-C₆-알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 C₁-C₆-알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 에틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 C₁-C₆-알콕시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, R⁹는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0099] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가



에 상응하고, R⁴는 할로젠, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3



길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

에 상응하는 것인 화학식 (I)의 화합물

[0100] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 0이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 할로젠이고, R⁴는 할로젠이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 C₁-C₆-알킬이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 C₁-C₆-알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 0이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 플루오로이고, R⁴는 플루오로이고, R⁵는

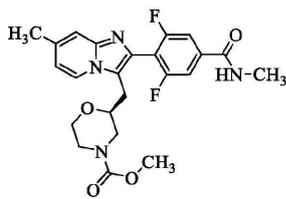
수소이고, R⁶은 메틸이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0101] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 할로겐이고, R⁴는 할로겐이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 C₁-C₆-알킬이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 C₁-C₆-알콕시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 플루오로이고, R⁴는 플루오로이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 메틸이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

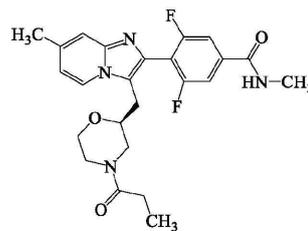
[0102] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 메틸이고, R⁴는 수소이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 C₁-C₆-알킬이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 C₁-C₆-알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 메틸이고, R⁴는 수소이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 메틸이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 메틸인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0103] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 메틸이고, R⁴는 수소이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 C₁-C₆-알킬이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 C₁-C₆-알콕시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는, X는 O이고, R¹은 메틸이고, R²는 수소이고, R³은 메틸이고, R⁴는 수소이고, R⁵는 수소이고, R⁶은 메틸이고, R⁷은 수소이고, R⁸은 수소이고, R⁹는 메톡시인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

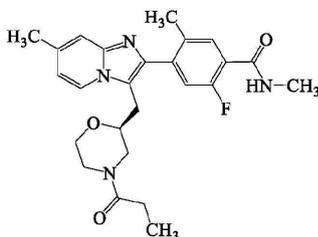
[0104] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가 하기에 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



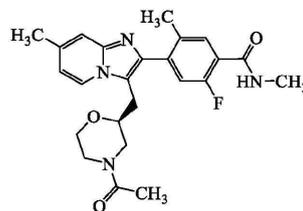
화합물 1,



화합물 2,

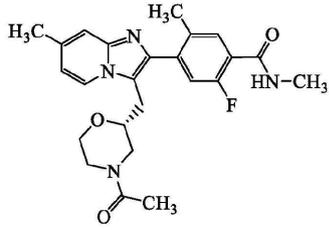


화합물 3,

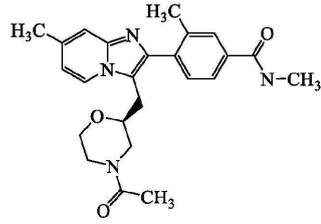


화합물 4,

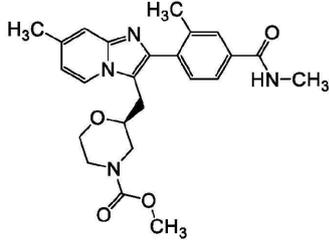
[0105]



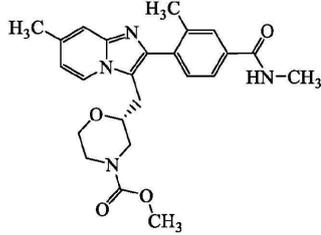
화합물 5,



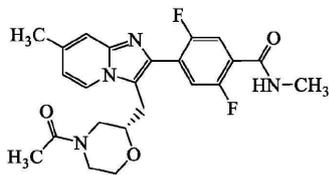
화합물 6,



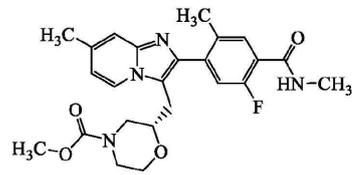
화합물 7,



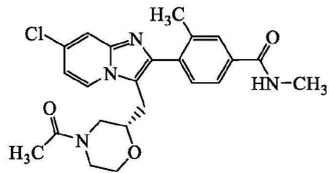
화합물 8,



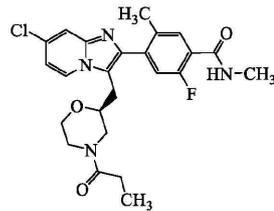
화합물 9,



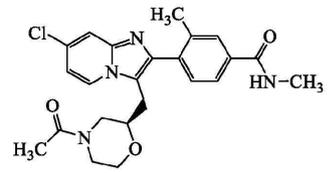
화합물 10,



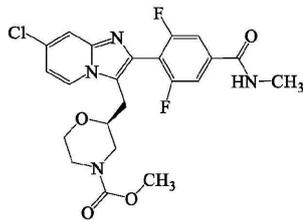
화합물 11,



화합물 12,

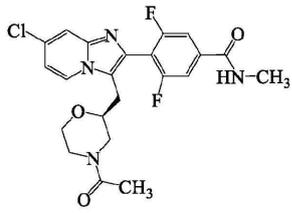


화합물 13,

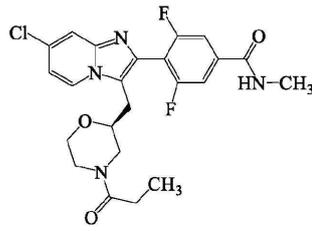


화합물 14,

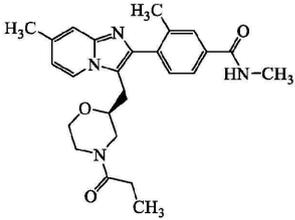
[0106]



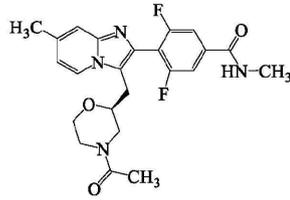
화합물 15,



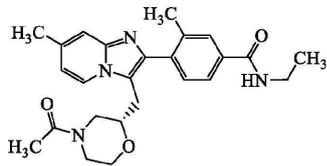
화합물 16,



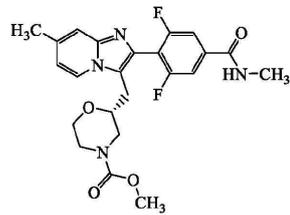
화합물 17,



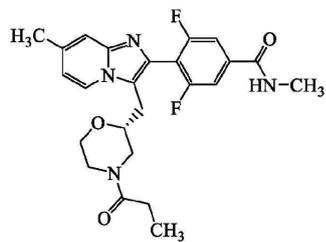
화합물 18,



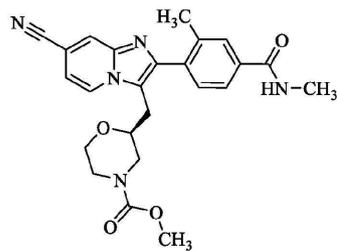
화합물 19,



화합물 20,

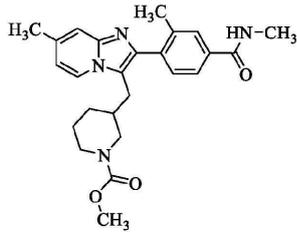


화합물 21,

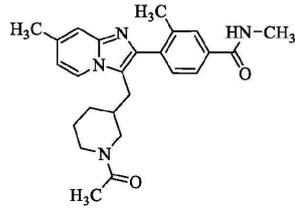


화합물 22,

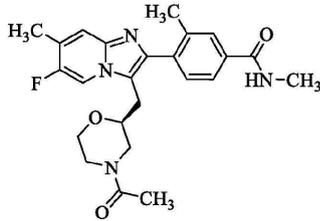
[0107]



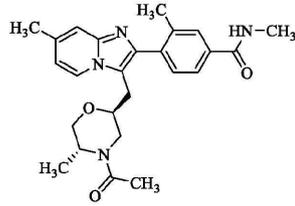
화합물 23,



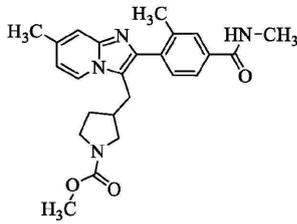
화합물 24,



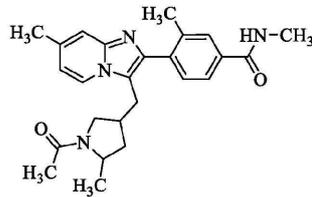
화합물 25,



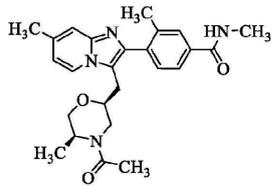
화합물 26,



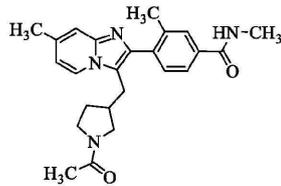
화합물 27,



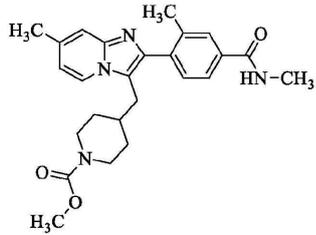
화합물 28,



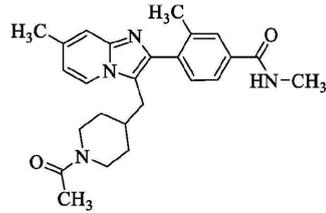
화합물 29,



화합물 30,

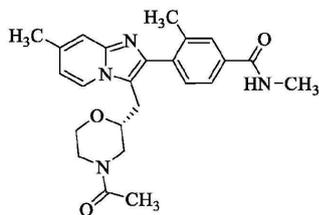


화합물 31,



화합물 32, 및

[0108]

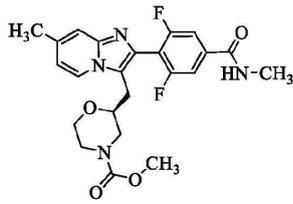


화합물 33

[0109]

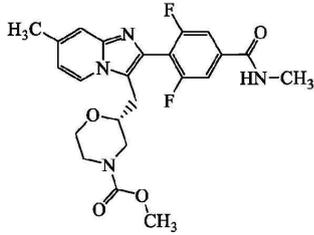
[0110]

본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가



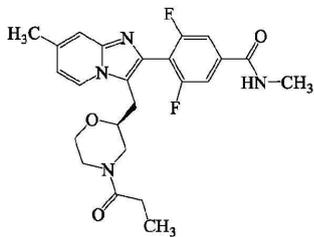
(화합물 1)에 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0111] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가



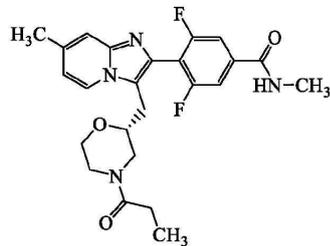
(화합물 20)에 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0112] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가



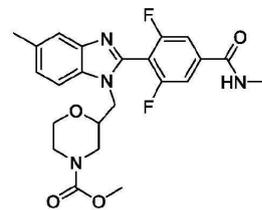
(화합물 2)에 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0113] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 화학식 (I)의 화합물이 구조가



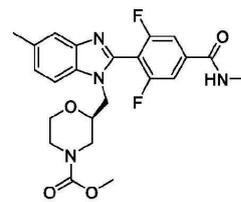
(화합물 21)에 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0114] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 구조가



(화합물 34)

[0115] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 선택적 P2X3 길항제는 구조가



(화합물 35)에

여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 1800배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2000배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2200배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2500배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 2700배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서 환자에게 치료 유효량의 선택적 P2X3 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 만성 기침 환자를 치료하는 동안 미각 반응의 손실을 회피하는 방법이고, 여기서 선택적 P2X3 길항제는 P2X2/3 이형체 수용체 길항작용에 비해 P2X3 동형체 수용체 길항작용에 대해 적어도 3000배 선택적인 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

- [0118] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 만성 기침은 천식, 만성 기관지염, 만성 후비루, 호산구성 기관지염 또는 만성 폐쇄성 폐 질환으로 인하거나 또는 그와 연관된다.
- [0119] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 만성 기침은 만성 감염 예컨대 기관지확장증, 결핵 또는 낭성 섬유증으로 인하거나 또는 그와 연관된다.
- [0120] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 만성 기침은 폐 종양 예컨대 기관지원성 암종, 폐포 세포 암종, 양성 기도 종양 또는 중격 종양으로 인하거나 또는 그와 연관된다.
- [0121] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 만성 기침은 심혈관 질환 예컨대 좌심실 부전, 폐경색 또는 대동맥류로 인하거나 그와 연관된다.
- [0122] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 만성 기침은 역류성 식도염, 재발성 흡인, 기관지내 봉합, 후비루 증후군 또는 비부비동염으로 인하거나 그와 연관된다.
- [0123] 특정 실시양태에서, 상기 방법의 중 1종 이상에 의해 사용되는 개시된 화합물은 본원에 기재된 포괄적, 부분포괄적 또는 구체적 화합물 중 1종이며, 예컨대 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0124] 화합물의 제조
- [0125] 본원에 기재된 방법에 사용된 화합물은 전문이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 9,598,409에 개시된 절차에 따라 또는 공지된 유기 합성 기술에 의해 상업적으로 입수가 가능한 화학물질로부터 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 출발하여 제조된다. 상업적으로 입수가 가능한 화학물질은 아크로스 오가닉스(Acros Organics) (벨기에 길), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical) (위스콘신주 밀워키, 시그마 케미칼(Sigma Chemical) 및 플루카(Fluka) 포함), 에이핀 케미칼스 리미티드(Apin Chemicals Ltd.) (영국 밀턴 파크), 아크 팜, 인크.(Ark Pharm, Inc.) (일리노이주 리버티빌), 아보카도 리서치(Avocado Research) (영국 랭커셔), 비디에이치 인크.(BDH Inc.) (캐나다 토론토), 바이오넷(Bionet) (영국 콘월), 챔서비스 인크.(Chemservice Inc.) (펜실베이니아주 웨스터 체스터), 콤비-블록스(Combi-blocks) (캘리포니아주 샌디에고), 크레센트 케미칼 캠페니(Crescent Chemical Co.) (뉴욕주 하퍼지), 이몰레큘스(eMolecules) (캘리포니아주 샌디에고), 피셔 사이언티픽 캠페니(Fisher Scientific Co.) (펜실베이니아주 피츠버그), 피슨스 케미칼스(Fisons Chemicals) (영국 레스터셔), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific) (유타주 로간), 아이씨엔 바이오메디칼스, 인크.(ICN Biomedicals, Inc.) (캘리포니아주 코스타 메사), 키 오가닉스(Key Organics) (영국 콘월), 랭커스터 신테시스(Lancaster Synthesis) (뉴햄프셔주 윈드햄), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific) (콜럼비아 사우스 캐롤라이나주), 메이브리지 케미칼 코. 리미티드(Maybridge Chemical Co. Ltd.) (영국 콘월), 패리시 케미칼스 캠페니(Parish

Chemical Co.) (유타주 오렘), 팔츠 앤 바우어, 인크.(Pfaltz & Bauer, Inc.) (캐나다 워터베리), 폴리오가닉스(Polyorganix) (텍사스주 휴스틴), 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Co.) (일리노이주 록포드), 리델 데 하엔 아게(Riedel de Haen AG) (독일 하노버), 리안 사이언티픽 인크.(Ryan Scientific, Inc.) (사우스 캐롤라이나주 플레전트 마운트), 스펙트럼 케미칼스(Spectrum Chemicals) (캘리포니아주 가드나), 선디아 메디텍(Sundia Meditech) (중국 상하이), 티씨아이 아메리카(TCI America) (오레곤주 포틀랜드), 트랜스 월드 케미칼스, 인크.(Trans World Chemicals, Inc.) (메릴랜드주 록빌), 및 옥시(WuXi) (중국 상하이)를 비롯한 표준 상업적 공급원으로부터 입수된다.

[0126] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상술하거나 또는 제조법을 기재하는 논문에 대한 참고를 제공하는 적합한 참고문헌 서적 및 학술지는, 예를 들어 문헌 ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상술하거나 또는 제조법을 기재하는 논문에 참고를 제공하는 추가의 적합한 참고문헌 및 학술지는, 예를 들어, 문헌 [Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0127] 또한 특정 유사 반응물은 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 입수가능한 미국 화학 학회의 화학 초록 서비스에 의해 제조된 공지된 화학물질의 색인을 통해, 뿐만 아니라 온라인 데이터베이스를 통해 확인될 수 있다 (보다 세부사항에 대해서는 워싱턴 D.C. 소재 미국 화학 학회와 접촉할 수 있음). 공지되어 있지만 카탈로그에서 상업적으로 입수가능하지 않은 화학물질은 맞춤형 화학적 합성 하우스에 의해 임의로 제조될 수 있고, 많은 표준 화학적 공급 하우스 (예를 들어, 상기 열거된 곳)는 맞춤형 합성 서비스를 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 제약의 제조 및 선택에 대한 참고문헌은 [P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0128] 본원에 개시된 화합물의 추가적 형태

[0129] 이성질체

[0130] 또한, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 보유한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐 (E) 및 주잡텐 (Z) 이성질체 뿐만 아니라 상응하는 그의 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내에 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 보유하고 각각의 중심은 R 배위 또는 S 배위로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 상응하는 그의 혼합물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 정제용 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 유래한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물은 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물과 광학 활성 분해제를 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 해리 가능한 복합체가 바람직하다 (예를 들어, 결정질 부분입체이성질체 염). 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체

는 특징적 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)를 갖고, 이들 비유사성의 이점을 취하여 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해 또는 바람직하게는, 용해도의 차를 기반으로 하는 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어서 분해제와 함께, 라세미화를 가져오지 않을 임의의 실용적인 수단에 의해, 회수된다.

[0131] 표지된 화합물

[0132] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소-표지 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물과 같은 이러한 동위원소-표지 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고, 본원에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함되는 동위원소의 예는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소라이드의 동위원소, 예컨대 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl를 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 특정 동위원소-표지 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소 예컨대 ³H 및 ¹⁴C가 포함되는 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉, ³H 및 탄소-14, 즉, ¹⁴C의 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도를 위해 특히 바람직하다. 또한, 무거운 동위원소 예컨대 중수소, 즉, ²H에 의한 치환이 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로부터 유래된 특성의 치료 이점을 생성한다. 일부 실시양태에서, 동위원소-표지 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0134] 제약상 허용되는 염

[0135] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 제약상 허용되는 염이 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물과 같은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하고, 따라서 임의의 수많은 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조되거나, 또는 유리 형태로 정제된 화합물과 적합한 산 또는 염기를 개별적으로 반응시키고, 이로써 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.

[0137] 용매화물

[0138] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 제약 조성물과 같은 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0139] 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 포함하고, 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화의 공정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 또는 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 또는 형성된다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유기 용매를 사용하여, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적상, 비용매화 형태와 등가인 것으로 간주된다.

[0140] 제약 조성물

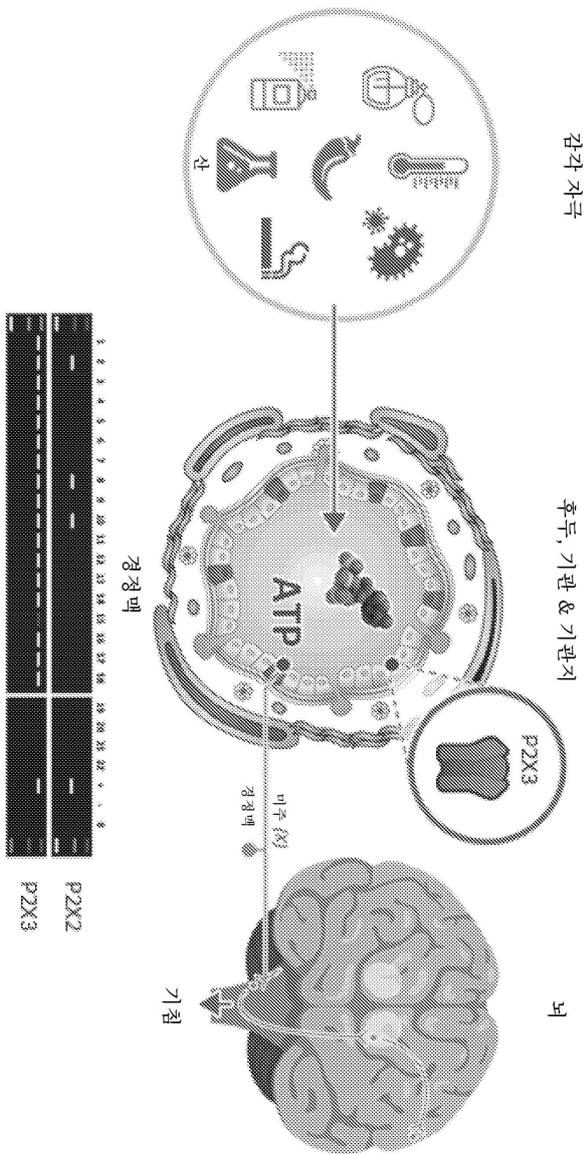
- [0141] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 순수 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 바와 같이 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기반으로 하여 선택된 제약상 적합한 또는 허용되는 담체와 조합된다 (본원에서 제약상 적합한 (또는 허용되는) 부형제, 생리학상 적합한 (또는 허용되는) 부형제 또는 생리학상 적합한 (또는 허용되는) 담체로도 지칭됨).
- [0142] 따라서, 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물, 또는 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 담체(들) (또는 부형제(들))는, 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 조성물의 수용자 (즉, 대상체)에게 유해하지 않은 경우에 허용가능하거나 적합하다.
- [0143] 한 실시양태는 제약상 허용되는 담체 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0144] 또 다른 실시양태는 제약상 허용되는 담체 및 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 본질적으로 이루어지는 제약 조성물을 제공한다.
- [0145] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어 합성 방법의 1개 이상의 단계에서 생성되는 다른 유기 소분자, 예컨대 오염된 중간체 또는 부산물을 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0146] 이들 제제는 경구, 국소, 협측, 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 피내, 또는 정맥내) 또는 에어로졸 투여에 적합한 것을 포함한다.
- [0147] 예시적인 제약 조성물은 제약 제제 형태로, 예를 들어 고체, 반고체 또는 액체 형태로 사용되고, 이는 활성 성분으로서 1종 이상의 개시된 화합물을, 외부, 경장 또는 비경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합하여 함유한다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은, 예를 들어 정제, 펠릿, 캡슐, 좌제, 용액, 에멀전, 현탁액, 및 사용하기에 적합한 임의의 다른 형태를 위한 통상적인 비-독성 제약상 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 활성 대상 화합물은 질환의 과정 또는 상태에 대해 목적하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 제약 조성물 중에 포함된다.
- [0148] 고체 조성물 예컨대 정제를 제조하기 위한 일부 실시양태에서, 주요 활성 성분은 제약 담체, 예를 들어 통상적인 정제화 성분 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘 또는 겐, 및 다른 제약 희석제, 예를 들어 물과 혼합되어, 개시된 화합물 또는 그의 비-독성 제약상 허용되는 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성한다. 이들 예비제제 조성물을 균질이라고 지칭하는 경우, 이는 활성 성분이 조성물 전체에서 균등하게 분산되어 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있음을 의미한다.
- [0149] 경구 투여 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)을 위한 고체 투여 형태에서, 대상 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 히프로멜로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 합습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 도큐세이트 소듐, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 일부 실시양태에서, 조성물은 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 또한 사용된다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 임의로 압축 또는 성형함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조된다. 일부 실시양태에서, 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 대상 조성물의 혼합물을 성형함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제, 및 다른 고체 투여 형태,

예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은 얻어지거나, 또는 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 다른 코팅에 의해 제조된다.

- [0151] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 그의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 대상 조성물 이외에도, 일부 실시양태에서, 액체 투여 형태는 불활성 희석제, 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 시클로텍스트린 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 현탁액은 대상 조성물 이외에도 현탁화제 예컨대 예를 들어 에톡실화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 그의 혼합물을 함유한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 분말 및 스프레이는, 대상 조성물 이외에도, 부형제 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 스프레이는 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 추가적으로 함유한다.
- [0154] 본원에 개시된 조성물 및 화합물 대안적으로 에어로졸에 의해 투여된다. 이는 화합물을 포함하는 수성 에어로졸, 리포솜 제조 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성된다. 일부 실시양태에서, 비-수성 (예를 들어, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용된다. 일부 실시양태에서, 소닉 네블라이저는 작용제를 전단에 노출시키는 것을 최소화하기 때문에 사용되고, 이는 대상 조성물에 함유된 화합물의 분해를 가져온다. 통상적으로, 수성 에어로졸은 대상 조성물의 수용액 또는 현탁액을 종래 제약상 허용되는 담체 및 안정화제와 함께 제제화함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정한 대상 조성물의 요건에 따라 변하지만, 전형적으로 비-이온성 계면활성제 (트윈 (Tween), 플루로닉스(Pluronic) 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산 예컨대 글리신, 완충제, 염, 당 또는 당 알콜을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.
- [0155] 비경구 투여에 적합한 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수용액 또는 비-수용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합한 대상 조성물을 포함하며, 일부 실시양태에서, 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유한다.
- [0156] 제약 조성물에 사용된 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 시클로텍스트린을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액인 경우에는, 필요한 입자 크기를 유지시킴으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 유지된다.
- [0157] 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 환자 (예를 들어, 인간)의 상태 즉, 질환의 단계, 전반적 건강 상태, 연령, 및 다른 인자에 따라 상이하다.
- [0158] 제약 조성물은 치료될 (또는 예방될) 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 투여의 적절한 용량 및 적합한 지속기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료 및/또는 예방적 이익 (예를 들어, 개선된 임상적 결과, 예컨대 보다 빈번한 완전한 또는 부분적 완화, 또는 보다 긴 무질환 및/또는 전체 생존 또는 증상 중증도의 경감)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(들)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 최적 용량은 환자의 체질량, 중량 또는 혈액 부피에 따라 다르다.
- [0159] 경구 용량은 전형적으로 1일에 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 1 내지 4회에 이른다.
- [0160] 실시예
- [0161] 이들 실시예는 단지 예시 목적을 위해 제공되며, 본원에 제공된 청구범위의 범주를 제한하려는 것이 아니다.

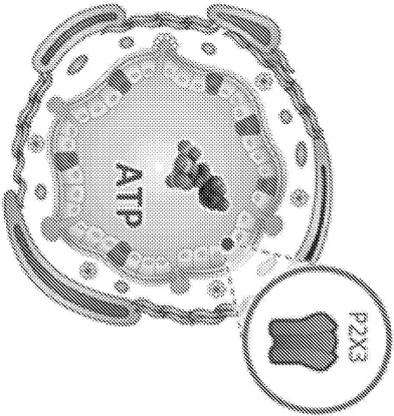
- [0162] 실시예 1: 인간 P2X3 및 P2X2/3 수용체에 대한 효력 및 선택성
- [0163] P2X3 및 P2X2/P2X3 채널 (HEK293 세포에서 안정하게 발현된 인간 P2RX2 및 P2RX3 유전자에 의해 코딩됨)의 길항제로서 작용하는 본원에 기재된 화합물 및 게과픽산트 (AF-219로도 공지됨)의 능력을 플루오-8 칼슘 키트에 의해 평가하였다. 화합물 1, 2, 9, 11, 15 및 AF-219를 12가지의 농도에서 평가하였다.
- [0164] 길항제 효과 평가를 위해, 세포를 화합물 1, 2, 9, 11, 15, 및 AF-219와 함께 20분 동안 사전-인큐베이션한 다음, 최종 농도 3 μM 및 30 μM 에서 P2X3 및 P2X2/P2X3 효능제 α, β -메틸렌ATP (meATP)로 자극하였다. 세포로부터 가능한 최대 칼슘 유입 및 형광 신호를 수득하기 위해, meATP의 첨가 후 4분 50초에 이오노마이신을 5 μM 의 최종 농도에서 첨가하였다. 형광을 meATP의 첨가 10초 전에 시작하여 10분 동안 연속적으로 기록하였다. 상기 방법을 사용하여 수득된 IC₅₀는 도 3에 제시된다. 이들 결과는 화학식 I의 화합물 (화합물 1, 2, 9, 11 및 15)이 선택적 P2X3 길항제인 반면, AF-219는 아님을 나타낸다.
- [0165] 실시예 2: 기니 피그 기침 반응 모델
- [0166] 기니 피그 기침 모델에서 화합물 1의 진해 효과를 AF-219와 비교하였다. 기니 피그는 기저 수준에서의 기침 반사의 조사 및 진해제 스크린으로서의 사용의 둘 다를 위한 기침 연구에서 가장 흔히 사용되는 동물이다 (Mackensie et al., Drug Discovery Today, 2004, 1, 297-302). 기니 피그에서, ATP 및 히스타민 에어로졸에 대한 노출이 P2X3 수용체-매개 메커니즘을 통한 기침 자극에 대한 기침 반응을 증가시키는 것으로 나타났다 (Kamei et al., Eur J Pharmacol (2005) 528: 158-161; Kamei et al., Eur J Pharmacol (2006) 547: 160-164).
- [0167] 기침 작용제 노출 (시트르산 및 히스타민) 2시간 전에, 처리물 (대조군, 화합물 1 (0.3, 3 및 30 mg/kg) 또는 AF-219 (0.3, 3 또는 30 mg/kg))을 6마리의 동물의 7개의 군에 경구 투여하고, 기침 횟수를 15분의 기간 동안 계수하였다. 둘 다의 치료는 대조군에 비해 기침 빈도에서 대등한 용량-의존성 감소를 나타냈다. 기침의 감소는 화합물 1에 의해 3 mg/kg (대조군 대비 39%) 및 30 mg/kg (대조군 대비 52%)에서, 및 AF-219에 의해 30 mg/kg (대조군 대비 45%)에서 통계적으로 유의하였다 (도 4).
- [0168] 실시예 3: 기니 피그 기침 반응 모델의 시간 경과 연구
- [0169] 실시예 2에 기재된 바와 같은 동일한 기니 피그 기침 모델을 사용하여, 시간 경과 연구를 수행하여 단일 경구 30 mg/kg 용량의 투여 후에 화합물 1 및 AF-219의 진해 효과의 지속시간을 평가하였다. 이 연구에서, 6개의 군의 동물을 연구 약물의 투여 후에 다양한 시간 (화합물 1의 경우 투여 후 2, 4, 6, 8 및 12시간; 및 AF-219의 경우 투여 후 2 및 8시간)에서 기침 작용제 (시트르산 및 히스타민)에 노출시키고, 기침 횟수를 15분 동안 측정하였다. 대조군에 비해 기침 빈도의 감소는 화합물 1에 의해 투여 후 2, 4 및 6시간에서, 및 AF-219에 의해 투여 후 2시간에서 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 진해 효과는 둘 다의 작용제의 경우 투여 후 8시간에서 더 이상 유의하지 않았다. 이들 결과는 화합물 1 및 AF-219가 대등한 효과의 지속시간을 갖는 것을 나타낸다 (도 5).
- [0170] 실시예 4: 2개의 병 미각 연구
- [0171] 래트 미각 모델을 사용하여 미각 기능에 대한 화합물 1의 효과를 AF-219의 효과와 비교하였다. 동물은 밤새 물-금식시켰고, 연구 약물의 최대 혈장 농도에 상응하는 시간에서 1병의 물 및 1병의 (쓴맛) 퀴닌을 제공하고, 15분 동안 각 병으로부터 소비된 액체 부피를 측정하였다. 10마리 래트의 2개의 군에서 처리물 (대조군, 화합물 1 (10 또는 20 mg/kg) 또는 AF-219 (10 또는 20 mg/kg))을 복강내로 투여하였다. 화합물 1을 사용하여 처리한 동물은 대조 동물보다 더 많은 퀴닌을 마시지 않은 반면, AF-219로 처리한 동물은 시험된 2가지 용량에서 대조군보다 현저하게 (대략 5 배) 더 많은 퀴닌을 마셨다. 이들 결과는 AF-219가 미각 기능을 변경한 반면, 화합물 1은 그렇지 않음을 나타낸다 (도 6).

도면
도면1



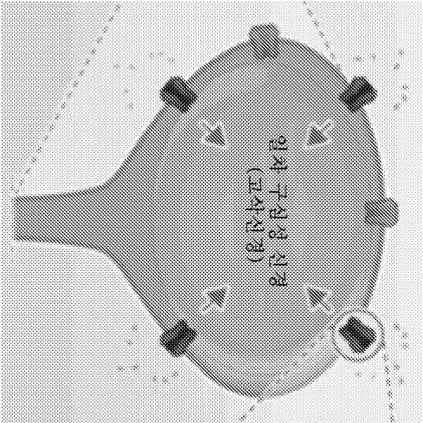
도면2

P2X3 동종삼량체는
기침 반사에서 일차적 역할을 갖는다

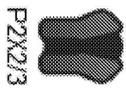


후두, 기관 & 기관지

P2X2/3 이종삼량체는
미각에서 주요 역할을 갖는다



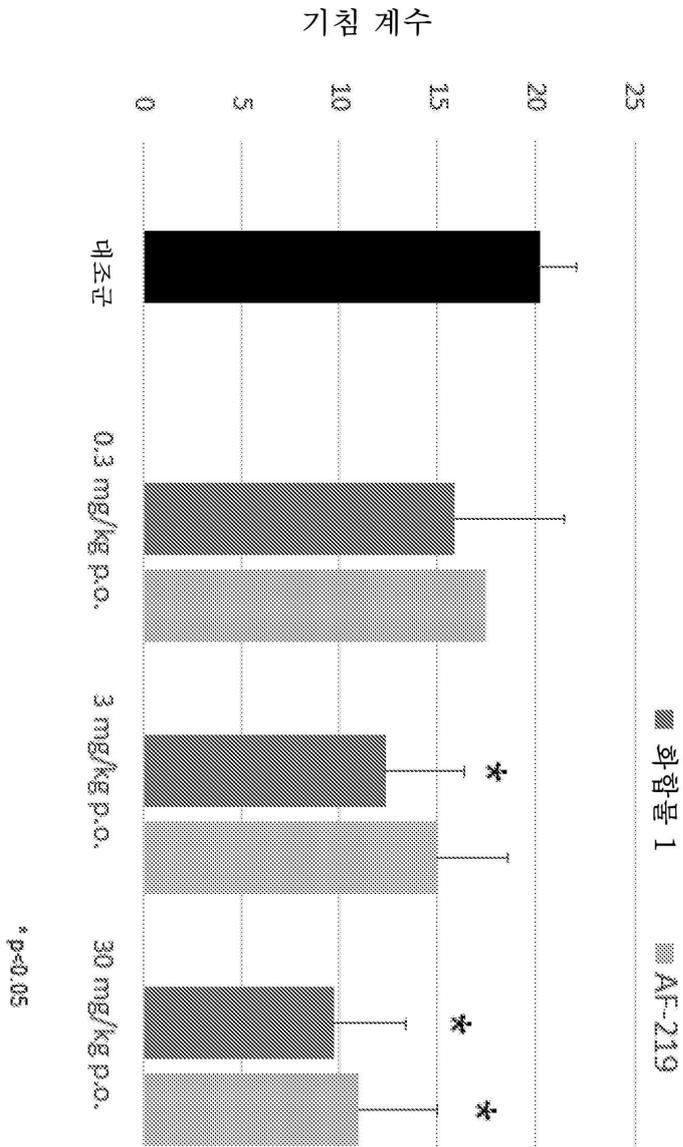
미뢰



도면3

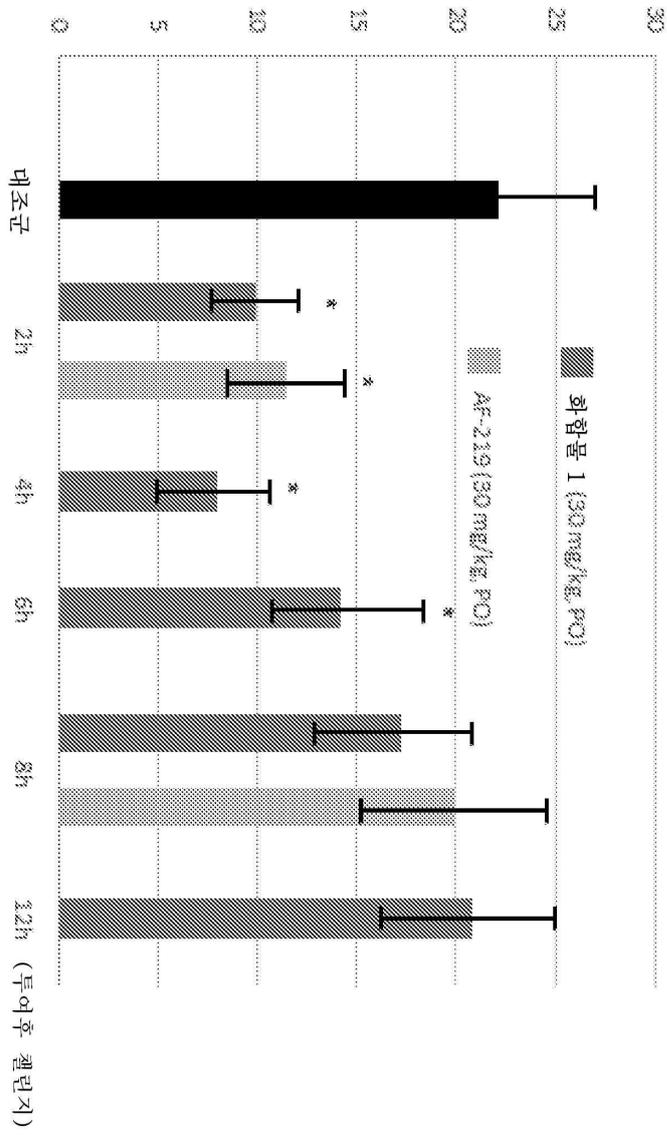
	<u>hP2X3 (IC₅₀)</u>	<u>hP2X2/3 (IC₅₀)</u>	<u>선택도</u>
화합물 1	11 nM	>30 μM	>2700x
화합물 2	3 nM	>30 μM	>10000x
화합물 9	127 nM	>30 μM	>236x
화합물 11	42 nM	>30 μM	>714x
화합물 15	39 nM	>30 μM	>770x
AF-219	158 nM	241 nM	1.5

도면4



도면5

기침 계수



도면6

