(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107211
(43) 공개일자 2023년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/138 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/138 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7010888
(22) 출원일자(국제) 2021년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/048540
(87) 국제공개번호 WO 2022/051305
국제공개일자 2022년03월10일
(30) 우선권주장
63/073,353 2020년09월01일 미국(US)
63/212,077 2021년06월17일 미국(US)

(71) 출원인
큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, #306, 930 브리탄 애비뉴
(72) 발명자
포드 안토니 피.
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버306, 930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
바르가스 가브리엘
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버306, 930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

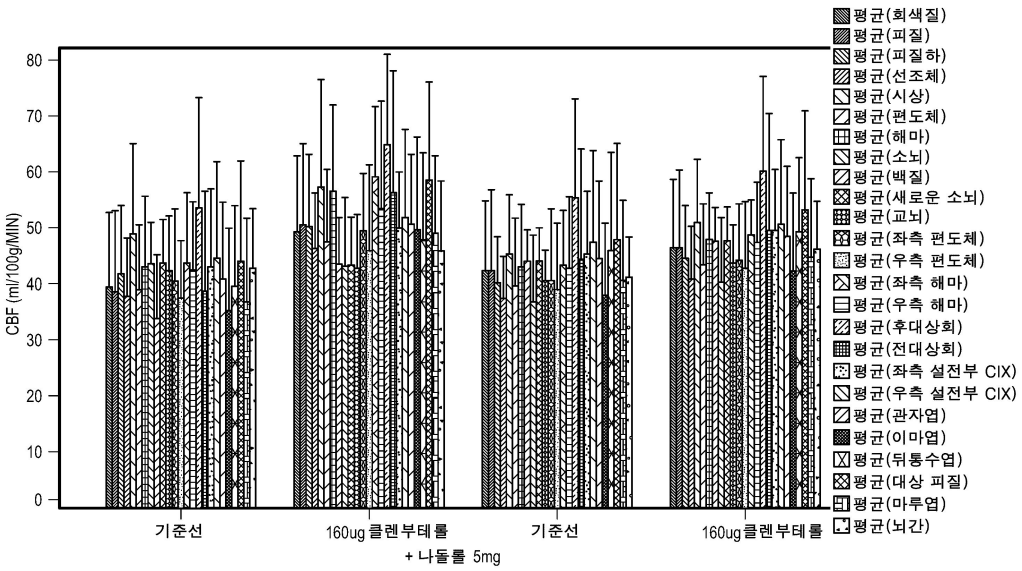
전체 청구항 수 : 총 130 항

(54) 발명의 명칭 **신경학적 질환 및 장애를 개선하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

다양한 양태 및 실시형태에서 환자의 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 것을 필요로 하는 환자를 확인하고 이러한 환자를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 더 구체적으로는, 본 개시내용은 일부 실시형태에서 이를 필요로 하는 환자에게 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/166 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자
첸 웨이
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버306, 930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드

마틴 르네 에스.
미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 넘버306, 930 브리탄 애비뉴, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 방법.

청구항 2

환자의 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

인지 기능을 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 이를 원하는지를 확인하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 뇌 영상화는 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET) 스캔, 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL) 또는 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 50 내지 160 μg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 0.1 내지 30 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 30 내지 200 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 30 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤 및 라베탈롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤인, 방법.

청구항 17

제21항에 있어서, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물인, 방법.

청구항 18

제22항에 있어서, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 아테놀롤인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 각각 경구로 투여되는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 약 30 내지 160 ㎍의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 약 50 내지 160 ㎍의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 0.1 내지 30 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 30 내지 200 ㎎의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제의 상기 용량은 1주 용량이고, 2주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 15 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 용량은 1주 용량이고, 2주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(fronto-temporal dementia: 전두-측두 치매; 픽병), HD(Huntington disease: 헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(progressive supranuclear palsy: 진행성 핵상 마비), CBD(corticobasal degeneration: 피질기저 퇴행), SCA(spinocerebellar ataxia: 척추소뇌 실조증), MSA(Multiple system atrophy: 다계통 위축증), SDS(Shy-Drager syndrome: 샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(traumatic brain injury: 외상성 뇌 손상), CTE(chronic traumatic encephalopathy: 만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(Wernicke-Korsakoff syndrome: 베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(autistic spectrum disorder: 자폐 스펙트럼 장애), FXS(fragile X syndrome: 취약 X 증후군), TSC(tuberous sclerosis complex: 복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(dementia with Lewy bodies: 루이소체 치매), PD(Parkinson's disease: 파킨슨병), PDD(PD dementia: PD 치매), ADHD(attention deficit hyperactivity disorder: 주의력 결핍 과다활동 장애) 및 다운 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매) 및 ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 알츠하이머병을 갖지 않는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 다운 증후군을 갖지 않는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 파킨슨병을 갖지 않는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 루이소체 치매를 갖지 않는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 툴로부테롤은 실질적으로 (R)-툴로부테롤이 없는 (S)-툴로부테롤인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 툴로부테롤은 실질적으로 (S)-툴로부테롤이 실질적으로 없는 (R)-툴로부테롤인, 방법.

청구항 39

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

및 후속하여 β-제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

및 후속하여 β-제제를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 상기 약제학적 조성물은 β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및

후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 재처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 상기 약제학적 조성물은 β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및

후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 재처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및

후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 재처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

방법으로서,

환자의 인지 기능을 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 처리하는 단계;

시험 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계;

β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및

후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 시험으로 재처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 45

방법으로서,

β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 인지 기능이 감소되고/되거나 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 46

방법으로서,

β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 인지 기능이 감소되고/되거나 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 시험은 뇌 영상화인, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 시험은 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET) 스캔, 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL) 또는 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)인, 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 β-제제 및 PABRA를 포함하는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 약 50 내지 160 μg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 0.1 내지 30 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 β-제제는 약 30 내지 200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물의 투여량은 시험 결과에 기초하여 조정되는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는, 존재하는 경우, 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤 및 라베탈롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤인, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 아테놀롤인, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 30 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 용량은 1주 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여되는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 경구로 투여되는, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애) 및 다운 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매) 및 ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 알츠하이머병을 갖지 않는, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 다운 증후군을 갖지 않는, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 파킨슨병을 갖지 않는, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 루이소체 치매를 갖지 않는, 방법.

청구항 70

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 71

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 72

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 73

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 β-제제, 및

준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 74

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 75

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 β-제제, 및

준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 76

합동 제형으로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 77

합동 제형으로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 78

합동 제형으로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 β-제제, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 79

합동 제형으로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 80

합동 제형으로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 β-제제, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 81

합동 제형으로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 82

단일 제형으로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 단일 제형.

청구항 83

단일 제형으로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 단일 제형.

청구항 84

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

치료학적 유효량의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 85

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 화합물 03-5, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 86

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 87

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 화합물 03-5, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 88

약제학적 정제 또는 캡슐로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 약제학적 정제 또는 캡슐.

청구항 89

합동 제형으로서,

치료학적 유효량의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 90

합동 제형으로서,

치료학적 유효량의 β-제제, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 91

합동 제형으로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 92

합동 제형으로서,

약 0.01 내지 100 mg의 양의 화합물 03-5, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 93

합동 제형으로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 94

합동 제형으로서,

약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 양의 화합물 03-5, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 합동 제형.

청구항 95

단일 제형으로서,

치료학적 유효량의 화합물 03-5, 및

준치료학적 용량을 달성하는 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 단일 제형.

청구항 96

단일 제형으로서,

치료학적 유효량의 화합물 03-5, 및

15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는, 단일 제형.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, PABRA는 준치료학적 용량으로 투여되는, 방법 또는 조성물.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, PABRA의 용량은 제제가 특정 질환 적응증의 치료에 효과적이거나 이에 대해 허가된 용량과 비교하여 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하인, 방법 또는 조성물.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, PABRA는 제제가 특정 질환 적응증의 치료에 대해 허가된 용량과 비교하여 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하인 준치료학적 용량으로 투여되는, 방법 또는 조성물.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제의 총 1일 용량은 약 1 내지 300 μg, 5 내지 200 μg, 10 내지 180 μg, 10 내지 40 μg, 20 내지 50 μg, 40 내지 80 μg, 50 내지 100 μg, 100 내지 200 μg, 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 150 내지 170 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 약 10 μg, 약 20 μg, 약 25 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 50 μg, 약 60 μg, 약 70 μg, 약 80 μg, 약 90 μg, 약 100 μg, 약 110 μg, 약 120 μg, 약 125 μg, 약 130 μg, 약 140 μg, 약 150 μg, 또는 약 160 μg, 약 170 μg, 약 175 μg, 약 180 μg, 약 190 μg, 약 또는 200 μg인, 방법 또는 조성물.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 1 내지 15 mg; 또는 3 내지 12 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 11 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 13 mg; 또는 약 15 mg의 용량으로 투여되는, 방법 또는 조성물.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (I), 화학식 (I''), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV'), 화학식 (V'), 화학식 (VI'), 화학식 (VII'), 화학식 (VIII'), 화학식 (IX'), 화학식 (X'), 화학식 (XI'), 화학식 (XII'), 화학식 (XIII'), 화학식 (XIV'), 화학식 (XV'), 화학식 (XVI'), 화학식 (XVII'), 화학식 (XVIII'), 화학식 (XIX'), 화학식 (XX'), 화학식 (XXI'), 화학식 (XXII'), 화학식 (XXIII'), 화학식 (XXIV') 또는 화학식 (XXV')의 구조를 갖는 화합물; 또는 이들의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또

는 조성물.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (I'')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (III)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (I')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (II')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (III')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (IV')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (V')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 112

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (VI')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (VII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (VIII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (IX')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (X')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XI')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 119

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XIII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 120

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XIX')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XX')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 122

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XXI')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 123

제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XXII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 124

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XXIII')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 125

제1항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XXIV')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 126

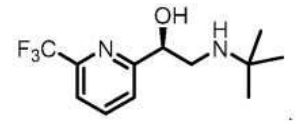
제1항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 화학식 (XXV')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인, 방법 또는 조성물.

청구항 127

제1항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 표 1의 화합물인, 방법 또는 조성물.

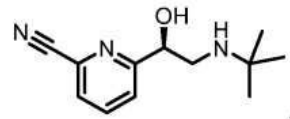
청구항 128

제1항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물인, 방법 또는 조성물:



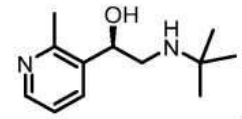
청구항 129

제1항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물인, 방법 또는 조성물:



청구항 130

제1항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물인, 방법 또는 조성물:



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 6월 17일에 출원된 미국 가출원 제63/212,077호 및 2020년 9월 1일에 출원된 미국 가출원 제63/073,353호의 이익을 주장하고, 이들은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 미국 특허 출원 공보 제20130096126호는 "신경퇴행성 장애로 학습 또는 기억 또는 둘 다가 손상된 포유류에서 학습 또는 기억 또는 둘 다를 향상시키는 방법으로서, 상기 포유류의 학습 또는 기억 또는 둘 다를 개선하기 위해 효과적인 양으로 β_1-AR엔성 수용체 효능제, 부분 효능제 또는 수용체 리간드인 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 수반하는 방법"을 개시한다.

[0005] 미국 특허 출원 공보 제20140235726호는 "다운 증후군을 갖는 환자에서 인지를 개선하는 방법으로서, 맥락적 학습 시험에 의해 측정된 것과 같이 환자의 인지를 개선하기 위해 효과적인 양으로 그리고 그러한 빈도로 환자에게 하나 이상의 β_2 아드레날린성 수용체 효능제를 투여하는 단계를 수반하는 방법"을 개시한다.

[0006] 미국 특허 출원 공보 제20160184241호는 "다운 증후군을 갖는 환자에서 인지를 개선하는 방법으로서, 맥락적 학습 시험에 의해 측정된 것과 같이 환자의 인지를 개선하기 위해 효과적인 양으로 그리고 그러한 빈도로 환자에게 하나 이상의 β_2-AR 효능제 또는 어느 하나 또는 둘 다의 약제학적으로-허용 가능한 염을 비강으로 투여하는 단계를 수반하는 방법"을 개시한다.

[0007] PCT 출원 공보 제WO2017115873호는 "알츠하이머병(AD)에 대한 예방제 또는 치료제인 화합물 번호 1-130으로 표

시된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 2종 이상의 화합물의 조합"을 개시하고, "상기 언급된 목적을 달성하려는 시도에서, 본 발명자들은 AD 환자로부터 유래된 iPS 세포로부터 분화하도록 유도된 신경 세포를 사용함으로써 미국에서 식품의약청(FDA)에 의해 허가된 1280개 종류의 약제학적 화합물로 이루어진 기존의 약물 라이브러리를 스크리닝하였고, AD에 대한 후보 치료학적 약물로서 신경 세포에서 Aβ 병리학을 개선하는 129개의 종류(1개의 종류의 동반 약물을 포함)의 화합물을 추출하였다"라고 기술한다.

[0008] PCT 출원 공보 제WO2006108424호는 "본 발명은 더욱이 피부 감작 특성이 없고 β_2 아드레날린수용체 효능제의 거울상이성질체로 순수한 거울상이성질체를 함유하는 피부학적 조성물에 관한 것이다"라고 기술한다.

[0009] PCT 출원 공보 제WO2018195473호는 "시누클레인병증(예를 들면, 파킨슨병)을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, β_2-아드레날린수용체 효능제 및 적어도 하나의 치료제의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법"을 제공한다.

[0010] PCT 출원 제WO2019/241736호(Ford)는 "환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법"을 개시하고, 상기 방법이 "… 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 단계 및 β 효능제 및 선택적으로 말초 작용 β-차단제(PABRA: peripherally acting β-blocker)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다"라고 개시한다. Ford는 "소정의 실시형태에서 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 선택적 말초 작용 b-차단제(PABRA)의 예는 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤 및 라베탈롤을 포함한다"라고 추가로 개시한다.

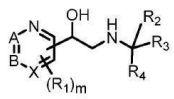
[0011] PCT 출원 제WO/2018/195473호(Sherzer)는 "시누클레인병증을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 β2-아드레날린수용체 효능제 및 시누클레인병증 치료제, β2-아드레날린수용체 길항제 및 건강 보충제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료제의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, … 대상체에서 파키슨병을 치료하는 단계를 포함하고, … 여기서 β2-아드레날린수용체 길항제는 카르테올롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 소탈롤, 티몰롤, 옥스프레놀롤 및 부탁사민으로 이루어진 군으로부터 선택된다"라고 개시한다.

발명의 내용

[0012] 일 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "β-제제"는 본원에 제공된 것과 같은 화학식 (I), 화학식 (I''), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (I'), 화학식 (II'), 화학식 (III'), 화학식 (IV'), 화학식 (V'), 화학식 (VI'), 화학식 (VII'), 화학식 (VIII'), 화학식 (IX'), 화학식 (X'), 화학식 (XI'), 화학식 (XII'), 화학식 (XIII'), 화학식 (XIV'), 화학식 (XV'), 화학식 (XVI'), 화학식 (XVII'), 화학식 (XVIII'), 화학식 (XIX'), 화학식 (XX'), 화학식 (XXI'), 화학식 (XXII'), 화학식 (XXIII'), 화학식 (XXIV') 또는 화학식 (XXV')의 구조를 갖는 화합물; 또는 이들의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 의미한다. 다양한 실시형태에서, β-제제는 본원에서 표 1에 제공된 화합물이다. 일부 실시형태에서, β-제제는 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다. 소정의 실시형태에서, 본원에 개시된 것과 같은 β-제제는 아드레날린성 수용체의 효능제, 부분 효능제 또는 길항제이고; 일부 실시형태에서 β-제제는 β-AR 효능제이고, 일부 실시형태에서 β-제제는 β1-아드레날린성 수용체 효능제, β2-아드레날린성 수용체 효능제 또는 비선택적 β1/β2-아드레날린성 수용체 효능제이고; 일부 실시형태에서 β-제제는 β1-아드레날린성 수용체 효능제이고; 일부 실시형태에서 β-제제는 β2-아드레날린성 수용체 효능제이고; 일부 실시형태에서 β-제제는 비선택적 β1/β2-아드레날린성 효능제이다.

[0014] 일부 실시형태에서, β-제제는 화학식 (I)에 따른 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 프로드럭이다:

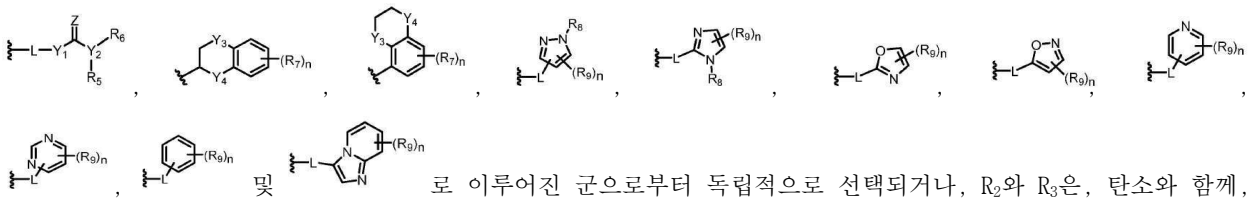


화학식 (I)

[0015] .

[0016] 일부 실시형태에서, 각각의 A, B 및 X는 독립적으로 질소 또는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R_1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, m은 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

[0017] 일부 실시형태에서, R_2, R_3 및 R_4는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,



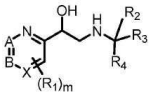
로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0018] 일부 실시형태에서, L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커이고, 각각의 Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4는 독립적으로 공유결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬이고, Z는 O 또는 S이다.

[0019] 일부 실시형태에서, R_5 및 R_6은 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고, 각각의 R_7은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0020] 일부 실시형태에서, n은 0 내지 4로부터 선택된 정수이고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 및 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 화학식 (II)에 따른 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭인 β-제제가 본원에 또한 개시된다:

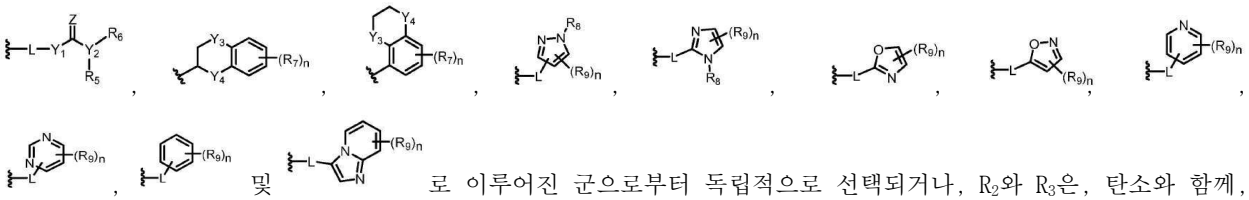


화학식 (II)

[0022] .

[0023] 일부 실시형태에서, 각각의 A, B 및 X는 독립적으로 질소 또는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R_1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, m

은 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

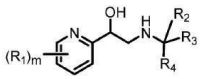
[0024] 일부 실시형태에서, R_2, R_3 및 R_4는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,  , 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0025] 일부 실시형태에서, L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커이고, 각각의 Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4는 독립적으로 공유결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬이고, Z는 O 또는 S이다.

[0026] 일부 실시형태에서, R_5 및 R_6은 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고, 각각의 R_7은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

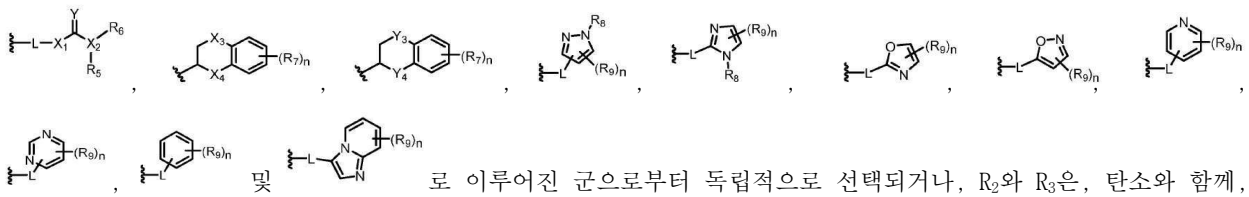
[0027] 일부 실시형태에서, n은 0 내지 4로부터 선택된 정수이고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 및 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 추가의 실시형태에서, β-제제는 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다:



[0029] 화학식 (III) .

[0030] 일부 실시형태에서, 각각의 R_1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. m은 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

[0031] 일부 실시형태에서, R_2, R_3 및 R_4는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,  , 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

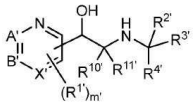
[0032] 일부 실시형태에서, L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커이고, 각각의 X_1, X_2, X_3 및 X_4는 독립적으로 공유

결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬이고, Y는 O 또는 S이다.

[0033] 일부 실시형태에서, R_5 및 R_6은 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고, 각각의 R_7은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 및 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0034] 일부 실시형태에서, n은 0 내지 4로부터 선택된 정수이고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 및 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 화학식 (I')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0036] 

화학식 (I')

[0037] 상기 식 중,

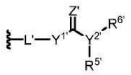
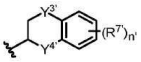
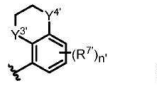
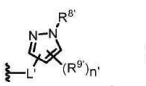
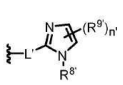
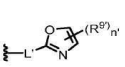
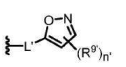
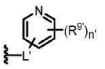
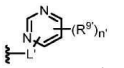
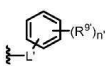
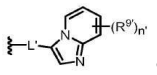
[0038] A', B' 및 X'는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고;

[0039] 각각의 $R^{1'}$는 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-NR^x_2$, $-NHR^x$, $-SO_2R'$, -C(O)R', $-C(O)NR'_2$이고;

[0040] 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0041] 각각의 R^x는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0042] m'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0043] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR', $-NR'_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이거나;

[0044] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리;

질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0045] L'는 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬렌이고;

[0046] $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이고;

[0047] Z'는 O 또는 S이고;

[0048] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나,

[0049] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0050] 각각의 $R^{7'}$는 독립적으로 -R', 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-NR'_2$ 또는 -OR'이고;

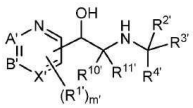
[0051] n'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0052] $R^{8'}$는 수소, -CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

[0053] 각각의 $R^{9'}$는 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-OR^{x}$, $-NR'_2$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0054] $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-2} 지방족이다.

[0055] 화학식 (I'')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0056] 

화학식 (I'')

[0057] 상기 식 중,

[0058] A', B' 및 X'는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고;

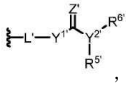
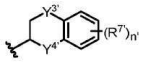
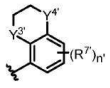
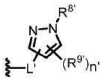
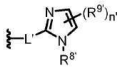
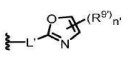
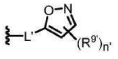
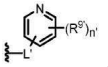
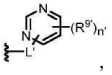
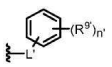
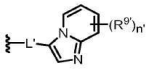
[0059] 각각의 $R^{1'}$는 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^{x}$, $-NR^{x}_2$, $-NHR^{x}$, $-SO_2R'$, -C(O)R', $-C(O)NR'_2$, -NR'C(O)R', $-NR'CO_2R'$ 또는 $-CO_2R'$이고;

[0060] 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0061] 각각의 R^{x}는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부

분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0062] m'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0063] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR', $-NR'_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이거나;

[0064] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0065] L'는 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬렌이고;

[0066] $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이고;

[0067] Z'는 O 또는 S이고;

[0068] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나,

[0069] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0070] 각각의 $R^{7'}$는 독립적으로 -R', 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-NR'_2$ 또는 -OR'이고;

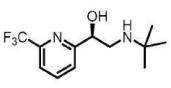
[0071] n'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0072] $R^{8'}$는 수소, -CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

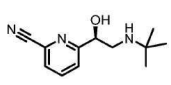
[0073] 각각의 $R^{9'}$는 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-OR^{x}$, $-NR'_2$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0074] $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-2} 지방족이다.

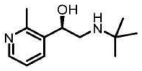
[0075] 일부 실시형태에서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0076]  .

[0077] 일부 실시형태에서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0078]  .

[0079] 일부 실시형태에서, β-제제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0080]  .

[0081] 일 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화합물 03-5 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화합물 03-5 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0082] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "환자"는 "대상체"와 상호교환 가능하게 사용될 수 있고, 본원에 개시된 것과 같은 조성물 또는 치료를 받거나 본 개시내용의 방법으로 처리되는 개체를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 병태, 질환 또는 장애로 진단될 수 있고, 본 개시내용의 조성물 또는 방법은 병태, 질환 또는 장애를 치료하려는 의도로 투여/적용된다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 본 개시내용의 조성물 또는 방법을 받고, 임의의 특정 병태, 질환 또는 장애로 반드시 진단되지는 않는 임의의 개체이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 인지 또는 인지 기능 개선을 요하는 임의의 개체이다. 다양한 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 인간 또는 임의의 다른 동물(개과, 고양이과 등)일 수 있다.

[0083] 본원에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, PABRA의 목적은 특정 질환 적응증 또는 병태를 직접적으로 치료하는 것이 아니고, 오히려 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 원치 않는 말초 부작용을 상쇄하는 것이고(예를 들면, PABRA는 심장 효과 또는 운동능력-향상 효과와 같은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 임의의 역효과(들)를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응하도록 투여될 수 있어서 남용 가능성을 감소시킴), 따라서 일부 실시형태에서, PABRA 용량은 PABRA가 특정 질환을 직접적으로 치료하려고 의도되는 이전에 허가된 치료 상황 및 적응증에서 일반적으로 사용된 것보다 더 낮을 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "준치료학적 용량"은 특정 질환 적응증을 치료하기 위해 독립적으로 효과적인 최소 용량보다 낮은 제제의 용량을 의미한다. 일부 실시형태에서, 준치료학적 용량은 제제가 규제 기관에 의해 임의의 특정 질환 적응증을 치료하기 위해 독립적으로 허가된 최저 용량보다 낮다. 일부 실시형태에서, 준치료학적 용량은 제제가 미국 FDA에 의해 임의의 특정 질환 적응증을 치료하기 위해 허가된 최저 용량보다 낮다. 일부 실시형태에서, 준치료학적 용량은 제제가 규제 기관(예컨대, 미국 FDA)에 의해 임의의 특정 질환 적응증을 치료하기 위해 허가된 최저 용량보다 낮다. 소정의 실시형태에서, PABRA의 준치료학적 용량은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 하나 이상의 원치 않는 부작용을 상쇄하거나 이에 대응하기에 충분하지만, 그 용량은 질환 또는 장애를 독립적으로 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 것보다 낮다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 준치료학적 용량은 그 제제가 특정 질환 적응증의 치료에 효과적이거나 이에 대해 허가된 용량과 비교하여 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하일 수 있다. 소정의 실시형태에서, PABRA에 대한 준치료학적 용량은 그 제제가 특정 질환 적응증의 치료에 효과적이거나 이에 대해 허가된 용량과 비교하여 약 90%; 또는 약 85%; 또는 약 80%; 또는 약 75%; 또는 약 70%; 또는 6 약 5%; 또는 약 60%; 또는 약 55%; 또는 약 50%; 또는 약 45%; 또는 약 40%; 또는 약 35%; 또는 약 30%; 또는 25%; 또는 약 20%; 또는 약 15%; 또는 약 10% 이하; 약 5%; 또는 약 4%; 또는 약 3%; 또는 약 2.5%; 또는 약 2%; 또는 약 1.5% 이하; 또는 약 1%; 또는 약 0.5%일 수 있다. 예를 들면, 1일 1회 40 mg의 용량에서의 PABRA 나돌롤은 고혈압 및 협심증의 치료에 대해 미국에서 허가되었고, 따라서 나돌롤의 준치료학적 용량은 소정의 실시형태에서 매일 40 mg 미만인 용량일 것이고; 예를 들면 나돌롤의 준치료학적 용량은 1일 1회 40 mg과 비교하여 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하일 수 있거나; 일부 실시형태에서 나돌롤의 준치료학적 용량은 40 mg 1일 용량의 약 90%; 또는 약 85%; 또는 약 80%; 또는 약 75%; 또는 약 70%; 또는 6 약 5%; 또는 약 60%; 또는 약 55%; 또는 약 50%; 또는 약 45%; 또는 약 40%; 또는 약 35%; 또는 약 30%; 또는 25%; 또는 약 20%; 또는 약 15%; 또는 약 10% 이하; 약 5%; 또는 약 4%; 또는 약 3%; 또는 약 2.5%;

또는 약 2%; 또는 약 1.5% 이하; 또는 약 1%; 또는 약 0.5%일 수 있다. 일부 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤이고, 약 0.01 내지 15 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 0.3 mg, 0.23 내지 0.27 mg; 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 약 0.01 mg, 약 0.05 mg; 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg의 총 1일 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 나돌롤의 상기 언급된 용량은 1주 용량이거나 1주-2회 용량이다. 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있는 PABRA의 다른 예는 아테놀롤이다. 아테놀롤은 1일 1회 25 내지 200 mg의 범위의 용량에서 고혈압, 협심증 예방법, 협심증 및 심근경색을 포함하는 다양한 적응증에 대해 허가되었다. 따라서, 아테놀롤의 준치료학적 용량은 소정의 실시형태에서 매일 25 mg 미만인 용량일 것이고; 예를 들면 아테놀롤의 준치료학적 용량은 25 mg 1일 용량과 비교하여 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하일 수 있거나; 일부 실시형태에서 아테놀롤의 준치료학적 용량은 25 mg 1일 용량의 약 90%; 또는 약 85%; 또는 약 80%; 또는 약 75%; 또는 약 70%; 또는 6 약 5%; 또는 약 60%; 또는 약 55%; 또는 약 50%; 또는 약 45%; 또는 약 40%; 또는 약 35%; 또는 약 30%; 또는 25%; 또는 약 20%; 또는 약 15%; 또는 약 10% 이하; 약 5%; 또는 약 4%; 또는 약 3%; 또는 약 2.5%; 또는 약 2%; 또는 약 1.5% 이하; 또는 약 1%; 또는 약 0.5%일 수 있다. 일부 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 아테놀롤이고, 약 0.01 내지 15 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 0.3 mg, 0.23 내지 0.27 mg; 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 약 0.01 mg, 약 0.05 mg; 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아테놀롤의 상기 언급된 용량은 1주 용량이거나 1주-2회 용량이다.

[0084] 소정의 실시형태에서, 본원에 사용된 것과 같은 PABRA는 비교적 제한된 CNS(혈액-뇌 장벽) 침투를 갖고 따라서 말초에서 우선적으로 활성일 수 있다.

[0085] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 있어서 치료학적으로 효과적인 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 0.01 내지 100 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 50 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 1 내지 300 μg, 5 내지 200 μg, 10 내지 180 μg, 10 내지 40 μg, 20 내지 50 μg, 40 내지 80 μg, 50 내지 100 μg, 100 내지 200 μg, 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 150 내지 170 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 약 10 μg, 약 20 μg, 약 25 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 50 μg, 약 60 μg, 약 70 μg, 약 80 μg, 약 90 μg, 약 100 μg, 약 110 μg, 약 120 μg, 약 125 μg, 약 130 μg, 약 140 μg, 약 150 μg 또는 약 160 μg, 약 170 μg, 약 175 μg, 약 180 μg, 약 190 μg, 약 또는 200 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 150 μg 내지 1 mg; 또는 200 μg 내지 500 μg, 또는 약 250 μg, 또는 약 300 μg, 또는 약 400 μg, 또는 약 500 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 양태 또는 실시형태의 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg인 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 언급된 용량은 1일 용량, 1일 2회 용량, 1주 용량 또는 1주 2회 용량이다.

[0086] 본원에 제공된 임의의 방법 또는 조성물의 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 아침에 투여된

다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "아침"은 1 PM 전; 또는 정오 전; 또는 11:30 AM 전; 또는 11 AM 전; 또는 10:30 AM 전; 또는 10 AM 전; 또는 9:30 AM 전; 또는 9 AM 전; 또는 8:30 AM 전; 또는 8 AM 전; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 30분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 45분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 60분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 90분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 2시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 2.5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 3시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 3.5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 4시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 6시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 30분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 45분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 60분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 90분 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 2시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 2.5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 3시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 3.5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 4시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 5시간 내; 또는 대상체가 깬 시간으로부터 6시간 내; 또는 대상체가 깬 후 식사하기 전; 또는 대상체가 깬 후 식사하기 전 적어도 15분; 또는 대상체가 깬 후 식사하기 전 적어도 30분; 또는 대상체가 깬 후 식사하기 전 적어도 45분; 또는 대상체가 깬 후 식사하기 전 적어도 1시간을 의미한다.

[0087] 본원에 개시된 방법 및 조성물의 소정의 실시형태에서, β-제제는 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이고, 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 있어서 치료학적으로 효과적인 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물 03-5는 약 0.01 내지 100 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 03-5는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 03-5는 약 50 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5는 약 1 내지 300 μg, 5 내지 200 μg, 10 내지 180 μg, 10 내지 40 μg, 20 내지 50 μg, 40 내지 80 μg, 50 내지 100 μg, 100 내지 200 μg, 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 150 내지 170 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 약 10 μg, 약 20 μg, 약 25 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 50 μg, 약 60 μg, 약 70 μg, 약 80 μg, 약 90 μg, 약 100 μg, 약 110 μg, 약 120 μg, 약 125 μg, 약 130 μg, 약 140 μg, 약 150 μg, 또는 약 160 μg, 약 170 μg, 약 175 μg, 약 180 μg, 약 190 μg, 약 또는 200 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서 화합물 03-5는 150 μg 내지 1 mg; 또는 200 μg 내지 500 μg, 또는 약 250 μg, 또는 약 300 μg, 또는 약 400 μg, 또는 약 500 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 03-05는 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 3 내지 20; 또는 1 내지 20; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg;; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 11; 또는 약 12; 또는 약 13; 또는 약 14; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 양태 또는 실시형태의 일부 실시형태에서, 화합물 03-5는 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg인 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 언급된 용량은 1일 용량, 1일 2회 용량, 1주 용량 또는 1주 2회 용량이다.

[0088] 일부 실시형태에 대해, 본원에 제공된 임의의 제제의 용량은 총 1일 용량일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 제공된 것과 같은 총 1일 용량은 1일 1회 투약함으로써 달성되고, 일부 실시형태에서 총 1일 용량은 1일 2회 투약함으로써 달성되고, 더욱 다른 실시형태에서 총 1일 용량은 1일 2회 초과 투약함으로써 달성된다. 소정의 실시형태에서, 본원에 제공된 것과 같은 임의의 제제의 용량은 매주 또는 1주 2회 투여된 용량일 수 있다. 일부 실시형태에 대해, 치료학적 유효량의 β-제제 및 준치료학적 용량의 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 주 또는 초과; 또는 3주 또는 초과; 또는 5주 또는 초과; 또는 10주 또는 초과; 또는 20주 또는 초과; 또는 1년 초과의 기간 동안 투여된다.

[0089] 일 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA; 예컨대, 나돌롤 또는 아테놀롤)는 약 0.01 내지 15 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 0.3 mg, 0.23 내지 0.27 mg; 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 약 0.01 mg, 약 0.05 mg; 약

0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에 대해 이것이 다르게 표시되지 않는 경우, 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이다. 일부에 대해, 상기 언급된 용량은 총 1주 용량이다. 일부 실시형태에 대해, 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 용량은 주 또는 초과의 기간 동안 투여된다.

[0090] 일 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 치료학적 유효량의 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA; 예컨대, 나돌롤 또는 아테놀롤)는 약 0.01 내지 15 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 0.3 mg, 0.23 내지 0.27 mg; 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 약 0.01 mg, 약 0.05 mg; 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에 대해 이것이 다르게 표시되지 않는 경우, 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이다. 일부에 대해, 상기 언급된 용량은 총 1주 용량이다. 일부 실시형태에 대해, 치료학적 유효량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 용량은 주 또는 초과의 기간 동안 투여된다.

[0091] 본원에 제공된 방법은 대뇌피질, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화 및/또는 대뇌 관류를 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 자기 공명 영상화(MRI) 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET)이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL) 또는 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 예를 들면 해마 또는 시상에 대한 대뇌 혈류를 포함하는 대뇌 혈류를 모니터링하기 위해 사용된 MRI-ASL을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, 환자에서 "인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 것"은 환자에서 인지 기능 및 실행 기능을 개선하는 것, 대뇌 또는 뇌척수액(CSF) 샘플에서 염증 상태를 개선하는 것, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초하여) 단백질병증 부담을 약화시키는 것 및/또는 국소 대뇌 대사 상태를 개선(대사저하를 역전)하거나 관류를 개선하는 것을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 방법 및 조성물의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 데 있어서 치료학적으로 효과적인 용량으로 투여된다. 그러므로, 소정의 실시형태에서, "인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것"은 인지 기능 및 실행 기능의 개선, 대뇌 또는 CSF 샘플에서의 염증 상태의 개선, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초한) 단백질병증 부담의 약화 및/또는 국소 대뇌 대사 상태/관류 상태의 개선(대사저하 또는 저관류의 역전)을 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 대뇌피질, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화 또는 관류를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 유사한 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 대뇌피질, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화 또는 관류 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에서 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여된다.

[0092] 상기 방법은 후속하여 대뇌피질, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화, 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0093] 더욱 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를

결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 관련 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여된다. 상기 방법은 후속하여 대뇌피질, 변연계, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화 또는 관류 활성화, 인지 기능의 임의의 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 예를 들면 해마로의 대뇌 혈류를 포함하는 대뇌 혈류를 모니터링하기 위해 사용된 MRI-ASL을 포함할 수 있고; 후속하는 MRI-ASL에서의 (예를 들면, 해마로의) 대뇌 혈류의 개선은 환자에서의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 효과적인 작용 및/또는 인지 개선을 나타낸다.

[0094] 일부 실시형태에서, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴을 생성할 수 있는 검출 가능한 라벨이 제공된다. 일부 실시형태에서, 2-[^{18}F]플루오로-2-데옥시-D-글루코스(^{18}FDG)는 뇌 대사의 특징적인 공간 패턴을 제공할 수 있고, 임상의가 적절한 관리 및 예후를 위한 합당하게 정확하고 이른 진단을 하는 것을 도울 수 있는 FDG-PET에 사용될 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 혈액 물 분자에서의 검출 가능한 라벨은 영상화 결과로서 뇌 관류의 공간 패턴을 생성할 수 있는 목에서의 혈액의 자기 RF 치료에 의해 제조된다. 일부 이러한 실시형태에서, 뇌 관류의 특징적인 공간 패턴을 제공할 수 있고, 임상의가 적절한 관리 및 예후를 위한 합당하게 정확하고 이른 진단을 하는 것을 도울 수 있는 MRI-ASL이 사용된다.

[0096] 일부 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 일부 관련된 양태에서, 인지 기능을 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여된다.

[0097] 상기 방법은 일부 실시형태에서 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하고/하거나 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 자기 공명 영상화(MRI) 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET)이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, 환자에서 "인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 것"은 환자에서 인지 기능 및 실행 기능을 개선하는 것, 대뇌 또는 뇌척수액(CSF) 샘플에서 염증 상태를 개선하는 것, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초하여) 단백질병증 부담을 약화시키는 것 및/또는 국소 대뇌 대사 상태를 개선하는 것(대사저하를 역전하는 것)을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 소정의 실시형태에서, "인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것"은 인지 기능 및 실행 기능의 개선, 대뇌 또는 CSF 샘플에서의 염증 상태의 개선, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초한) 단백질병증 부담의 약화 및/또는 국소 대뇌 대사 상태의 개선(대사저하의 역전)을 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 관련된 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에 대해,

말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 임의의 역효과, 예를 들면 운동능력-향상 효과를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응하고 남용 가능성을 감소시키도록 투여된다. 유사한 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에 대해, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 임의의 역효과, 예를 들면 운동능력-향상 효과를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응하고 남용 가능성을 감소시키도록 투여된다.

[0098] 상기 방법은 후속하여 대뇌피질, 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화 또는 관류 활성화, 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 더욱 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및 후속하여 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화, 인지 기능의 임의의 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 알츠하이머병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 다운 증후군을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 파킨슨병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 루이소체 치매를 갖지 않는다.

[0099] 본원에서의 임의의 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 0.01 내지 100 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 50 내지 160 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 1 내지 300 μg, 5 내지 200 μg, 10 내지 180 μg, 10 내지 40 μg, 20 내지 50 μg, 40 내지 80 μg, 50 내지 100 μg, 100 내지 200 μg, 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 150 내지 170 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 약 10 μg, 약 20 μg, 약 25 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 50 μg, 약 60 μg, 약 70 μg, 약 80 μg, 약 90 μg, 약 100 μg, 약 110 μg, 약 120 μg, 약 125 μg, 약 130 μg, 약 140 μg, 약 150 μg 또는 약 160 μg, 약 170 μg, 약 175 μg, 약 180 μg, 약 190 μg, 약 또는 200 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 150 μg 내지 1 mg; 또는 200 μg 내지 500 μg, 또는 약 250 μg, 또는 약 300 μg, 또는 약 400 μg, 또는 약 500 μg의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 0.25 mg; 또는 약 0.5 mg; 또는 약 0.75 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 11 mg 또는 약 12 mg 또는 약 13 mg 또는 약 14 mg 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 양태 또는 실시형태의 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 11 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 13 mg; 또는 약 15 mg인 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 언급된 용량은 1일 용량, 1일 2회 용량, 1주 용량 또는 1주-2회 용량이다. 일부 실시형태에 대해, β-AR

효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 용량은 주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여된다.

[0100] 일부 실시형태에 대해, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다. 일부 실시형태에 대해, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0101] 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 자기 공명 영상화(MRI) 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET)이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, 환자에서 "인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 것"은 환자에서 인지 기능 및 실행 기능을 개선하는 것, 대뇌 또는 뇌척수액(CSF) 샘플에서 염증 상태를 개선하는 것, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초하여) 단백질병증 부담을 약화시키는 것 및/또는 국소 대뇌 대사 상태를 개선하는 것(대사저하를 역전하는 것)을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 소정의 실시형태에서, "인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것"은 인지 기능 및 실행 기능의 개선, 대뇌 또는 CSF 샘플에서의 염증 상태의 개선, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초한) 단백질병증 부담의 약화 및/또는 국소 대뇌 대사 상태의 개선(대사저하의 역전)을 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것을 포함할 수 있다.

[0102] 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 자기 공명 영상화(MRI) 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET)이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, 환자에서 "인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하는 것"은 환자에서 인지 기능 및 실행 기능을 개선하는 것, 대뇌 또는 뇌척수액(CSF) 샘플에서 염증 상태를 개선하는 것, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초하여) 단백질병증 부담을 약화시키는 것 및/또는 국소 대뇌 대사 상태를 개선하는 것(대사저하를 역전하는 것)을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 소정의 실시형태에서, "인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것"은 인지 기능 및 실행 기능의 개선, 대뇌 또는 CSF 샘플에서의 염증 상태의 개선, (예를 들면, 영상화 또는 CSF 샘플링에 기초한) 단백질병증 부담의 약화 및/또는 국소 대뇌 대사 상태의 개선(대사저하의 역전)을 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 클렌부테롤 또는 툴로부테롤 및 나돌롤을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 나돌롤은 약 15 mg 이하의 용량으로 투여된다. 관련 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 클렌부테롤 또는 툴로부테롤 및 나돌롤을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 나돌롤은 준치료학적 용량으로 투여된다.

[0103] 상기 방법은 후속하여 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화, 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다. 더욱 또 다른 양태에서, 방법이 제공되는데, 상기 방법은 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화를 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 클렌부테롤 또는 툴로부테롤 및 나돌롤을 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 나돌롤은 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 전뇌, 중뇌 및 뇌간 부위에서의 구역 대사 활성화, 인지 기능의 임의의 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 단독으로 또는 MRI 및 CT와 같은 다른 영상화 접근법과 조합되어 사용된 FDG-PET이다. 일부 실시형태에서, 뇌 영상화는 MRI-ASL 또는 MRI-BOLD이거나 이들을 포함할 수 있다.

[0104] 일부 양태에서, β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 인지 기능이 감소되고/되거나 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료의 유효성을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 인지 기능 개선 또는 신경퇴행성 질환의 완화를 평가하기 위해 대상체를 시험으로 처리함으로써

평가된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 약제학적 조성물의 투여량 및/또는 약제학적 조성물의 투여 시기를 조정함으로써 약제학적 조성물의 투여를 조정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0105] 본원에 제공된 임의의 양태 또는 실시형태의 일부 실시형태에서, 상기 방법 또는 조성물은 β-제제 및 PABRA를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 양태 또는 실시형태의 일부 실시형태에서, 상기 방법 또는 조성물은 β-제제 및 PABRA를 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "β 효능제" 또는 "β-AR 효능제"는 β-아드레날린성 수용체(β-AR)의 효능제로서 작용하는 제제를 의미하도록 상호교환 가능하게 사용된다. β 효능제는 β_1 효능제, β_1 효능제 또는 비선택적 β 효능제일 수 있다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제는 β-제제이다.

[0107] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "β_1 효능제"는 β_1-아드레날린성 수용체 효능제 또는 β_1-AR 효능제를 의미하도록 사용된다. 소정의 실시형태에서, 용어 β_1 효능제는 주로 β_1 효능제이지만, 다른 아드레날린성 수용체, 예컨대 β_2-아드레날린성 수용체에 대한 약간의 말초 효능작용을 또한 나타낼 수 있는 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 본 출원에서, 용어 "β_1-아드레날린성 수용체 효능제", "β_1-AR 효능제", "β_1 AR 효능제" 및 "β_1 효능제"는 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 용어 β_1-AR 효능제는 선택적 효능제 및 부분 효능제 둘 다뿐만 아니라, 바이어싱된 효능제 및 비바이어싱된 효능제를 명확히 포함한다. β_1 아드레날린성 효능제의 예는 예를 들면 자모테롤, 노르아드레날린, 이소프레날린, 도파민 및 도부타민 및 임의의 상기의 약제학적으로-허용 가능한 염을 포함한다. β_1-AR의 부분 효능제 및 리간드가 공지되어 있다. 추가로, Kolb 외의 방법을 사용하여, 대신에 β_1-AR이 아니라면, 당업자는 구조-기반 발견에 의해 새로운 리간드를 결정할 수 있었다. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 2009, 106, 6843-648을 참조한다.

[0108] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "β_2 효능제"는 β_2-아드레날린성 수용체 효능제 또는 β_2-AR 효능제를 의미하도록 사용된다. 소정의 실시형태에서, 용어 β_2 효능제는 주로 β_2 효능제이지만, 다른 아드레날린성 수용체, 예컨대 β_1-아드레날린성 수용체에 대한 약간의 말초 효능작용을 또한 나타낼 수 있는 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 본 출원에서, 용어 "β_2-아드레날린성 수용체 효능제", "β_2-AR 효능제", "β_2AR 효능제" 및 "β_2 효능제"는 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 β_2-AR 효능제는 선택적 효능제 및 부분 효능제 둘 다를 명확히 포함한다. 본 개시내용의 다양한 양태 및 실시형태에 따라 사용될 수 있는 β_2 효능제는 단기-작용, 장기-작용 또는 초 장기-작용일 수 있다. 사용될 수 있는 단기-작용 β_2 효능제의 예는 살부타몰, 레보살부타몰, 터부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테레놀, 비톨테롤 메실레이트, 오리토드린, 이소프레날린, 살메파몰, 페노테롤, 터부탈린, 알부테롤 및 이소에타린이다. 사용될 수 있는 장기-작용 β_2 효능제의 예는 살메테롤, 밤부테롤, 포르모테롤 및 클렌부테롤이다. 초 장기-작용 β_2 효능제의 예는 인다카테롤, 빌란테롤 및 올로다테롤을 포함한다. β_2 효능제의 다른 예는 툴로부테롤, 마부테롤 및 리토드린을 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "말초 작용 β-차단제(PABRA)"는 β 아드레날린성 수용체 길항제 또는 단순히 β_1-차단제, β_2-차단제 또는 비선택적 β-차단제를 의미한다. 소정의 실시형태에서 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 선택적 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 예는 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤 및 라베탈롤을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에서의 방법에 사용될 수 있는 β-차단제는 아세부톨롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤 및 네비볼롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이고; 다른 실시형태에서 상기 방법은 β-차단제로서 아세부톨롤, 베탁솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤 또는 네비볼롤을 사용하지 않는다. 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-제제, β_1-AR 효능제 및/또는 β_2-AR 효능제의 임의의 역효과, 예를 들면 운동능력 향상 효과를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응하도록 사용될 수 있고, 따라서 임의의 남용 위험을 감소시킨다. 예를 들면, 나돌롤은 β-제제의 임의의 말초 β 효능제 효과를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응하도록 사용될 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "약"은 정량적 용어에서 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 예를 들면, "약 3%"는 2.7% 내지 3.3%를 포함할 것이고, "약 10%"는 9% 내지 11%를 포함할 것이다. 더욱이, "약"이 정량적 용어와 함께 본원에서 사용되는 경우, 값의 플러스 또는 마이너스 10% 이외에, 정량적 용어의 정확한 값이 또한 고

려되고 기재된다. 예를 들면, 용어 "약 3%"는 정확히 3%를 명확히 고려하고 기재하고 포함한다.

[0111] 소정의 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 투여 전에 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 투여와 동시에 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 단일 투약 제형에서, 단일 정제에서 및/또는 단일 캡슐에서 환자에게 동시투여된다.

[0112] 본원에 제공된 조성물 및 방법의 소정의 실시형태에서, 하나 이상의 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)에 의해 말초 β_1 및/또는 β_2 아드레날린성 수용체의 효능작용을 저해하거나 배제하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 전에 또는 이것과 동시에 투여된다. 다양한 실시형태에서, 치료되는 인간에서 임의의 이상 반응, 예를 들면 말초 심장 효과를 배제하거나 적어도 최소화하기 위해 본 개시내용의 조성물 및 방법에 따른 말초 β_1 및/또는 β_2 아드레날린성 수용체를 차단하는 것이 바람직하다.

[0113] 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제가 수용체에 접근하기 전에 PABRA가 예컨대 말초 β-AR을 점유하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 전에 투여되는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, PABRA 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 본원에 기재된 용량에서 1일 1회(예를 들면, 아침에 1일 1회) 투여되고, PABRA는 β-AR 효능제 전에(즉, 15분 내지 6시간; 또는 15분 내지 3시간; 또는 1 내지 6시간; 또는 1 내지 5시간; 또는 1 내지 4시간; 또는 1 내지 3시간; 또는 1.5 내지 2.5시간; 또는 2 내지 3시간; 또는 2 내지 4시간; 또는 2 내지 5시간; 또는 1.5 내지 3시간; 또는 1.5 내지 3.5시간; 또는 1.5 내지 4시간; 또는 약 30분, 또는 약 1시간; 또는 약 1.5시간; 또는 약 2시간; 또는 약 2.5시간; 또는 약 3시간; 또는 약 3.5시간; 또는 약 4시간; 또는 약 5시간; 12시간; 1일) 투여된다. 일부 실시형태에서, PABRA 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 본원에 기재된 용량에서 1일 1회(예를 들면, 아침에 1일 1회) 투여되고, 본원에 기재된 것과 같은 용량에서 첫째날에 오직 PABRA(β-AR 효능제 없음)가 투여되고, 첫째날 후 각각의 일자에 대해 PABRA 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제; 및 본원에 기재된 것과 같은 용량에서) 둘 다는 동시에 투여된다(예를 들면, 본원에 기재된 것과 같은 단일 제형 또는 합동 제형). 일부 실시형태에서, PABRA 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 본원에 기재된 용량에서 1일 1회(예를 들면, 아침에 1일 1회) 투여되고, 본원에 기재된 것과 같은 용량에서 첫째날에 및 둘째날에 오직 PABRA(β-AR 효능제 없음)가 투여되고, 둘째날 후 각각의 일자에 대해 PABRA 및 β-AR 효능제(예컨대, β-제제; 및 본원에 기재된 것과 같은 용량에서) 둘 다는 동시에 투여된다(예를 들면, 본원에 기재된 것과 같은 단일 제형 또는 합동 제형).

[0114] 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 경구로, 정맥내로, 근육내로, 피부경유로, 흡입에 의해 또는 비강내로 투여된다. 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 경구로 투여된다.

[0115] 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 경구로, 정맥내로, 근육내로, 흡입에 의해 또는 비강내로 투여된다. 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 경구로 투여된다.

[0116] 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 단일 제형에서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 단일 제형은 정제의 형태이다. 일부 실시형태에 대해, 제제(β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 PABRA) 둘 다는 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 정제는 30 내지 160 μg의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제), 및/또는 0.1 mg 내지 10 mg의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제), 및 약 0.1 내지 15 mg의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 준치료학적 용량으로 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 0.01 내지 15 mg, 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 0.5 mg, 0.2 내지 0.3 mg, 0.23 내지 0.27 mg; 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 약 0.01 mg, 약 0.05 mg; 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg인 양으로 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 5 mg의 1일 2회(또는 10 mg의 총 1일) 용량과 비교하여 약 90% 이하; 또는 85% 이하; 또는 80% 이하; 또는 75% 이하; 또는 70% 이하; 또는 65% 이하; 또는 60% 이하; 또는 55% 이하; 또는 50% 이하; 또는 45% 이하; 또는 40% 이하; 또는 35% 이하; 또는 30% 이하; 또는 25% 이하; 또는 20% 이하; 또는 15% 이하; 또는 10% 이하; 또는 5% 이하; 또는 4% 이하; 또는 3% 이하; 또는 2.5% 이하; 또는 2% 이하; 또는 1.5% 이하; 또는 1% 이하; 또는 0.5% 이하의 용량을 생성시키는 양으로 말초 작용 β-차단제(PABRA, 예컨대 나돌롤 또는 아테놀롤)를 포함하거나; 일부 실시형태에서 정제에서의 PABRA의 준치료학적 용

량은 그 제제가 특정 질환 적응증의 치료에 효과적이거나 이에 대해 허가된 용량과 비교하여 약 90%; 또는 약 85%; 또는 약 80%; 또는 약 75%; 또는 약 70%; 또는 6 약 5%; 또는 약 60%; 또는 약 55%; 또는 약 50%; 또는 약 45%; 또는 약 40%; 또는 약 35%; 또는 약 30%; 또는 25%; 또는 약 20%; 또는 약 15%; 또는 약 10% 이하; 약 5%; 또는 약 4%; 또는 약 3%; 또는 약 2.5%; 또는 약 2%; 또는 약 1.5% 이하; 또는 약 1%; 또는 약 0.5%일 수 있다. 일부 실시형태에 대해, 상기 언급된 용량을 갖는 정제가 매일 투여된다. 일부 실시형태에 대해, 상기 언급된 용량을 갖는 정제가 매주 투여된다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 5 내지 10 mg의 용량으로 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 0.01 내지 100 mg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 30 μg, 40 μg, 50 μg, 60 μg, 70 μg, 80 μg, 90 μg, 100 μg, 110 μg, 120 μg, 130 μg, 140 μg, 150 μg, 또는 160 μg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 0.25 mg; 또는 약 0.5 mg; 또는 약 0.75 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 11 mg 또는 약 12 mg 또는 약 13 mg 또는 약 14 mg, 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이다. 일부 실시형태에 대해, 상기 언급된 용량은 1주 용량이다. 일부 실시형태에 대해, 정제에서의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 용량은 주 또는 초과의 기간 동안 투여된다.

[0117] 본원에 제공된 방법의 소정의 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 합동 제형에서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에 대해, 합동 제형은 약 30 내지 160 μg의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 15 mg 이하의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에 대해, 합동 제형은 약 0.5 내지 20 mg의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 15 mg 이하의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 합동 제형은 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 양으로 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 합동 제형은 약 5 내지 10 mg의 용량으로 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 0.01 내지 100 mg으로 합동 제형에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 30 μg, 40 μg, 50 μg, 60 μg, 70 μg, 80 μg, 90 μg, 100 μg, 110 μg, 120 μg, 130 μg, 140 μg, 150 μg, 또는 160 μg으로 합동 제형에 존재한다. 일부 실시형태에서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)는 약 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 0.25 mg; 또는 약 0.5 mg; 또는 약 0.75 mg; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg으로 합동 제형에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이다. 일부 실시형태에 대해, 합동 제형의 용량은 매주 투여되고, 그 용량은 총 1주 용량이다. 일부 실시형태에 대해, β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 용량은 주 또는 초과의 기간 동안 매일 또는 매주 투여된다.

[0118] 본원에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭, 및 나돌롤 둘 다는 경구로 환자에게 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5 및 나돌롤은 경구로 환자에게 투여되고, 제제 둘 다는 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 정제는 약 0.01 내지 100 mg의 화합물 03-5 및 약 0.1 내지 15 mg의 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 5 내지 10 mg의 양으로 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 정제는 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 10mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg,

6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 양으로 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에 대해, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다. 일부 실시형태에 대해, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0119] 본원에 제공된 방법의 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5 및 나돌롤은 경구로 환자에게 투여되고, 제제 둘 다는 캡슐에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 캡슐은 약 0.01 내지 100 mg의 화합물 03-5 및 약 0.1 내지 15 mg의 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 약 5 내지 10 mg의 양으로 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 10mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 양으로 나돌롤을 포함한다. 일부 실시형태에 대해, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다. 일부 실시형태에 대해, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭은 약 0.01 내지 100 mg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5는 약 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 30 μg, 40 μg, 50 μg, 60 μg, 70 μg, 80 μg, 90 μg, 100 μg, 110 μg, 120 μg, 130 μg, 140 μg, 150 μg, 또는 160 μg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 화합물 03-5는 약 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 0.25 mg; 또는 약 0.5 mg; 또는 약 0.75 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 0.25 mg; 또는 약 0.5 mg; 또는 약 0.75 mg; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg으로 정제에 존재한다. 일부 실시형태에 대해, 정제는 총 1일 용량일 것이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여되는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에 대해, 정제는 총 1주 용량일 것이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여되는 것으로 예상된다.

[0121] 일부 실시형태에 대해, 나돌롤은 화합물 03-5의 임의의 역효과, 예를 들면 잠재적인 운동능력 향상 효과를 감소시키거나 제한하거나 이에 대응할 수 있고, 이는 남용 가능성을 감소시킨다.

[0122] 클렌부테롤 및 소정의 다른 β-효능제는 비대성 특성 및 지질분해 특성 부작용을 갖고, 이는 근육 키우기, 육상 운동능력-향상 및/또는 체중 감소를 원하는 육상선수 및 개체에 의한 불법 남용을 발생시킨다. 이 부작용 및 남용 성향은 규제 허가(예컨대, FDA 허가)의 장애물을 생성시키고, 소정의 수준의 공중 건강 위험을 생성시킨다. 그러나, 비대성 작용 및 지질분해 작용은 대부분 말초 β 수용체의 활성화에 의해 야기되고; 따라서 비대성 부작용 및 지질분해 부작용 및 남용 성향이 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)와 조합하여 본원에 개시된 것과 같은 PABRA를 동시투여함으로써 감소되거나 완화되거나 제거될 수 있다. 특히 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 PABRA가 본원에 기재된 것과 같은 제제 둘 다를 갖는 단일 제형으로 오직 제조되고 판매되면, 불법 사용 또는 남용을 추구하는 자가 근육 키우기, 육상 운동능력-향상 또는 체중 감소 불법 사용에 효과적인 생성물을 제조하기 위해 제제를 분리하는 것이 매우 어렵거나 불가능할 것이다. 따라서, 일부 양태 및 실시형태에서, 인지(CNS 작용)를 개선하기에 효과적이지만, PABRA가 없는 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)를 오직 갖는 제형과 비교하여 불법 사용/남용의 위험이 감소된, β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 PABRA를 갖는 단일 제형(예컨대, 예를 들면 경구 정제 또는 경구 캡슐)을 수반하는 조성물 및 방법이 제공된다. 많은 실시형태에서, PABRA의 준치료학적 용량은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 부작용에 대응하기에 충분하고, 따라서, β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 PABRA를 갖는 본원에 기재된 것과 같은 단일 제형(예컨대, 예를 들면 경구 정제)은 치료학적 활성 용량의 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 준치료학적 용량의 PABRA를 가질 수 있다.

[0123] 본원에 제공된 양태 및 실시형태의 일부 실시형태에서, 환자는 MCI(mild cognitive impairment: 경증 인지기능장애), aMCI(amnestic MCI: 건망증성 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(fronto-temporal dementia: 전두-측두 치매; 픽병), HD(Huntington disease: 헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(progressive supranuclear palsy: 진행성 핵상 마비), CBD(corticobasal degeneration: 피질기저 퇴행), SCA(spinocerebellar ataxia: 척추소뇌 실조증), MSA(Multiple system atrophy: 다계통 위축증), SDS(Shy-Drager syndrome: 샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(traumatic brain injury: 외상성 뇌 손상), CTE(chronic traumatic encephalopathy: 만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(Wernicke-Korsakoff syndrome: 베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티

아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(autistic spectrum disorder: 자폐 스펙트럼 장애), FXS(fragile X syndrome: 취약 X 증후군), TSC(tuberous sclerosis complex: 복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(dementia with Lewy bodies: 루이소체 치매), PD(Parkinson's disease: 파킨슨병), PDD(PD dementia: PD 치매), ADHD(attention deficit hyperactivity disorder: 주의력 결핍 과다활동 장애), 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD), 조기 AD 및 다운 증후군(Down Syndrome: DS)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 신경퇴행성 질환을 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시형태에서, 환자는 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매) 및 ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 신경퇴행성 질환을 갖는 것으로 확인된다. 일부 실시형태에서, 환자는 알츠하이머병(AD)을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 다운 증후군을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 파킨슨병을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 루이소체 치매를 갖지 않는다.

[0124] 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 후에 인지 시험 또는 모델로 처리된다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 후에 인지 시험 또는 모델로 처리되고, 인지 시험 또는 모델은 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험 및/또는 뇌 영상화이다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 전에 인지 시험 또는 모델로 처리된다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 전에 인지 시험 또는 모델로 처리되고, 인지 시험 또는 모델은 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험 및/또는 뇌 영상화이다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 전에 인지 시험 또는 모델, 예컨대 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험 및/또는 뇌 영상화로 처리되고, 인지 시험 또는 모델은 본원에 제공된 방법 및 조성물에 따라 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하도록 사용된다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 전에 및 후에 인지 시험 또는 모델로 처리된다. 일부 실시형태에서, 환자는 상기 투여 전에 및 후에 인지 시험 또는 모델로 처리되고, 인지 시험 또는 모델은 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험 및/또는 뇌 영상화이다.

[0125] 소정의 실시형태에서, 환자는 상기 투여 후에 인지 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 환자는 환자에서 인지 시험 또는 모델; 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험; 뇌 영상화 또는 기타의 개선에 의해 입증된 것처럼 인지 개선을 나타낸다.

[0126] "인지를 개선하는", "인지 개선" 또는 "인지의 개선"은 개체의 인지 능력 또는 기억 또는 기타의 개선을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 환자에서 예를 들면 인지 시험, 기억 시험, 뇌 영상화 및/또는 맥락적 학습 시험의 개선에 의해 입증된 것처럼 인지 개선을 발생시킨다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 환자에서 맥락적 학습 시험의 개선을 발생시키고, 상기 맥락적 학습 시험은 공간 맥락적 학습 시험 또는 아리조나 인지 시험 배터리(ACTB: Arizona Cognitive Test Battery)이다.

[0127] 일부 실시형태에서, 환자는 포유류이다. 일부 실시형태에서 환자는 인간이다. 일부 실시형태에서, 환자는 아동 인간이다. 일부 실시형태에서 환자는 성인 인간이다. 본원에 사용된 것과 같이, 아동은 약 5세 내지 20세의 인간을 의미한다. 본원에 사용된 것과 같이, 성인은 약 21세 이상의 인간을 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0128] 본 명세서의 일부에 포함되고 이를 구성하는 동반된 도면은 본 발명의 다양한 실시형태를 예시하고, 그 설명과 함께 본 개시내용의 원칙을 설명하고 예시하도록 작용한다. 도면은 도식적 방식으로 예시적인 실시형태의 주요 특징을 예시하도록 오직 의도된다.

도 1은 기준선에 대한 클렌부테롤 및/또는 나돌롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자에서의 대뇌 혈류의 그래프를 보여준다.

도 2는 기준선에 대한 클렌부테롤 및/또는 나돌롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자에서의 대뇌 혈류의 그래프를 보여준다.

도 3은 기준선에 대한 클렌부테롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자 및 핀돌롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자

에서의 대뇌 혈류의 그래프를 보여준다.

도 4는 기준선에 대한 다양한 양의 클렌부테롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자에서의 대뇌 혈류의 그래프를 보여준다.

도 5는 기준선에 대한 다양한 양의 클렌부테롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자 및 클렌부테롤 및 나돌롤의 단일 용량이 투여된 후의 환자에서의 대뇌 혈류의 그래프를 보여준다.

도 6은 160 μg의 클렌부테롤의 단일 용량에 의한 투약 후 대뇌 혈류가 전반적으로 증가한다는 것을 보여준다. 오른쪽에서의 범례는 상이한 관심 있는 영역(ROI: region of interest)을 보여준다. 데이터는 기준선으로부터의 상이한 뇌 영역에서의 대뇌 혈류의 변화로서 작도된다.

도 7은 관심 있는 영역(ROI)으로서 해마의 관류 MRI-ASL 영상을 보여준다. 44세 내지 52세의 6명의 건강한 대상체는 80 μg의 클렌부테롤의 단일 용량에 의해 치료되었다. 기준선 대 투약후 쌍별 t-시험 결과: p=0.019. 색상 스케일은 중간에 표시되고, 적색의 낮은 값 및 황색의 높은 값으로 대뇌 혈류를 나타낸다.

도 8은 연구의 코호트 5에서 클렌부테롤의 "추정된 용량"이 80 μg의 클렌부테롤의 단일 용량이 제1일에 대상체에게 투여된 후 24시간(50 μg의 추정된 용량) 및 48시간(30 μg의 추정된 용량)에서의 노출의 PK 모델링으로부터 계산된 용량 당가에 기초한다는 것을 보여준다.

도 9는 클렌부테롤에 반응한 적응 추적 개선을 보여준다.

도 10은 시각 언어 학습 시험(VVLT)에 대한 클렌부테롤 및 β_2-AR 길항제/β_1-AR 부분 효능제의 효과를 보여준다.

도 11은 심박수에 대한 화합물 03-5 단일치료(6 mg)의 효과(도 11a) 및 나돌롤(1-40 mg) 후 2시간에 투여된 화합물 03-5의 효과(도 11b)를 보여준다. 3회 ECG 기록에 의해 심박수를 측정하였다. 데이터는 연구 약물의 처음의 용량 전일(제-1일)에 기록된 시간-일치된 측정으로부터의 평균 변화로서 제시된다.

도 12는 저용량 나돌롤이 혈액 칼륨 수준에 대한 화합물 03-5의 말초 효과를 저해한다는 것을 보여준다. 코호트 A1, A2, A3, A4 및 A5에서의 화합물 03-5 단일치료(0.3 mg 내지 6 mg)를 받는 저칼륨혈증의 용량-의존적 증가 및 코호트 D1 및 D2에서의 나돌롤(1 내지 40 mg)이 투약된 대상체에서의 저칼륨혈증의 약화. 데이터는 모든 이용 가능한 대상체에 대한 개별 관찰로서 제시된다.

도 13은 나돌롤의 낮은 CNS 흡수를 보여주는 차트이다. 제2일(N=3-4명의 대상체) 및 제6일(N=4명의 대상체)에 나돌롤 및 화합물 03-5의 투여 후에 수집된 샘플에서 코호트 D1에서의 대상체로부터의 혈장 및 뇌척수액(CSF)에서의 화합물 03-5 및 나돌롤에 대한 시간-일치된 농도를 결정하였다. 데이터는 용량 수준마다 N=3-4명의 대상체로부터의 평균 ± SEM 관찰로서 제시된다.

도 14는 나돌롤의 존재 하의 화합물 03-5에 의한 인지 개선을 보여준다. 제1일, 제2일 및 제3일에 3 mg의 나돌롤 및 화합물 03-5(1, 3 및 10 mg)를 1일 1회 받은 55세 내지 75세의 건강한 성인(N=4)으로부터의 CANTAB 데이터. 데이터는 CANTAB 배터리에서 시험의 2개에 대한 코호트 D2(2021년 4월 22일에 N=4)에서의 모든 이용 가능한 데이터를 보여준다. 데이터는 일자내 투약전 평가로부터의 평균 변화로서 제시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0129] 본 개시내용의 소정의 양태 및 실시형태에서, 조성물 및 방법은 환자에서 인지 개선, 대뇌 대사 활성 상승 및/또는 염증 조절 개선을 발생시킨다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 방법은 환자에서 예를 들면 인지 시험 또는 모델; 기억 시험; 정신 상태, 뇌 기능, 정신 문제의 진단 표시자; 맥락적 학습 시험; 또는 기타에서의 개선에 의해 입증된 것처럼 인지 개선을 발생시킨다. 이러한 인지 시험, 진단학 및 모델은 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 다양한 양태 및 실시형태에서, 동물 또는 인간에 대한 임의의 많은 인정된 맥락적 학습 시험은 기준선 인지 기능을 평가하고/하거나 인지 기능 개선을 측정하거나 정량화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 하기와 같이 하나 이상의 시험, 진단학 및 모델에서의 개선을 발생시킬 수 있다. 마찬가지로, 대뇌 대사 활성 상승 및 염증 조절 개선을 위해 - 이들은 소정의 실시형태에서 FDG-PET를 통해 및 뇌척수액(CSF)의 샘플링을 통해 영상화될 수 있어서 염증성 사이토카인 및 교세포 활성화의 마커의 측정을 허용한다. 일부 실시형태에서, 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL)은 신경영상화에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)은 신경영상화에 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, FDG-PET는 단독으로 또는 CT 및/또는 MRI-ASL 및/또는 MRI-BOLD를 포함하는 MRI

와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, FDG-PET 및 MRI-BOLD가 사용될 수 있거나, FDG-PET 및 MRI-ASL가 사용될 수 있다. 대안적으로, FDG-PET, MRI-BOLD 및 MRI-ASL이 사용될 수 있다. 대안적으로, MRI-BOLD 및 MRI-ASL을 포함하는 MRI는 단독으로 또는 조합으로 및 선택적으로 CT와 사용될 수 있다.

[0130] **β-제제**

[0131] 알킬 기는 1개 내지 12개의 탄소 원자 및 통상적으로 1개 내지 약 10개의 탄소 또는 일부 실시형태에서 1개 내지 약 6개의 탄소 원자, 또는 다른 실시형태에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄를 포함하는 임의의 탄소 원자로부터의 수소 원자의 제거에 의한 알칸으로부터 유래된 1가 기를 지칭한다. 직쇄 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 및 n-헥실 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 분지쇄 알킬 기의 예는 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알킬 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 알킬은 달리 기술되지 않는 한 사이클릭 기 및 비사이클릭 기 둘 다를 지칭한다.

[0132] 용어 "사이클릭 알킬" 또는 "사이클로알킬"은 고리 탄소 원자로부터의 수소 원자의 제거에 의한 사이클로알칸으로부터 유래된 1가 기를 지칭한다. 사이클로알킬 기는 3개 내지 14개의 탄소 원자, 또는 일부 실시형태에서 3개 내지 12개, 또는 3개 내지 10개, 또는 3개 내지 8개, 또는 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 탄소 원자를 갖는 단리된 고리계, 융합된 고리계, 브릿징된 고리계 및 스피로 고리계를 포함하는 단일 고리 또는 다중 고리를 갖는 포화 또는 부분 포화 비방향족 구조이다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 사이클로알킬 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 단환식 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다환식 고리계의 예는 바이사이클[4.4.0]데칸, 바이사이클[2.2.1]헵탄, 스피로[2.2]펜탄 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. (사이클로알킬)옥시는 -O-사이클로알킬을 지칭한다. (사이클로알킬)티오는 -S-사이클로알킬을 지칭한다. 이 용어는 또한 -S(O)-사이클로알킬 또는 --$S(O)_2$-사이클로알킬과 같은 황의 산화된 형태를 포함한다.

[0133] 알케닐 기는 2개의 탄소 원자 사이에 1개 이상의 이중 결합을 갖는 상기에 정의된 것과 같은 직쇄 및 분지쇄 및 사이클로알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기는 2개 내지 약 12개의 탄소 원자, 또는 일부 실시형태에서 1개 내지 약 10개의 탄소 또는 다른 실시형태에서 1개 내지 약 6개의 탄소 원자, 또는 다른 실시형태에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알케닐 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알케닐 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 알케닐 기의 예는 무엇보다도 비닐, 알릴, -CH=CH(CH_3), -CH=C(CH_3)$_2$, -C(CH_3)=CH_2, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐 및 헥사디에닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0134] 알키닐 기는 2개의 탄소 원자 사이에 1개 이상의 삼중 결합을 갖는 상기에 정의된 것과 같은 직쇄 및 분지쇄 및 사이클로알킬 기를 지칭한다. 알키닐 기는 2개 내지 약 12개의 탄소 원자, 또는 일부 실시형태에서 1개 내지 약 10개의 탄소 또는 다른 실시형태에서 1개 내지 약 6개의 탄소 원자, 또는 다른 실시형태에서 1개, 2개, 3개 또는 4개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알키닐 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알키닐 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 예시적인 알키닐 기는 다른 것들 중에서 에티닐, 프로파길 및 -C≡C(CH_3)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0135] 아릴 기는, 별개의 및/또는 융합된 아릴 기를 함유하는 다중 고리 화합물을 포함하는, 단일 고리 및 다중 고리 화합물을 포함하는 사이클릭 방향족 탄화수소이다. 아릴 기는 6개 내지 약 18개의 고리 탄소, 또는 일부 실시형태에서 6개 내지 14개의 고리 탄소 또는 다른 실시형태에서 심지어 6개 내지 10개의 고리 탄소를 함유할 수 있다. 아릴 기는 또한 5개 이상의 고리 구성원을 함유하고, 이들 중 1개 이상의 고리 탄소 원자가 비제한적인 예로서 N, O 및 S와 같은 이종원자에 의해 대체된 방향족 고리 화합물인 헤테로아릴 기를 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 아릴 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 아릴 기는 페닐, 바이페닐레닐, 트리페닐레닐, 나프틸, 안트릴 및 피레닐 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 아릴옥시는 -O-아릴을 지칭한다. 아릴티오는 -S-아릴을 지칭하고, 여기서 아릴은 본원에 정의된 것과 같다. 이 용어는 또한 --S(O)-아릴 또는 -$S(O)_2$-아릴과 같은 황의 산화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴옥시는 -O-헤테로아릴을 지칭한다. 헤테로아릴티오는 -S-헤테로아릴을 지칭한다. 이 용어는 또한 -S(O)-헤테로아릴 또는 -$S(O)_2$-헤테로아릴과 같은 황의 산화된 형태를 포함한다.

[0136] 적합한 헤테로사이클릴 기는 이의 고리 구성원으로서 적어도 2개의 상이한 원소의 원자를 갖고, 이들 중 1개 이상이 비제한적인 예로서 N, O 또는 S와 같은 이종원자인 사이클릭 기를 포함한다. 헤테로사이클릴 기는 3개 내지 약 20개의 고리 구성원, 또는 일부 실시형태에서 3개 내지 18개, 또는 약 3개 내지 15개, 3개 내지 12개, 3개 내지 10개, 또는 3개 내지 6개의 고리 구성원을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴 기에서의 고리계는 불포화되고/되거나, 부분 포화되고/되거나 포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 1치환되거나 1회 초과, 예컨대 비제한적인 예로서 1치환, 2치환 또는 3치환될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클릴 기는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 디하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 아지리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로푸라닐, 디옥솔릴, 푸라닐, 티오페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아졸리닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딜, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 인돌릴, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥솔라닐, 디옥사닐, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐 및 벤조티아졸릴 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 헤테로사이클릴옥시는 -O-헤테로사이클릴을 지칭한다. 헤테로사이클릴티오는 -S-헤테로사이클릴을 지칭한다. 이 용어는 또한 -S(O)-헤테로사이클릴 또는 $-S(O)_2$-헤테로사이클릴과 같은 황의 산화된 형태를 포함한다.

[0137] 폴리사이클릭 또는 폴리사이클릴 기는 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리를 지칭하고, 여기서 고리는 "융합된 고리"이고; 고리가 1개의 공통 탄소 원자에 의해 연결되면, 이것은 "스피로" 고리계이다. 비인접한 원자를 통해 연결된 고리는 "브릿징된" 고리이다. 폴리사이클릭 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 폴리사이클릭 기는 1회 이상 치환될 수 있다.

[0138] 할로겐 기는 F, Cl, Br 및 I를 포함하고; 니트로 기는 $-NO_2$를 지칭하고; 시아노 기는 -CN을 지칭하고; 이소시아노 기는 -N≡C를 지칭하고; 에폭시 기는 산소 원자가 본질적으로 사이클릭 에테르 구조인 탄소 사슬 또는 고리계의 2개의 인접한 또는 비인접한 탄소 원자에 직접적으로 부착된 구조를 포함한다. 에폭사이드는 3개-원자 고리를 갖는 사이클릭 에테르이다.

[0139] 알콕시 기는 단수형이 산소에 결합된 상기에 정의된 것과 같은 치환된 또는 비치환된 알킬 기이다. 알콕시 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 대표적인 치환된 알콕시 기는 1회 이상 치환될 수 있다. 예시적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥속시, 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시 및 사이클로헥실옥시 기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0140] 본원에 기재된 것과 같이, 본 개시내용의 β-제제 화합물은 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 선행하든 또는 아니든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기에 의해 대체된다는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각각의 치환 가능한 위치에서 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서의 하나 초과의 위치가 규정된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있을 때, 그 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용에 의해 고안된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성시키는 것이다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "안정한"은 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위해 이의 제조, 검출 및, 소정의 실시형태에서, 이의 회수, 정제 및 사용을 허용하는 조건으로 처리될 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0141] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자에서의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R°로 치환될 수 있는 -CH=CHPh; R°로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$;

$-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-S(O)(NR^{\circ})R^{\circ}$; $-S(O)_2N=C(NR^{\circ}_2)_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; $-SiR^{\circ}_3$; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌)$O-N(R^{\circ})_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌)$C(O)O-N(R^{\circ})_2$이고, 여기서 각각의 R°은 하기에 정의된 것과 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5원 내지 6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R°의 2개의 독립 경우는, 이의 개재 원자(들)와 함께 취해져, 하기에 정의된 것과 같이 치환될 수 있는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 3원 내지 12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0142] R°에서의 적합한 1가 치환기(또는 이의 개재 원자와 함께 R°의 2개의 독립 경우를 취하여 형성된 고리)는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$; $-($할로$R^{\bullet})$; $-(CH_2)_{0-2}OH$; $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O($할로$R^{\bullet})$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}SH$; $-(CH_2)_{0-2}NH_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$; $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$; $-OSiR^{\bullet}_3$; $-C(O)SR^{\bullet}$; $-(C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌)$C(O)OR^{\bullet}$; 또는 $-SSR^{\bullet}$이고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나, "할로"가 선행하는 경우, 오직 하나 이상의 할로겐에 의해 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R°의 포화 탄소 원자에서의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0143] "선택적으로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자에서의 적합한 2가 치환기는 하기를 포함한다: =O; =S; $=NNR^{*}_2$; $=NNHC(O)R^{*}$; $=NNHC(O)OR^{*}$; $=NNHS(O)_2R^{*}$; $=NR^{*}$; $=NOR^{*}$; $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$; 또는 $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$; 여기서 R^{*}의 각각의 독립 경우는 수소, 하기에 정의된 것과 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합된 적합한 2가 치환기는 $-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$를 포함하고, 여기서 R^{*}의 각각의 독립 경우는 수소, 하기에 정의된 것과 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0144] R^{*}의 지방족 기에서의 적합한 치환기는 할로겐, $-R^{\bullet}$; $-($할로$R^{\bullet})$; $-OH$, $-OR^{\bullet}$; $-O($할로$R^{\bullet})$; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^{\bullet}$; $-NH_2$; $-NHR^{\bullet}$; $-NR^{\bullet}_2$; 또는 $-NO_2$를 포함하고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나, "할로"가 선행하는 경우, 하나 이상의 할로겐으로 오직 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0145] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 질소에서의 적합한 치환기는 $-R^{\dagger}$; $-NR^{\dagger}_2$; $-C(O)R^{\dagger}$; $-C(O)OR^{\dagger}$; $-C(O)C(O)R^{\dagger}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$; $-S(O)_2R^{\dagger}$; $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$; $-C(S)NR^{\dagger}_2$; $-C(NH)NR^{\dagger}_2$; 또는 $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$를 포함하고; 각각의 $R^{\dagger}$는 독립적으로 수소, 하기에 정의된 것과 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 $-OPh$, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, $R^{\dagger}$의 2개의 독립 경우는, 이의 개재 원자(들)와 함께 취해져, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 3원 내지

12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0146] $R^{\dagger}$의 지방족 기에서의 적합한 치환기는 독립적으로 할로겐, $-R^{\bullet}$; -(할로$R^{\bullet}$); -OH; $-OR^{\bullet}$; -O(할로$R^{\bullet}$); -CN; -C(O)OH; $-C(O)OR^{\bullet}$; $-NH_2$; $-NHR^{\bullet}$; $-NR^{\bullet}{}_2$; 또는 $-NO_2$를 포함하고, 여기서 각각의 $R^{\bullet}$은 비치환되거나, "할로"가 선행하는 경우, 하나 이상의 할로겐으로 오직 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$; $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0147] 티올은 -SH를 지칭한다. 티오카보닐은 (=S)를 지칭한다. 설포닐은 $-SO_2$-알킬, $-SO_2$-치환된 알킬, $-SO_2$-사이클로알킬, $-SO_2$-치환된 사이클로알킬, $-SO_2$-아릴, $-SO_2$-치환된 아릴, $-SO_2$-헤테로아릴, $-SO_2$-치환된 헤테로아릴, $-SO_2$-헤테로사이클릴 및 $-SO_2$-치환된 헤테로사이클릴을 지칭한다. 설포닐아미노는 $-NR^aSO_2$알킬, $-NR^aSO_2$-치환된 알킬, $-NR^aSO_2$사이클로알킬, --NR^aSO_2치환된 사이클로알킬, $-NR^aSO_2$아릴, $-NR^aSO_2$치환된 아릴, --NR^aSO_2헤테로아릴, $-NR^aSO_2$ 치환된 헤테로아릴, $-NR^aSO_2$헤테로사이클릴, $-NR^aSO_2$ 치환된 헤테로사이클릴을 지칭하고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 본원에 정의된 것과 같다.

[0148] 카복실은 -COOH 또는 이의 염을 지칭한다. 카복시에스테르는 -C(O)O-알킬, -C(O)O- 치환된 알킬, -C(O)O-아릴, -C(O)O-치환된 아릴, -C(O)β-사이클로알킬, -C(O)O-치환된 사이클로알킬, -C(O)O-헤테로아릴, -C(O)O-치환된 헤테로아릴, -C(O)O-헤테로사이클릴 및 -C(O)O-치환된 헤테로사이클릴을 지칭한다. (카복시에스테르)아미노는 $-NR^a$-C(O)O-알킬, $-NR^a$-C(O)O-치환된 알킬, $-NR^a$-C(O)O-아릴, $-NR^a$-C(O)O-치환된 아릴, $-NR^a$-C(O)β-사이클로알킬, --NR^a-C(O)O-치환된 사이클로알킬, $-NR^a$-C(O)O-헤테로아릴, --NR^a-C(O)O-치환된 헤테로아릴, $-NR^a$-C(O)O-헤테로사이클릴 및 $-NR^a$-C(O)O-치환된 헤테로사이클릴을 지칭하고, 여기서 R^a는 본원에 언급된 것과 같다. (카복시에스테르)옥시는 -O-C(O)O-알킬, -O-C(O)O- 치환된 알킬, -O-C(O)O-아릴, -O-C(O)O-치환된 아릴, -O-C(O)β-사이클로알킬, -O-C(O)O-치환된 사이클로알킬, -O-C(O)O-헤테로아릴, -O-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(O)O-헤테로사이클릴 및 -O-C(O)O-치환된 헤테로사이클릴을 지칭한다. 옥소는 (=O)를 지칭한다.

[0149] 용어 "아민" 및 "아미노"는 하나 이상의 수소 원자가 비제한적인 예로서 알킬, 알케닐, 아릴 및 헤테로사이클릴 기를 포함하는 치환기에 의해 대체된 암모니아의 유도체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치환된 아미노는 -NH-CO-R을 포함할 수 있다. 카바메이트 기는 $-O(C=O)NR_1R_2$를 지칭하고, 여기서 R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 지방족 기, 아릴 기 또는 헤테로사이클릴 기이다.

[0150] 아미노카보닐은 $-C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각각의 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 또한, 각각의 R^b는, 이것에 결합된 질소와 함께, 선택적으로 연결되어 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴 기를 형성할 수 있고, 단 R^b의 둘 다는 수소가 둘 다 아니다. 아미노카보닐알킬은 -알킬$C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각각의 R^b는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 또한, 각각의 R^b는, 이것에 결합된 질소와 함께, 선택적으로 연결되어 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴 기를 형성할 수 있고, 단 R^b의 둘 다는 수소가 둘 다 아니다. 아미노카보닐아미노는 $-NR^aC(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 R^a 및 각각의 R^b는 본원에 정의된 것과 같다. 아미노디카보닐아미노는 $-NR^aC(O)C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 R^a 및 각각의 R^b는 본원에 정의된 것과 같다. 아미노카보닐옥시는 $-O-C(O)N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각각의 R^b는 독립적으로 본원에 정의된 것과 같다. 아미노설포닐은 $-SO_2N(R^b)_2$를 지칭하고, 여기서 각각의 R^b는 독립적으로 본원에 정의된 것과 같다.

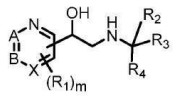
[0151] 이미노는 -N=R^{c}를 지칭하고, 여기서 R^{c}는 수소, 아미노카보닐알킬옥시, 치환된 아미노카보닐알킬옥시, 아미노카보닐알킬아미노 및 치환된 아미노카보닐알킬아미노로부터 선택될 수 있다.

[0152] 추가적으로, 달리 기술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소로 풍부한 원자의 존재가 오직 다른 화합물을 포함하도록 의도된다. 예를 들면, 중수소(예를 들면, D 또는 H^{2}) 또는 삼중수소(예를 들면, T 또는 H^{3})에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농후화된 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명에 포함되고 이의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0153] 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들면 비독성 유기 산 또는 무기 산으로부터의 화합물의 종래의 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들면, 이러한 종래의 비독성 염은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산 등으로부터 유래된 것; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이소티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다. 다른 경우에, 기재된 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있고, 이와 같이 약제학적으로 허용 가능한 염기와 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 이 염은 마찬가지로 투여 비히클 또는 투여형 제조 공정에서 인시츄로 제조되거나, 이의 유리 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트, 암모니아, 또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 별개로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리염 또는 알칼리토염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 및 기타를 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 및 기타를 포함한다.

[0154] "프로드럭"은 활성제를 방출하기 위해 신체 내에 변환을 요하는 활성제의 유도체를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 변환은 효소 변환이다. 프로드럭은 활성제로 전환될 때까지 반드시는 아니지만 흔히 약물학적으로 불활성이다. "프로모이어티"는 활성제 내의 작용기를 만들기 위해 사용될 때 활성제를 프로드럭으로 전환시키는 보호기의 형태를 지칭한다. 일부 경우에, 프로모이어티는 생체내 효소 수단 또는 비효소 수단에 의해 절단된 결합(들)을 통해 약물에 부착될 것이다. 해당 화합물의 임의의 편리한 프로드럭 형태는 예를 들면 Rautio 외 ("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008))에 의해 기개된 전략 및 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0155] 화학식 (I)에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이 본원에 개시된다.

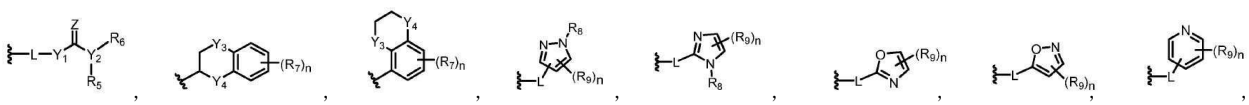


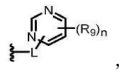
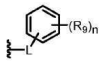
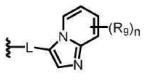
화학식 (I)

[0156] .

[0157] 각각의 A, B 및 X는 독립적으로 질소 또는 탄소일 수 있다. 각각의 R_1은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다. m은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있다.

[0158] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,



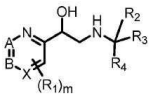
 ,  또는  일 수 있거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성할 수 있다.

[0159] L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커일 수 있고, 각각의 Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4는 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬일 수 있고, Z는 O 또는 S일 수 있다.

[0160] R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬일 수 있거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성하고, 각각의 R_7은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

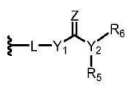
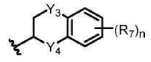
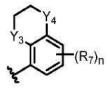
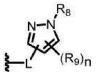
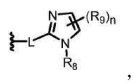
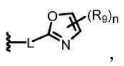
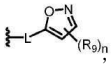
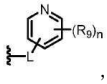
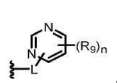
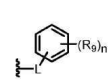
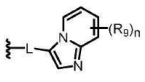
[0161] n은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴일 수 있고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 또는 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 화학식 (II)에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이 본원에 또한 개시된다:



[0163] 화학식 (II) .

[0164] 각각의 A, B 및 X는 독립적으로 질소 또는 탄소일 수 있다. 각각의 R_1은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다. m은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있다.

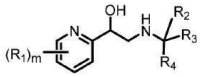
[0165] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  일 수 있거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성할 수 있다.

[0166] L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커일 수 있고, 각각의 Y_1, Y_2, Y_3 및 Y_4는 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬일 수 있고, Z는 O 또는 S일 수 있다.

[0167] R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬일 수 있거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 각각의 R_7은 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다.

[0168] n은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴일 수 있고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 또는 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

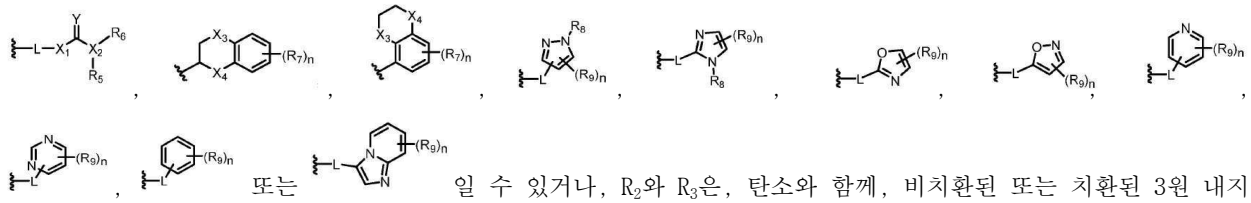
[0169] 화학식 (III)에 따른 화합물, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이 본원에 추가로 개시된다:



[0170] 화학식 (III) .

[0171] 각각의 R_1은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 펜타플루오로설파닐, 비치환된 또는 치환된 설포닐, 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-아릴, 비치환된 또는 치환된 -(C=O)-헤테로아릴, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다. m은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있다.

[0172] R_2, R_3 및 R_4는 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, 니트로, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴,



또는

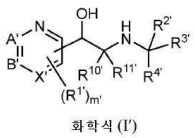
일 수 있거나, R_2와 R_3은, 탄소와 함께, 비치환된 또는 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성할 수 있다.

[0173] L은 선택적으로 치환된 C1-C5 알킬 링커일 수 있고, 각각의 X_1, X_2, X_3 및 X_4는 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 비치환된 또는 치환된 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬일 수 있고, Y는 O 또는 S일 수 있다.

[0174] R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, 비치환된 또는 치환된 알킬일 수 있거나, R_5 및 R_6은 사이클릭으로 연결되고, Y_2와 함께, 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 각각의 R_7은 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 비치환된 또는 치환된 아미노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 비치환된 또는 치환된 알케닐, 비치환된 또는 치환된 알키닐, 비치환된 또는 치환된 사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴일 수 있다.

[0175] n은 0 내지 4로부터 선택된 정수일 수 있고, R_8은 수소, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 및 비치환된 또는 치환된 아릴일 수 있고, R_9는 수소, 할로겐, 시아노, 비치환된 또는 치환된 알킬, 비치환된 또는 치환된 알콕시, 또는 비치환된 또는 치환된 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0176] 화학식 (I')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



[0177] 화학식 (I')

[0178] 상기 식 중,

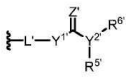
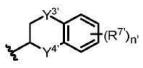
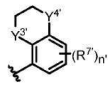
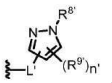
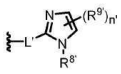
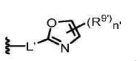
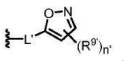
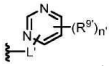
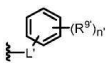
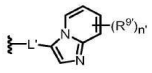
[0179] A', B' 및 X'는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고;

[0180] 각각의 $R^{1'}$는 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-NR^x_2$, $-NHR^x$, $-SO_2R'$, -C(O)R', $-C(O)NR'_2$이고;

[0181] 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0182] 각각의 R^x는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0183] m'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0184] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR', $-NR'_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이거나;

[0185] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0186] L'는 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬렌이고;

[0187] $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이고;

[0188] Z'는 O 또는 S이고;

[0189] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나,

[0190] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0191] 각각의 $R^{7'}$는 독립적으로 -R', 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-NR'_2$ 또는 -OR'이고;

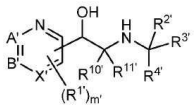
[0192] n'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0193] $R^{8'}$는 수소, -CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

[0194] 각각의 $R^{9'}$는 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-OR^{x}$, $-NR'_2$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0195] $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-2} 지방족이다.

[0196] 화학식 (I'')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



[0197] 화학식 (I'')

[0198] 상기 식 중,

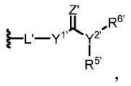
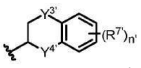
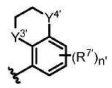
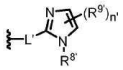
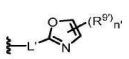
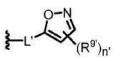
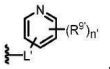
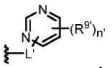
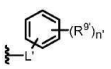
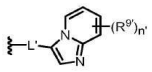
[0199] A', B' 및 X'는 각각 독립적으로 질소 또는 탄소이고;

[0200] 각각의 $R^{1'}$는 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^{x}$, $-NR^{x}_2$, $-NHR^{x}$, $-SO_2R'$, -C(O)R', $-C(O)NR'_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'CO_2R'$ 또는 $-CO_2R'$이고;

[0201] 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0202] 각각의 R^{x}는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이고;

[0203] m'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0204] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR', $-NR'_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이거나;

[0205] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0206] L'는 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬렌이고;

[0207] $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이고;

[0208] Z'는 O 또는 S이고;

[0209] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나,

[0210] $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0211] 각각의 $R^{7'}$는 독립적으로 -R', 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-NR'_2$ 또는 -OR'이고;

[0212] n'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이고;

[0213] $R^{8'}$는 수소, -CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

[0214] 각각의 $R^{9'}$는 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-OR^x$, $-NR'_2$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0215] $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-2} 지방족이다.

[0216] 상기에 정의되고 본원에 기재된 것과 같이, A'는 질소 또는 탄소이다. 일부 실시형태에서, A'는 질소이다. 일부 실시형태에서, A'는 탄소이다.

[0217] 일부 실시형태에서, A'는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0218] 상기에 정의되고 본원에 기재된 것과 같이, B'는 질소 또는 탄소이다. 일부 실시형태에서, B'는 질소이다. 일부 실시형태에서, B'는 탄소이다.

[0219] 일부 실시형태에서, B'는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0220] 상기에 정의되고 본원에 기재된 것과 같이, X'는 질소 또는 탄소이다. 일부 실시형태에서, X'는 질소이다. 일부 실시형태에서, X'는 탄소이다.

[0221] 일부 실시형태에서, X'는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0222] 상기에 정의된 것과 같이, 각각의 $R^{1'}$는 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-NR^x_2$, $-NHR^x$, $-SO_2R'$, -C(O)R', -C(O)NR'$_2$, -NR'C(O)R', -NR'CO_2R' 또는 $-CO_2R'$이다.

[0223] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 시아노이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NO_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-SF_5$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OR^x$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NR^x_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHR^x$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-SO_2R'$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -C(O)R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -C(O)NR'$_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -NR'C(O)R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -NR'CO_2R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CO_2R'$이다.

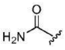
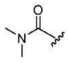
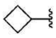
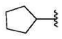
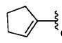
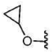
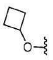
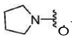
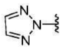
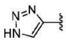
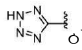
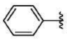
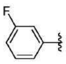
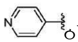
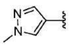
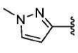
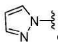
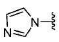
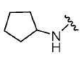
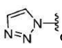
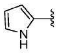
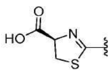
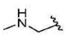
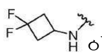
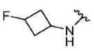
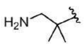
[0224] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -Br이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -Cl이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -F이다.

[0225] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH(CH_3)_2$이다.

[0226] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_2H$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CFH_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH_2CF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -C≡

CCH이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 비닐이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-C\equiv CCF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CO_2H$이다.

[0227] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -CN이다.

[0228] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCH_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCH(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHCH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHCD_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-N(CD_3)CO_2tBu$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHCH_2CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHCH_2(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-NHCH_2CF_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -NHPh 이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 -NHAc이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-N(CH_3)_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는  이다.

[0229] 일부 실시형태에서, $R^{1'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0230] 상기에 정의된 것과 같이, 각각의 R'는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이다.

[0231] 일부 실시형태에서, R'는 수소이다.

[0232] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R'는 $-CF_3$, $-CF_2H$ 또는 $-CFH_2$이다.

[0233] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 3원 내지 8원 포화 단환식 카보사이클릭 고리이다.

[0234] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 3원 내지 8원 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리이다.

[0235] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0236] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 카보사이클릭 고리이다.

[0237] 일부 실시형태에서, R'는 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 이환식 방향족 카보사이클릭 고리이다.

[0238] 일부 실시형태에서, R'는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 4원 내지 8원 포화 단환식 헤테로사이클릭 고리이다.

[0239] 일부 실시형태에서, R'는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 4원 내지 8원 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리이다.

[0240] 일부 실시형태에서, R'는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리이다.

[0241] 일부 실시형태에서, R'는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 고리이다.

[0242] 일부 실시형태에서, R'는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 이환식 헤테로방향족 고리이다.

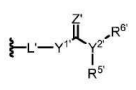
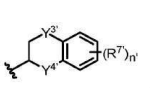
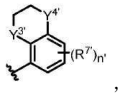
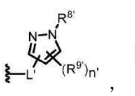
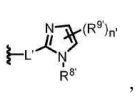
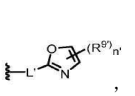
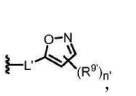
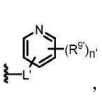
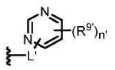
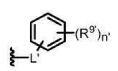
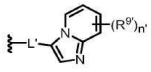
[0243] 일부 실시형태에서, R'는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0244] 상기에 정의된 것과 같이, 각각의 R^x는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 3원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 카보사이클릭 고리, 페닐, 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 방향족 카보사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 4원 내지 8원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 5원 내지 6원 단환식 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개의 이종원자를 갖는 8원 내지 10원 이환식 부분 불포화 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 선택적으로 치환된 기이다.

[0245] 일부 실시형태에서, R^x는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, R^x는 $-CF_3$, $-CF_2H$ 또는 $-CFH_2$이다. 일부 실시형태에서, R^x는 C_{1-6} 알킬이다.

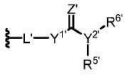
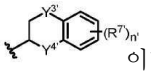
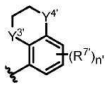
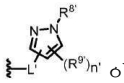
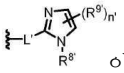
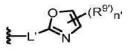
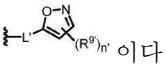
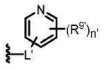
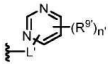
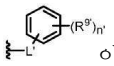
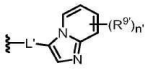
[0246] 상기에 정의된 것과 같이, m'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

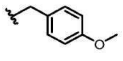
[0247] 일부 실시형태에서, m'는 0이다. 일부 실시형태에서, m'는 1이다. 일부 실시형태에서, m'는 2이다. 일부 실시형태에서, m'는 3이다. 일부 실시형태에서, m'는 4이다.

[0248] 상기에 정의된 것과 같이, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, -OH, -OR', $-NR'_2$, -NHR', $-NH_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이거나, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

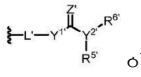
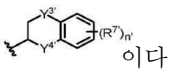
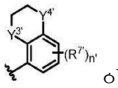
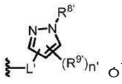
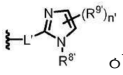
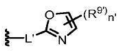
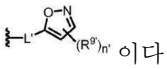
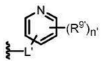
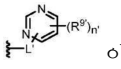
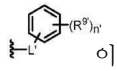
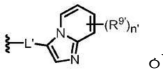
[0249] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 -R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 $-NO_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 -OH이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 -OR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 $-NR'_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 -NHR'이다.

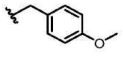
일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 $-NH_2$이다.

[0250] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다.

[0251] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 중수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는 $-CD_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$는  이다.

[0252] 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 -R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 $-NO_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 -OH이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 -OR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 $-NR'_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 -NHR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 $-NH_2$이다.

[0253] 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다.

[0254] 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 중수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는 $-CD_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{3'}$는  이다.

[0255] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0256] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리를 형성

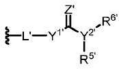
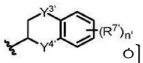
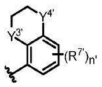
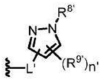
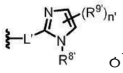
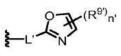
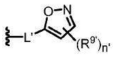
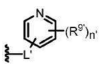
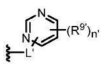
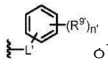
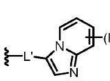
한다.

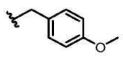
[0257] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0258] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0259] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는 탄소와 함께  을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는 탄소와 함께  을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는 탄소와 함께  을 형성한다. 일부 실시형태에서, $R^{2'}$와 $R^{3'}$는 탄소와 함께  을 형성한다.

[0260] 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 -R'이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-NO_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 -OH이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 -OR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-NR'_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 -NHR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-CF_3$이다.

[0261] 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다.

[0262] 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 중수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는 $-CD_3$이다. 일부 실시형태에서, $R^{4'}$는  이다.

[0263] 일부 실시형태에서, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 하기 표 1에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0264] 상기에 정의된 것과 같이, L'는 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬렌이다.

[0265] 일부 실시형태에서, L'는 $-CH_2-$이다.

[0266] 일부 실시형태에서, L'는 하기 표 1에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0267] 상기에 정의된 것과 같이, $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 독립적으로 공유 결합, 탄소, 산소, 또는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이

다.

[0268] 일부 실시형태에서, $Y^{1'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{1'}$는 탄소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{1'}$는 산소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{1'}$는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이다.

[0269] 일부 실시형태에서, $Y^{2'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{2'}$는 탄소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{2'}$는 산소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{2'}$는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이다.

[0270] 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 탄소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 산소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이다.

[0271] 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{3'}$는 탄소이다.

[0272] 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 탄소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 산소이다. 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 수소로 선택적으로 치환된 질소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리이다.

[0273] 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 공유 결합이다. 일부 실시형태에서, $Y^{4'}$는 탄소이다.

[0274] 일부 실시형태에서, $Y^{1'}$, $Y^{2'}$, $Y^{3'}$ 및 $Y^{4'}$는 각각 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0275] 상기에 정의된 것과 같이, Z'는 O 또는 S이다.

[0276] 일부 실시형태에서, Z'는 O이다. 일부 실시형태에서, Z'는 S이다.

[0277] 일부 실시형태에서, Z'는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0278] 상기에 정의된 것과 같이, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리; 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0279] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{5'}$는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0280] 일부 실시형태에서, $R^{6'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{6'}$는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0281] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 카보사이클릭 고리를 형성한다.

[0282] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 5원 내지 6원 단환식 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0283] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0284] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 사이클릭으로 연결되고, $Y^{2'}$와 함께, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 이종원자를 갖는 선택적으로 치환된 7원 내지 12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0285] 일부 실시형태에서, $R^{5'}$ 및 $R^{6'}$는 각각 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0286] 상기에 정의된 것과 같이, 각각의 $R^{7'}$는 독립적으로 -R', 할로겐, -CN, $-NO_2$, -OH, $-NR'_2$, -NHR', $-NH_2$ 또는 -OR'이다.

[0287] 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 $-NO_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 -OH이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 $-NR'_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 -NHR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{7'}$는 -OR'이다.

[0288] 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{7'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 독립적으로 선택된다.

[0289] 상기에 정의된 것과 같이, n'는 0 내지 4로부터 선택된 정수이다.

[0290] 일부 실시형태에서, n'는 0이다. 일부 실시형태에서, n'는 1이다. 일부 실시형태에서, n'는 2이다. 일부 실시형태에서, n'는 3이다. 일부 실시형태에서, n'는 4이다.

[0291] 상기에 정의된 것과 같이, $R^{8'}$는 수소, -CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴 고리이다.

[0292] 일부 실시형태에서, $R^{8'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{8'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{8'}$는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, $R^{8'}$는 선택적으로 치환된 아릴 고리이다.

[0293] 일부 실시형태에서, $R^{8'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0294] 상기에 정의된 것과 같이, 각각의 R^{9}는 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-OR^{x}$, $-NR'_2$ 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0295] 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 -CN이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 $-OR^{x}$이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 $-NR'_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 -NHR'이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 $-NH_2$이다. 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0296] 일부 실시형태에서, $R^{9'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0297] 상기에 정의된 것과 같이, $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-2} 지방족이다. 일부 실시형태에서, $R^{10'}$ 및 $R^{11'}$는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다.

[0298] 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 선택적으로 치환된 C_1 지방족이다. 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 선택적으로 치환된 C_2 지방족이다. 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 에틸이다.

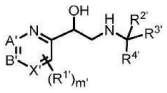
[0299] 일부 실시형태에서, $R^{10'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0300] 일부 실시형태에서, $R^{11'}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{11'}$는 선택적으로 치환된 C_1 지방족이다. 일부 실시형태에서, $R^{11'}$는 메틸이다. 일부 실시형태에서, $R^{11'}$는 선택적으로 치환된 C_2 지방족이다. 일부 실시형태에서, R^{1}

$^{1'}$는 에틸이다.

[0301] 일부 실시형태에서, $R^{11'}$는 하기 **표 1**에 도시된 것으로부터 선택된다.

[0302] 화학식 (II')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

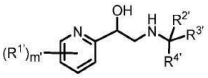


화학식 (II')

[0303] ,

[0304] 상기 식 중, A', B', X', $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0305] 화학식 (III')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

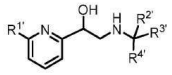


화학식 (III')

[0306] ,

[0307] 상기 식 중, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0308] 화학식 (IV')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

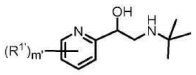


화학식 (IV')

[0309] ,

[0310] 상기 식 중, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_3$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_2H$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCF_3$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 -CN이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-C(O)NR'_2$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 사이클로프로필 기이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 테트라졸이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 -Br이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH_3$이다.

[0311] 화학식 (V')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

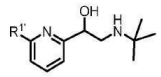


화학식 (V')

[0312] ,

[0313] 상기 식 중, $R^{1'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0314] 화학식 (VI')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

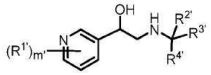


화학식 (VI')

[0315] ,

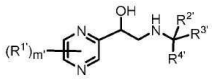
[0316] 상기 식 중, $R^{1'}$는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0317] 화학식 (VII')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0318] 
화학식 (VII')
,

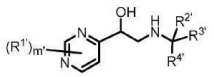
[0319] 상기 식 중, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0320] 화학식 (VIII')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0321] 
화학식 (VIII')
,

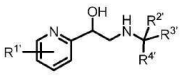
[0322] 상기 식 중, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0323] 화학식 (IX')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0324] 
화학식 (IX')
,

[0325] 상기 식 중, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0326] 화학식 (X')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0327] 
화학식 (X')
,

[0328] 상기 식 중,

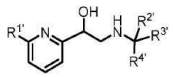
[0329] $R^{1'}$는 할로겐, $-R^{x}$, -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^{x}$, $-SO_2R'$ 또는 -C(O)R'이고;

[0330] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0331] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0332] R' 및 R^{x}는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_3$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CF_2H$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-OCF_3$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 -CN이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-C(O)NR'_2$이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 사이클로프로필 기이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 테트라졸이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 페닐이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 -Br이다. 일부 이러한 실시형태에서, $R^{1'}$는 $-CH_3$이다.

[0333] 화학식 (XI')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0334] 
화학식 (XI')
,

[0335] 상기 식 중,

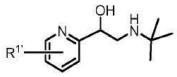
[0336] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-SO_2R'$ 또는 -C(O)R'이고;

[0337] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0338] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0339] R' 및 R^x는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0340] 화학식 (XII')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



화학식 (XII')

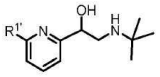
[0341] ,

[0342] 상기 식 중,

[0343] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-SO_2R'$ 또는 -C(O)R'이고;

[0344] R' 및 R^x는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0345] 화학식 (XIII')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



화학식 (XIII')

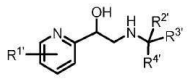
[0346] ,

[0347] 상기 식 중,

[0348] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR^x$, $-SO_2R'$ 또는 -C(O)R'이고;

[0349] R' 및 R^x는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0350] 화학식 (XIV')에 따른 β-제제 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



화학식 (XIV')

[0351] ,

[0352] 상기 식 중,

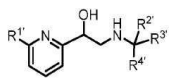
[0353] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0354] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0355] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0356] R'는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0357] 화학식 (XV')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:



화학식 (XV')

[0358] ,

[0359] 상기 식 중,

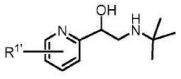
[0360] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0361] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0362] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성하고;

[0363] R'는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0364] 화학식 (XVI')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

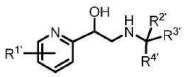
[0365] 
화학식 (XVI')
,

[0366] 상기 식 중,

[0367] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0368] R'는 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0369] 화학식 (XVII')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0370] 
화학식 (XVII')
,

[0371] 상기 식 중,

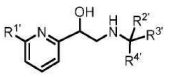
[0372] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0373] 각각의 R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0374] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0375] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0376] 화학식 (XVIII')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0377] 
화학식 (XVIII')
,

[0378] 상기 식 중,

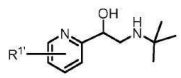
[0379] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0380] 각각의 R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0381] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0382] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0383] 화학식 (XIX')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

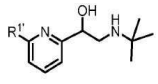
[0384] 
화학식 (XIX')
,

[0385] 상기 식 중,

[0386] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0387] R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0388] 화학식 (XX')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

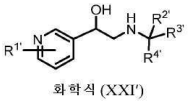
[0389] 
화학식 (XX')
,

[0390] 상기 식 중,

[0391] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0392] R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0393] 화학식 (XXI')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0394] 
화학식 (XXI')
,

[0395] 상기 식 중,

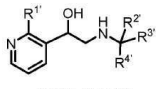
[0396] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0397] 각각의 R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0398] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0399] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0400] 화학식 (XXII')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0401] 
화학식 (XXII')
,

[0402] 상기 식 중,

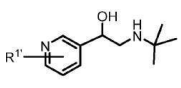
[0403] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0404] 각각의 R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

[0405] $R^{2'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{4'}$는 각각 독립적으로 할로겐, -R', -CN, $-NO_2$, -OR' 또는 $-NR'_2$이거나,

[0406] $R^{2'}$와 $R^{3'}$는, 탄소와 함께, 선택적으로 치환된 3원 내지 7원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클 고리를 형성한다.

[0407] 화학식 (XXIII')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

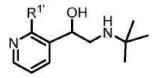
[0408] 
화학식 (XXIII')
,

[0409] 상기 식 중,

[0410] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0411] R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0412] 화학식 (XXIV')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

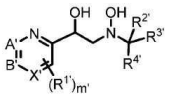
[0413] 
화학식 (XXIV') ,

[0414] 상기 식 중,

[0415] $R^{1'}$는 할로겐, -R', -CN 또는 $-NO_2$이고;

[0416] R'는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

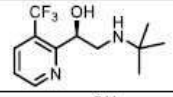
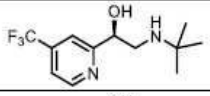
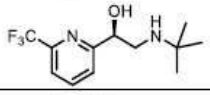
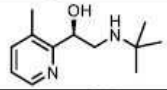
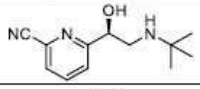
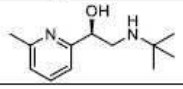
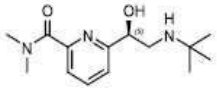
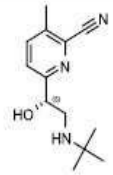
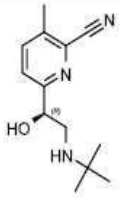
[0417] 화학식 (XXV')에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 추가로 개시된다:

[0418] 
화학식 (XXV') ,

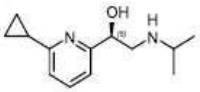
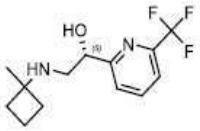
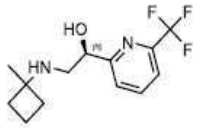
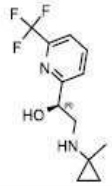
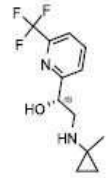
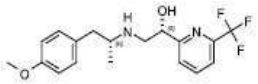
[0419] 상기 식 중, A', B', X', $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ 및 m'의 각각은 단독 및 조합 둘 다로 상기에 정의된 것과 같고 본원에 제공된 실시형태에 기재된 것과 같다.

[0420] 하기 **표 1**은 본 개시내용의 예시적인 β-제제 화합물을 예시한다.

[0421] [표 1]

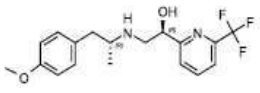
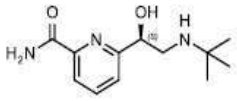
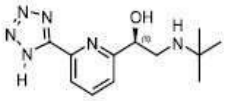
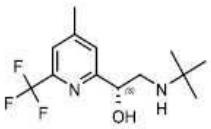
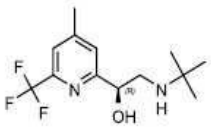
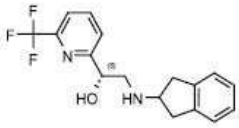
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-1		263.2
03-2		263.2
03-3		263.2
03-4		209.2
03-5		220.24
03-6		209.32
03-7		266.1
03-8		234.23
03-9		234.23

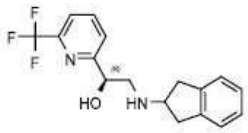
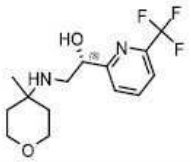
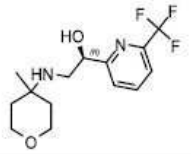
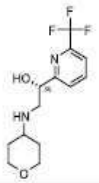
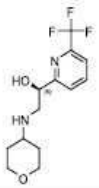
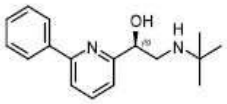
[0422]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-10		221.1
03-11		275.17
03-12		275.17
03-13		261.14
03-14		261.14
03-15		365.32

[0423]

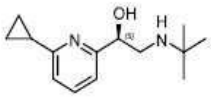
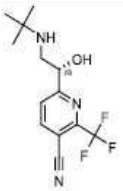
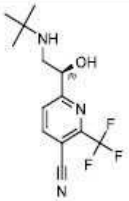
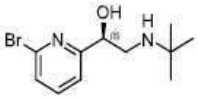
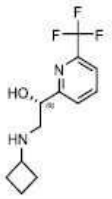
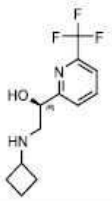
[0424]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-16		355.32
03-17		238.1
03-18		263.2
03-19		277.1
03-20		277.1
03-21		323.27

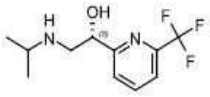
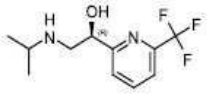
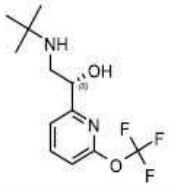
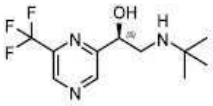
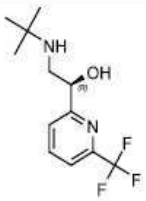
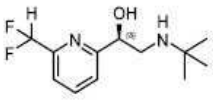
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-22		323.27
03-23		305.25
03-24		305.25
03-25		291.18
03-26		291.18
03-28		271.1

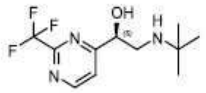
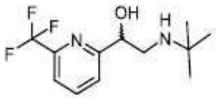
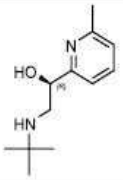
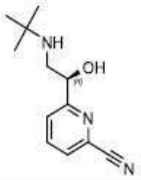
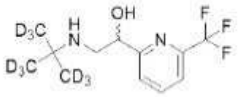
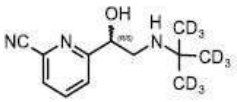
[0425]

[0426]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-29		253.2
03-30		288.25
03-31		288.25
03-32		273.1
03-33		261.24
03-34		261.24

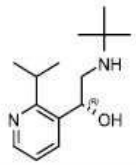
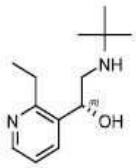
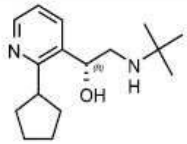
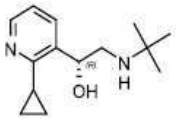
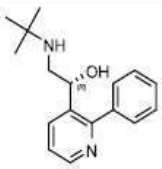
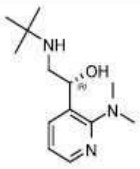
[0427]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-35		249.17
03-36		249.17
03-37		279.17
03-38		264.1
03-43		263.2
03-44		245.1

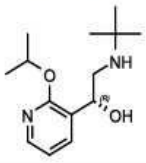
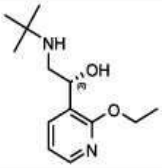
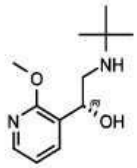
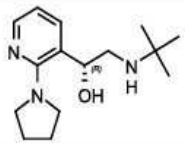
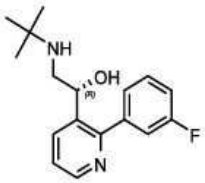
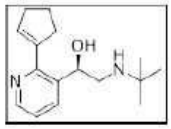
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-45		264.1
03-46		263.1
03-47		209.32
03-48		220.25
03-49		272.1
03-50		229.2

[0428]

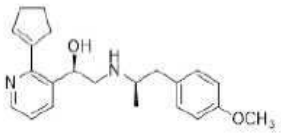
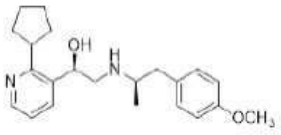
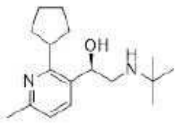
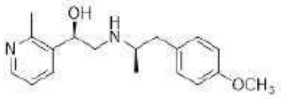
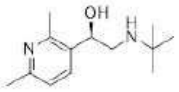
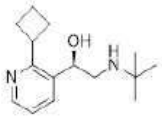
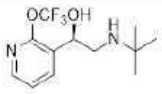
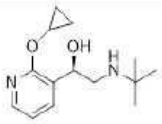
[0429]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-51		237.2
03-52		223.2
03-53		263.2
03-54		235.3
03-55		271.4
03-56		238.2

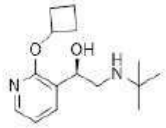
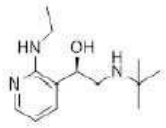
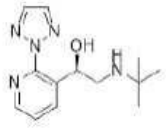
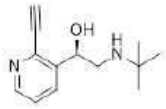
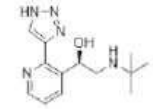
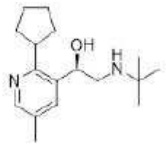
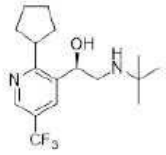
[0430]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-57		253.2
03-58		239.2
03-59		225.2
03-60		264.2
03-61		289.3
03-62		261.4

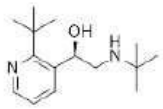
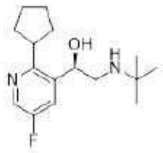
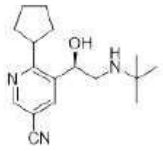
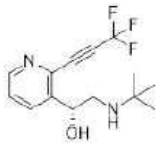
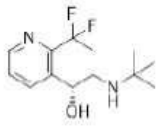
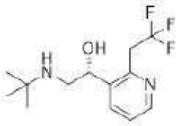
[0431]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-63		353.5
03-64		355.5
03-65		277.4
03-66		301.3
03-67		223.3
03-68		249.3
03-70		279.3
03-71		251.3

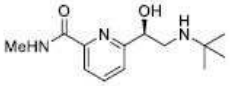
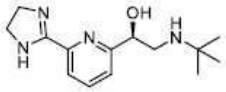
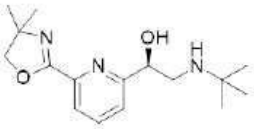
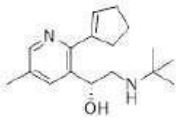
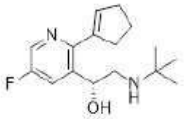
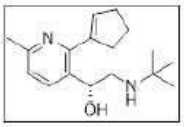
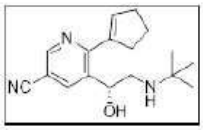
[0432]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-72		265.3
03-73		238.4
03-74		262.2
03-75		219.3
03-76		262.3
03-77		277.4
03-78		331.3

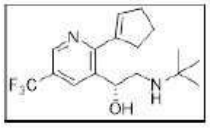
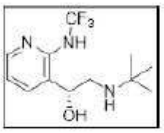
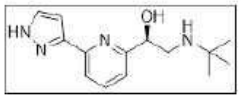
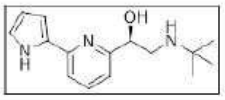
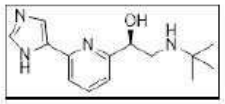
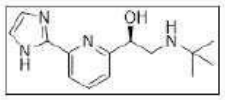
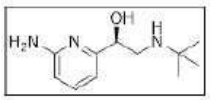
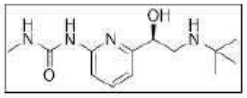
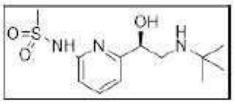
[0433]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-79		251.4
03-80		281.4
03-81		
03-82		
03-83		259.3
03-84		277.3

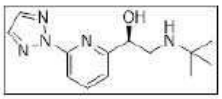
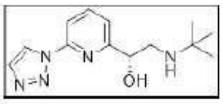
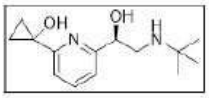
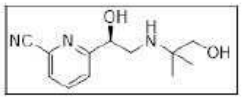
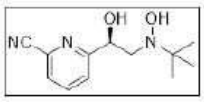
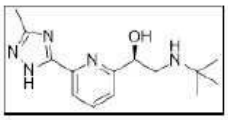
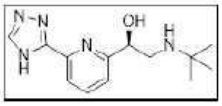
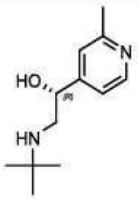
[0434]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-85		252.2
03-86		263.1
03-87		
03-88		276.3
03-89		279.4
03-90		276.4
03-91		

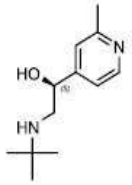
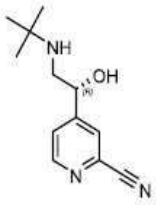
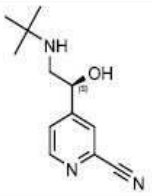
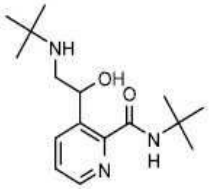
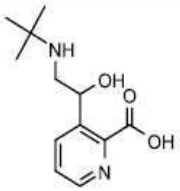
[0435]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-92		329.4
03-93		
03-94		
03-95		260.2
03-96		
03-97		
03-98		210.1
03-99		
03-100		

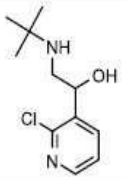
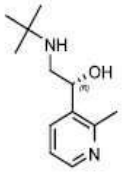
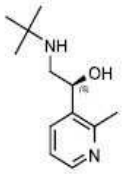
[0436]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-101		262.2
03-102		262.2
03-103		
03-104		236.2
03-105		
03-106		
03-107		
03-108		209.2

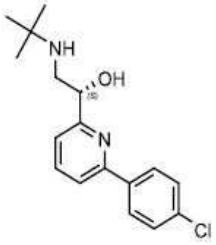
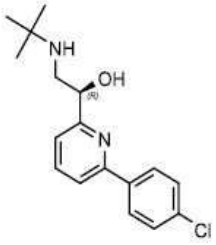
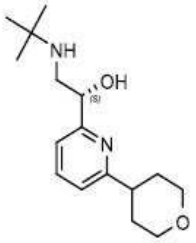
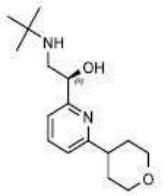
[0437]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-109		209.2
03-110		220.2
03-111		220.2
03-112		294.2
03-113		239.23

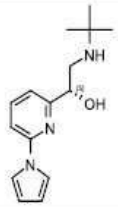
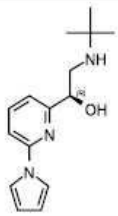
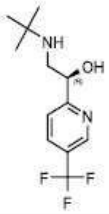
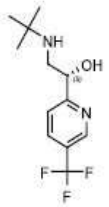
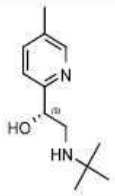
[0438]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-114		229.1
03-115		209.2
03-116		209.2
03-117		263.2
03-118		263.2

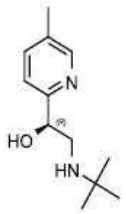
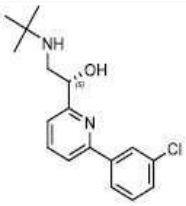
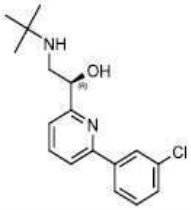
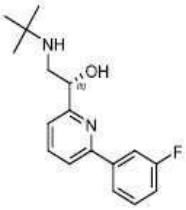
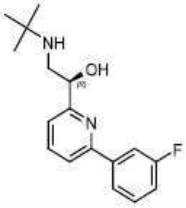
[0439]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-119		305.37
03-120		305.37
03-121		279.3
03-122		279.3

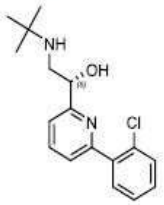
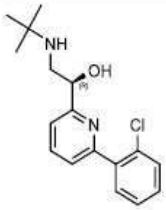
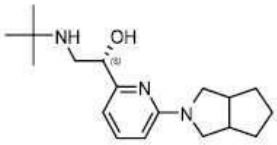
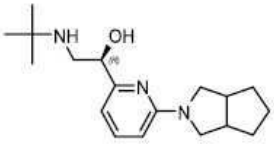
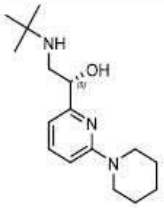
[0440]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-123		260.27
03-124		260.23
03-125		263.1
03-126		263.1
03-127		209.1

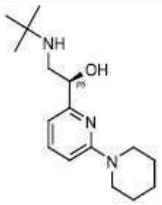
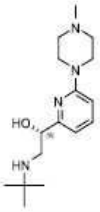
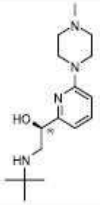
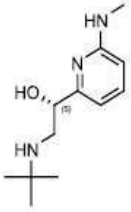
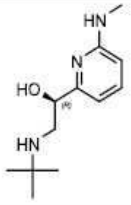
[0441]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-128		209.1
03-129		305.32
03-130		305.35
03-131		289.35
03-132		289.32

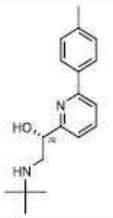
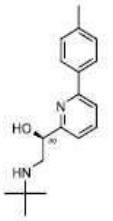
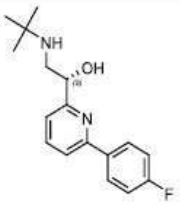
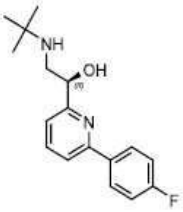
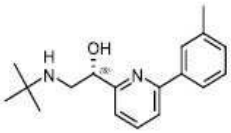
[0442]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-133		305.28
03-134		305.28
03-135		304.4
03-136		304.4
03-137		278.41

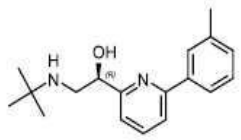
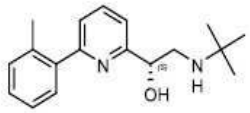
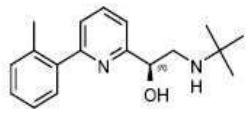
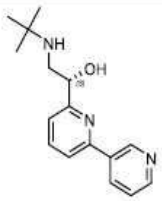
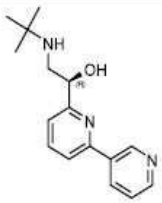
[0443]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-138		278.41
03-139		293.42
03-140		293.42
03-141		224.26
03-142		224.26

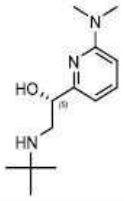
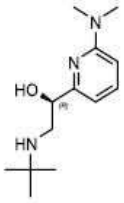
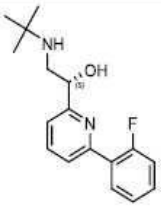
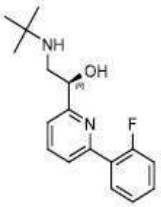
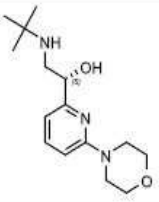
[0444]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-143		285.22
03-144		285.22
03-145		289.38
03-146		289.38
03-147		285.35

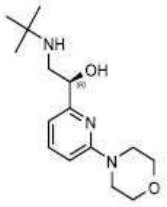
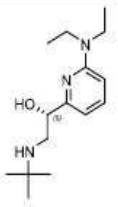
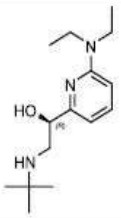
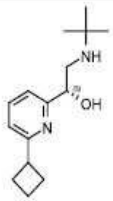
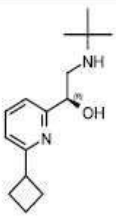
[0445]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-148		285.35
03-149		285.33
03-150		285.33
03-151		272.33
03-152		272.33

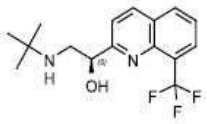
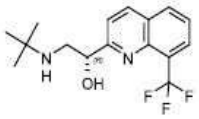
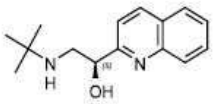
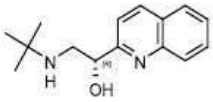
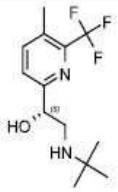
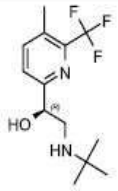
[0446]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-153		238.1
03-154		238.1
03-155		289.29
03-156		289.29
03-157		280.32

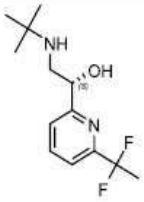
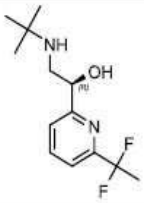
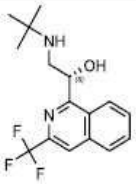
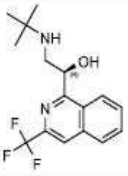
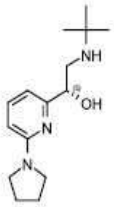
[0447]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-158		280.32
03-159		266.32
03-160		266.32
03-161		249.18
03-162		249.18

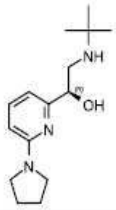
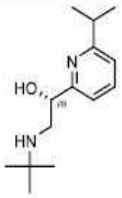
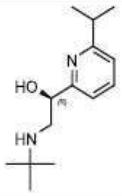
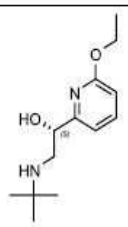
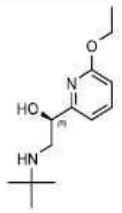
[0448]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-163		313.26
03-164		313.26
03-165		245.1
03-166		245.1
03-167		277.1
03-168		277.1

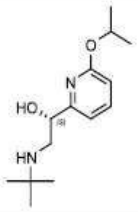
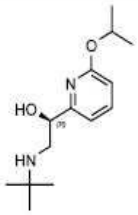
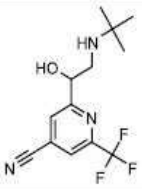
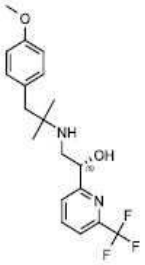
[0449]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-169		259.13
03-170		259.13
03-171		313.28
03-172		313.28
03-173		264.3

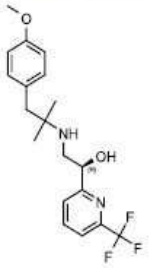
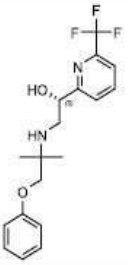
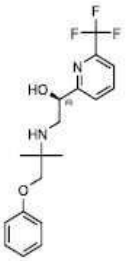
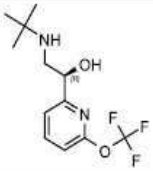
[0450]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-174		264.3
03-175		237.28
03-176		237.28
03-177		239.26
03-178		239.26

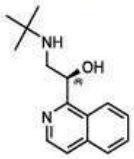
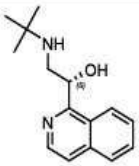
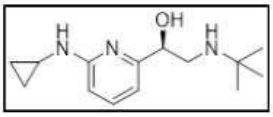
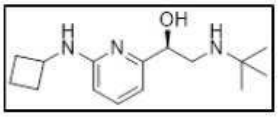
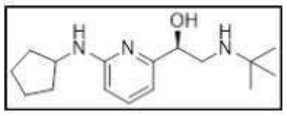
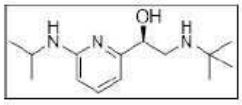
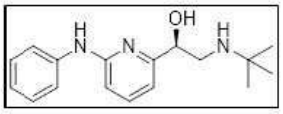
[0451]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-179		253.2
03-180		253.2
03-181		288.23
03-182		369.26

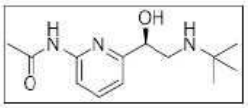
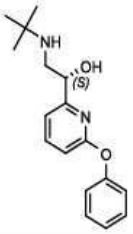
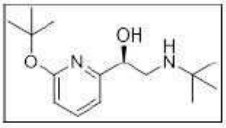
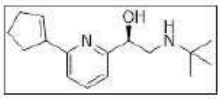
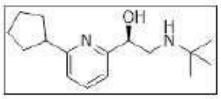
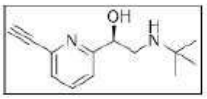
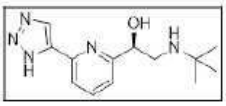
[0452]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-183		369.26
03-184		365.32
03-185		365.32
03-186		279.17

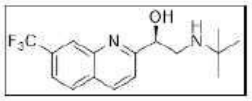
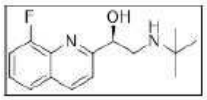
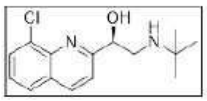
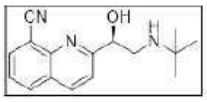
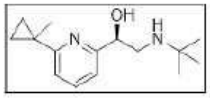
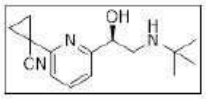
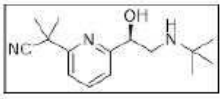
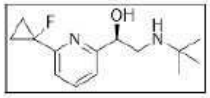
[0453]

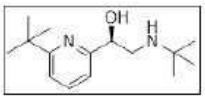
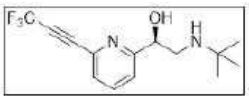
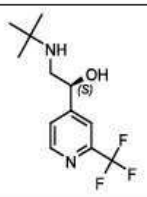
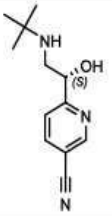
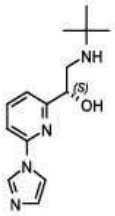
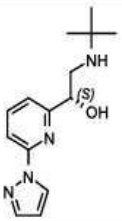
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-187		245.1
03-188		245.1
03-189		250.2
03-190		264.3
03-191		278.4
03-192		252.3
03-193		286.3

[0454]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-194		252.3
03-195		287.2
03-196		267.2
03-197		261.3
03-198		263.3
03-199		219.2
03-200		262.2

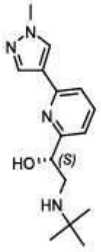
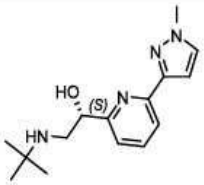
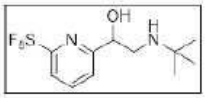
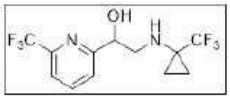
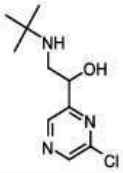
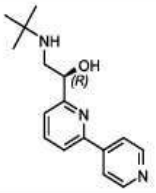
[0455]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-201		
03-202		
03-203		
03-204		
03-205		
03-206		260.4
03-207		262.3
03-208		

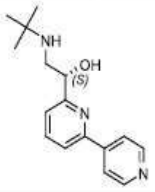
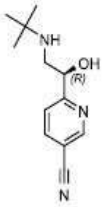
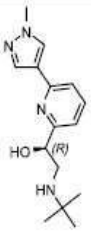
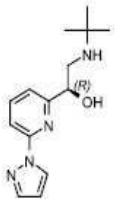
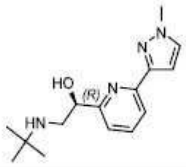
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-209		251.2
03-210		
03-211		263.2
03-212		220.2
03-213		261.3
03-214		261.2

[0456]

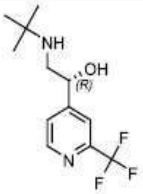
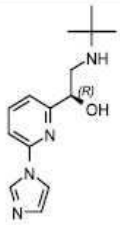
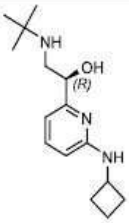
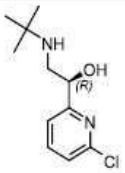
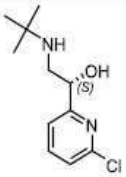
[0457]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-215		276.3
03-216		276.3
03-217		
03-218		315.2
03-219		230.4
03-220		272.5

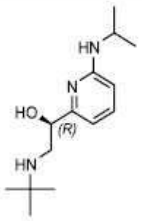
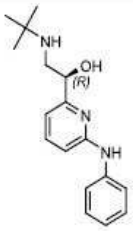
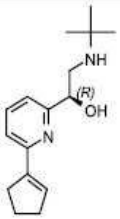
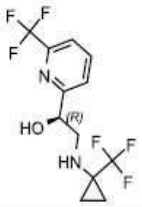
[0458]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-221		272.5
03-222		220.2
03-224		275.3
03-225		261.2
03-226		275.3

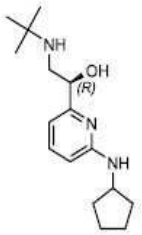
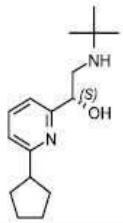
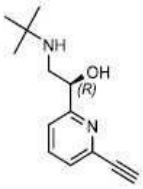
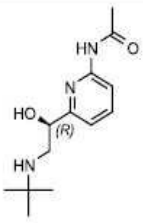
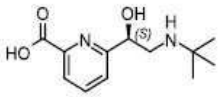
[0459]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-227		263.2
03-228		261.3
03-229		264.3
03-230		229.5
03-231		229.5

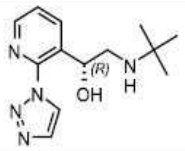
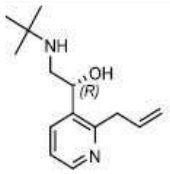
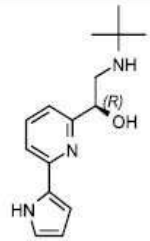
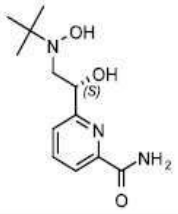
[0460]

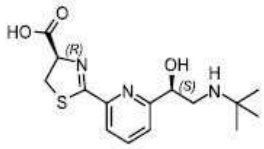
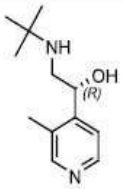
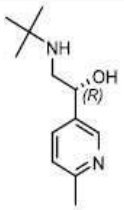
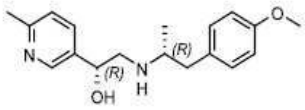
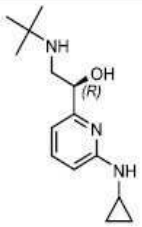
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-232		252.3
03-233		286.3
03-234		261.3
03-235		315.2

[0461]

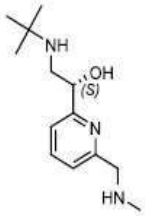
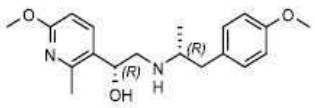
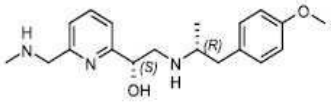
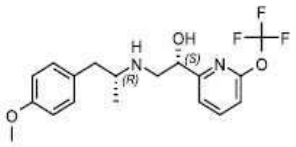
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-236		278.4
03-237		263.2
03-238		219.2
03-239		252.3
03-240		239.1

[0462]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-241		262.3
03-242		263.2
03-243		235.3
03-244		260.2
03-245		254.1

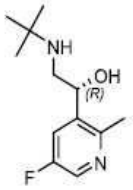
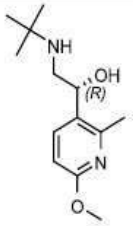
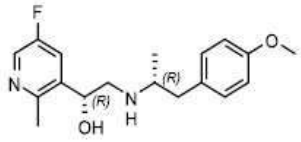
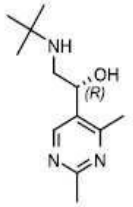
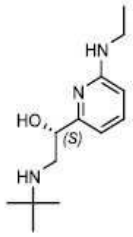
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-246		324.1
03-247		209.1
03-248		209.1
03-249		301.4
03-250		250.2

[0463]

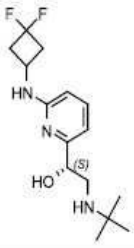
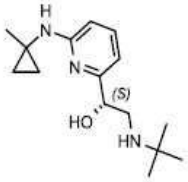
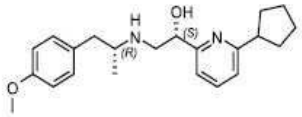
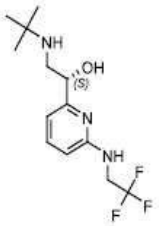
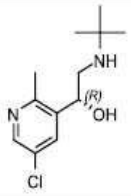
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-252		238.3
03-253		331.3
03-254		330.4
03-257		371.3

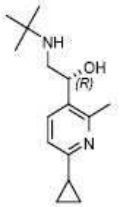
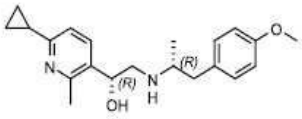
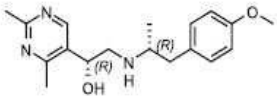
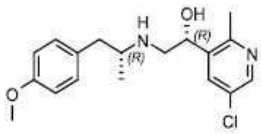
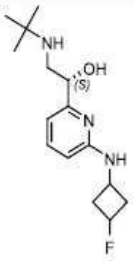
[0464]

[0465]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-258		227.3
03-259		239.2
03-260		319.4
03-261		224.3
03-262		238.3

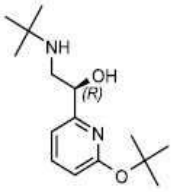
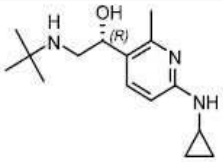
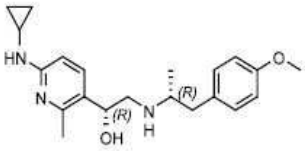
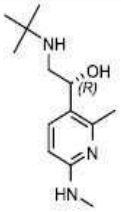
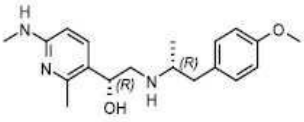
[0466]

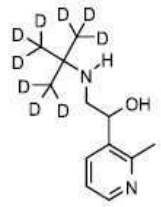
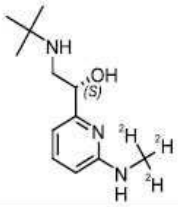
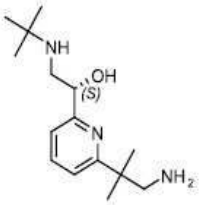
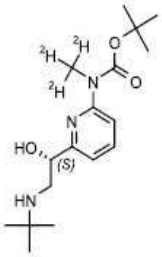
화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-263		300.3
03-264		264.3
03-265		355.5
03-266		292.3
03-267		243.6

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-268		249.3
03-269		341.5
03-270		316.4
03-271		335.8
03-272		282.2

[0467]

[0468]

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-273		267.2
03-274		264.3
03-275		356.4
03-276		238.3
03-277		330.4

화합물 번호	화학 구조	MS (m/z) (M + 1)
03-278		218.3
03-279		227.2
03-280		266.3
03-281		327.3

[0469]

[0470] 일부 실시형태에서, β-제제는 **표 1**의 화합물의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.

[0471] **인간 모델/시험**

[0472] 다양한 실시형태에서 인간 대상체에서 기준선 인지 기능을 평가하기 위해 그리고/또는 인지 기능 개선을 측정하거나 정량화하기 위해 본원에 개시된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 당해 분야에서 인식되고/되거나 인정된 사용된 많은 맥락적 학습 시험이 있다. 예를 들면, 사용된 맥락적 학습 시험은 단일 업무 학습, 다중 업무 학습 또는 공간 맥락적 기억에 기초할 수 있다. 공간 맥락적 기억에 기초한 맥락적 학습 시험 평가는 예를 들면 개인이 쇼핑몰, 그들의 이웃, 또는 도시 교통기관 또는 지하철 시스템을 얼마나 잘 찾을 수 있는지를 평가하는 것뿐만 아니라 본원에 기재된 치료 방법에서 생긴 이들 업무를 실행하는 능력의 임의의 개선을 평가하는 것에 있어서 유리할 수 있다.

[0473] 단순한 공간 맥락적 학습 시험의 예는 인간이 목표 조사를 수월하게 하기 위해 반복된 공간 구성을 사용하는 것을 학습하는 맥락적 단서제공이다. 더 고차의 공간 맥락적 학습 시험은 인간이 일련의 사건에 더 신속히 그리고 정확하게 반응하도록 미묘한 순서 규칙성을 사용하는 것을 학습하는 계열 학습이다. 예를 들면, J. H. Howard Jr., et al., Neuropsychology, Vol. 18(1), January 2004, 124-134를 참조한다.

[0474] 일부 실시형태에서, 인지는 간이 정신 상태 검사(MMSE: Mini-Mental State Examination) 및/또는 몬트리얼 인지 평가(MOCA: Montreal Cognitive Assessment)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0475] *아리조나 인지 시험 배터리(ACTB).* 다양한 실시형태에서 사용될 수 있는 시험 프로토콜은 아리조나 인지 시험 배터리(ACTB)이다. Edgin, J., et al. J. Neurodevelop. Disord. (2010) 2: 149-164를 참조한다. ACTB는 DS에서 인지 표현형을 평가하기 위해 특별히 개발되었고, 다양한 업무 요구에 의한 다양한 시험 및 뇌 기능과의 연관을 포함한다. 더 자세히, 시험은 1) 벤치마크, 예컨대 KBIT II 언어 하위척도 및 KBIT II 비언어 하위척도 IQ 시험, 2) 해마 기능, 3) 전전두 기능, 4) 소뇌 기능, 5) 손가락 순서 업무, 6) NEPSY 시각운동 정확성 및 7) 단순 반응 시간에 포함된다.

[0476] 일부 실시형태에서, 인지는 캠브리지 신경심리학 시험 자동화 배터리(CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) 평가를 사용하여 평가될 수 있다(예를 들면, Sahakian, *et al.*, (1988). *Brain*. 111 (3): 695-718을 참조). 인지 영역, 예컨대 주의력, 시각공간 작업 기억, 에피소드 기억, 과정의 속도 및 실행 기능은 하기를 포함하는 CANTAB 배터리 시험을 사용하여 평가될 수 있다:

[0477] • 반응 시간(RTI: Reaction Time),

[0478] • 쌍연합 학습(PAL: Paired Associates Learning),

[0479] • 언어 인식 기억(VRM: Verbal Recognition Memory) 즉시 자유 회상,

[0480] • 신속 시각 정보 처리(RVP: Rapid Visual Information Processing),

[0481] • 공간 작업 기억(SWM: Spatial Working Memory),

[0482] • 적응 추적(Adaptive Tracking), 및

[0483] • VRM 지연 자유 회상 및 강제-선택 인식.

[0484] ACTB에 따른 영역/시험, 시험 설명 및 소정의 평가된 1차 능력의 상관관계는 하기에 제공된다:

영역/시험	설명	평가된 1차 능력
1) 벤치마크 KBIT-II 언어 하위척도 KBIT-II 비언어 하위척도	단어 또는 구절에 기초하여 사진을 가르킴 의미론적 또는 시공간적 패턴 완료	언어 이해 문제 해결
2) CANTAB 공간 폭	스크린에서 색상 변경의 순서로 박스를 터칭함	공간-시간 순서에 대한 즉시 기억
3) 전전두 변형 도트 업무	고양이 아래에 버튼을 누르고, 새로운 규칙으로 이동하고, 스크린에 걸쳐 개구리 등에 대해 누름.	억제 조절 작업 기억
4) CANTAB IED	관련 치수 변경으로 강제-선택 구별 업무	세트-이동
5) 해마 CANTAB 쌍연합	숨겨진 관념 패턴에 대한 회상	공간 연합 기억
6) 가상 컴퓨터-생성된 아레나	숨겨진 목표를 찾기 위한 (조이스틱을 통한) 가상 아레나의 조사	공간 기억
7) 소뇌 손가락-순서 업무	연속으로 레버에 많은 손가락(1, 2, 3, 4)을 두들겨서 생성된 순서	운동 순서
8) NEPSY 시각-운동 정확성	펜으로 2 개의 트랙을 따라감	시각-운동 추적, 손-눈 배열.
9) CANTAB 단순 반응 시간	참가자는 스크린에 제시된 박스에 반응하여 버튼을 누름	운동 반응 시간 및 주의력

[0485]

[0486] 시험의 상부 배터리는 일부 실시형태에서 시간 구속 하에 시험에 대한 실질적인 필요에 의해 균형을 이룬 모든 주요 인지 과정을 평가하기 위해 모두 수행될 수 있다. 본원에서 인지 시험은 소정의 실시형태에서 환자의 인지 상태 및 진행을 모니터링하기 위해 본원에서 치료를 받는 환자에서 사용될 수 있다.

[0487] 일부 실시형태에서, 시험의 배터리는 본원에 기재된 조성물 및 방법의 다양한 양태 및 실시형태의 유효성을 입증하기 위해 개체의 시험 그룹 및 대조군 그룹 개체에 의해 수행될 수 있다. 시험 그룹은 본원에 기재된 임의의 치료 섭생에 의해 치료될 수 있고, 대조군 그룹은 비강내 투여에 의해 덱스트로스 5% 식염수 용액과 같은 위약에 의해 치료된다.

[0488] 예를 들면, ATCB에 열거된 시험 중 적어도 1개 및 바람직하게는 2개 또는 초과에서의 적어도 10% 및 바람직하게는 적어도 20% 점수 개선인 것으로 본원에 정의된 것과 같은 인지 기능 개선. 상기 ATCB에 열거된 영역/시험 중 어떤 것이든 개선이 발생했는지를 평가하는 데 있어서 포함될 수 있다. 시험은 치료의 투여량 또는 빈도의 변형이 보장되는지를 확신하기 위해 치료 후에 또는 치료 동안에 수행될 수 있다.

[0489] *뇌 영상화.* 일반적으로, 임의의 비침습적 절차는 뇌 병리학의 기준선(존재 또는 비존재)을 둘 다 확립하도록 사용될 수 있고, 그 기준선으로부터 치료 프로토콜이 확립된다. 그러나, 자기 공명 영상화(MRI)는 일부 실시형태에서 뇌 구조, 특히 해마 및 관련 영역의 3차원(3D) 부피의 정확한 측정이 가능하게 하므로 신경영상화 검사에 바람직할 수 있다. 이러한 기법은 특허가 전체가 본원에 포함된 미국 특허 제6,490,472호에 기재된 것처럼 잘 공지되어 있다.

[0490] 더욱이, 비침습적 광학 영상화 시스템은 신경학적 병리학적 사건을 모니터링하기 위해 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 전체가 본원에 포함된 미국 특허 공보 제2011/0286932호를 참조한다. 여기에 기재된 기법은 Aβ 펩타이드를 염색하기 위한 인간에 대한 형광 마커의 투여, 광학 영상화 시스템에 의한 DS 인간의 망막의 영상화 및 뇌 병리학(예컨대, AD 뇌 병리학)의 시작이 발생했는지를 결정하기 위해 염색된 Aβ 펩타이드에 대한 영상의 검사를 수반한다.

[0491] 소정의 실시형태에서, 플루오로데옥시글루코스 양전자 방출 단층촬영(FDG-PET)은 본원에 기재된 조성물 및 방법에 따라 인지 기능을 결정하고/하거나 신경퇴행성 질환을 확인하기 위해 신경영상화에 사용될 수 있다. 인지 기능을 모니터링하고/하거나 인지 손상 또는 신경퇴행성 질환을 진단하고/하거나 인지 기능을 개선하기 위해 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 확인하기 위한 FDG-PET의 용도는 예를 들면 둘 다 그 전체가 본원에 참고로 포함된 Brown et al., RadioGraphics, (2014) 34:684-701 및 Shivamurthy et al., AJR, (2015) 204:W76-W85에 기재되어 있다. 다양한 실시형태에서, FDG-PET는 단독으로 또는 CT 및/또는 MRI-ASL 및/또는 MRI-BOLD를 포함하는 MRI와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, FDG-PET 및 MRI-BOLD가 사용될 수 있거나, FDG-PET 및 MRI-ASL가 사용될 수 있다. 대안적으로, FDG-PET, MRI-BOLD 및 MRI-ASL이 사용될 수 있다. 대안적으로, MRI-BOLD 및 MRI-ASL을 포함하는 MRI는 단독으로 또는 조합으로 및 선택적으로 CT와 사용될 수 있다.

[0492] **알츠하이머병**

[0493] AD 뇌 병리학은 근접한 뇌 부위에서 병변을 야기하는 고도로 분해-저항성인 아밀로이드 섬유의 축적을 지칭한다. 신경독성 수준으로의 이 아밀로이드 섬유의 축적은 신경 섬유의 파괴로 이어지고, 이는 결국 알츠하이머 치매와 연관된 관찰된 행동으로 이어진다. 질환 진행에 의해 계속해서 더 심각해지는 관찰된 행동 증상은 대개 어휘 상실, 부정확한 단어 치환(착어), 독해 및 작문 기술 상실, 낙하 위험 증가, 말하기 상실, 무관심 및 심지어 근육양 상실을 포함한다.

[0494] **다운 증후군**

[0495] 몇몇 3염색체 마우스 모델의 생성은 DS에서의 인지 기능장애의 신경생물학적 기준의 이해에서 대단히 진행을 가능하게 하였다. 마우스 모델 중에서, Ts65Dn 마우스가 가장 잘 규명된다. 이것은 인간 염색체 21(HSA21)에서의 유전자에 이종상동성인 염색체 16에서의 대략 140개의 마우스 유전자의 추가의 카피를 갖는다. Ts65Dn 마우스에서 신경계 비정상에서 가능한 역할을 갖는 HSA21에서의 거의 모든 유전자가 또한 발견된다. Ts65Dn 마우스에서 해마의 구조 및 기능의 변경 및 장기간 강화(LTP: long-term potentiation)의 유도의 실패가 DS와 유사하게 광범위하게 보고되었다. Ts65Dn 마우스는 DS 조사에서 가장 광범위하게 사용되고, 인간에서 DS에 관한 조사를 위한 분야-인정 모델인 것으로 여겨진다. Olson, L. E., et al., Dev. Dyn. 2004 July; 230(3):581-9.

[0496] DS는 중추 신경계(CNS)에서의 다수의 뉴런 집단의 퇴행 및 기능이상을 특징으로 한다. 이들 중에서, 해마 형성, 즉 맥락적 학습을 처리하기 위한 1차 부위는 DS에서 상당한 비정상을 보여준다. 그 결과, 맥락적 학습의 실패는 DS를 갖는 사람에서 흔한 발견이다. DS에서의 실패한 맥락적 학습의 신경생물학적 기초를 밝히기 위해, 해마 형성을 광범위하게 예상하는 피질하 영역의 통합성이 조사되었다. 이 피질하 영역은 광범위한 신경분포를 통해 해마 뉴런에 강한 조절 영향을 부여한다. LC는 이 피질하 영역 중에서 특히 중요하다. 뇌간에서의 LC 뉴런은 해마에 대해 많은 노르에피네프린(NE)성 말단의 주요 공급자이고, 약화, 주의력 및 탐색 기억에서 중요한 역할을 한

다. Ts65Dn 마우스에서의 LC의 NE성 뉴런의 상당한 연령-관련 퇴행이 발견되었다. 흥미롭게도, Ts65Dn 마우스에서의 LC 말단의 손실은 이들 마우스에서 추가의 인지 기능장애 악화로 이어진다. LC 뉴런은 유사하게 DS에서 광범위한 연령-의존적 퇴행을 겪는다. Ts65Dn에서의 인지 기능장애에서의 NE성 계통 기능이상의 중요한 역할은 L-트레오-3,4-디하이드록시페닐세린(L-DOPS), 즉 NE 프로드럭에 의한 뇌 NE 수준의 증가가 Ts65Dn 마우스에서 맥락적 학습을 복원한다는 사실에 의해 뒷받침되었다. 파킨슨병과 연관된 1차 자율 고장의 치료를 위해 L-DOPS가 III상 임상 실험에 있지만, FDA에 의해 이것은 아직 허가되지 않았고, 특히 아동에서의 이의 장기간 효과는 아직 탐구되지 않았다.

[0497] 본원에 기재된 제제와 관련하여, 용어 "조절한다" 및 "조절"은 반응의 상향조절(즉, 활성화 또는 자극) 또는 하향조절(즉, 저해 또는 억제)을 지칭한다. "조절제"는 조절하는 제제, 화합물 또는 분자이고, 예를 들면 효능제, 길항제, 활성제, 자극제, 억제제 또는 저해제일 수 있다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "저해한다", "감소시킨다", 제거한다는 발현, 활성 또는 증상의 임의의 저해, 감소, 저하, 억제, 하향조절 또는 예방을 지칭하고, 활성 또는 증상의 부분 저해 또는 완전 저해를 포함한다. 부분 저해는 비저해된 발현, 활성 또는 증상의 예를 들면 95% 미만, 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만인 발현, 활성 또는 증상의 수준을 암시할 수 있다. 용어 "제거한다" 또는 "근절한다"는 활성 또는 증상의 완전 감소를 나타낸다.

[0498] 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "장애" 또는 "질환"은 기능의 임의의 장애 또는 비정상; 병적인 신체 상태 또는 정신 상태를 지칭한다. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988)을 참조한다.

[0499] 본원에 사용된 것과 같이, 임의의 질환 또는 장애의 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 일 실시형태에서 질환 또는 장애의 완화(즉, 질환 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생을 느리게 하거나 정지시키거나 감소시키는 것)를 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자가 알아차릴 수 없는 것을 포함하여 적어도 하나의 신체 매개변수를 경감하거나 완화시키는 것을 지칭한다. 더욱 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 신체적으로(예를 들면, 알아차릴 수 있는 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들면, 신체 매개변수의 안정화) 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 더욱 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 시작 또는 발생 또는 진행을 예방하거나 지연시키는 것을 지칭한다.

[0500] 일부 실시형태에서, (R)-β 효능제가 실질적으로 없는 광학적으로 순수한 (S)-β 효능제는 β_2 효능제가 입체중심을 갖는 정도로 사용된다. 일부 실시형태에서, (S)-β 효능제가 실질적으로 없는 광학적으로 순수한 (R)-β 효능제가 사용된다. 본원에 사용된 것과 같이, 용어 "순수한"은 자연에서 또는 원래 생성될 때 회합된 또는 정제 전에 회합된 성분의 적어도 일부 또는 대부분으로부터 분리된 물질을 지칭한다. 일반적으로, 이러한 정제는 사람 손의 작용을 수반한다. 순수한 제제는 부분적으로 정제되거나, 실질적으로 정제되거나, 순수할 수 있다. 이러한 제제는 예를 들면 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99% 초과 순수할 수 있다. 일부 실시형태에서, 핵산, 폴리펩타이드 또는 소분자가 각각 조제물에 존재하는 전체 핵산, 폴리펩타이드 또는 소분자의 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과를 구성하도록 이들이 정제된다. 일부 실시형태에서, 유기 물질, 예를 들면 핵산, 폴리펩타이드 또는 소분자가 조제물에 존재하는 전체 유기 재료의 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 초과를 구성하도록 이들이 정제된다. 순도는 예를 들면 건조 중량, 크로마토그래피 트레이싱(GC, HPLC 등)에서의 피크의 크기, 분자 풍부도, 전기영동 방법, 겔에서의 밴드의 강도, 분광학적 데이터(예를 들면, NMR), 원소 분석, 고속 시퀀싱, 질량 분광광도법 또는 임의의 분야-인정 정량화 방법에 기초할 수 있다. 일부 실시형태에서, 물, 완충 물질, 이온 및/또는 소분자(예를 들면, 합성 전구체, 예컨대 뉴클레오타이드 또는 아미노산)는 선택적으로 정제된 조제물에 존재할 수 있다. 정제된 제제는 이것을 다른 물질(예를 들면, 다른 세포 재료)로부터 분리함으로써 제조되거나 원하는 순도 정도를 달성하는 방식으로 이것을 제조함으로써 제조될 수 있다.

[0501] 일부 실시형태에서, 고려되는 방법은 예를 들면 본원에 기재된 화합물의 프로드럭 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 용어 "프로드럭"은 개시된 화합물 또는 그 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하기 위해 생체내 변환된 화합물을 지칭한다. 변환은 다양한 위치에서(예컨대, 장 내강에서 또는 장, 혈액 또는 간의 수송 시) 다양한 기전에 의해(예컨대, 에스터라제, 아미다제, 포스파타제, 산화 대사 및 또는 환원 대사에 의해) 발생할 수 있다. 프로드럭은 당해 분야에 잘 공지되어 있다(예를 들면, Rautio, Kumpulainen, et al., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255를 참조). 일부 실시

형태에서, 프로드럭 구조는 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제9,849,134호에서의 개시내용에 따라 구성된다.

[0502] 예를 들면, 본 개시내용의 화합물 또는 그 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이 카복실산 작용기를 함유하면, 프로드럭은 산 기의 수소 원자의 (C_{1-8})알킬, (C_{2-12})알킬카보닐옥시메틸, 4개 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알킬카보닐옥시)에틸, 5개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알킬카보닐옥시)-에틸, 3개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐옥시메틸, 4개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 5개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 3개 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N--(C_{1-2})알킬아미노-(C_{2-3})알킬(예컨대, β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C_{1-2})알킬, N,N-디(C_{1-2})알킬카바모일-(C_{1-2})알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C_{2-3})알킬과 같은 기에 의한 대체에 의해 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

[0503] 유사하게, 본 개시내용의 화합물이 알코올 작용기를 함유하면, 프로드럭은 알코올 기의 수소 원자의 (C_{1-6})알킬카보닐옥시메틸, 1-((C_{1-6})알킬카보닐옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_{1-6})알킬카보닐옥시)에틸 (C_{1-6})알콕시카보닐옥시)메틸, N--(C_{1-6})알콕시카보닐아미노메틸, 숙시노일, (C_{1-6})알킬카보닐, α-아미노(C_{1-4})알킬카보닐, 아릴알킬카보닐 및 α-아미노알킬카보닐 또는 α-아미노알킬카보닐 α-아미노알킬카보닐과 같은 기에 의한 대체에 의해 형성될 수 있고, 각각의 α-아미노알킬카보닐 기는 천연 발생 L-아미노산, P(O)(OH)$_2$, --P(O)(O(C_{1-6})알킬)$_2$ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실 기의 제거로부터 생긴 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0504] 본 개시내용의 화합물이 아민 작용기를 혼입하면, 프로드럭은 예를 들면 아미드 또는 카바메이트, N-알킬카보닐옥시알킬 유도체, (옥소디옥솔레닐)메틸 유도체, N-만니히 염기, 이민 또는 엔아민의 생성에 의해 형성될 수 있다. 게다가, 2차 아민은 생물활성 1차 아민을 생성하도록 대사적으로 절단될 수 있거나, 3차 아민은 생물활성 1차 아민 또는 2차 아민을 생성하도록 대사적으로 절단될 수 있다. 예를 들면, Simplicio, et al., Molecules 2008, 13, 519 및 이것 내의 참고문헌을 참조한다.

[0505] 본원에 사용된 것과 같이 "치료학적 유효량"은 세포, 세포의 집단, 조직, 개체, 환자 또는 기타에서 적어도 하나의 원하는 변화를 야기하는 (예컨대, 본원에 기재된) 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 것과 같이 치료학적 유효량은 질환 또는 병태 또는 본원에 기재된 질환 또는 병태의 하나 이상의 특징을 예방하거나 이들의 임상적으로 유의미한 변화(예를 들면, 적어도 약 30%, 적어도 약 50% 또는 적어도 약 90%만큼 감소)를 제공하는 (예컨대, 본원에 기재된) 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료학적 유효량"은 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기에 효과적이거나 충분한 본원에 기재된 것과 같은 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 이것에 관련된 것으로 용어 "빈도"는 환자에서 인지 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료의 결과를 얻기 위해 치료가 환자에게 투여되는 회수를 의미한다.

[0506] **치료의 진단 및 평가**

[0507] 다양한 양태에서, 본 개시내용의 방법은 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 진단하거나 그렇지 않으면 확인하는 것을 포함한다. 본원에 기술된 것과 같이, 이는 본원에 기술된 것과 같고 당해 분야에 일반적으로 공지된 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들면, 환자 진단은 뇌 영상화에 의해 이루어질 수 있다. 다양한 실시형태에서, FDG-PET는 단독으로 또는 CT 및/또는 MRI-ASL 및/또는 MRI-BOLD를 포함하는 MRI와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, FDG-PET 및 MRI-BOLD가 사용될 수 있거나, FDG-PET 및 MRI-ASL가 사용될 수 있다. 대안적으로, FDG-PET, MRI-BOLD 및 MRI-ASL이 사용될 수 있다. 대안적으로, MRI-BOLD 및 MRI-ASL을 포함하는 MRI는 단독으로 또는 조합으로 및 선택적으로 CT와 사용될 수 있다.

[0508] 치료에 대한 적합한 환자를 확인하는 것과 함께, 진단은 투여되는 치료의 유형 및 방식의 다양한 양태와 관련하여 추가의 결정이 이루어지게 한다. 예를 들면, 투여되는 약제학적 활성제, 이러한 활성제의 투여량뿐만 아니라 투여 시기 스케줄에 관한 결정이 진단에 따라 이루어질 수 있다.

[0509] 본 개시내용의 방법과 사용되는 진단학적 방법은 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 환자를 진단하거나 그렇지 않으면 확인하기 위해 진단학적 라벨을 사용할 수 있다. 용어 "라벨"("검출 가능한 라벨"이라고도 칭함)은 임의의 모이어티를 포함하거나 이것이 부착된 집합체의 검출 및 선택

적으로 정량화를 용이하게 하는 모이어티를 지칭한다. 라벨은 다양한 집합체, 생물제 또는 그 외에 접합되거나 그렇지 않으면 부착될 수 있다. 일반적으로, 라벨은 예를 들면 분광학 수단, 광화학 수단, 생화학 수단, 면역화학 수단, 전기 수단, 광학 수단, 화학 수단 또는 다른 수단에 의해 검출 가능할 수 있다. 일부 실시형태에서, 검출 가능한 라벨은 예를 들면 시각적으로 또는 적합한 기기 장치, 예컨대 광학 현미경, 분광광도계, 형광 현미경, 형광 샘플 판독기, 형광 활성화 세포 분류기, 카메라 또는 광검출기를 함유하는 임의의 장치를 사용하여 검출될 수 있는 광학적으로 검출 가능한 신호(예를 들면, 광의 방출 및/또는 흡수)를 생성한다. 다양한 실시형태에서 사용될 수 있는 라벨은 예를 들면 유기 재료(유기 소분자 형광단(때때로 "염료"라 칭함), 켄처(예를 들면, 다크 켄처), 중합체, 형광 단백질을 포함); 효소; 무기 재료, 예컨대 금속 킬레이트, 금속 입자, 콜로이드성 금속, 금속 및 반도체 나노결정(예를 들면, 양자점); 효소-촉매화된 산화 시 발광을 나타내는 화합물, 예컨대 자연 발생 또는 합성 루시페린(예를 들면, 반딧불이 루시페린 또는 코엘렌테라진 및 구조적으로 관련된 화합물); 합텐(예를 들면, 비오틴, 디니트로페닐, 디곡시게닌); 방사성 원자(예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{125}I), 안정한 동위원소(예를 들면, ^{13}C, ^{2}H); 자성 또는 상자성 분자 또는 입자 및 기타를 포함한다. 형광 염료는 예를 들면 아크리딘 염료; BODIPY, 쿠마린, 시아닌 염료, 납탈렌(예를 들면, 단실 클로라이드, 단실 아미드), 잔텐 염료(예를 들면, 플루오레세인, 로다민) 및 임의의 상기의 유도체를 포함한다. 형광 염료의 예는 몇몇 열거하자면 Cy3, Cy3.5, Cy5, Cy5.5, Cy7, Alexa® Fluor 염료, DyLight® Fluor 염료, FITC, TAMRA, Oregon Green 염료, Texas Red를 포함한다. 형광 단백질은 녹색 형광 단백질(GFP: green fluorescent protein), 청색, 사파이어, 황색, 적색, 오렌지색 및 청록색 형광 단백질 및 형광 변이체, 예컨대 향상된 GFP(eGFP), mFruits, 예컨대 mCherry, mTomato, mStrawberry; R-피코에리트린 및 기타를 포함한다. 라벨로서 유용한 효소는 예를 들면 착색, 형광 또는 발광 물질을 제조하도록 기질에 작용하는 효소를 포함한다. 예는 루시퍼라제, β-갈락토시다제, 겨자무 과산화효소 및 알칼리 포스파타제를 포함한다. 루시퍼라제는 다양한 곤충(예를 들면, 반딧불이, 딱정벌레) 및 해양 유기체(예를 들면, 자포동물, 예컨대 레닐라(Renilla)(예를 들면, 레닐라 레니포르미스(Renilla reniformis), 요각류, 예컨대 가우시아(Gaussia)(예를 들면, 가우시아 푸린셉스(Gaussia princeps)) 또는 메트리디아(Metridia)(예를 들면, 메트리디아 롱가(Metridia longa), 메트리디아 파시피카(Metridia pacifica))로부터의 것 및 자연 발생 단백질의 변형된 버전을 포함한다. 라벨 또는 표지된 집합체를 표지하고/하거나 검출하기 위한 매우 다양한 시스템이 당해 분야에 공지되어 있다. 사용, 검출, 변형, 및/또는 생물분자, 예컨대 핵산 또는 단백질로의 혼입 또는 이에 대한 접합(예를 들면, 공유 부착 또는 비공유 부착) 및 기타를 위한 많은 검출 가능한 라벨 및 방법은 invitrogen.com/site/us/en/home/References/Molecular-Probes-The-Handbook.html and Hermanson, G T., Bioconjugate Techniques, 2nd ed., Academic Press (2008)에서의 the Life Technologies 웹사이트에서 온라인으로 이용 가능한 Iain Johnson, I., and Spence, M. T. Z. (Eds.), The Molecular Probes® Handbook--A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies. 11th edition (Life Technologies/Invitrogen Corp.)에 기재되어 있다. 라벨이 적절한 제2 작용기를 포함하는 생물분자 또는 관심 있는 다른 집합체에 편리하게 접합될 수 있도록 많은 라벨이 반응성 작용기에 부착되거나 이를 혼입하는 유도체로서 이용 가능하다(제2 작용기는 생물분자에서 자연적으로 발생할 수 있거나 합성 동안 또는 후에 도입될 수 있다). 예를 들면, 활성 에스테르(예를 들면, 숙신이미딜 에스테르), 카복실레이트, 이소티오시아네이트 또는 하이드라진 기는 아미노 기와 반응할 수 있고; 카보디이미드는 카복실 기와 반응할 수 있고; 말레이미드, 요오도아세타미드 또는 알킬 브로마이드(예를 들면, 메틸 브로마이드)는 티올(설프하이드릴)과 반응할 수 있고; 알킨은 (클릭 화학 반응, 예컨대 구리-촉매화된 또는 구리-비함유 아지드-알킨 고리첨가반응을 통해) 아지드와 반응할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 형광단 또는 합텐(예컨대, 비오틴)의 N-하이드록시숙시니드(NHS)-작용기화된 유도체는 단백질에서의 리신 측쇄에 또는 합성 동안 핵산으로 혼입된 아미노알릴-변형된 뉴클레오타이드에 존재하는 것과 같은 1차 아민과 반응할 수 있다. 라벨은 집합체에 직접적으로 부착될 수 있거나, 다양한 실시형태에서 예를 들면 1개 내지 4개, 4개 내지 8개, 8개 내지 12개, 12개 내지 20개 또는 초과의 원자의 길이를 가질 수 있는, 스페이서 또는 연결기, 예를 들면 알킬, 알킬렌, 아미노알릴, 아미노알키닐 또는 올리고에틸렌 글리콜 스페이서 또는 연결 기를 통해 집합체에 부착될 수 있다. 라벨 또는 표지된 집합체는 다양한 실시형태에서 직접적으로 부착 가능하거나 간접적으로 부착 가능할 수 있다. 라벨 또는 라벨링 모이어티는 직접적으로 검출 가능할 수 있거나(즉, 이것은 검출 가능한 임의의 추가의 반응 또는 시약을 요하지 않고, 예를 들면 형광단은 직접적으로 검출 가능함), 이것은 간접적으로 검출 가능할 수 있다(예를 들면, 이것은 검출 가능한 또 다른 집합체와의 반응 또는 결합을 통해 검출 가능해지고, 예를 들면 합텐은 리포터를 포함하는 적절한 항체, 예컨대 형광단 또는 효소와의 반응 후 면역염색에 의해 검출 가능하고; 효소는 직접적으로 검출 가능한 신호를 생성하도록 기질에 작용함). 라벨은 라벨 또는 표지된 집합체를 검출하는 것 이외에 또는 대신에 다양한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 라벨은

라벨을 포함하거나 라벨이 부착된 물질을 단리하거나 정제하도록 사용될 수 있다.

[0510] 용어 "표지된"은 집합체가 검출될 수 있도록 집합체(예를 들면, 분자, 예컨대 생물제 또는 소분자, 유기 화합물, 프로브, 세포, 조직 및 기타)가 라벨을 포함하거나 (예를 들면, 공유 결합 또는 비공유 회합을 통해) 이것과 물리적으로 연관된다는 것을 나타내도록 본원에 사용된다. 일부 실시형태에서, 검출 가능한 라벨이 측정될 수 있고 그 강도가 라벨의 양과 관련되는(예를 들면, 이것과 비례하는) 신호를 생성하도록 이것이 선택된다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 상이한 라벨 또는 표지된 집합체가 사용되거나 조성물에 존재한다. 일부 실시형태에서, 라벨은 서로 구별 가능하도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 이것은 상이한 파장의 광을 흡수하거나 방출할 수 있다. 일부 실시형태에서, 라벨은 서로 상호작용하도록 선택될 수 있다. 예를 들면, 제1 라벨은 공명 에너지 전이(RET), 예를 들면 Forster 공명 에너지 전이(FRET, 흔히 형광 공명 에너지 전이라고도 칭함)에서처럼 비방사성 다이폴--커플링을 통해 억셉터 분자로서 작용하는 제2 라벨에 에너지를 전이시키는 도너 분자일 수 있다.

[0511] 핵 영상화는 진단 의학의 가장 중요한 도구 중 하나이고, 미국에서만 매년 추정된 1200 내지 1400만건의 핵 의학 절차가 수행된다. 진단 핵 영상화는 따라서 고정적 구조 외관에 기초하여 질환의 존재를 결정하는 방사선촬영 연구와 반대로 장기 기능에 기초하여 의학 문제의 원인을 결정하는 연구에 중요하다.

[0512] 결합 모이어티, 예컨대 항체, 특이적 저해제 또는 다른 표적-특이적 리간드의 수단에 의해 특이적 수용체에 대한 선택적 결합을 할 수 있는 진단 방사성의약품 및 방사성 트레이서가 대개 설계되고 선택된다. 이 표적화된 마커는 따라서 관심 있는 부위, 예컨대 염증이 있는 조직, 종양, 기능부전 장기 또는 소정의 단백질의 고조된 발현을 겪는 장기에서 더 빠르게 농축할 수 있다. 따라서, 혈액 순환 방사성의약품은 다른 조직 또는 비병리학적 조직에 의한 것과 상이한 정도로 특이적 장기 또는 병리학적 조직에 의해 찾아진다. 예를 들면, (예를 들면, 성장하는 종양의) 고도로 혈관화된 조직은 방사성의약품에 더 농축할 수 있지만, 허혈성 조직은 둘러싼 조직보다 방사성의약품에 덜 농축할 수 있다. 핵 영상화는 상이한 조직뿐만 아니라 상이한 병리학에 따른 방사성의약품의 다양한 분포의 이 일반 현상에 의존한다. 그 결과, 특이적 조직 유형(예를 들면, 종양 조직)은 방사성-방출 영상화에서 다른 조직과 구별될 수 있다.

[0513] 병리학의 차등 진단의 과정에 사용될 수 있는 방사성의약품은 표적화(인식 결합) 모이어티에 접합될 수 있고, 하기에 언급된 것처럼 넓은 범위의 방사성동위원소를 포함한다. 이러한 방사성의약품은 따라서 예를 들면 (고도로 특이적인 미리 결정된 표적에 결합하는) 단일클론 항체, (혈액 응고 동안 피브린으로 전환된) 피브리노겐, 글루코스 및 다른 화학 모이어티 및 제제와 같은 인식 모이어티를 포함한다. 흔히 사용된 진단학적 접합된 방사성의약품은 예를 들면 2-[^{18}F]플루오로-2-데옥시-D-글루코스(^{18}FDG), ^{111}In-펜테트레오타이드([^{111}In-DTPA-D-Phe^{1}]-옥트레오타이드), L-3-[^{123}I]-요오도-α-메틸-티로신(IMT), O-(2-[^{18}F]플루오로에틸)-L-티로신(L-[^{18}F]FET), ^{111}In-카프로맙 펜데타이드(CYT-356, Prostascint) 및 ^{111}In-사투모맙 펜데타이드(Oncoscint)를 포함한다.

[0514] 핵 영상화에 양전자 방출 단층촬영(PET) 및 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)의 2개의 기본적인 기법이 널리 사용된다. PET는 대상체, 예를 들면 영상화되는 환자에 놓인 진단 방사성의약품 트레이서로부터의 양전자의 양전자-전자 전멸을 통해 생성된 광자를 검출하고, 환자의 단층촬영 영상을 생성하도록 광자 에너지 및 궤적을 분석한다. SPECT는 감마 방출 동위원소를 갖는 진단 방사성의약품 트레이서로부터의 광자 방출 사건의 컴퓨터 분석에 의해 영상을 생성한다. PET 및 SPECT 둘 다는 배경 방사선에 비해 낮은 신호 대 노이즈 비 및 희소성을 특징으로 하는 단일 광자 사건의 검출 및 분석을 요한다. PET 및 SPECT 영상 품질에 대한 다른 구속은 데이터 획득 프로브 장치, 예를 들면 광전자증배관 및 기타의 감도, 시간적 해상도, 공간적 해상도, 동적 범위, 반응 시간 및 계수 속도 특징을 포함한다.

[0515] 고에너지 ɣ 및/또는 저에너지 ɣ, β 및/또는 양전자 방사선 둘 다를 방출하고, 방사성의약품으로서 그 자체로 또는 화합물의 일부로서 사용될 수 있는 방사성동위원소는 제한 없이 테크네튬-99m(^{99m}Tc), 갈륨-67 (^{67}Ga), 탈륨-201(^{201}Tl), 111인듐-(^{111}In), 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I), 요오드-131(^{131}I), 제논-133(^{133}Xe) 및 불소-18(^{18}F)을 포함한다. 입자 가속기에서 ^{99m}Tc, ^{131}I 및 ^{133}Xe를 제외한 모든 이들 동위원소가 제조된다.

[0516] 흔히 사용된 방사성 트레이서의 비제한적인 예는 대장결장암으로 고통받는 대장결장 조직을 영상화하기 위한 단일클론 항체인 ^{99m}Tc-아르시투모맙(CEA-ScanTM), 심근 관류를 위해 대상체의 심장을 영상화하기 위한 ^{99m}Tc-세스

타미비(CardioliteTM) 및 ^{99m}Tc-테트로포스민(MyoviewTM), 전립선암으로 고통받는 전립선 조직을 영상화하기 위한 단일클론 항체인 ^{111}In-카프로맙 펜데타이드(ProstaScintTM), 염증이 있는 조직 및 감염성 조직을 영상화하기 위한 단일클론 항체인 ^{99m}Tc-파놀레소맙(NeutroSpecTM) 및 CD20 항원에 대해 지향된 단일클론 항체이고 이로써 이 항원은 정상 및 악성 B 림프구의 표면에서 발견되는 ^{90}Y/111In-제발린(이브리투모맙 튜세탄)을 포함한다.

[0517] 본 실시형태의 키트에 임의의 진단 방사성의약품이 사용될 수 있다. 본 발명의 이 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 방사성의약품은 제한없이 ^{3}H-물, ^{3}H-이눌린, ^{11}C-일산화탄소, ^{13}N-암모니아, ^{14}C-이눌린, ^{15}O--H_2O, ^{15}O--O_2, ^{18}F-플루오로데옥시글루코스, ^{18}F-불화나트륨, ^{51}Cr-적혈구(RBC), ^{57}Co-비타민 B12(시아노코발라민), ^{58}Co-비타민 B12(시아노코발라민), ^{59}Fe-시트레이트, ^{60}Co-비타민 B12(시아노코발라민), ^{67}Ga-시트레이트, ^{68}Ga-시트레이트, ^{75}Se-셀레노메티오닌, 흡입, 경구 투여 또는 주사를 위한 ^{81m}Kr-크립톤, ^{82}Rb, ^{85}Sr-니트레이트, ^{90}Y/^{111}In-이브리투모맙 튜세탄(^{90}Y/^{111}In-Zevalin), ^{99m}Tc-알부민 마이크로구, ^{99m} Tc-디소페닌, 리도페닌 및 메브로페닌, ^{99}mTc-DMSA, ^{99m}Tc-DTPA(주사), ^{99m}Tc-DTPA(에어로졸), ^{99m}Tc-ECD(에틸렌 시스테이트 이합체), ^{99m}Tc-엑사메타짐(HMPAO), ^{99m}Tc-글루코헵토네이트, ^{99m}Tc-HEDP, ^{99m}Tc-HMDP, ^{99m}Tc-HSA, ^{99m}Tc-MAA, ^{99m}Tc-MAG.sub.3, ^{99m}Tc-MDP, ^{99m}Tc-테트로포스민(Myoview), ^{99m}Tc-세스타미비(Cardiolite), ^{99m}Tc-경구 투여, ^{99m}Tc-퍼테크네테이트, ^{99m}Tc-피로포스페이트, ^{99m}Tc-RBC 시험관내 및 생체내 라벨링, ^{99m}Tc-황 콜로이드, ^{99m}Tc-테보록심, ^{99m}Tc-백혈구, ^{111}In-이브리투모맙 튜세탄(^{111}In-Zevalin), ^{111}In-DTPA, ^{111}In-혈소판, ^{111}In-RBC, ^{111}In-백혈구, ^{123}I-히푸란, ^{123}I-IMP, ^{123}I-mIBG, ^{123}I-요오드화나트륨, ^{124}I-요오드화나트륨, ^{125}I-피브리노겐, ^{125}I-IMP, ^{125}I-mIBG, ^{125}I-요오드화나트륨, ^{126}I-요오드화나트륨, ^{130}I-요오드화나트륨, ^{131}I-히푸란, ^{131}I-HSA, ^{131}I-MAA, ^{131}I-mIBG, ^{131}I-Rose Bengal, ^{131}I-요오드화나트륨, ^{127}Xe-흡입 및 주사, ^{133}Xe-흡입 및 주사, ^{197}Hg-클로르메로드린, ^{198}Au-콜로이드 및 ^{201}Tl-클로라이드를 포함한다.

[0518] 본원에 기재된 진단 방법은 또한 그러나 특정한 치료 섭생의 유효성을 평가하도록 사용될 수 있다. 예를 들면, 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인되고 치료되는 환자는 치료 섭생의 유효성을 결정하도록 진단되거나 그렇지 않으면 평가될 수 있다. 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 진단 또는 평가가 수행될 수 있지만, 인지 기능 개선 또는 질환의 완화를 결정하기 위해 인지 시험 또는 뇌 영상화가 사용될 수 있다. 실시형태에서, 인지 시험 또는 뇌 영상화는 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 뇌 영상화가 사용되는 실시형태에서, FDG-PET는 단독으로 또는 CT 및/또는 MRI-ASL 및/또는 MRI-BOLD를 포함하는 MRI와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, FDG-PET 및 MRI-BOLD가 사용될 수 있거나, FDG-PET 및 MRI-ASL가 사용될 수 있다. 대안적으로, FDG-PET, MRI-BOLD 및 MRI-ASL이 사용될 수 있다. 대안적으로, MRI-BOLD 및 MRI-ASL을 포함하는 MRI는 단독으로 또는 조합으로 및 선택적으로 CT와 사용될 수 있다.

[0519] 치료 효능의 평가는 환자의 치료 섭생을 변경하도록 사용될 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물의 투약, 투여 시기 및/또는 활성제를 변경하기 위해 평가가 사용될 수 있다. 실시형태에서, 환자에게 투여되는 특정한 약제학적 제제의 투여량은 상이한 제제에 의해 투여를 조합함으로써 낮춰질 수 있다. 이러한 방식으로, β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상이한 조합을 포함하도록 약제학적 조성물을 변경함으로써 치료가 최적화될 수 있다. 투여 시기에 따라 투약이 또한 변경될 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물의 각각의 투여 사이의 더 짧은 기간은 활성제의 더 낮은 용량을 요할 수 있지만, 약제학적 조성물의 각각의 투여 사이의 더 긴 기간은 활성제의 더 높은 용량을 요할 수 있고, 이들 중 어느 하나는 환자의 진단 또는 평가에 의해 결정된 것과 같이 치료 섭생을 개선할 수 있다.

[0520] 일 실시형태에서, 환자는 치료 섭생을 최적화하기 위해 치료의 과정 동안 1회 평가될 수 있다. 대안적으로, 환자는 의학 전문가에 의해 지시된 것처럼 치료 섭생을 계속해서 최적화하기 위해 치료의 과정에 걸쳐 다회 평가될 수 있다.

[0521] **투여량, 투여 및 약제학적 제형**

[0522] 용어 "약제학적으로-허용된 염"은 인간 또는 수의 의학에 흔히 사용되고 사용에 안전하다고 여겨지는 산 부가염을 의미한다. 본 개시내용에 대한 예는 하기 산으로부터 얻은 염을 포함하지만, 이들로 제한하지는 않는다: 예

를 들면, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 에디실산, 푸마르산, 겐티스산, 글루콘산, 글루코론산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 이세티온산, 락트산, 질산, 인산, 숙신산, 황산 및 타르타르산. 이 정의에 이러한 염의 임의의 수화된 형태가 또한 포함된다. 따라서, 예를 들면 푸마레이트 염 및 헤미푸마레이트 염 둘 다뿐만 아니라 임의의 이들의 수화물이 구체적으로 고려된다. 예를 들면, 푸마레이트 이수화물이 구체적으로 언급될 수 있다.

[0523] 약제학적 조제물은 일부 실시형태에서 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 형태에서 조제물은 적절한 분량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 패킷된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플에서의 분말과 같은 별개의 분량의 조제물을 함유하는 패키지인 포장된 조제물일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 이것은 포장된 형태의 임의의 이들의 적절한 수일 수 있다. 바람직하게는, 단위 투여 형태는 정제이다. 상기 조성물은 원하면 다른 상용성 치료제를 또한 함유할 수 있다. 바람직한 약제학적 조제물은 서방 제형에서 본 개시내용의 화합물을 전달할 수 있다.

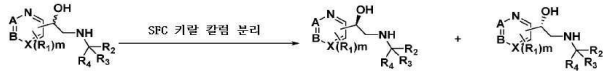
[0524] 본 개시내용에 따른 결합제, 조성물 또는 화합물에 대해 투여 형태는 선택적으로 액체 투여 형태일 수 있다. 하이드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제 또는 폴리소르베이트와 같은 에멀션과 적합하게 혼합된 물에서 용액이 제조될 수 있다. 분산제는 알코올과 함께 또는 이것 없이 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, DMSO 및 이들의 혼합물 중에 및 오일 중에 또한 제조될 수 있다. 이 조제물은 보통의 저장 및 사용 조건 하에 미생물의 성장을 막는 보존제를 함유한다. 적합한 제형의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차 및 성분은 예를 들면 Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-제20판본) 및 1999년에 공개된 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)에 기재되어 있다. 제형은 선택적으로 비제한적인 예로서 완충제, 항산화제, 안정화제, 담체, 희석제 및 pH 조정을 위한 제제를 포함하는 부형제를 함유한다. 주사용 사용에 적합한 약제학적 조성물은 무균 수성 용액 또는 분산액 및 무균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 무균 분말을 포함한다. 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜타놀; 및 m-크레솔); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청, 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN, PLURONICS 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0525] 다양한 실시형태에서, 인간 환자의 체중에 의해 제제의 용량이 결정될 수 있다. 예를 들면, 약 0 내지 약 5 kg(예를 들면, 약 0 또는 약 1 또는 약 2 또는 약 3 또는 약 4 또는 약 5 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg; 또는 약 6 내지 약 8 kg(예를 들면, 약 6 또는 약 7 또는 약 8 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 9 내지 약 13 kg(예를 들면, 9 또는 약 10 또는 약 11 또는 약 12 또는 약 13 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg; 또는 약 14 내지 약 20 kg(예를 들면, 약 14 또는 약 16 또는 약 18 또는 약 20 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 약 21 내지 약 30 kg(예를 들면, 약 21 또는 약 23 또는 약 25 또는 약 27 또는 약 30 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 약 31 내지 약 33 kg(예를 들면, 약 31 또는 약 32 또는 약 33 kg)의 소아 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 약 34 내지 약 50 kg(예를 들면, 약 34 또는 약 36 또는 약 38 또는 약 40 또는 약 42 또는 약 44 또는 약 46 또는 약 48 또는 약 50 kg)의 성인 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 약 51 내지 약 75 kg(예를 들면, 약 51 또는 약 55 또는 약 60 또는 약 65 또는 약 70 또는 약 75 kg)의 성인 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg, 또는 약 114 kg 초과(예를 들면, 약 114 또는 약 120 또는 약 130 또는 약 140 또는 약 150 kg)의 성인 인간 환자에 대한 약 30 내지 160 μg의 제제의 절대 용량.

[0526] 소정의 실시형태에서, 본원에 제공된 방법에 따른 제제는 경구로, 피하로(s.c.), 정맥내로(i.v.), 근육내로(i.m.), 비강으로 또는 국소로 투여된다. 본원에 기재된 제제의 투여는 독립적으로 1일 1회 내지 4회; 또는 1주 1회 또는 2회; 또는 달마다 1회 내지 4회; 또는 년마다 1회 내지 6회 또는 매 2년, 3년, 4년 또는 5년마다 1회일 수 있다. 투여는 1일 또는 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년의 기간 동안일 수 있고, 심지어 인간 환자의 생애 동안일 수 있다. 투여량은 단일 용량으로 투여되거나 다중 용량으로 분할될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 약 1회 내지 약 3회(예를 들면, 1회 또는 2회 또는 3회) 투여된다.

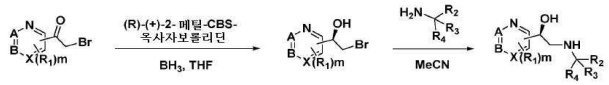
[0527] 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 유사한 화합물에 대해 당업자에게 공지된 합성 방법 및/또는 반합성 방법에 의해 및 본원에서 실시예에 자세히 기재된 방법에 의해 제조되거나 단리될 수 있다. 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 A**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0528] **반응식 A.**

[0529] 

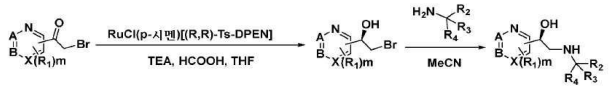
[0530] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 B**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0531] **반응식 B.**

[0532] 

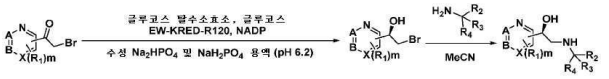
[0533] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 C**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0534] **반응식 C.**

[0535] 

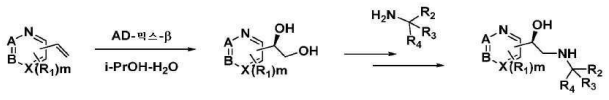
[0536] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 D**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0537] **반응식 D.**

[0538] 

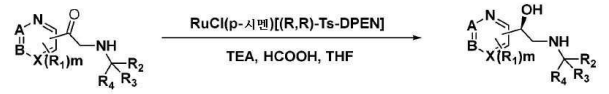
[0539] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 E**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0540] **반응식 E.**

[0541] 

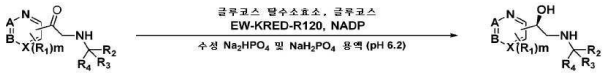
[0542] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 F**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0543] **반응식 F.**

[0544] 

[0545] 일 실시형태에서, **표 1**에 제시된 화합물로부터 선택된 화합물은 **반응식 G**에 예시된 방법에 의해 제조되었다.

[0546] **반응식 G.**

[0547] 

[0548] **실시예**

[0549] 본 개시내용은 하기 실시예에 추가로 기재될 것이고, 이는 본 개시내용의 범위를 제한하지 않는다.

[0550] **실시예 1: 클렌부테롤에 의한 인간 환자의 치료.**

[0551] FDG-PET 뇌 영상화를 사용하여 환자를 스크리닝한다. MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증),

MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매) 또는 ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애) 중 하나 이상으로 진단된 것으로 확인된다.

[0552] 환자에게 30 내지 160 μg의 양의 범위의 클렌부테롤의 단일 용량을 제공하였다. 클렌부테롤의 임의의 역효과에 대응하기 위해 일부 환자에서 5 mg의 양으로 나돌롤의 단일 용량을 또한 투여하였다. 클렌부테롤 및/또는 나돌롤의 단일 용량 후 3일의 과정에 걸쳐 환자를 추적한다. 환자는 클렌부테롤 및/또는 나돌롤에 의한 치료 후 기준선으로부터의 대뇌 혈류의 강력한 전반적 증가를 나타냈다.

[0553] 도 1에 도시된 것처럼, 환자의 제1 그룹은 160 μg의 양의 클렌부테롤의 단일 용량이 투여되고, 환자의 제2 그룹은 160 μg의 양의 클렌부테롤 및 5 mg의 양의 나돌롤의 단일 용량이 투여되었다. 클렌부테롤은 치료의 단일 용량 전의 이의 기준선에 비해 이들 환자에서 기준선에 비해 대뇌 혈류(CBF)의 강력한 전반적 증가를 생성한다. 환자의 제2 그룹은 또한 이들 환자에서 기준선에 비해 대뇌 혈류(CBF)의 강력한 전반적 증가를 나타냈고, 여기서 클렌부테롤의 임의의 역효과에 대응하기 위해 나돌롤을 클렌부테롤과 또한 투여하였다.

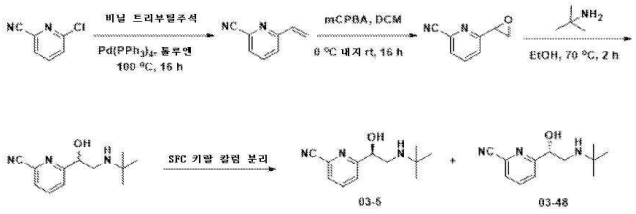
[0554] 도 3에 도시된 것처럼, 환자의 제1 그룹은 160 μg의 양의 클렌부테롤의 단일 용량이 투여되고, 환자의 제2 그룹은 60 mg의 양의 핀돌롤의 단일 용량이 투여되었다. 클렌부테롤에 의한 치료는 기준선에 비해 대뇌 혈류의 긍정적인 증가를 보여주었다. 핀돌롤에 의한 치료는 기준선에 비해 대뇌 혈류의 감소를 보여주었다.

[0555] 도 4 및 도 5에 도시된 것처럼, 클렌부테롤의 임의의 역효과에 대응하기 위해 환자의 그룹은 30 내지 160 μg의 범위의 클렌부테롤의 변하는 양의 단일 용량이 투여되고, 환자의 또 다른 그룹은 160 μg의 양의 클렌부테롤 및 5 mg의 양의 나돌롤의 단일 용량이 투여되었다. 3일의 과정에 걸쳐 환자를 추적하였다. 30 내지 160 μg의 범위의 양의 클렌부테롤은 치료의 단일 용량 전의 이의 기준선에 비해 이들 환자에서의 기준선에 비해 대뇌 혈류(CBF)의 강력한 전반적 증가를 생성한다. 160 μg의 양의 클렌부테롤 및 5 mg의 양의 나돌롤의 단일 용량이 투여된 환자는 기준선에 비해 대뇌 혈류(CBF)의 강력한 전반적 증가를 또한 보여주었다.

[0556] 일부 실시형태에서, 인지 시험 및/또는 FDG-PET 영상화가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL)은 신경영상화에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)은 신경영상화에 사용될 수 있다.

[0557] **실시예 2: 화합물 03-5 및 화합물 03-48의 합성.**

[0558] 하기 반응식은 화합물 **03-5** 및 화합물 **03-48**의 합성을 예시한다.

[0559] 

[0560] 단계 1.2-시아노-6-비닐피리딘의 합성

[0561] 무수 톨루엔(150 mL) 중의 2-클로로-6-시아노피리딘(8.0 g, 69.3 mmol), 1-비닐트리-n-부틸주석(21.97 g, 69.29 mmol, 20.34 mL) 및 $Pd(PPh_3)_4$(3.34 g, 3.61 mmol)의 교반된 혼합물에 N_2에 의해 5분 동안 버블링한 후, 밤새 80℃로 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 KF의 수성 용액(200 mL 중의 40 g)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 고체를 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하였다. 여과액의 수성 상을 분리하고, EtOAc(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(실리카, 95/5 내지 90/10)로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색의 액체로서 2-시아노-6-비닐피리딘(6.5 g, 86%)을 제공하였다. MS (m/z): 131.1 $(M+H)^+$.

[0562] 단계 2: 6-(옥시란-2-일)피콜리노니트릴의 합성

[0563] DCM(300 mL) 중의 2-시아노-6-비닐피리딘(6.5 g, 49.94 mmol)의 교반된 용액에 30분의 기간에 걸쳐 부분으로 0

℃에서 mCPBA(61.56 g, 249.72 mmol)를 천천히 첨가하고, RT에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고, DCM(200 mL × 2)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(실리카, 90/10 내지 80/20)로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색의 액체로서 6-(옥시란-2-일)피콜리노니트릴(3.85 g, 52%)을 제공하였다. MS (m/z): 147.1 $(M+H)^+$.

[0564] 단계 3: (S)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴 및 (R)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴의 합성

[0565] 에탄올(25 mL) 중의 6-(옥시란-2-일) 피콜리노니트릴(3.5 g, 18.2 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸아민(6.66 g, 91.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC 및 LCMS에 의해 반응을 모니터링하면서 밀봉 관에서 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용매를 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 라세미 혼합물로서 원하는 생성물을 제공하였다. 라세미 혼합물을 SFC(Chiralpak AS-H (30*250) mm, 5μ 칼럼, CO_2를 사용: 80% 공용매: 20%(용리제로서 IPA 중의 0.2% 이소프로필아민)에 의해 분리하여 백색의 고체로서 화합물 **03-5** (S)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴(1.05 g, 26.3%) 및 화합물 **03-48** (R)-6-(2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸)피콜리노니트릴(0.98 g, 24.5%)을 제공하였다. 화합물 **03-5**: ^{1}HNMR 400 MHz, DMSO-d6: δ 8.03 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 0.80 Hz, 7.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.60 (q, J = 4.40 Hz, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 0.98 (s, 9H). 화합물 **03-48**: ^{1}HNMR 400 MHz, DMSO-d6: δ 8.03 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.81-2.82 (m, 1H), 2.62-2.64 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 0.98 (s, 9H).

[0566] **실시예 3: 대뇌 관류.**

[0567] 몇몇 최근의 연구는 대뇌 관류의 임상 관련성을 입증하였다(De Vis 2018, Staffaroni 2019). 이 연구는 연령에 따른 대뇌 관류 감소가 AD의 진행과 상관되고, 더 높은 대뇌 관류를 갖는 대상체가 인지 시험에서 더 잘 수행하는 경향이 있도록 인지 수행과 강하게 상관된다는 것을 입증한다. 추가적으로, AD 환자에서의 연구는 약물의 단일 용량 후 보인 관류 증가에 의해 도네페질의 임상 효과가 예측될 수 있어서 급성 투여 후 관류 증가를 갖는 대상체가 약물에 의한 치료의 6개월 후 인지 개선을 갖는 동일한 환자였다는 것을 입증하였다(Tepmongkol 2019). 임상 연구에서, 건강한 대상체는 20 내지 160 μg의 범위의 클렌부테롤의 용량이 투여되었고, 신경영상화 방법이 임상적으로 관련된 CNS 신호의 검출이 가능하게 하는지를 확인하기 위한 목적으로 투약 전에 및 투약 후에 ASL MRI를 수행하였다. ASL MRI를 사용한 연구로부터의 신경영상화 데이터는 클렌부테롤의 단일 용량 후 대뇌 관류의 증가인 임상적으로 관련된 신호를 입증하였다. 구체적으로는, 160 μg의 클렌부테롤은 대뇌 관류 및 특히 해마, 시상 및 피질과 같은 부위에서의 강력한 전반적 증가를 야기하고, 이들 모두는 신경퇴행성 장애의 병리학에서 매우 관련된다(도 6 참조).

[0568] 신경퇴행성 장애에서 고통 받는 것으로 잘 이해되는 해마에 집중한 관심 있는 영역(ROI) 분석에서, 80 μg의 클렌부테롤의 단일 용량은 강력한 관류 증가를 야기한다(도 7 참조). 80 μg의 클렌부테롤의 단일 용량으로 치료된 6명의 건강한 대상체의 이 코호트에서, 모든 대상체는 평균적으로 25%인 해마 관류의 증가를 가졌다. ASL MRI를 사용한 연구로부터의 신경영상화 데이터는 80 및 160 μg의 클렌부테롤의 용량이 강력한 전반적 관류 증가를 자극한다는 것을 입증하였다. 특히, 신경퇴행성 장애의 신경병리학과 관련된 것으로 생각된 뇌 부위는 25%의 범위의 유의미한 관류 개선을 입증한다(도 6 및 도 7). 44세 내지 52세의 6명의 건강한 대상체에서의 해마의 ROI 분석은 각각의 대상체에 대한 이 뇌 부위에서의 강력한 증가를 입증한다 도 7. ASL MRI가 수행된 다른 코호트와 합쳐져서, 클렌부테롤의 용량과 대뇌 관류 사이의 명확한 용량 반응 관계가 보인다(도 8). 30 μg 미만의 용량은 CBF에 의해 측정된 것과 같이 유의미한 대뇌 관류 증가를 생성하지 않고, 40 μg의 용량은 최소 증가를 생성하지만, 80 및 160 μg의 용량은 신경퇴행성 장애와 관련된 뇌 부위, 예컨대 해마 및 시상에서의 20% 내지 25%의 특히 강력한 증가로 전반적 대뇌 관류 증가를 생성한다(도 8, Bartsch 2015, Leh 2016). 본 발명자들의 가정은, PD 및 AD와 같은 신경퇴행성 질환에서 흔히 발견된 증상에 관련된 특히 뇌 부위에서의 대뇌 관류를 개선함으로써, β-AR 효능제(예컨대, β-제제)의 투여가 기억 및 인지와 깊은 임상적으로 관련된 증상에 긍정적인 효과를 가질 것이라는 것이다. 특히 인지에 대해, 연구로부터의 예비 데이터는 160 μg의 클렌부테롤의 단일 용량이 적응 추적 및 단어 회상에 의해 측정된 것과 같이 건강한 대상체에서 인지를 개선한다는 것을 제시한다.

[0569] **실시예 4: β-제제 및 PABRA에 의한 인간 환자의 치료.**

[0570] 클렌부테롤 또는 다른 β_2-AR 효능제를 β-제제(예컨대, 예를 들면 화합물 03-5)로 대체하여 실시예 1 및 실시예 3에 기재된 절차를 반복한다. 전임상 연구에 의해 β-제제의 출발 용량을 결정하고, 임상 용량을 최적화한다.

[0571] **실시예 5: 임상 유효성**

[0572] 적응 추적은 시각운동 배열 및 각성을 측정한다. 이 시험에서, 대상체는 컴퓨터 스크린에서 작은 점이 계속해서 움직이는 원 내에 있도록 조이스틱을 사용하여 이것을 이동시킨다(Boland 1984). 시험 동안 원에 점을 유지시키는 대상체의 능력에 반응하여 원의 속도를 조정하여서, 시험이 개별 대상체에 적응되는 것을 보장한다. 결과는 160 μg의 클렌부테롤의 단일 용량 후 대상체가 이동하는 원 내에 작은 점을 유지시킬 수 있는 퍼센트 시간에 의해 측정된 것과 같이 적응 추적의 성능이 개선한다는 것을 제안한다(도 9 참조). 대상체에 의해 나타난 개선은 경증 내지 중등도 AD의 치료를 위해 임상 사용 중인 도네페질인 아세틸콜린에스터라제 저해제에 의해 치료된 대상체에 의해 보인 것과 동일한 범위에 있다(Groeneveld 2016).

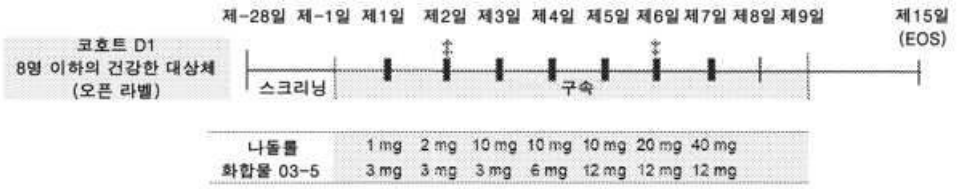
[0573] 시각 언어 학습 시험(VVLT)은 학습 및 기억에 대한 시험이다(de Haas 2009). 대상체에게는 총 1분에 걸쳐 단어 사이의 1초 간격으로 1초 동안 차례로 스크린에 30개의 단어가 제시된다. 이를 3회 실험에서 반복한다. 각각의 실험 후, 대상체는 이들이 할 수 있는 한 많은 단어를 회상하도록 요청된다. 제3 실험 후, 2.5시간의 지연이 있고, 이후 지연 회상에 대해 한번 대상체를 시험한다. 클렌부테롤은 즉시 회상(실험 1, 비도시) 및 지연 회상 둘 다에서 VVLT의 성능을 개선하였다(도 10 참조). 클렌부테롤에 대한 효과는 임상적으로 의미 있는 대략 1.5개 내지 2개의 정확히 회상된 단어의 개선이다. 이것이 크로스오버 연구이므로, 파트 A를 완료한 모든 사람은 3종의 제제와 위약이 투약되었다. 이 연구에서 시험된 β_2-AR 효능제, 클렌부테롤 및 살부타몰은 VVLT에 대한 긍정적인 효과를 가졌다. β_2-AR 길항제/β_1-AR 부분 효능제 핀돌롤은 이와 반대로 이 학습 및 기억 시험에 대한 해로운 효과를 가졌다.

[0574] **실시예 4: 화합물 03-5 및 나돌롤에 의한 인간 환자의 치료.**

[0575] 건강한 지원자는, 대뇌 관류 및 대광 반사에 대한 화합물 03-5의 가능한 중추 효과를 보존하면서, 예를 들면 심박수에 대한 화합물 03-5의 말초 효과를 완화하는 용량/용량 조합을 탐구하기 위해 화합물 03-5 및/또는 나돌롤의 대상체내 용량 적정을 수행하기 위해 연구에서 2개의 코호트에 등록되었다.

[0576] A. 코호트 D1.

[0577] 코호트 D1은 8명의 건강한 대상체가 등록되었고, 하기 계획에 따라 나돌롤의 상승 용량의 존재 하에 화합물 03-5의 반복 투약 후 ECG에 대한 치료의 효과의 평가를 수행하였다.



▌화합물 03-5 투약 일(들), 나돌롤의 단일 용량(40 ㎎ 이하)은 투약 일 중 하나 이상에서 예비투여되거나 화합물 03-5와 동시투여될 것이다. 7의 투약 일에 걸쳐 화합물 03-5 및/또는 나돌롤의 용량은 변할 수 있다. 예를 들면, 화합물 03-5의 용량은 제1일 내지 제6일에 3 ㎎ 및 DLRM의 지시로 제7일에 6 ㎎으로의 증가일 수 있지만, 나돌롤의 용량은 제2일에 1 ㎎으로부터 제6일 및 제7일 둘 다에서 5 ㎎으로 매일 증가할 수 있다.
파트 B에서의 제1 코호트로부터의 적어도 제4일에 걸쳐 안전성 및 PK(이용 가능한 경우) 데이터의 DLRM 검토 후 파트 D가 개시될 것이다. DLRM 검토 후 파트 D로의 등록이 시작할 것이다.
‡화합물 03-5 및 (관련되면) 나돌롤의 농도의 결정을 위해 이 코호트에서 각각의 대상체로부터 1개의 CSF 샘플이 수집될 것이다: 제2일에 4명의 대상체로부터의 투약 후 대략 2시간에 및 제6일에 남은 4명의 대상체로부터의 투약 후 대략 2시간에.

[0578]

[0579] 18세 내지 50세의 8명의 건강한 대상체는 코호트 D1에 등록하였고, 나돌롤의 예비투여(1 내지 40 mg) 후 2시간에 1일 1회 투여된 화합물 03-5의 상승 용량(3 내지 12 mg)을 받았다. 모든 투약 일에, 적어도 8시간의 밤샘 공복 후 연구 약물(들)을 경구로 투여하였다.

[0580] 사건 스케줄에 따라 약물 동역학(PK)의 분석을 위한 ECG, 활력 징후, 안전성 랩, 신체 검사 및 혈장 샘플 수집

의 일상적 측정을 수행하였다(표 1). 제2일(N=3) 또는 제6일(N=4) 중 어느 하나에 화합물 03-5 및 나돌롤의 농도의 결정을 위해 코호트 D1에 등록된 8명 중 7명의 대상체로부터 뇌척수액(CSF)의 단일 샘플을 수집하였다.

[0581] **[표 2] 코호트 D1에 대한 사건의 스케줄**

	스크리닝 제-28일 내지 제-2일	제 -1일	제 1일	제 2일	제 3일	제 4일	제 5일	제 6일	제 7일	제 8일	제 9일	EOS 제15일[12]
외래환자 방문	X											X
입원환자 입소[1]		X										
입원환자 체류			X	X	X	X	X	X	X	X		
퇴소[2]											X	
서면 동의서[3]	X											
포함 / 배제 기준을 평가한다	X	X										
의학 병력	X											
니코틴인 약물에 대한 소변 시험	X	X										
알코올 호흡 시험	X	X										
간염 및 HIV 혈청학	X											
SARS-CoV-2 감염의 평가[4]	X	X										
키, 체중	X											
혈청 임신 또는 FSH 시험[5]	X											
소변 임신 시험[5]		X										X
화합물 03-5 투여[13]			X	X	X	X	X	X	X			
나돌롤 투여[13]			X	X	X	X	X	X	X			
활력 징후[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신체 검사, 완전	X											X
신체 검사, 단축		X	X[11]		X[11]						X	
안전성 랩[7]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
ECG[8]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
AE의 평가		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
동반 약제	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
혈장 PK 샘플 수집[9]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CSF PK 샘플 수집[10]				X				X				

[0582] AE = 이상 반응; ECG = 심전도; HIV = 인간 면역결핍 바이러스, PK = 약동학; EOS = 연구 종료

[1] 대상체는 제-1일에 입소하였다.
[2] 대상체는 제9일 오후에 퇴소하였다.
[3] 임의의 연구-관련 절차를 수행하기 전에 서면 동의서를 얻었다.
[4] SARS-CoV-2 평가는 스크리닝 시 현재의 감염에 대한 목 또는 비강 면봉으로부터의 시험, 및/또는 체온(37.3℃ 초과)에 기초한 가능한 계속 중인 감염의 평가, 혈액 산소(90% 미만) 및 구속의 시작 시 조사자 판단을 포함하였다.
[5] 임신 가능성의 여성에 대해, 스크리닝 시 혈청 β-hCG 임신 시험을 수행하고, 제-1일에 및 EOS에서 소변 시험지 시험을 수행하였다. 폐경후 여성에 대해, 스크리닝 시 FSH 시험을 수행할 것이다.
[6] 대상체가 제-1일에 및 하기에서 확인된 시간에 적어도 5분 동안 앙와 위치에서 휴식한 후 온도, 호흡, 3회 혈압 및 3회 심박수 측정을 포함하는 활력 징후(앙와 위치에서 대략 1분에 의해 분리되어 3회 수행)를 평가하였다.
- 스크리닝 시 및 제-1일에
- 제1일 내지 제7일에: 나돌롤의 투약 전 1시간 내에 2회, 화합물 03-5의 1일 용량 전 1시간 내에 및 0.25±0.1시간, 0.5±0.25시간, 1±0.25시간, 2±0.25시간, 4±0.5시간, 8±1시간 및 12±1시간에 화합물 03-5의 처음의 1일 용량 후에 2회,
- 제8일에 화합물 03-5의 마지막 용량 후 24±1시간에
- 제9일에 화합물 03-5의 마지막 용량 후 48±2시간에
- 제15일(EOS)에 부지 방문 동안의 임의의 시간에

[7] 제1일, 제2일, 제4일 및 제7일에 화합물 03-5의 투여 후 2시간 내지 6시간에 및 모든 다른 예정된 평가일에 하루의 임의의 시간에 혈액학, 임상 화학, 소변검사 및 심장 트로포닌을 포함하는 안전성 랩을 평가하였다.
[8] 하기에 열거된 시간에 3회 ECG를 얻었다. 달리 기술되지 않는 한, 대상체는 ECG의 기록 전에 적어도 5분 동안 앙와 위치에서 휴식하는 것이 요구될 것이다.
- 스크리닝 시;
- 제-1일에 제1일에 계획된 것과 일자의 동일 시간(±0.5시간)에;
- 제1일 내지 제7일에: 나돌롤의 투약 전 1시간 내에 2회, 화합물 03-5의 1일 용량 전 1시간 내에 및 0.25±0.1시간, 0.5±0.25시간, 1±0.25시간, 2±0.25시간, 3±0.5시간, 4±0.5시간, 6±0.5시간, 8±1시간, 10±1시간, 12±1시간 및 14±1시간에 화합물 03-5의 1일 용량 후에 2회;
- 제8일에: 제7일에 화합물 03-5의 마지막 용량 후 24±1시간 및 36±1시간에;
- 제9일에: 화합물 03-5의 마지막 용량 후 48±2시간에;
- 제15일(EOS)에 부지 방문 동안의 임의의 시간에.

[9] 하기 시간에 화합물 03-5 및 나돌롤 농도의 분석을 위해 혈장 PK 샘플을 수집하였다:
- 제1일 내지 제7일에 (투여되면) 나돌롤의 처음의 용량 전 1시간 내에, 화합물 03-5의 처음의 용량 전 0.5시간 내에 및 0.25±0.1시간, 0.5±0.1시간, 1±0.25시간, 2±0.5시간(CSF 샘플의 30분 내에 수집됨), 4±0.5시간, 6±1시간 및 12±1시간에 화합물 03-5의 처음의 용량 후에;
- 제8일에: 화합물 03-5의 마지막 용량 후 24시간(± 1) 및 36시간(± 1)에;
- 및 제9일에 화합물 03-5의 마지막 용량 후 48(± 2)시간에.

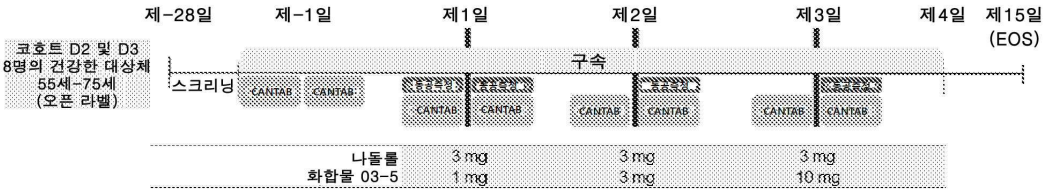
[10] 화합물 03-5 및 나돌롤의 농도의 결정을 위해 이 코호트에 등록된 각각의 대상체로부터 단일 CSF 샘플을 수집하였다.
- 제2일에 투약 후 2±0.5시간에 4명의 대상체로부터 시도되었지만 오직 3명의 대상체에서 성공적으로 수집되었다.
- 제6일에 투약 후 대략 2±0.5에 남은 4명의 대상체로부터.

CSF 수집의 ± 0.5시간 내에 시간-일치된 혈장 PK 샘플을 수집하였다.
[11] 제1일에 투약 후 2시간에(또는 이후 4시간 창 내에) 예측된 C_{max}의 시간에 단축형 신체 검사를 수행하였다.
[12] 제15 ± 3일에 연구 종료(EOS)를 수행하였다.
[13] 연구 도식에 제공된 용량 상승 계획에 따라 7의 투약 일의 각각에 화합물 03-5(3-12mg) 전 2시간에 나돌롤(1-40 mg)을 예비투여하였다.

[0583]

[0584] A. 코호트 D2.

[0585] 코호트 D2에서, 조사 시설에서 5일 구속 동안 제-1일에 55세 내지 75세의 8명의 건강한 지원자가 입소하였다. 이 구속 동안, 대상체는 하기 도식에 따라 3의 투약 일 동안 각각 하나 제1일 내지 제3일에 오픈-라벨 나돌롤(3 mg)의 예비투여 후 2시간에 1일 1회 오픈 라벨 화합물 03-5(1 내지 10 mg)의 상승 용량을 받았다. 모든 연구 절차까지 거주지에 있는 대상체는 제4일에 완료된다.



[0586]

[0587] ▎화합물 03-5 용량 투여. 제1일(1 mg), 제2일(3 mg) 및 제3일(10 mg)에 상승 용량으로서 화합물 03-5를 투여하였다. 플랫폼에 대상체를 친숙하게 하도록 투약의 시작 전일(제-1일)에 및 투약 전에 및 제1일, 제2일 및 제3일에 화합물 03-5 투여 후 대략 3시간에 모든 대상체에서 CANTAB를 2회 수행하였다.

[0588] [표 3] 코호트 D2에 대한 사건의 스케줄

	스크리닝 제-28일 내지 제-2일	제-1일	제1일	제2일	제3일	제4일	EOS 제15일[15]
외래환자 방문	X						X
입원환자 입소[1]		X					
입원환자 체류			X	X	X		
퇴소[2]						X	
서면 동의서[3]	X						
포함 / 배제 기준을 평가한다	X	X					
의학 병력	X						
니코틴인 약물에 대한 소변 시험	X	X					
알코올 호흡 시험	X	X					
간염 및 HIV 혈청학	X						
SARS-CoV-2 감염의 평가[4]	X	X					
키, 체중	X						
혈청 임신 또는 FSH 시험[5]	X						
소변 임신 시험[5]		X					X
연구 약물 투여 (화합물 03-5 용량 상승과 나돌롤)[6]			X	X	X		
CANTAB[7]		X	X	X	X		
동공측정[9]			X	X	X		
활력 징후[10]	X	X	X	X	X	X	X
신체 검사, 완전	X						X
신체 검사, 단축[11]		X	X	X	X	X	
안전성 랩[12]	X	X	X	X	X	X	X
ECG[13]	X	X	X	X	X	X	X
AE의 평가		X	X	X	X	X	X
동반 약제	X	X	X	X	X	X	X
혈장 PK 샘플 수집[14]			X	X	X	X	

[0589] AE = 이상 사례; ECG = 심전도; HIV = 인간 면역결핍 바이러스, PK = 약동학; EOS = 연구 종료

[1] 대상체는 제-1일에 입소하였다.
[2] 대상체는 제4일 오후에 퇴소하였다.
[3] 임의의 연구-관련 절차를 수행하기 전에 서면 동의서를 얻었다.
[4] SARS-CoV-2 평가는 스크리닝 시 현재의 감염에 대한 목 또는 비강 면봉으로부터의 시험, 및/또는 체온(37.3℃ 초과)에 기초한 가능한 계속 중인 감염의 평가, 혈액 산소(90% 미만) 및 구속의 시작 시 조사자 판단을 포함하였다.
[5] 임신 가능성의 여성에 대해, 스크리닝 시 혈청 β-hCG 임신 시험을 수행하고, 제-1일에 및 EOS에서 소변 시험지 시험을 수행하였다. 폐경후 여성에 대해, 스크리닝 시 FSH 시험을 수행할 것이다.
[6] 화합물 03-5 전 2시간에 나돌롤(3 ㎎)을 예비투여하였다. 제1일, 제2일 및 제3일에 1, 3, 10 ㎎의 상승 용량으로서 화합물 03-5를 1일 1회 투여하였다.
[7] 제-1일에 2회, 시험 및 장비에 대상체가 친숙해지도록 1회 및 (예비-용량 측정으로서) 나중에 적어도 3시간에 재차 CANTAB를 투여하였다. 제1일, 제2일 및 제3일에, 나돌롤의 투여 전 2시간 내에 CANTAB를 투여하고, 화합물 03-5의 투약 후 3 ± 1시간에 시작하여 반복하였다.
[9] 조작상 실행 가능한 경우 부지에서 하기 시간에 각각의 눈에 대해 대광 반사를 2회 측정하였다:
- 제 1 일에: 투약 전 및 제 1 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 2±0.5 시간, 4±2 시간 및 6±1 시간에
- 제 2 일에: 제 2 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 2±0.5 시간, 4±2 시간 및 6±1 시간에
- 제 3 일에: 제 3 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 2±0.5 시간, 4±2 시간 및 6±1 시간에

[10] 대상체가 제-1일에 및 하기에서 확인된 시간에 적어도 5분 동안 앙와 위치에서 휴식한 후 온도, 호흡, 3회 혈압 및 3회 심박수 측정을 포함하는 활력 징후(앙와 위치에서 대략 1분에 의해 분리되어 3회 수행)를 평가하였다.
- 스크리닝 시 및 제-1 일에
- 제 1 일, 제 2 일 및 제 3 일에: 나돌롤의 투약 전 2 시간 내에 1 회, 화합물 03-5 의 1 일 용량 전 1 시간 내에 및 1±0.25 시간, 2±0.25 시간, 3±0.5 시간, 4±0.5 시간, 5±1 시간, 6±1 시간, 7±1 시간, 8±1 시간, 9±1 시간 및 10±1 시간에 화합물 03-5 의 1 일 용량 후에 1 회;
- 제 4 일에: 제 3 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 24±1 시간에,
- 제 15 일(EOS)에 부지 방문 동안의 임의의 시간에

[11] 화합물 03-5의 처음의 투여 후 2시간에 또는 이후 제1일, 제2일 및 제3일에 4시간 창 내에 단축 신체 검사를 수행하였다.
[12] 제1일, 제2일 및 제3일에 화합물 03-5의 투여 후 2시간 내지 6시간에 및 제15일에 하루의 임의의 시간에 혈액학, 임상 화학, 소변검사 및 심장 트로포닌에 대한 표준 패널을 포함하는 안전성 랩을 평가하였다
[13] 하기에 열거된 시간에 3회 ECG를 얻었다. 대상체는 ECG의 기록 전 적어도 5분 동안 앙와 위치에 있었다.
- 스크리닝 시;
- 제-1 일에 제 1 일에 계획된 것과 일자의 동일 시간(±0.5 시간)에,
- 제 1 일, 제 2 일 및 제 3 일에: 나돌롤의 투약 전 2 시간 내에 1 회, 화합물 03-5 의 1 일 용량 전 1 시간 내에 및 0.25±0.2 시간, 0.5±0.25 시간, 1±0.25 시간, 2±0.25 시간, 3±0.5 시간, 4±0.5 시간, 5±1 시간, 6±1 시간, 7±1 시간, 8±1 시간, 9±1 시간 및 10±1 시간에 화합물 03-5 의 1 일 용량 후에 1 회;
- 제 4 일에: 제 3 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 24±1 시간 및 30 ± 1 시간에;
- 제 15 일(EOS)에 부지 방문 동안의 임의의 시간에,

[14] 하기 시간에 화합물 03-5 및 나돌롤의 분석을 위해 혈장 PK 샘플을 수집하였다:
- 제 1 일, 제 2 일 및 제 3 일에 나돌롤의 투약 전 1 시간 내에, 화합물 03-5 의 투약 전 0.5 시간 내에 및 화합물 03-5 의 처음의 1 일 용량 후 1±0.25 시간, 2±0.25 시간, 4±0.5 시간 및 6±1 시간에,
- 제 4 일에: 제 3 일에 화합물 03-5 의 마지막 투여 후 24±1 시간 및 30 ± 1 시간에,

[15] 제 15 ± 5 일에 연구 종료(EOS) 방문을 수행하였다.

[0590]

[0591] 결과.

[0592] 초기의 코호트에서, 6 mg의 화합물 03-5에 의한 단일치료 후 분당 대략 30 맥박 이하의 심박수의 최대 평균 증가가 관찰되었다. 도 11. 이 효과는 1 mg의 나돌롤의 예비투여에 의해 분당 7 맥박의 평균 최대 증가로 실질적으로 약화되었다. 혈당 및 혈중 칼륨, 빈맥, 진전 및 심계항진에 대한 화합물 03-5의 효과의 동반 약화가 또한 기록되었다. 화합물 03-5의 이 효과는 살부타몰과 같은 판매되는 β_2-AR 효능제에 의해 보고된 널리 보고된 반응과 유사하다.

[0593] 코호트 D1에서, 다른 코호트에서처럼, 1 mg의 나돌롤의 예비투여는 화합물 03-5의 효과를 실질적으로 약화시켰고, 심박수 및 고혈당증 및 저칼륨혈증을 포함하는 화합물 03-5의 다른 말초 효과를 증가시키기 위해 6 mg 이하의 용량으로 경구로 투여되었다. 도 11 및 도 12.

[0594] 코호트 D1에 등록된 대상체의 뇌척수액(CSF)에서의 약물 농도를 이들이 화합물 03-5(3 mg[N=3] 또는 12 mg[N=4]) 및 나돌롤(2 mg[N=3] 또는 20 mg([N=4])을 받은 후 측정하였다. CSF에서의 나돌롤의 추정된 농도는 이것이 검출된 시간-일치된 혈장 농도의 대략 2% 내지 3%에 의해 실질적으로 말초로 제한된다는 것을 나타낸다. CSF에서의 화합물 03-5의 농도는 이와 반대로 시간-일치된 혈장 농도의 대략 50%였다. 도 13.

[0595] 결론.

[0596] 나돌롤은 인간에서 40 mg 내지 320 mg/일의 용량에서 xx의 치료에 대해 허가된다.

[0597] 초기의 코호트에서, 6 mg의 화합물 03-5에 의한 단일치료 후 분당 대략 20 맥박 이하의 심박수의 최대 평균 증가가 관찰되었다. 이 효과는 1 mg의 나돌롤의 예비투여에 의해 분당 7 맥박의 평균 최대 증가로 실질적으로 약화되었다.

[0598] 코호트 D1에서, 예비투여된 나돌롤(1 mg 내지 40 mg)은 심박수, 포도당, 칼륨 및 빈맥, 진전 및 심계항진과 같은 β_2-AR 효능제와 연관된 다른 임상 관찰에 대한 화합물 03-5(3 내지 12 mg)의 말초 효과를 차단하였다. 이 연구의 코호트 D1에서의 나돌롤의 CSF 농도에 대한 만들어진 예비 데이터는 나돌롤이 매우 낮은 CNS 침투로 β-AR 길항제라는 것을 나타낸다.

[0599] 코호트 D2에서, 예비투여된 나돌롤(3 mg)은 심박수 등에 대한 화합물 03-5(1 내지 10 mg)의 말초 효과를 유사하게 차단하였다. 그러나, CANTAB 인지 배터리에서의 성능 개선이 관찰되었고, 화합물 03-5에 의한 뇌에서의 β_2-AR의 선택적 자극에 의해 매개되는 것으로 추정된다.

[0600] 코호트 D1에서 관찰된 나돌롤의 낮은 CNS 침투의 증거와 커플링된, 인지촉진 중추 효과를 저해하지 않으면서, 선택적 b2-AR 효능제의 뜻밖의 말초 효과를 제어하기 위한 저용량 나돌롤(3 mg)의 효과는 CNS 질환의 치료에 의도된 β_2-AR 효능제의 말초 효과의 특이적 및 선택적 제어를 위한 저용량 나돌롤의 사용을 뒷받침한다.

[0601] **본 개시내용의 양태 및 실시형태**

[0602] 일 양태에서, 본 개시내용은 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0603] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0604] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용

량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0605] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0606] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0607] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0608] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0609] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계 및 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0610] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0611] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 및 후속하여 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0612] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정

유형을 확인하는 단계 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0613] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0614] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제), β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 인지 기능이 감소되고/되거나 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 15 mg 이하의 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료의 유효성을 평가하는 단계를 추가로 포함하고, 치료는 인지 기능 개선 또는 신경퇴행성 질환의 완화를 평가하기 위해 대상체를 시험으로 처리함으로써 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 약제학적 조성물의 투여량 및/또는 약제학적 조성물의 투여 시기를 조정함으로써 약제학적 조성물의 투여를 조정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0615] 일 양태에서, 본 개시내용은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0616] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0617] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0618] 더욱 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0619] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 β-AR 효능제(예컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0620] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; β-AR 효능제(예

컨대, β-제제) 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0621] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0622] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계 및 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0623] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 클렌부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0624] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계 및/또는 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 및 후속하여 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0625] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지를 개선하고/하거나 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 인지 기능을 결정하기 위해 그리고/또는 상기 환자가 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는지를 확인하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계, 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계 및/또는 후속하여 인지 기능의 임의의 개선 및/또는 상기 신경퇴행성 질환의 치료를 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0626] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상기 환자에서 인지 기능을 결정하기 위해 환자를 뇌 영상화로 처리하는 단계; 뇌 영상화 결과의 공간 패턴에 기초하여 신경퇴행성 질환의 특정 유형을 확인하는 단계; 툴로부테롤 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 상기 환자에게 투여하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계; 및 후속하여 임의의 인지 기능 개선을 결정하기 위해 상기 환자를 뇌 영상화로 재처리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0627] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제, 말초 작용 β-차단제(PABRA), 또는 임의의 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써 인지 기능이 감소되고/되거나 인지 기능의 개선 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하거나 원하는 것으로 확인된 대상체를 치료하는 단계이되, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 준치료학적 용량으로 투여되는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료의 유효성을 평가하는 단계를 추가로 포함하고, 치료는 인지 기능 개선 또는 신경퇴행성 질환의 완화를 평가하기 위해 대상체를 시험으로 처리함으로써 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 약제학적 조성물의 투여량 및/또는 약제학적 조성물의 투여 시기를 조정함으로써 약제학적 조성물의 투여를 조정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0628] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 뇌 영상화는 플루오로데옥시글루코스

양전자 방출 단층촬영(FDG-PET) 스캔, 자기 공명 영상-동맥 스핀 라벨링(MRI-ASL) 또는 자기 공명 영상-혈액 산소 수준 의존적 컴퓨터 단층촬영(MRI-BOLD)이다.

[0629] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 약 0.01 내지 100 mg의 용량으로 투여된다.

[0630] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 약 30 내지 160 μg의 용량으로 투여된다.

[0631] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 약 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 30 μg, 40 μg, 50 μg, 60 μg, 70 μg, 80 μg, 90 μg, 100 μg, 110 μg, 120 μg, 130 μg, 140 μg, 150 μg, 또는 160 μg의 용량으로 투여된다.

[0632] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 약 0.5 내지 20 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0633] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 언급된 용량은 β-제제의 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0634] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 언급된 용량은 β-제제의 총 1주 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여된다.

[0635] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 화합물 03-5, 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.

[0636] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤이다.

[0637] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[0638] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0639] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 mg 내지 15 mg의 용량으로 투여된다.

[0640] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0641] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 언급된 용량은 상기 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0642] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제, β_1-AR 효능제, β_2-AR 효능제 및/또는 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 각각 경구로 투여된다.

[0643] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제 및 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 각각 경구로 투여되고, 제제 둘 다는 정제에 존재한다.

[0644] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 나돌롤은 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg의 양으로 제공된다.

[0645] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애) 및 다운 증후군으로부터 선택된 하나 이상이다.

[0646] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 신경퇴행성 질환은 MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두-측두 치매; 픽병), HD(헌팅턴병), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저 퇴행), SCA(척추소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래거 증후군), 척수소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 및 티아민 결핍증), 정상 뇌압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(복합 결절성 경화증), 프리온-관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매) 및 ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애)로부터 선택된 하나 이상이다.

[0647] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 환자는 알츠하이머병을 갖지 않는다.

[0648] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 환자는 다운 증후군을 갖지 않는다.

[0649] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 환자는 파킨슨병을 갖지 않는다.

[0650] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 환자는 루이소체 치매를 갖지 않는다.

[0651] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 약 30 내지 160 μg의 양의 β-제제 및 약 15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는 약제학적 정제가 제공된다.

[0652] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 0.01 내지 100 mg의 양이다.

[0653] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg의 양이다.

[0654] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 상기 β-제제는 약 30 내지 160 μg, 50 내지 160 μg, 80 내지 160 μg, 100 내지 160 μg, 120 내지 160 μg, 140 내지 160 μg, 30 내지 140 μg, 50 내지 140 μg, 80 내지 140 μg, 100 내지 140 μg, 120 내지 140 μg, 30 내지 120 μg, 50 내지 120 μg, 80 내지 120 μg, 100 내지 120 μg, 30 내지 100 μg, 50 내지 100 μg, 80 내지 100 μg, 30 내지 80 μg, 50 내지 80 μg, 30 내지 50 μg, 30 μg, 40 μg, 50 μg, 60 μg, 70 μg, 80 μg, 90 μg, 100 μg, 110 μg, 120 μg, 130 μg, 140 μg, 150 μg, 또는 160 μg의 용량으로 투여된다.

[0655] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0656] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제의 상기 언급된 용량은 매주이고, 2주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여된다.

[0657] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 15 mg, 0.1 내지 10 mg, 0.1 내지 1 mg, 0.1 내지 5 mg, 1 내지 15 mg, 1 내지 10 mg, 1 내지 5 mg, 5 내지 10 mg, 10 mg 이하, 7 mg 이하, 5 mg 이하, 1 mg 이하, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg 또는 10 mg의 양으로 제공된다.

[0658] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1

내지 15 mg의 양으로 제공된다.

[0659] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 mg의 양으로 제공된다.

[0660] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0661] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 언급된 용량은 1주 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여된다.

[0662] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤이다.

[0663] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[0664] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0665] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 약 30 내지 160 μg의 양의 β-제제 및 15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는 합동 제형이 제공된다.

[0666] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 50 내지 160 μg의 양이다.

[0667] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 80 내지 160 μg의 양이다.

[0668] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 0.5 내지 20 mg의 양이다.

[0669] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 2 내지 8 mg의 양이다.

[0670] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0671] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제의 상기 언급된 용량은 1주 용량이고, 2주 또는 초과의 기간 동안 매주 투여된다.

[0672] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 15 mg의 양이다.

[0673] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 mg의 양이다.

[0674] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0675] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤이다.

[0676] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[0677] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

[0678] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 약 30 내지 160 μg의 양의 β-제제 및 15 mg 이하의 양의 말초 작용 β-차단제(PABRA)를 포함하는 단일 제형이 제공된다.

[0679] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 0.01 내지 100 mg의 양이다.

[0680] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제는 약 0.5 내지 50 mg; 또는 1 내지 25 mg; 또는 1 내지 10 mg; 또는 10 내지 20 mg; 또는 25 내지 50 mg; 또는 mg; 또는 2 내지 8 mg; 또는 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg; 또는 약 4 mg 또는 약 5 mg; 또는 약 6 mg; 또는 약 7 mg; 또는 약 8 mg; 또는 약 10 mg; 또는 약 15 mg; 또는 약 20 mg; 또는 약 25 mg; 또는 약 30 mg; 또는 약 40 mg; 또는 약 50 mg의 양이다.

[0681] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, β-제제의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0682] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 0.1 내지 15 mg의 양이다.

[0683] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 약 5 내지 10 mg의 양이다.

[0684] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)의 상기 언급된 용량은 총 1일 용량이고, 주 또는 초과의 기간 동안 매일 투여된다.

[0685] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 말초 작용 β-차단제(PABRA)는 나돌롤이다.

[0686] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 나돌롤은 4개의 부분입체이성질체의 혼합물이다.

[0687] 본원에 기재된 개시내용의 임의의 양태 또는 실시형태의 실시형태들에서, 투여된 나돌롤은 특이적 거울상이성질체로 순수한 이성질체이다.

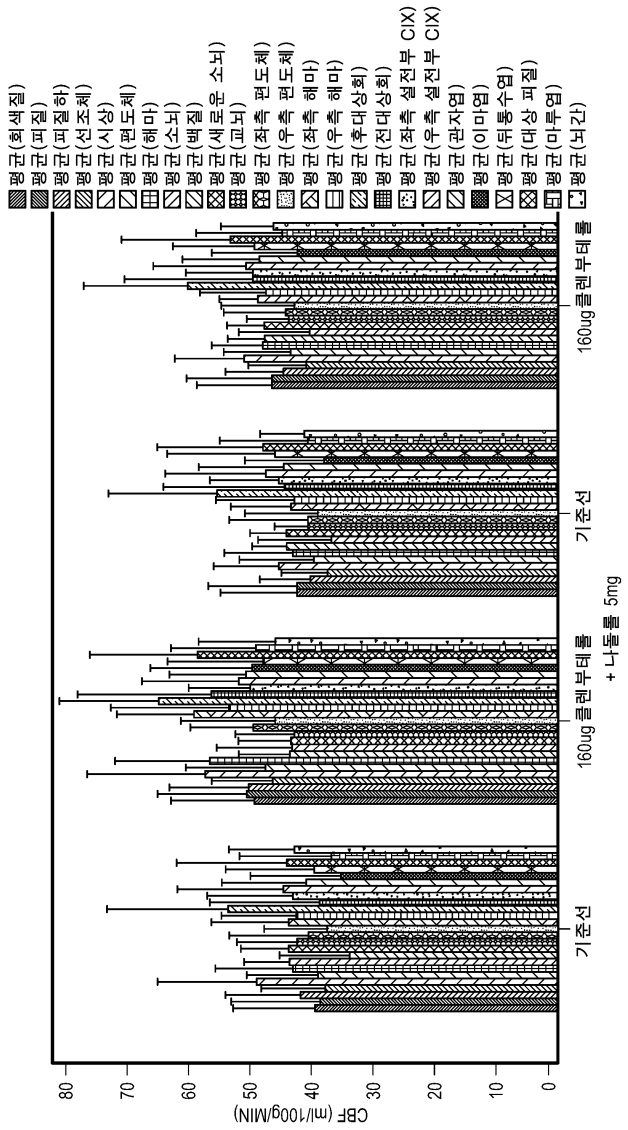
[0688] 본 개시내용이 특정 실시형태(이의 일부는 바람직한 실시형태임)를 참조하여 특히 도시되고 기재되어 있지만, 본원에 개시된 것과 같은 본 개시내용의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 이것 내에 형태 및 상세내용의 다양한 변경이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다.

[0689] 본 개시내용에 언급된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본 개시내용의 다양한 실시형태는 이 단락 후에(그리고 본 출원의 말미에 제공된 실제 청구범위 전에) 단락에 열거된 가능한 청구범위를 특징으로 할 수 있다. 이 가능한 청구범위는 본 출원의 서면 설명의 일부를 형성한다. 따라서, 하기 가능한 청구범위의 대상은 본 출원 또는 본 출원에 기초한 우선권을 주장하는 임의의 출원을 수반하는 차후의 소송절차에서 실제 청구범위로 제시될 수 있다. 이러한 가능한 청구범위의 포함은 실제 청구범위가 가능한 청구범위의 대상을 다루지 않는다는 것을 의미하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 이와 같이, 차후의 소송절차에서 이 가능한 청구범위를 제시하지 않으려는 결정은 공중에 대한 대상의 기부로서 해석되지 않아야 한다.

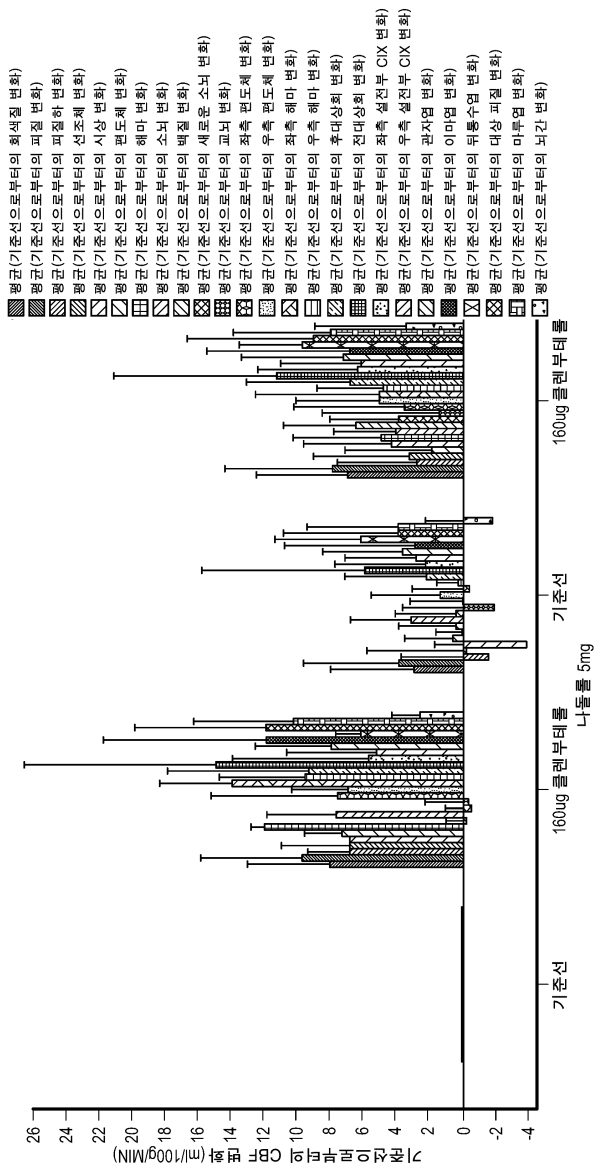
[0690] 상기에 기재된 개시내용의 실시형태는 단지 예시적인 것으로 의도되고, 많은 변경 및 변형이 당업자에게 명확할 것이다. 모든 이러한 변경 및 변형은 임의의 첨부된 청구범위에 정의된 것처럼 본 개시내용의 범위 내에 있도록 의도된다.

도면

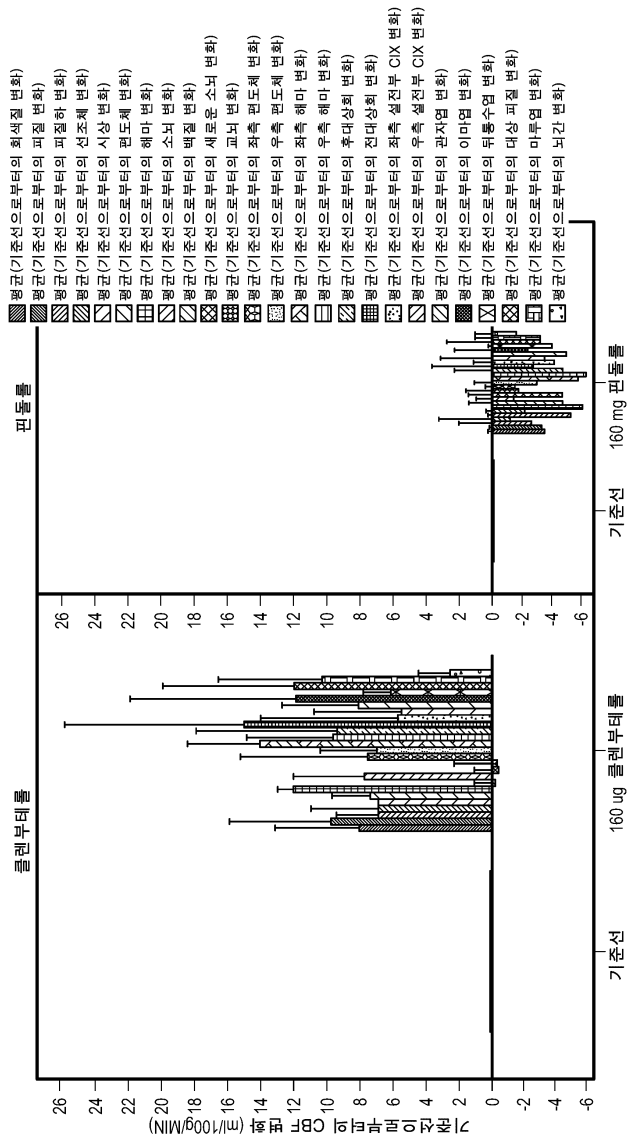
도면1


평균(회색질)
평균(피질)
평균(피질하)
평균(선조체)
평균(시상)
평균(편도체)
평균(해마)
평균(소뇌)
평균(백질)
평균(새로운 소뇌)
평균(교뇌)
평균(좌측 편도체)
평균(우측 편도체)
평균(좌측 해마)
평균(우측 해마)
평균(후대상회)
평균(전대상회)
평균(좌측 설전부 CIX)
평균(우측 설전부 CIX)
평균(관자엽)
평균(이마엽)
평균(뒤통수엽)
평균(대상 피질)
평균(마루엽)
평균(뇌간)
CBF (ml/100g/MIN)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
기준선
160ug 클렌부테롤
기준선
160ug 클렌부테롤
+ 나돌롤 5mg

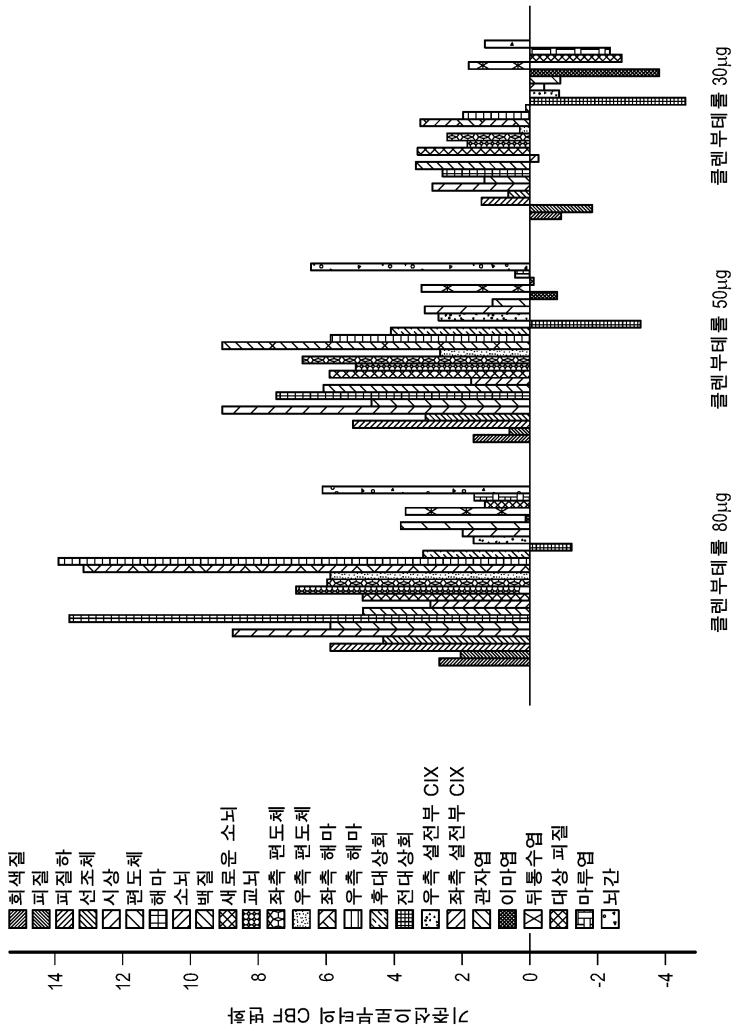
도면2


평균(기준선으로부터의 회색질 변화)
평균(기준선으로부터의 피질 변화)
평균(기준선으로부터의 피질하 변화)
평균(기준선으로부터의 선조체 변화)
평균(기준선으로부터의 시상 변화)
평균(기준선으로부터의 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 소뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 백질 변화)
평균(기준선으로부터의 새로운 소뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 교뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 후대상회 변화)
평균(기준선으로부터의 전대상회 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 실진부 CIX 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 설진부 CIX 변화)
평균(기준선으로부터의 관자엽 변화)
평균(기준선으로부터의 이마엽 변화)
평균(기준선으로부터의 뒤통수엽 변화)
평균(기준선으로부터의 대상 피질 변화)
평균(기준선으로부터의 마루엽 변화)
평균(기준선으로부터의 뇌간 변화)
기준선으로부터의 CBF 변화 (ml/100g/MIN)
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
기준선
160ug 클렌부테롤
나돌롤 5mg
기준선
160ug 클렌부테롤

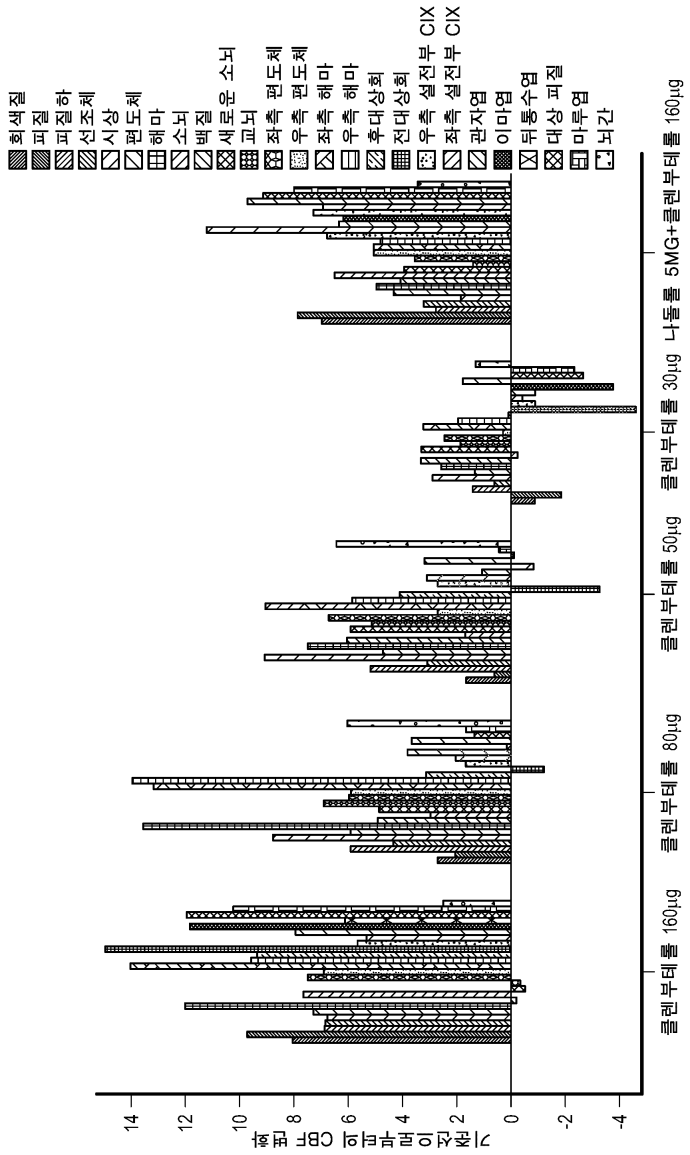
도면3


클렌부테롤
펀돌롤
기준선
160 ug 클렌부테롤
기준선
160 mg 펀돌롤
기준선으로부터의 CBF 변화 (ml/100g/MIN)
평균(기준선으로부터의 회색질 변화)
평균(기준선으로부터의 피질 변화)
평균(기준선으로부터의 피질하 변화)
평균(기준선으로부터의 선조체 변화)
평균(기준선으로부터의 시상 변화)
평균(기준선으로부터의 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 소뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 백질 변화)
평균(기준선으로부터의 새로운 소뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 교뇌 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 편도체 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 해마 변화)
평균(기준선으로부터의 후대상회 변화)
평균(기준선으로부터의 전대상회 변화)
평균(기준선으로부터의 좌측 설전부 CIX 변화)
평균(기준선으로부터의 우측 설전부 CIX 변화)
평균(기준선으로부터의 관자엽 변화)
평균(기준선으로부터의 이마엽 변화)
평균(기준선으로부터의 뒤통수엽 변화)
평균(기준선으로부터의 대상 피질 변화)
평균(기준선으로부터의 마루엽 변화)
평균(기준선으로부터의 뇌간 변화)

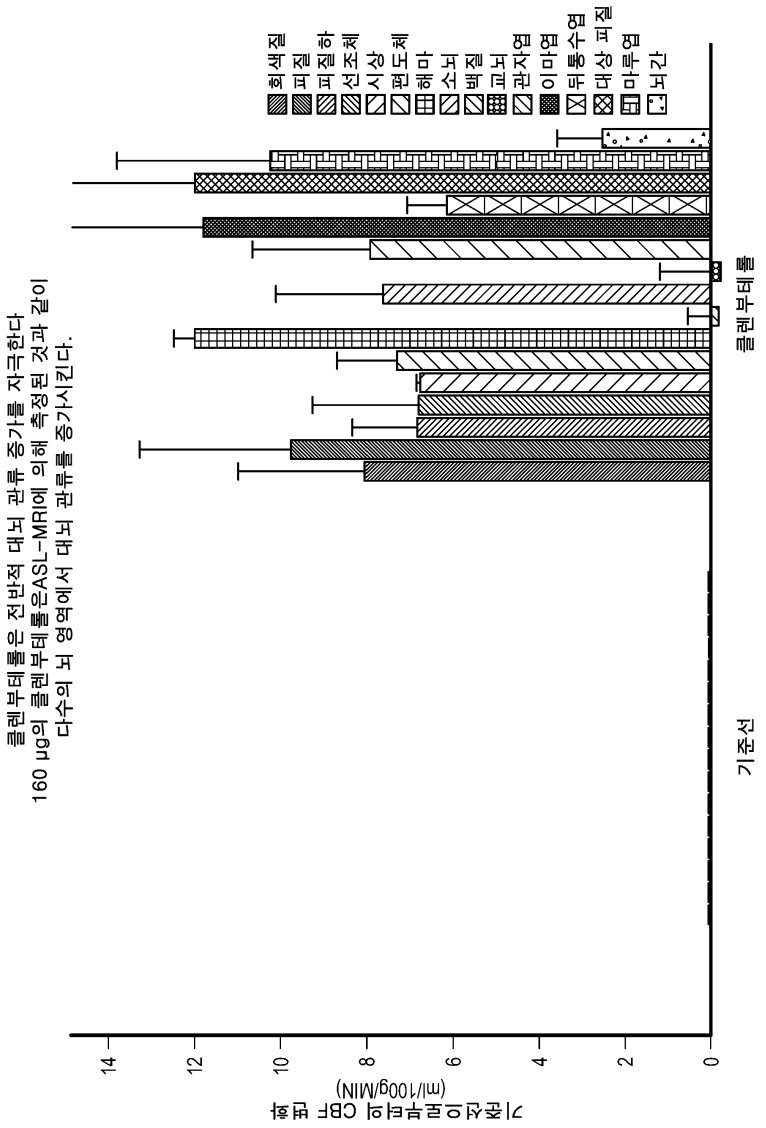
도면4


클렌부테롤 30μg
클렌부테롤 50μg
클렌부테롤 80μg
회색질
피질
피질하
선조체
시상
편도체
해마
소뇌
백질
새로운 소뇌
교뇌
좌측 편도체
우측 편도체
좌측 해마
우측 해마
후대상회
전대상회
우측 설전부 CIX
좌측 설전부 CIX
관자엽
이마엽
뒤통수엽
대상 피질
마루엽
뇌간
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
기준선으로부터의 CBF 변화

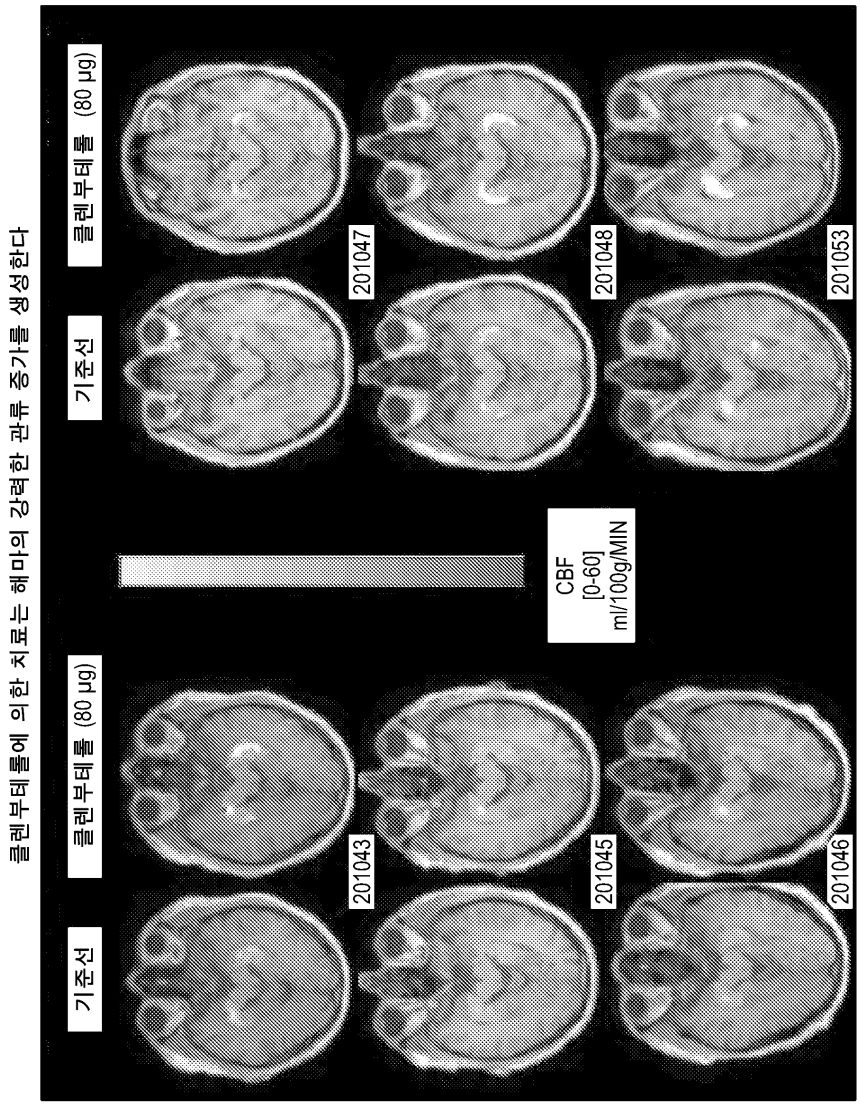
도면5


회색질
피질
피질하
선조체
시상
편도체
해마
소뇌
백질
섹로운 소뇌
교뇌
좌측 편도체
우측 편도체
좌측 해마
우측 해마
후대상회
전대상회
우측 설전부 CIX
좌측 설전부 CIX
관자엽
이마엽
뒤통수엽
대상 피질
마루엽
뇌간
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
기준선으로부터의 CBF 변화
클렌부테롤 160μg
클렌부테롤 80μg
클렌부테롤 50μg
클렌부테롤 30μg
나돌롤 5MG+클렌부테롤 160μg

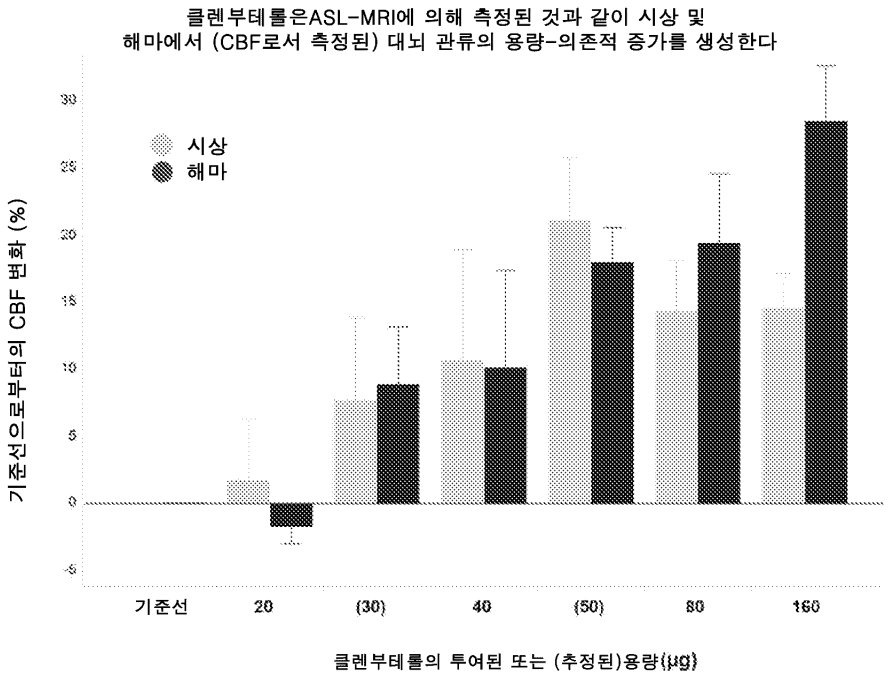
도면6


클렌부테롤은 전반적 대뇌 관류 증가를 자극한다
160 μg의 클렌부테롤은ASL-MRI에 의해 측정된 것과 같이
다수의 뇌 영역에서 대뇌 관류를 증가시킨다.
기준선으로부터의 CBF 변화
(ml/100g/MIN)
0
2
4
6
8
10
12
14
기준선
클렌부테롤
회색질
피질
피질하
선조체
시상
편도체
해마
소뇌
백질
교뇌
관자엽
이마엽
두통수엽
대상피질
마루엽
뇌간

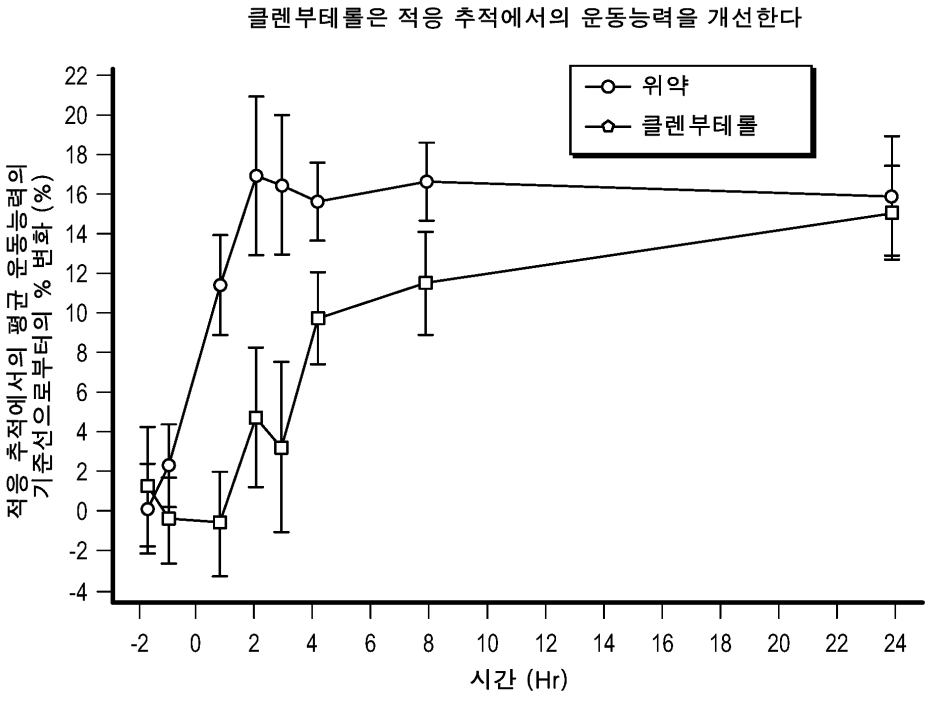
도면7


클렌부테롤에 의한 치료는 해마의 강력한 관류 증가를 생성한다
기준선
클렌부테롤 (80 μg)
기준선
클렌부테롤 (80 μg)
201043
201045
201046
201047
201048
201053
CBF
[0-60]
ml/100g/MIN

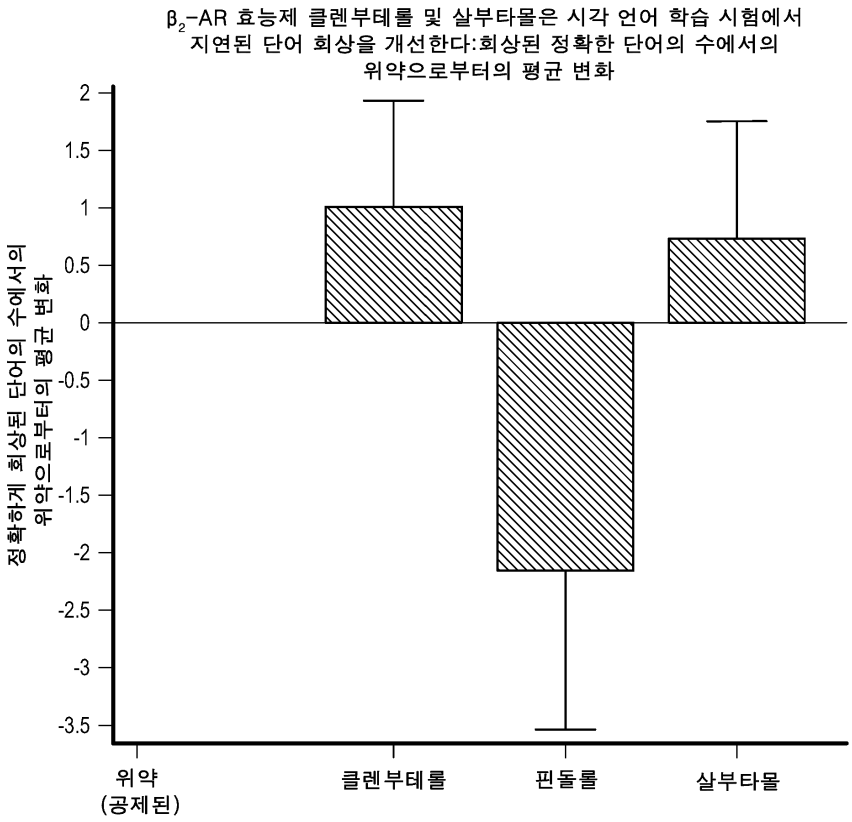
도면8


클렌부테롤은ASL-MRI에 의해 측정된 것과 같이 시상 및
해마에서 (CBF로서 측정된) 대뇌 관류의 용량-의존적 증가를 생성한다
시상
해마
기준선으로부터의 CBF 변화 (%)
30
25
20
15
10
5
0
-5
기준선
20
(30)
40
(50)
80
160
클렌부테롤의 투여된 또는 (추정된)용량(μg)

도면9

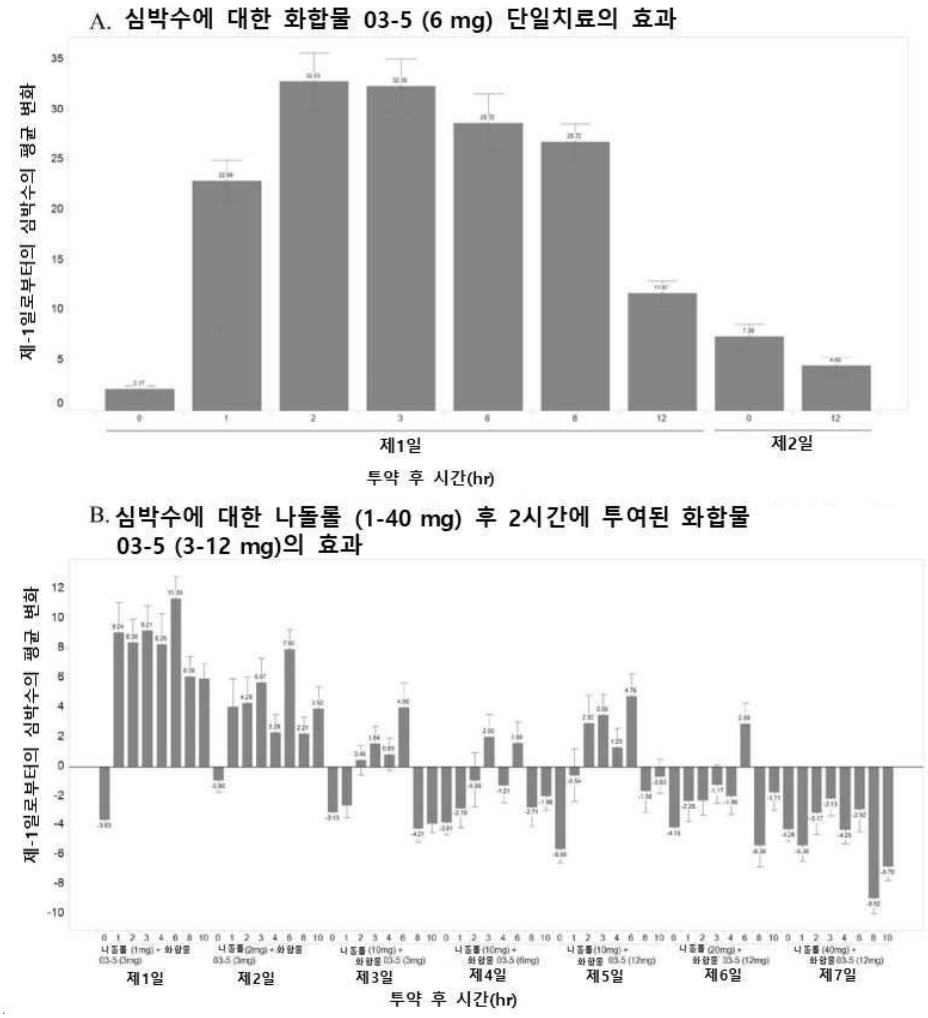

클렌부테롤은 적응 추적에서의 운동능력을 개선한다
위약
클렌부테롤
적응 추적에서의 평균 운동능력의
기준선으로부터의 % 변화 (%)
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
시간 (Hr)

도면10

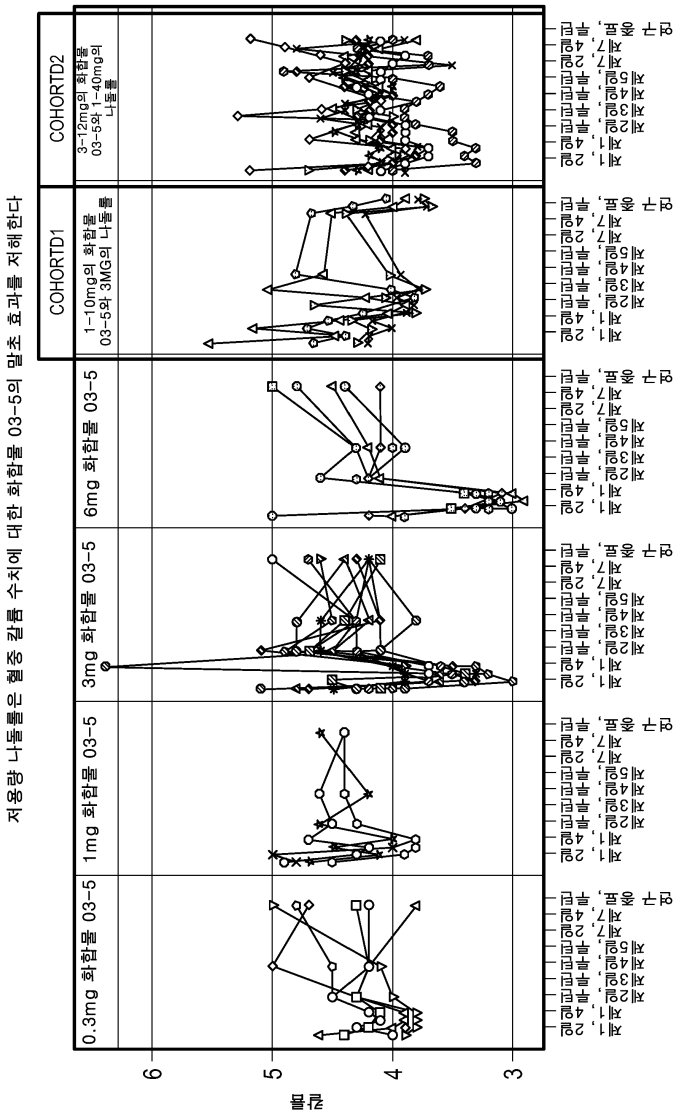


데이터는 모든 이용 가능한 데이터(N=17)로부터의 평균(±표준 오차)로서 작도된다

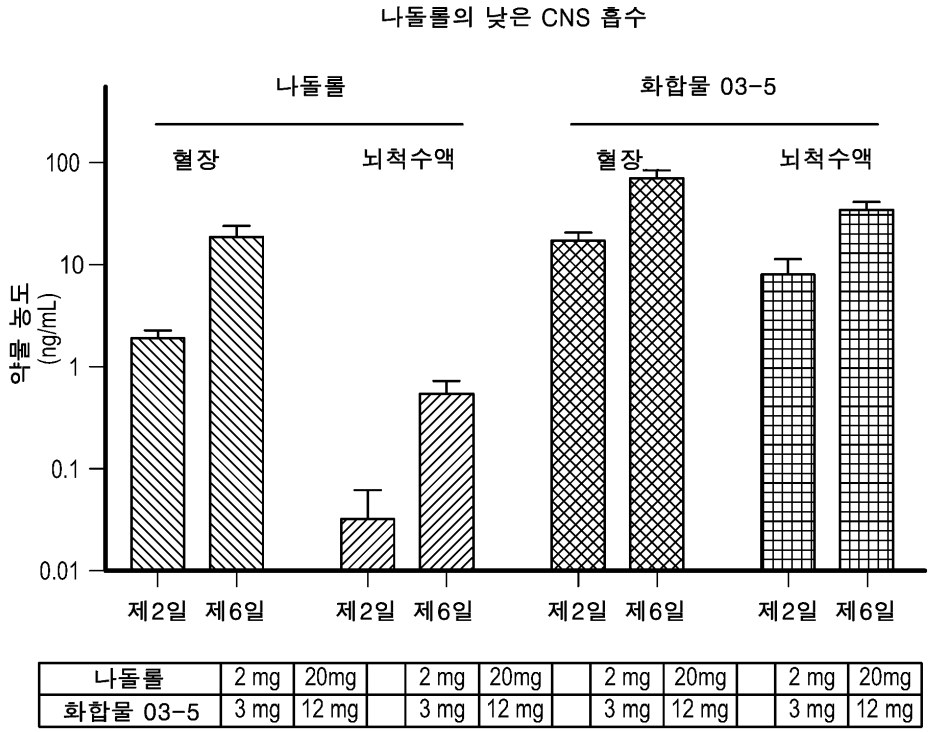
도면11


A. 심박수에 대한 화합물 03-5 (6 mg) 단일치료의 효과
제-1일로부터의 심박수의 평균 변화
35
30
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
6
8
12
0
12
제1일
제2일
투약 후 시간(hr)
B. 심박수에 대한 나돌롤 (1-40 mg) 후 2시간에 투여된 화합물 03-5 (3-12 mg)의 효과
제-1일로부터의 심박수의 평균 변화
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
제1일
제2일
제3일
제4일
제5일
제6일
제7일
투약 후 시간(hr)

도면12

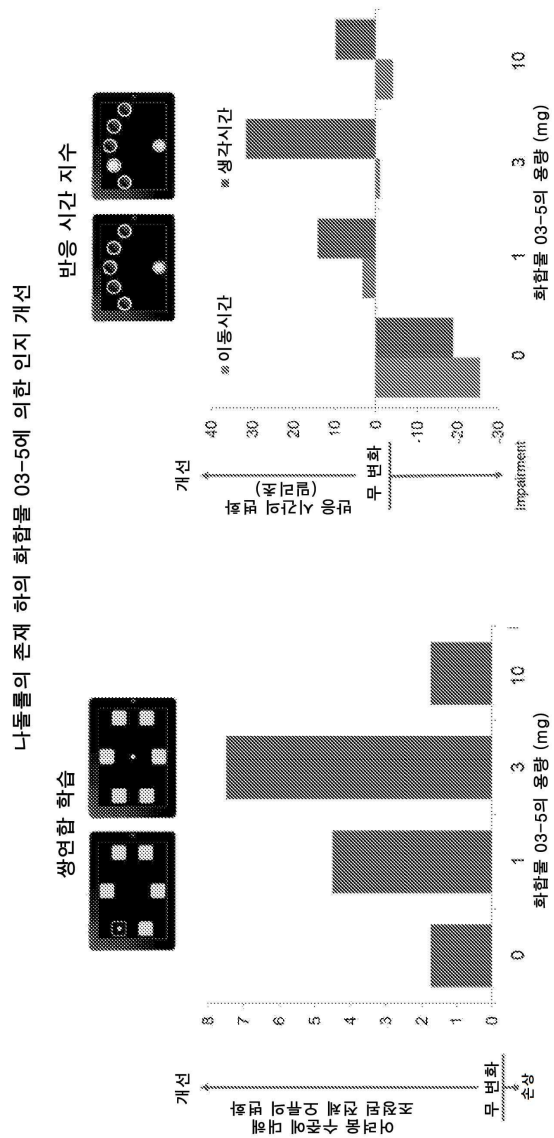

저용량 나돌롤은 혈중 칼륨 수치에 대한 화합물 03-5의 말초 효과를 저해한다
COHORTD2
3-12mg의 화합물 03-5와 1-40mg의 나돌롤
COHORTD1
1-10mg의 화합물 03-5와 3MG의 나돌롤
6mg 화합물 03-5
3mg 화합물 03-5
1mg 화합물 03-5
0.3mg 화합물 03-5
칼륨
6
5
4
3
연구 중료, 루틴
제7, 4일
제7, 2일
제5일, 루틴
제4일, 루틴
제3일, 루틴
제2일, 루틴
제1, 4일
제1, 2일

도면13



나돌롤	2 mg	20mg		2 mg	20mg		2 mg	20mg		2 mg	20mg
화합물 03-5	3 mg	12 mg		3 mg	12 mg		3 mg	12 mg		3 mg	12 mg

도면14


나돌롤의 존재 하의 화합물 03-5에 의한 인지 개선
쌍연합 학습
반응 시간 지수
개선
무 변화
손상
오답률 수준에 대한 조정된 간격 오류의 변화
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
1
3
10
화합물 03-5의 용량 (mg)
개선
무 변화
반응 시간의 변화 (밀리초)
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
impairment
% 이동시간
% 생각시간
0
1
3
10
화합물 03-5의 용량 (mg)