(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월18일
(11) 등록번호 10-2731128
(24) 등록일자 2024년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 235/30 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 235/30 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7029659
(22) 출원일자(국제) 2019년03월19일
심사청구일자 2022년03월15일
(85) 번역문제출일자 2020년10월15일
(65) 공개번호 10-2020-0133259
(43) 공개일자 2020년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/023039
(87) 국제공개번호 WO 2019/183148
국제공개일자 2019년09월26일
(30) 우선권주장
62/644,902 2018년03월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20160075663 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
뇹 바이오사이언시스 엘엘씨
미국 펜실베니아 (우편번호 15203) 피츠버그 와튼 스트리트 2100 스위트 615
(72) 발명자
보직, 마이클 이.
미국, 펜실베니아 15090, 웩스포드, 우드헤이븐 드라이브 401
해러드, 스캇 에스.
미국, 위스콘신 53590, 선 프레리, 더블유. 메인 스트리트 3061
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

심사관 : 성다은

(54) 발명의 명칭 **KV7 채널 활성화제 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2-일 아미드, 이러한 화합물의 치료적 유효량 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물, 및 간질, 근위축성 측삭 경화증, 다양한 타입의 통증, 과잉 민감성, 운동 이상증, 긴장 이상, 조증 및 이명증과 같은 Kv7 관련 질환을 이러한 화합물 및 약학 조성물로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 27/16 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)

(72) 발명자
레스닉, 린
미국, 펜실베니아 15238, 피츠버그, 콘월 드라이브 228
토팔로브, 조지 티.
미국, 펜실베니아 15241, 피츠버그, 브룩데일 드라이브 3428
벨라르디, 저스틴 케이.
미국, 펜실베니아 15237, 피츠버그, 윈드밀 레인 1176
플렌테지, 찰스 에이.
미국, 펜실베니아 16046, 마스, 샵5, 애덤스 포인트 불러바드 238
마레스카, 데이비드 에이.
미국, 펜실베니아 15317, 맥머레이, 헴록 드라이브 145
헤일, 제임스 에스.
미국, 펜실베니아 15207, 피츠버그, 코인 테라스 528

(56) 선행기술조사문헌
US20170114022 A1*
US20160031875 A1
US20080214613 A1
WO2015023958 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

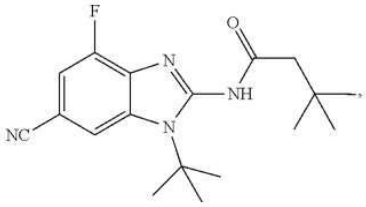
(30) 우선권주장
62/644,932 2018년03월19일 미국(US)
62/663,438 2018년04월27일 미국(US)
62/697,198 2018년07월12일 미국(US)

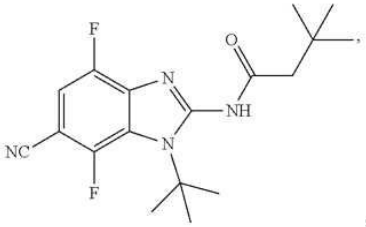
명 세 서

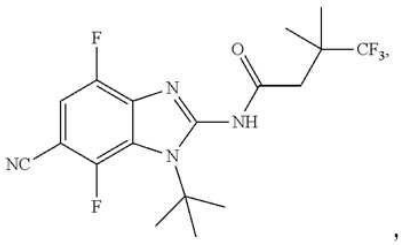
청구범위

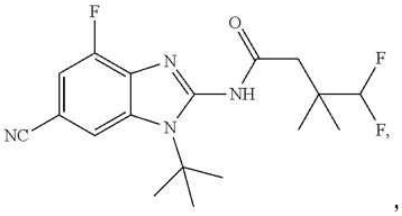
청구항 1

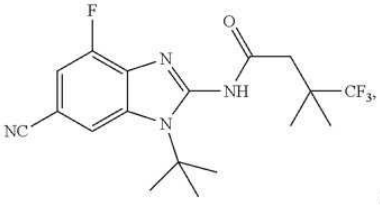
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

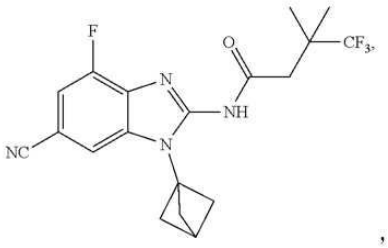

,


,

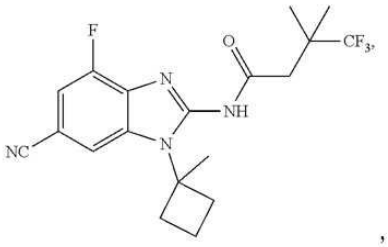

,


,

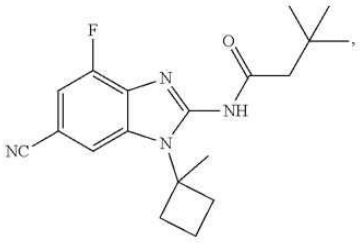

,



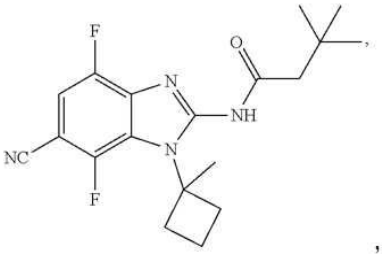
,



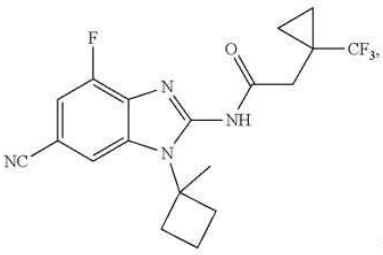
,



,



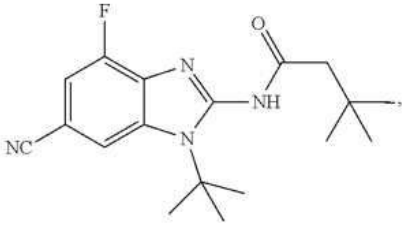
,



.

청구항 2

제1항에 있어서,

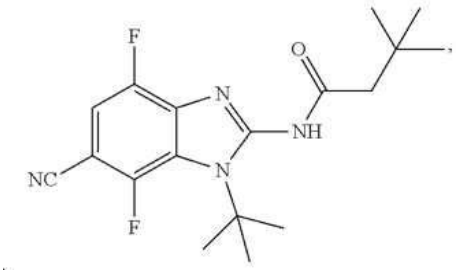


,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

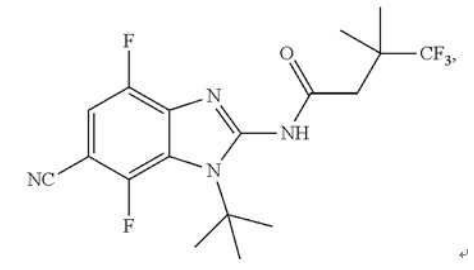
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

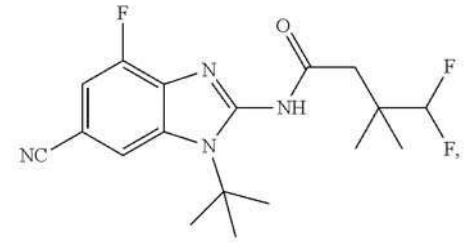
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

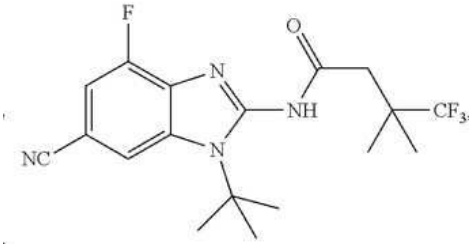
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

삭제

청구항 8

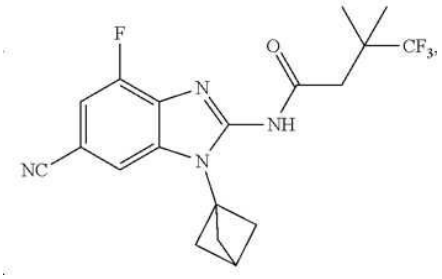
삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

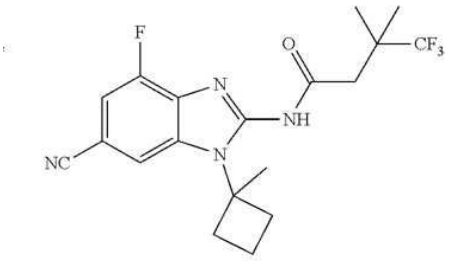
삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

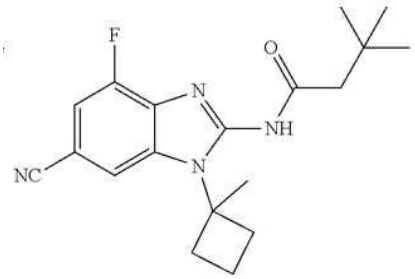
삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

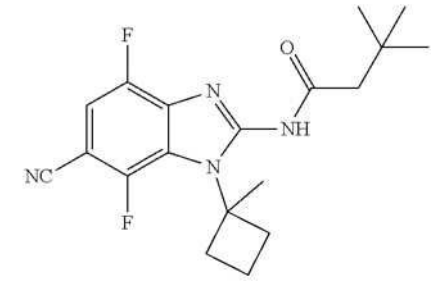
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

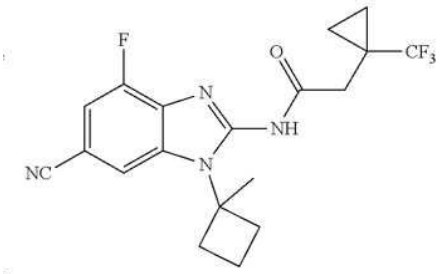
제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제1항에 있어서,



또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

Kv7 관련 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항, 제10항, 제28항 및 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이며, Kv7 관련 질환이 간질(epilepsy), 신생아 경련(neonatal spasms), 통증, 편두통(migraine), 신경 전달 물질 방출의 질환, 평활근 수축 질환, 운동 이상증(dyskinesia), 긴장 이상(dystonia), 조증(mania), 청각 질환(hearing disorder), 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 만성적 통증(persistent pain), 암 통증(cancer pain), 수술 후 통증(postoperative pain), 불안(anxiety), 약물 남용(substance abuse), 정신 분열증(schizophrenia), 방광 질환(bladder disorder), 혈관계 질환(vasculature disorder), 이명증(tinnitus), 전두측두엽성 치매(frontotemporal dementia)(FTD), 가족성(familial) FTD, 또는 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

KCNQ2 돌연변이 관련 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항, 제10항, 제28항 및 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물이며, 상기 질환이 신생아 경련(neonatal spasms), 신생아 발작(neonatal seizures), 간질, 양성 가족성 신생아 간질(benign familial neonatal epilepsy)(KCNQ2-BFNE), 간질 뇌병증(epileptic encephalopathy)(KCNQ2-NEE), 양성 가족성 신생아 경련 제1형(benign familial neonatal convulsions type 1)(BFNC), 양성 가족성 신생아 발작 1(benign familial neonatal seizures 1)(BFNS1), 저산소-허혈 손상과 관련된 신생아 발작(neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic injury), 간질성 경련(epileptic spasms), 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy), 초기 영아 간질성 뇌병증 7(early infantile epileptic encephalopathy 7)(EIEE7), 정신운동 발달 지연을 동반한 초기 영아 간질성 뇌병증(early infantile epileptic encephalopathy with delayed psychomotor development), 일반화된 긴장성 발작(generalized tonic seizures), 비정상적 담창구 형태(abnormal globus pallidus morphology), 무호흡(apnea), 뇌부종(cerebral edema), 긴장 이상(dystonia), 안면 홍반(facial erythema), 근긴장 저하(muscular hypotonia), 열성 발작(febrile seizures), 뇌량 형성 저하(hypoplasia of the corpus callosum), 고부정뇌파(hypsarrhythmia), 국소 간대 발작(focal clonic seizure), 강직 강대 발작(generalized tonic-clonic seizures), 경련성 사지마비(spastic tetraparesis) 및 섬유성 근간대경련(myokymia)으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 40

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **정부 지분**

[0002] 본 발명은 미국 국립 보건원의 신경 장애 및 뇌졸중 연구소가 수여하는 부여 번호 U44NS093160에 따라 미국 정부의 지원을 받아 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0003] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0004] 본 출원은 2018년 3월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/644,902 및 2018년 3월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/644,932 및 2018년 4월 27일에 출원된 미국 가출원 번호 62/663,438 및 2018년 7월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 62/697,198의 이익을 주장한다. 이들 출원 각각의 개시 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0005] **개요**

[0006] 대부분의 세포 유형의 원형질막에 존재하는 칼륨(K^+) 채널은 모든 이온 채널 중 가장 다양한 클래스이며, 흥분성 세포의 전기적 특성 조절을 포함한 광범위한 생리학적 기능과 관련이 있다. 이러한 고도로 선택적인 양이온 채널의 1차 기공 형성 (α) 서브유닛은 막 횡단(TM)-스패닝 영역 및 기공(P) 영역의 수에 따라 세 가지 1차 구조 클래스로 나뉜다. 현재 6TM/1P, 2TM/1P 및 4TM/2P K^+ 채널로 알려져 있다. Kv7 유전자(원래 HUGO 유전자 명명위원회(HGNC)에서 지정한 이름인 KCNQ라고 함)는 IUPHAR(International Union of Pharmacology)에 의해 전압 게이트 K^+ 채널의 서브패밀리에 할당되었다. Kv7 서브패밀리는 5개의 상동 기공 형성 α 서브유닛, Kv7.1-7.5로 구성되며, 이는 세포 내 N-말단 및 C-말단 도메인이 측면에 있는 6TM-스패닝 영역(S1-S6)이 있는 전압 게이트 K^+ 채널의 전형적인 구조, 교대 양전하 잔기들을 포함하여 구성된 S4에 위치한 전형적인 전압 센서 도메인 및 각 서브유닛의 S5 및 S6 사이의 단일 P 영역으로 구성된다. 채널들은 호모테트라머 또는 헤테로테트라머로서 1차 α 서브유닛의 테트라머로서 형성된다. 뉴런은 Kv7.2-7.5α 서브유닛을 포함하여 구성된 Kv7 채널을 발현하는 것으로 알려져 있다. 이러한 유전자 산물 중 일부는 독점적으로 뉴런성일 수 있으며, 한편 Kv7.4 및 Kv7.5와 같은 다른 것들은 평활근 및 골격근과 같은 다른 조직에서 발견될 수 있다.

배 경 기 술

[0007] 네이티브 M-채널과 그에 상응하는 거시적 M-전류는 양서류 교감 뉴런에서 처음으로 특성화되었다. M-채널은 주목할 만하였으며, 그 이유는 이들은 느리게 활성화되고 비활성화되지 않고, 뉴런의 휴지 막 전위에서 또는 그 근처에서 막 전위에서 활성적이었으며, 무스카리닉 콜린성 아고니스트는 M-전류의 감소를 생성하였기 때문이며, 이는 G-단백질 결합 수용체(GPCRs)와 생리학적 K^+ 전류 사이의 직접적이며 억제적인 연결을 입증하는 것이다. Kv7.2/7.3 (및 아마도 Kv7.5/7.3) 헤테로멀티머와 규정하기 어려운 'M'-채널 사이에 약리학적 및 생물물리학적 정체성이 확립된 것은 이 유전자 서브패밀리의 클로닝이 되어서야 이루어졌으며, 이는 신경 조절의 이들의 중요성에 대한 중요한 새로운 증거를 제공한다.

[0008] 이러한 채널의 분포는, 영역적으로 및 발달적으로뿐만 아니라, 이들의 생물물리학적 특성 모두에서 탈분극 흥분성 영향에 대한 지속적인 저항을 제공하는 역할을 지원한다. 생리적 조건 하에서, 네이티브 M-채널에서 입증된 바와 같이, 이들은 많은 유형의 뉴런에서 빈도 및 궁극적으로 활동 전위 방전 패턴을 조절하는 데 중요한 역할을 하는 특정 뉴런 집단의 하위-임계 흥분성을 조절하는 데 매우 효과적일 수 있다. 뉴런 조절에서 이들의 중요성은 뉴런 Kv7 돌연변이가 양성 가족성 신생아 경련(BFNC)을 유발한다는 발견에 의해 강조되었으며, 이는 Kv7.2 및 Kv7.3 채널의 영향의 감소 또는 제거가 뉴런 흥분성을 극적으로 변경할 수 있음을 나타낸다. 돌연변이 분석은 BFNC에 대한 그들의 관여를 입증하고, 항-간질 약물(AEDs)에 대한 표적으로서 이들의 유용성을 제안하였다.

[0009] GPCRs에 대해 확립된 약리학적 용어와 달리, K^+ 채널 모듈레이터, 특히 채널을 활성화하는 화합물의 작용 방식은 여전히 개선되고 있다. 이온 채널 약리학 연구에 전압-클램프 기술을 적용하는 것은 전체 세포 전류 또는 단일 채널에 대한 상세한 생물물리학적 연구를 가능하게 하였으며, 이는 화합물-채널 상호 작용의 특성을 일부 특성화할 수 있지만 용어에 대한 지속적인 혼란을 막지는 못하였다. 오프너 또는 활성화제라는 용어는 문헌 전체에서 일반적으로 사용되지만, 이러한 모든 '양성 모듈레이터(positive modulator)' 화합물의 작용 방식을 적절히 설명하지는 못한다. 일반적으로, 오프너 또는 활성화제는 채널의 개방 확률을 높이거나 거시적 전류 진폭을 증가시킬 것으로 예상되지만, 이 명명법은 실제로 너무 단순하다. 예를 들어, 최초로 공개된 Kv7 오프너인 레티가빈(retigabine)은 더 높은 막 전위에서 억제 활성을 갖는다는 점에서 복잡하고 흥미로운 프로필을 갖는다. Neuronal Kv7 채널 오프너는 '정상(normal)' 활성화-전압 범위에서 채널의 활성과 함께 작동할 수 있으며, 활성화 임계값에 큰 영향을 주지 않으면서 전류를 향상시킬 수 있으며, 한편 다른 것들은 활성화 임계값을 크게 변경시킬 수 있다. 또한, 일부 오프너는 활성화의 전압 의존성을 완전히 제거하는 것으로 보인다. 이러한 효과가 일부 연속체를 나타내는지 여부는 그 효과가 종종 농도에 따라 다르기 때문에, 현재 명확하지 않다. 분명히, 채널 전류를 증가시킬 수 있는 화합물의 상호 작용 모드는 복잡하고, 대부분의 경우 잘 이해되지 않으며, 이러한 프로파일이 신경 반응 및 시스템 생리학에 미치는 영향도 명확하지 않다. 레티가빈은 적당히 유효하며, 그다지 특이적이지는 않지만, Kv7.2, Kv7.5 및 헤테로멀티머릭 Kv7 채널의 매우 효과적인 오프너이다. 그 효과는 좁은 전압 범위에서 채널 전류가 크게 증가하는 것이 특징이다. 위에서 언급했듯이, 더 많은 양(positive)의 전압에서, 오프너는 덜 효과적이며, 일부 조건에서는 제어 전류에 비해 더 많은 양(positive)의 전압에서 채널 전류가 크게 감소한다(이 오프너 동작의 '크로스오버(crossover)' 전압-의존성은 많은 뉴런 Kv7 채널 오프너의 특징이다). 이 효과는 또한 농도-의존적이며, 더 높은 농도에서 더 확연하다.

[0010] 본원에서는 Kv7.4 호모멀티머에 비해 Kv7.2/7.3 헤테로멀티머에 대해 강력한 그리고/또는 적어도 편향될 수 있는 화합물이 제공된다. 이 화합물은 레티가빈에 비해 감소된 부작용을 가질 수 있다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 조성물 및 방법을 설명하기 전에, 임의의 발명이 설명된 특정 공정, 조성물 또는 방법론에 제한되지 않음을 이해해야 하며, 이는 다양할 수 있기 때문이다. 더욱이, 특정 구현에서 설명된 공정, 조성물 및 방법론은 상호 교환가능하다. 따라서, 예를 들어, 특정 구현에 기재된 조성물, 투여 요법, 투여 경로 등은 다른 특정 구현에 기재된 임의의 방법에 사용될 수 있다. 또한, 설명에서 사용된 용어는 특정 버전 또는 구현을 설명하기 위한 목적일 뿐이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아님을 이해해야 하며, 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이다. 달리 명확하게 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법이 본 발명의 구현의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법이 이제 기술된다. 본 명세서에 언급된

모든 간행물 및 참고문헌은 참조로 포함된다. 본 명세서의 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명으로 인해 그러한 개시를 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0012] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태 "하나의(a 또는 an)" 및 "상기(the)"는 문맥상 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다는 점에 유의해야 한다.

[0013] 본 명세서에서 사용된 용어 "약(about)"은 그것이 사용되는 숫자의 수치 값의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 따라서, 약 50%는 45%-55%의 범위를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 분자량, 반응 조건 등과 같은 특성을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 조정된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 최소한 청구 범위에 대한 등가 원칙의 적용을 제한하려는 시도가 아니라, 적어도 각 수치 파라미터는 보고된 유효 자릿수를 고려하고 일반적인 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다.

[0014] 치료제와 함께 사용되는 경우 "투여(administering)"는 치료제를 표적 조직 내로 또는 표적 조직 상에 직접 투여하거나, 치료제가 표적 조직에 긍정적인 영향을 미치는 대상에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 조성물의 "투여"는 경구 투여, 주사, 주입, 흡수 또는 다른 공지된 기술과 조합된 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. "투여"에는 의료 제공자와 같은 다른 사람 또는 장치에 의한 자가-투여 또는 투여 행위가 포함될 수 있다.

[0015] 본 명세서에 사용된 용어 "포함하는(comprising)", "포함하다(comprise 또는 comprises)" 및 "포함된(comprised)"은 포괄적이거나 개방적(open-ended)이며, 추가의 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.

[0016] 본원에 사용된 용어 "구성하다(consists of)" 또는 "구성된(consisting of)"은 조성물 또는 방법이 특정 구현 또는 청구항에서 구체적으로 언급된 요소, 단계 또는 성분만을 포함함을 의미한다.

[0017] 본원에 사용된 용어 "필수적으로 구성되는(consisting essentially of)" 또는 "필수적으로 구성되다(consists essentially of)"는 조성물 또는 방법이 특정 재료 또는 단계 및 청구된 발명의 기본적이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들만을 포함함을 의미한다.

[0018] 용어 "개선하다(improves)"는 본 발명이 활성제가 투여된 개체의 전반적인 신체 상태를 지칭함을 전달하기 위해 사용된다. 예를 들어, 신경 퇴행성 질환과 같은 상태, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상이 활성제의 투여에 의해 완화되는 경우, 개체의 전반적인 신체 상태는 "개선"될 수 있다. "개선하다"는 또한 이에 제공, 적용 또는 투여되는 조직의 외관, 형태, 특징 및/또는 물리적 속성 또는 이들의 임의 조합의 변화를 지칭할 수 있다.

[0019] 용어 "저해하다(inhibit)", "억제하다(suppress)", "줄다(decrease)", "방해하다(interfere)" 및/또는 "감소하다(reduce)" (및 유사 용어)는 일반적으로 기능, 활성, 또는 자연, 예상, 평균 또는 현재 상태에 상대적인 거동을 직접 또는 간접적으로 감소시키는 행위를 지칭한다.

[0020] 본원에 사용된 "Kv7 관련 질환(Kv7 associated diseases)"이라는 문구는 KCNQ2 유전자의 돌연변이와 관련된; KCNQ3 유전자의 돌연변이와 관련된; KCNQ4 유전자의 돌연변이와 관련된; KCNQ5 유전자의 돌연변이와 관련된; Kv7 칼륨 채널을 코딩하는 유전자와 관련된; 돌연변이되지 않은 Kv7 칼륨 채널과 관련이 있지만 기능 장애가 있는 Kv7 칼륨 채널과 관련된; 질병, 질환 또는 컨디션을 유발하는 것으로 여겨지는 세포의과 흥분과 관련된 질병, 질환 또는 컨디션; 또는 이의 조합이다. 원인에 관계없이 이러한 Kv7 관련 질병, 질환 또는 컨디션은 Kv7 칼륨 채널이 질병, 질환 또는 컨디션의 직접 또는 간접적 원인이 아닐지라도 Kv7 칼륨 채널의 활성화로 치료할 수 있다.

[0021] KCNQ2 유전자의 돌연변이와 관련된 Kv7 관련 질환의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 양성 가족성 신생아 발작(BFNS) 또는 KCNQ2 뇌병증(KCNQ2 신생아 간질성 뇌병증으로도 알려짐)을 포함한다. KCNQ3 유전자의 돌연변이와 관련된 Kv7 관련 질환의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 BFNS 또는 KCNQ3-관련 발달 장애를 포함한다. KCNQ4 유전자의 돌연변이와 관련된 Kv7 관련 질환의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 상염색체 우성 비증후군성 청력 손실을 포함한다. KCNQ5 유전자의 돌연변이와 관련된 Kv7 관련 질환의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 비증후군성 지적 장애 또는 간질성 뇌병증을 포함한다. 질병, 질환 또는 컨디션을 유발하는 것으로 여겨지는 세포의 과흥분성(hyperexcitability)과 관련된 질환의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 국소 간대 발작, 전신 긴장-간대 발작, 신경병성 통증, 과민성 방광; 또는 평활근 질환, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0022] 본원에 개시된 각각의 구현에서, 조성물 및 방법은 "이를 필요로 하는(in need thereof)" 이라고도 지칭될 수

있는 그러한 치료를 필요로 하는 대상자와 함께 또는 대상자에 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "이를 필요로 하는"이라는 문구는 대상자가 특정 방법 또는 치료를 필요로 하는 것으로 확인되었고 치료가 특정 목적을 위해 대상자에게 제공되었음을 의미한다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "치료제(therapeutic)"는 대상자의 원치 않는 컨디션, 질환 또는 질병을 치료, 퇴치, 개선 또는 예방, 또는 이들의 임의 조합에 사용되는 제제를 의미한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "환자(patient)" 및 "대상자(subject)"는 상호 교환가능하며, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 임의의 살아있는 유기체를 의미하는 것으로 간주될 수 있다. 이와 같이, 용어 "환자" 및 "대상자"는 이에 한정하는 것은 아니나 비인간 포유동물, 영장류 또는 인간을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, "환자" 또는 "대상자"는 성인, 아동, 유아 또는 태아이다. 일부 구현에서, "환자" 또는 "대상자"는 인간이다. 일부 구현에서, "환자" 또는 "대상자"는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 또는 인간과 같은 포유동물이다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)" 또는 "치료적 투여량(therapeutic dose)"은 상호 교환가능하며, 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상 전문가가 찾고 있는 조직, 시스템, 동물, 개인 또는 인간에서 임상적, 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성제 또는 약학 화합물 또는 조성물의 양을 지칭할 수 있다. 임상적, 생물학적 또는 의학적 반응은 예를 들어 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (1) 질병, 컨디션 또는 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만, 아직 경험하지 않거나 질병, 컨디션 또는 질환의 병리 또는 증상을 나타내는 개체의 질병, 컨디션 또는 질환을 예방하는 것, (2) 질병, 컨디션 또는 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질병, 컨디션 또는 질환을 억제하거나, 또는 질병, 컨디션 또는 질환의 병리 및/또는 증상의 추가 발달을 저지하는 것, 및 (3) 질병, 컨디션 또는 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질병, 컨디션 또는 질환을 개선하거나, 또는 개체에 의해 경험하거나 나타나는 병리 및/또는 증상을 반전시키는 것.

[0026] 용어 "치료하다(treat)", "치료된(treated)" 또는 "치료(treating)"는 특정 질환, 질병 또는 컨디션의 예방, 특정 질환, 질병 또는 컨디션과 관련된 증상의 완화 및/또는 특정 질환, 질병 또는 컨디션과 관련된 증상의 예방을 의미하는 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현에서, 상기 용어는 질환, 질병 또는 컨디션의 진행을 늦추거나, 특정 질환, 질병 또는 컨디션과 관련된 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 일부 구현에서, 상기 용어는 특정 질환, 질병 또는 컨디션과 관련된 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 일부 구현에서, 상기 용어는 특정 질환, 질병 또는 컨디션과 관련된 증상을 완화시키는 것을 지칭한다. 일부 구현에서, 상기 용어는 특정 질환, 질병 또는 컨디션으로 인해 손상되거나 상실된 기능 회복을 지칭한다.

[0027] "약학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 적절한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 환자의 조직과 접촉하는 데 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는 염을 나타내는 것을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sciences, Vol. 6, 1-19에는 약학적으로 허용되는 염이 상세히 기술되어 있다. 약학적으로 허용되는 "염"은 임의의 산 부가 염, 바람직하게는 이에 한정하는 것은 아니나 브롬화 수소, 염산, 플루오르화 수소 및 요오드화 수소염과 같은 할로겐산염; 예를 들어 질산염, 과염소산염, 황산 및 인산염과 같은 무기산염; 예를 들어, 설폰산염(메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 p-톨루엔설폰산, 아세트산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 글루콘산, 젖산, 만델산, 뮤신산, 파모산, 판토텐산, 옥살산 및 말레산염과 같은 유기산 염; 및 아스파르트산 또는 글루탐산염과 같은 아미노산염을 포함하는 약학적으로 허용되는 산 부가염이다. 산 부가 염은 디-히드로할로직, 디-설퓨릭, 디-포스포릭 또는 디-유기산염과 같은 모노- 또는 디-산 부가염일 수 있다. 모든 경우에, 산 부가염은 본 개시 내용의 생성물의 특정 광학 이성질체와의 상호 작용 또는 침전에 대한 임의의 예상되거나 알려진 선호도를 기초로 선택되지 않는 아키랄 시약으로서 사용된다.

[0028] 달리 명시되지 않는 한, 화합물 또는 아릴과 같은 화학적 구조적 특징이 "선택적으로 치환된(optionally substituted)" 것으로 언급되는 경우, 이는 치환기가 없는(즉, 비치환된) 특징, 또는 그 특징이 하나 이상의 치환기를 갖는 것을 의미하는 "치환된" 특징을 포함한다. 용어 "치환기(substituent)"는 당업자에게 알려진 가장 넓은 의미를 가지며, 모 화합물 또는 구조적 특징에 부착된 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 모이어티를 포함한다. 일부 구현에서, 치환기는 당업계에 알려진 통상적인 유기 모이어티일 수 있으며, 이는 15g/mol 내지 50g/mol, 15g/mol 내지 100g/mol, 15g/mol 내지 150g/mol, 15g/mol 내지 200g/mol, 15g/mol 내지 300g/mol, 또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량(예를 들어, 치환기 원자의 원자 질량들의 합)을 가질 수 있다. 일부 구현

에서, 치환기는 0-30, 0-20, 0-10, 또는 0-5 탄소 원자; 및 0-30, 0-20, 0-10 또는 0-5 헤테로원자를 포함하거나, 또는 이로 구성되며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 N, O, S, Si, F, Cl, Br 또는 I일 수 있고; 단, 치환기는 하나의 C, N, O, S, Si, F, Cl, Br 또는 I 원자를 포함한다. 치환기의 예는 이에 한정하는 것은 아니나 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 아실, 아실옥시, 알킬카르복실레이트, 티올, 알킬티오, 시아노, 할로, 티오카보닐, O-카바밀, N-카바밀, O-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, 이소시아나토, 티오시아나토, 이소티오시아나토, 니트로, 실릴, 설페닐, 설피닐, 설포닐, 할로알킬, 할로알콕실, 트리할로메탄설포닐, 트리할로메탄설폰아미도, 아미노 등을 포함한다.

[0029] 편의상, 용어 "분자량(molecular weight)"은 완전한 분자가 아닐지라도 분자의 모이어티 또는 부분에 있는 원자의 원자 질량들의 합을 나타내기 위해 분자의 모이어티 또는 부분과 관련하여 사용된다.

[0030] 본 명세서에서 언급된 일부 화학명과 관련된 구조는 아래에 묘사되어 있다. 이들 구조는 아래에 나타낸 바와 같이 비치환될 수 있거나, 치환기는 구조가 비치환될 때 일반적으로 수소 원자가 차지하는 임의의 위치에 독립적으로 존재할 수 있다. 부착 지점이  로 표시되지 않는 한, 일반적으로 수소 원자가 차지하는 어느 위치에서 부착이 발생할 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "알킬(alkyl)"은 당업계에서 일반적으로 이해되는 가장 넓은 의미를 가지며, 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 탄소 및 수소를 포함하여 구성된 모이어티를 포함할 수 있다. 알킬은 선형 알킬, 분지형 알킬, 또는 이들의 조합일 수 있고, 일부 구현에서 1 내지 35개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 일부 구현에서, 알킬은 메틸($-CH_3$), 메틸렌($-CH_2-$), 에틸($-CH_2CH_3$), 에틸렌($-C_2H_4-$), n-프로필($-CH_2CH_2CH_3$), 프로필렌($-C_3H_6-$), n-부틸($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-펜틸($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-헥실($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$) 등과 같은 C_{1-10} 선형 알킬; C_3H_7(예, 이소-프로필), C_4H_9(예, 분지형 부틸 이성질체), C_5H_{11}(예, 분지형 펜틸 이성질체), C_6H_{13}(예, 분지형 헥실 이성질체), C_7H_{15}(예, 분지형 헵틸 이성질체) 등과 같은 C_{3-10} 분지형 알킬을 포함할 수 있다. 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 고리로부터 수소 원자의 제거에 의해 시클로알칸(cycloalkane)으로부터 유도되고, 화학식 $-C_nH_{2n-1}$을 갖는다. 일부 구현에서 "시클로알킬"은 C_3H_5(예, 시클로프로필), C_4H_7(예, 시클로부틸, 메틸시클로프로필 등과 같은 시클로부틸 이성질체), C_5H_9(예, 시클로펜틸, 메틸시클로부틸, 디메틸시클로프로필 등과 같은 시클로펜틸 이성질체), C_6H_{11}(예, 시클로헥실 이성질체), C_7H_{13}(예, 시클로헵틸 이성질체), 비시클[1.1.1]펜탄, 노르보란 등과 같은 C_{3-10} 시클로알킬을 포함할 수 있다.

[0032] 선택적으로 치환된 알킬과 같은 선택적으로 치환된 모이어티와 관련하여, "선택적으로 치환된 C_{1-12} 알킬"과 같은 문구는 비치환될 수 있거나 1개 이상의 치환기를 가질 수 있는 C_{1-12} 알킬을 지칭하며, 어느 치환기의 탄소 원자 수를 제한하지 않는다. 따라서, 예를 들어 $CH_2(CH_2)_{11}OCH_3$은 모 알킬기가 12개의 탄소 원자를 갖기 때문에 선택적으로 치환된 C_{1-12} 알킬이다. "C_{1-12} 선택적으로 치환된 알킬"과 같은 문구는 치환되지 않은 C_{1-12} 알킬, 또는 치환된 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬 모체 및 모든 치환기는 함께 1-12개의 탄소 원자를 갖는다. 예를 들어, $CH_2CH_2OCH_3$는 알킬기(예, 에틸) 및 치환기(예, 메톡시)가 함께 3개의 탄소 원자를 함유하기 때문에 C_{1-12} 선택적으로 치환된 알킬이다. 유사한 관례가 아릴 및 헤테로시클릴과 같은 다른 선택적으로 치환된 모이어티에 적용될 수 있다.

[0033] 알킬 상의 치환기는 상기에서 일반적으로 설명한 것과 동일할 수 있다. 일부 구현에서, 알킬 상의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, CO_2H, -O-알킬, 에스테르기, 아실, 아민기, 아미드기, 페닐(융합 페닐을 포함하여, 예를 들어 페닐 치환기가 모 알킬 모이어티에 융합된 인데닐과 같은 선택적으로 치환된 알킬을 형성함)로부터 독립적으로 선택되며, 그리고 약 15 내지 약 100 또는 약 500의 분자량을 가질 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "아릴(aryl)"은 당업계에서 일반적으로 이해되는 가장 넓은 의미를 가지며, 페닐, 나프틸 등과 같은 방향족 고리 또는 방향족 고리 시스템을 포함할 수 있다.

[0035] 용어 "헤테로시클릴(heterocyclyl)"은 N, O, S, P 등과 같은 헤테로원자를 함유하는 임의의 고리 또는 고리 시스템을 포함한다. 헤테로시클릴은 헤테로아릴 고리 또는 고리 시스템(아래에 열거된 것들과 같은) 및 비방향족 고리 또는 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로시클릴의 예는 아제티디닐, 옥사타닐, 티에타닐, 피롤리디

닐, 테트라히드로푸라닐, 티올라닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 디옥살라닐, 디티올라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리노 등을 포함한다.

[0036] 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 또한 당업자에 의해 이해되는 의미를 가지며, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴 등과 같은 고리 또는 고리 시스템에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 "아릴(aryl)"을 포함한다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "카보시클릴(carbocyclyl)"은 당업계에서 일반적으로 이해되는 가장 넓은 의미를 가지며, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등과 같은 시클로알킬; 예를 들어 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐과 같은 시클로알케닐; 예를 들어 시클로프로피닐, 시클로부티닐, 시클로펜티닐, 시클로헥시닐과 같은 시클로알키닐; 예를 들어 비시클로[1.1.1]펜탄, 노르보란 등과 같은 가교 시클로알킬; 뿐만 아니라 헤테로원자가 없는 아릴 고리와 같은 헤테로원자가 없는 고리를 포함한다.

[0038] 입체 화학이 표시되지 않는 경우, 이름 또는 구조적 표현에는 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 임의의 혼합물이 포함되며, 출원인은 화합물을 단일 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 임의의 특정 혼합물로서 구체적으로 확인하고 청구할 권리를 보유한다.

[0039] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 거울상 이성질체(enantiomers)로서 존재할 수 있다. 본원의 구현에 따른 화합물이 둘 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 부분 입체 이성질체(diastereomers)로서 추가로 존재할 수 있다. 본원의 구현은 실질적으로 순수한 분해된 거울상 이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 부분 입체 이성질체의 혼합물과 같은 모든 가능한 입체 이성질체를 포함한다. 일부 구현에서, 화학식은 특정 위치에서 최종 입체화학 없이 제시된다. 본원의 구현은 이러한 화학식의 모든 입체 이성질체 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 거울상 이성질체의 부분 입체 이성질체 쌍은, 예를 들어 적절한 용매로부터 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 이렇게 수득된 거울상 이성질체 쌍은 통상적인 수단, 예를 들어 분해제로서 또는 키랄 HPLC 컬럼 상에서 광학 활성 산 또는 염기의 사용에 의해 개별 입체 이성질체로 분리될 수 있다. 또한, 일반 화학식의 화합물의 임의의 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체는 광학적으로 순수하거나 거울상이 풍부한 출발 물질 또는 공지된 구성의 시약을 사용하여 입체 특이적 또는 입체 선택적 합성에 의해 수득될 수 있다. 본원에 기재되고 청구된 구현의 범위는 화합물의 라세미 형태뿐만 아니라 개별 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 입체 이성질체-풍부 혼합물을 포함하며, 출원인은 임의의 이러한 형태의 화합물을 구체적으로 확인하고 청구할 권리를 보유한다.

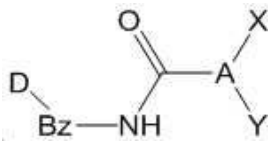
[0040] 본 명세서에 개시된 화합물은 중수소화 화합물과 같은 동위원소 형태뿐만 아니라 모든 입체 이성질체, 입체 이성질체 및 이들의 혼합물로서 그리고 모든 비율로 존재할 수 있으며, 따라서 임의의 이러한 형태의 화합물을 구체적으로 확인하고 청구할 권리를 보유한다.

[0041] 이 이온 채널 표적에 대한 효능에서 상당한 이득을 가져온 Kv7.2/7.3 구조 활성 관계의 발달의 예가 본원에 개시된다. 알려진 Kv7 활성화제인 에조가빈(ezogabine)은 Kv7.2/7.3 FluxOR 칼륨 이온 채널 분석(Invitrogen, F20015)에서 특성화된 1.1μM의 EC_{50}을 갖는다. 탈륨 플럭스 분석에서 테스트된 US 2017/0114022, US 2018/0148419 및 WO 2018/081825에 기술된 종들은 이들의 EC_{50} 값에 의해 입증된 다양한 Kv7.2/7.3 효능을 보유하며, 이의 대부분은 활동 범위가 1 ~ 10μM이며, 단지 소수(11%)만이 0.30μM 이하인 EC_{50} 값을 갖는다. 본원에 기술된 속과 종은 Kv7.2/7.3에서 이들의 우수한 활성; 0.05μM 이하의 EC_{50} 값을 갖는 다수의 이러한 새로운 예들을 포함하여 ≤ 1μM 내지 ≤ 0.3μM 범위의 이들 화합물의 탈륨 플럭스 EC_{50} 값에 의해 입증된 바와 같이 이전의 화학 물질로부터 이들 자체는 Kv7 활성화제로 구별된다. 특정 바람직한 구현에서, 본 출원의 화합물은 구조 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 중 어느 것에서 종종 Kv7.2/7.3 EC_{50} <1μM을 형



성하는 것과 같이, 위치에서 선택적으로 치환된, 소수성 알킬기의 카보닐로의 베타 위치에서 증가된 치환과 함께, R^2 위치에서 작은 비수소 치환기를 갖는다.

[0042] 일부 구현은 화학식 IC로 표시되는 화합물을 포함한다:



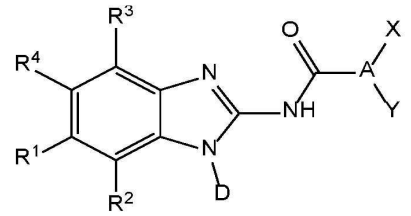
[0043]

[0044] 화학식 1C

[0045] 화학식 1C와 관련하여, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2-일이 될 수 있다. 벤조이미다졸-1,2-일이 치환된 경우, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가질 수 있다. 벤조이미다졸-1,2-일에는 임의의 치환기가 포함될 수 있다. 일부 구현에서, 벤조이미다졸-1,2-일 상의 치환기들의 일부 또는 전부는 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 각 헤테로원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I이며(적어도 하나의 비수소 원자가 있는 것을 조건으로 함); 그리고/또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량을 갖는다. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15Da 내지 200Da, 15Da 내지 100Da 또는 15Da 내지 50Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다. 일부 구현에서, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2-디일이 될 수 있다. 일부 구현에서, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2,6-트리일이 될 수 있다.

[0046] 예를 들어, 화학식 IC와 관련하여, Bz의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11} 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11} 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I과 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-CO$-페닐 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$ 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, Bz의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

[0047] 화학식 IC의 일부 구현은 화학식 2C로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다:



[0048]

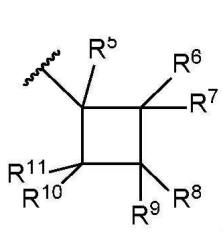
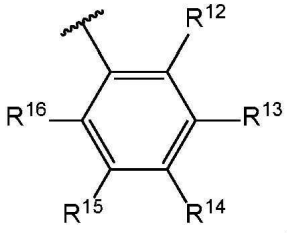
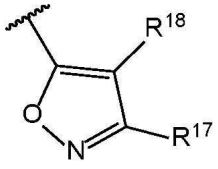
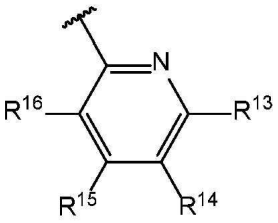
[0049] 화학식 2C

[0050] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, D는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카보시클릴 또는 C_{2-5} 헤테로시클릴이다. D가 치환된 시클로부틸이면, 이는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 치환기를 가질 수 있다. D가 치환된 페닐이면, 이는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기를 가질 수 있다. D가 치환된 이속사졸릴이면, 이는 1 또는 2개의 치환기를 가질 수 있다. D는 임의의 치환기를 포함할 수 있다. 일부 구현에서, D의 치환기의 일부 또는 전부는 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 여기서 각 헤테로원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I이며(적어도 하나의 비수소 원자가 있는 것을 조건으로 함); 그리고/또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량을 갖는다. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15Da 내지 200Da, 15Da 내지 100Da, 또는 15Da 내지 50Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

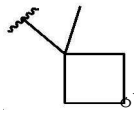
[0051] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, D의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11}, 비시클

로[1.1.1]펜탄, 노르보란 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11} 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I와 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$ 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, D의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

[0052] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는

[0053]  ,  ,  ,  , 또는 선택적으로 치환된 C_{2-4} 알킬이다.

[0054] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 시클로부틸, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 이속사졸릴, 비시클로[1.1.1]펜탄, 노르보란 또는 이소프로필이다.

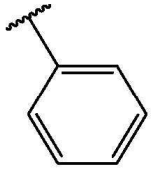
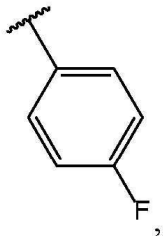
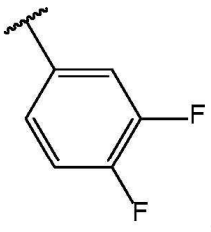
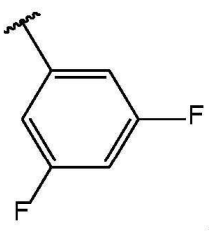
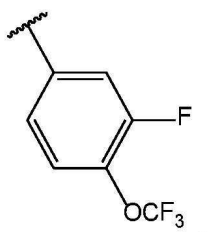
[0055] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되고, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 시클로부틸이다. 일부 구현에서, D는 시클로부틸이다. 일부 구현에서, D는  이다.

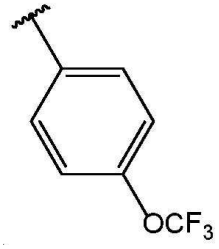
[0056] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되고, 일부 구현에서, D는 이소프로필이다.

[0057] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 t-부틸 또는 tert-부틸이다.

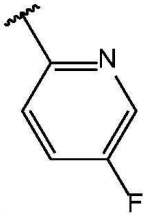
[0058] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되고, 일부 구현에서, D는 비시클로[1.1.1]펜탄이다.

[0059] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되고, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현에서 D는

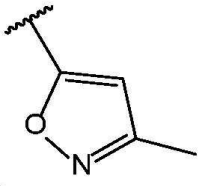
 ,  ,  ,  ,  , 또는



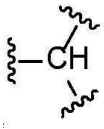
이다.

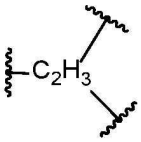
[0060] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐이다. 일부 구현에서, D는 

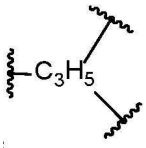
이다.

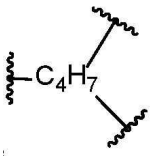
[0061] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되고, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 이속사졸릴이다. 일부 구현에서, D는 

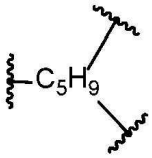
이다.

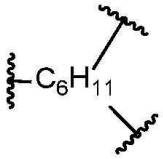
[0062] 본원에서 화학식 IC 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, A는 선형 또는 분지형 

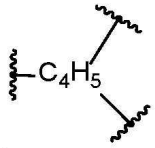
, 선형 또는 분지형 

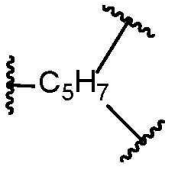
, 선형 또는 분지형 

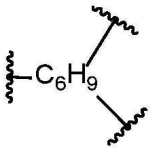
, 선형 또는 분지형 

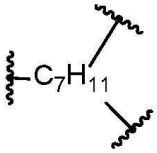
, 선형 또는 분지형 

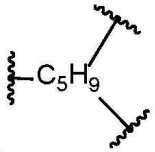
, 선형 또는 분지형 

, 하나의 고리를 함유하는 

, 하나의 고리를 함유하는 

, 하나의 고리를 함유하는 

, 하나의 고리를 함유하는 

, 또는 비시클릭 고리시스템을 함유하는 

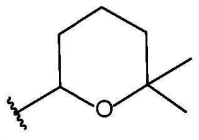
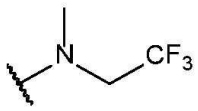
과 같은 C_{1-8} 알킬이다.

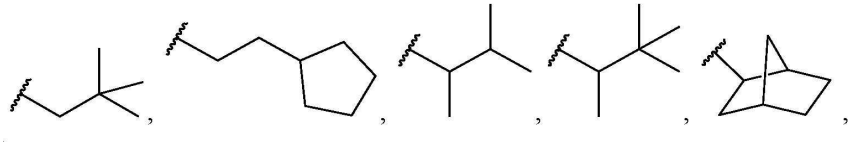
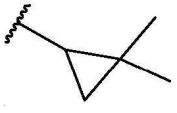
[0063] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X는 H, F, CH_3, SCF_3, CF_3, 선택적으로 치환된 C_{2-10} 알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 선택적으로 치환된 피리디닐이다. 일부 구현에서, X는 H이다. 일부 구현에서, X는 CH_3이다. 일부 구현에서, X는 F이다. 일부 구현에서, X는 CF_3이다.

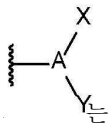
[0064] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X가 치환된 페닐이면, 이는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기를 가질 수 있다. X가 치환된 피리디닐이면, 이는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기

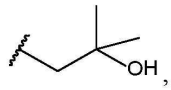
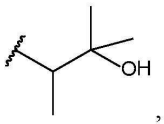
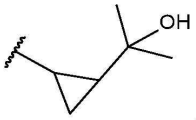
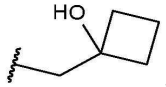
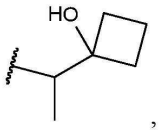
를 가질 수 있다. 일부 구현에서, X의 치환기의 일부 또는 전부는 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 각 헤테로원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I이며(적어도 하나의 비수소 원자가 있는 것을 조건으로 함); 그리고/또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량을 갖는다. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15Da 내지 200Da, 15Da 내지 100Da, 또는 15Da 내지 50Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

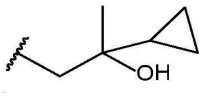
[0065] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11} 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11} 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I와 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$ 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, X의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

[0066] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, Y는 H, F, Cl, Br, I, 또는 분자량이 15Da 내지 300Da이고 2 내지 5개의 화학 원소로 구성된 모이어티이며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다. 일부 구현에서, Y는 H, F, Cl, Br, I, CN, -COH, C_{1-6} -CO-알킬, CF_3, OH, C_{1-5} O-알킬, C_{0-6} 아미노, 또는 C_{0-6} 플루오로아미노이다. 일부 구현에서, Y는 H, F, CF_3, OH, C_{1-5} O-알킬, C_{0-6} 아미노, 또는 C_{0-6} 플루오로아미노이다. 일부 구현에서, Y는 H이다. 일부 구현에서, Y는 OH이다. 일부 구현에서, Y는 F이다. 일부 구현에서, Y는 CF_3이다. 일부 구현에서, Y는 $-OCH_3$, OC_2H_5, OC_3H_7 등과 같은 C_{1-3} O-알킬이다. 일부 구현에서, Y는 C_{0-6} 플루오로아미노이다. 일부 구현에서, Y는  과 같은 선택적으로 치환된 테트라히드로피라닐이다. 일부 구현에서 Y는 1 또는 2개의 C_{3-6} 카보시클릴 고리를 포함할 수 있는 C_{1-8} 알킬을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, Y가 적어도 하나의 카보시클릴 고리를 포함하는 경우, 그 고리는 서로 연결될 수 있다. 일부 구현에서, Y는 $-C(CF_3)_2OH$ (또는 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)이다. 일부 구현에서, Y는  (또는 메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)이다. 일부 구현에서, Y는 디메틸아미노이다.

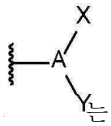
[0067] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는  또는  과 같은 C_{2-8} 알킬이다.

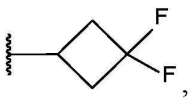
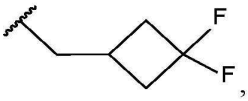
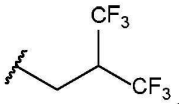
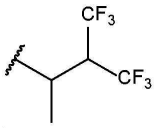
[0068] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는

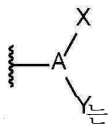
 ,  ,  ,  ,  , 또는

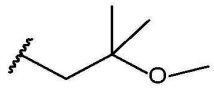


과 같은 C_{2-8} 히드록시알킬이다.

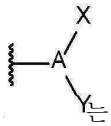
[0069] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는

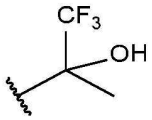
 ,  ,  , 또는  와 같은 C_{2-8} 플루오로알킬이다.

[0070] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는

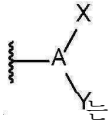


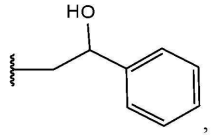
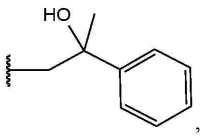
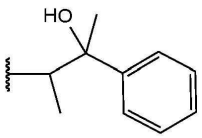
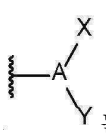
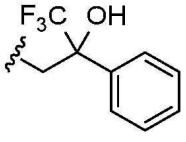
와 같은 C_{2-8} 알콕시알킬이다.

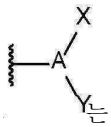
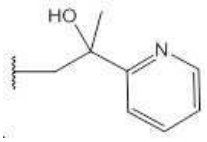
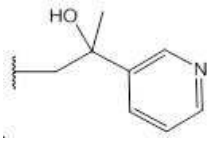
[0071] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는

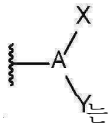
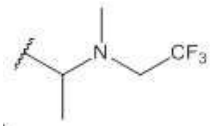
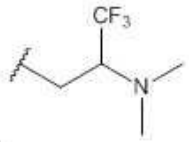


와 같은 C_{2-8} 히드록시플루오로알킬이다.

[0072] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는

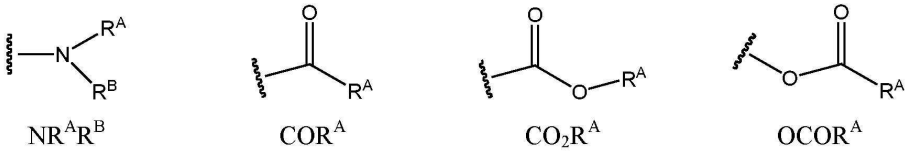
 ,  , 또는  와 같은 선택적으로 치환된 2-히드록시-2-페닐에틸이다. 일부 구현에서  는  이다.

[0073] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는  또는  와 같은 선택적으로 치환된 2-히드록시-2-페닐피리디닐이다.

[0074] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서  는  또는  와 같은 선택적으로 치환된 C_{2-8} 플루오로아미노알킬이다.

[0075] 본원에서 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용된다. 일반적으로 R^{1-18}은 H이거나 또는 0 내지 12개의 원자 또는 0 내지 6개의 탄소 원자 및 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 치환기와 같은 어느 치환기일 수 있으며, 여기서 각 헤테로원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br, 또는 I이며, 그리고/또는 15g/mol 내지 300g/mol의 분자량을 갖는다. R^{1-18} 중 어느 것은 다음을 포함할 수 있다: a) 선택적으로 b)로 치환되거나, 이에 의해(by)에 의해 또는 이에(to) 선택적으로 연결된 1개 이상의 알킬 모이어티, b) C=C, C≡C, CO, CO_2, CON, NCO_2, OH, SH, O, S, N, N=C, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, CO_2H, NH_2 등과 같은 1개 이상의 작용기; 또는 R^{1-18} 중 어느 것은 F, Cl, Br, I, NO_2, CN, NH_2, OH, COH, CO_2H 등과 같은 알킬 부분이 없는 치환기일 수 있다. 일부 구현에서, 각각의 R^{1-18}은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 분자량이 15Da 내지 300Da, 15Da 내지 200Da, 15Da 내지 100Da, 또는 15Da 내지 60Da이고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성된 치환기이며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

[0076] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현과 관련하여, R^{1-18}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}은 H; F; Cl; Br; CN; CHF_2, CF_3 등과 같은 C_{1-3} 플루오로알킬; OH; NH_2; 메틸, 에틸, 프로필 이성질체(예, n-프로필 및 이소프로필), 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체(예, 시클로부틸 및 메틸시클로프로필), 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등과 같은 C_{1-6} 알킬; -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체, -O-벤질 등과 같은 선택적으로 치환된 C_{1-7} 알콕시; $-CH_2OH$, $-C_2H_4-OH$, $-C_3H_6-OH$, C_4H_8-OH 등과 같은 C_{1-4} 히드록시알킬; $-CO_2-CH_3$, $-CO_2-C_2H_5$, $-CO_2-C_3H_7$, $-CO_2-C_4H_9$ 등과 같은 C_{2-5} $-CO_2-$알킬일 수 있다.



NR^AR^B COR^A CO_2R^A $OCOR^A$



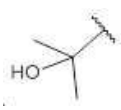
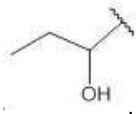
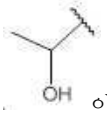
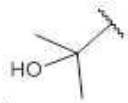
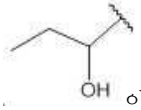
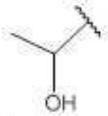
NR^ACOR^B $CONR^AR^B$

[0077]

[0078] 아실아미노의 예 아미노아실의 예

[0079] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 각각의 R^A는 독립적으로 H이거나, 또는 화학식: CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$ 등의 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_3H_5, C_4H_7, C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$ 등의 시클로알킬과 같은 화학식 C_aH_{2a+1}를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_{2a-1}을 갖는 시클로알킬을 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있으며, 여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다. 일부 구현에서, R^A는 H이거나 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H이거나 또는 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H이거나 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H일 수 있다.

[0080] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 각각의 R^B는 독립적으로 H이거나, 또는 화학식: CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$ 등의 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_3H_5, C_4H_7, C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$ 등의 시클로알킬과 같은 화학식 C_aH_{2a+1}를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_{2a-1}을 갖는 시클로알킬을 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있으며, 여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H일 수 있다.

[0081] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 화학식 2C와 같이, 일부 구현에서, R^1은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OH, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^1은 H, Cl, Br, CN, OCH_3, $OCHF_2$, CHF_2, CF_3, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$,  ,  ,  , 또는  이다. 일부 구현에서, R^1은 H이다. 일부 구현에서, R^1은 F이다. 일부 구현에서, R^1은 Cl이다. 일부 구현에서, R^1은 Br이다. 일부 구현에서, R^1은 CN이다. 일부 구현에서, R^1은 OCH_3이다. 일부 구현에서, R^1은 CHF_2이다. 일부 구현에서, R^1은 CF_3이다. 일부 구현에서, R^1은 $-CO_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현에서, R^1은 $-CH_2OH$이다. 일부 구현에서, R^1은  이다. 일부 구현에서, R^1은  이다. 일부 구현에서, R^1은  이다. 일부 구현에서, R^1은  이다. 일부 구현에서, R^1은 $-OCH_3$, $-OH$, $-OCHF_2$, -O-benzyl, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-COOCH_2CH_3$,

$-C(CH_3)_2OH$, $-CHOHCH_2CH_3$, $-CHOHCH_3$, $-CHF_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2COOH$, 또는 $-CH_2CON(CH_3)_2$이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬일 수 있다.

[0082] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^2는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^2는 H이다. 일부 구현에서, R^2는 F이다. 일부 구현에서, R^2는 CH_2OH이다. 일부 구현에서, R^2는 $-CO_2CH_3$이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^2는 $-CH_2OH$, $-CO_2Me$, 또는 $-C(CH_3)_2OH$이다.

[0083] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^3은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^3은 H이다. 일부 구현에서, R^3은 F이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0084] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^4는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^4는 H이다. 일부 구현에서, R^4는 F이다. 일부 구현에서, R^4는 CH_3이다. 일부 구현에서, R^4는 CF_3이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0085] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^5는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^5는 H이다. 일부 구현에서, R^5는 CH_3이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0086] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^6은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3,

C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^6은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0087] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^7은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^7은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0088] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^8은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^8은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0089] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^9는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^9는 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0090] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^{10}은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^{10}은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0091] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^{11}은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^{11}은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F,

Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0092] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^{12}는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^{12}는 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0093] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^{13}은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^{13}은 H이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0094] 화학식 1C 또는 2C의 어느 관련 구조적 표현에 대해, 일부 구현에서 R^{14}는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서, R^{14}는 H이다. 일부 구현에서, R^{14}는 F이다. 본 단락에서 인용된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-5} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 잔기들은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

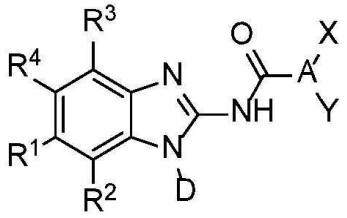
[0095] 본 발명의 일부 구현에서, 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 치환된다. 생리학적으로 활성적인 화합물의 중수소화가 이들의 수소 대응물의 약리학적 프로파일을 유지하면서 이들의 대사 결과에 긍정적인 영향을 미치는 이점을 제공한다는 것은 잘 알려져 있다. 본 발명의 화합물에서 하나 이상의 수소를 중수소로 선택적으로 치환하면 이의 모든 수소 대응물과 비교할 때 화합물의 안전성, 내약성(tolerability) 및 효능을 개선할 수 있다.

[0096] 중수소를 화합물에 편입시키는 방법은 잘 확립되어 있다. 당업계에서 확립된 대사 연구를 사용하여, 본 발명의 화합물은 중수소 동위 원소의 선택적 배치를 위한 부위를 확인하기 위해 테스트될 수 있으며, 여기서 동위 원소는 대사되지 않을 것이다. 더욱이, 이러한 연구는 중수소 원자가 위치할 위치로서 대사 부위를 확인한다.

[0097] 특정 구현에서, 본 명세서에 나타낸 구현은 미국 특허번호 9,481,653, WO 2016/040952, 미국 가출원 번호 62/579,770, 미국 가출원 번호 62/663,427 또는 미국 가출원 번호 62/644,932에 명시적으로 개시된 어느 화합물을 포함하지 않는다.

[0098] 특정 구현에서, 화학식 1C의 화합물은 10μM 이하의 Kv7.2/7.3 탈륨 플럭스 EC_{50}을 갖는다. 특정 구현에서, 화학식 1C의 화합물은 1μM 이하의 Kv7.2/7.3 탈륨 플럭스 EC_{50}을 갖는다. 특정 구현에서, 화학식 1C의 화합물은 0.3μM 이하의 Kv7.2/7.3 탈륨 플럭스 EC_{50}을 갖는다.

[0099] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 8a로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0100]

[0101] 화학식 8a

[0102] 여기서

[0103] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸 또는 t-부틸이며;

[0104] A는 C_1 알킬이며;

[0105] X는 치환된 시클로부틸이며, 여기서 치환기는 F이며;

[0106] Y는 H이며;

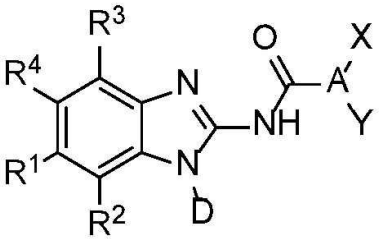
[0107] R^1은 C_3 히드록시알킬 또는 CN이며;

[0108] R^2 및 R^4는 H이며;

[0109] R^3은 H 또는 F이며; 그리고

[0110] 여기서 X가 2개의 불소 원자로 치환된 경우, 불소 원자는 저미널(geminal)이 아니다.

[0111] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 8b로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0112]

[0113] 화학식 8b

[0114] 여기서

[0115] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸 또는 t-부틸이며, 여기서 선택적인 치환기는 $-CH_3$ 및 F로부터 선택되며;

[0116] A는 C_1 알킬이며;

[0117] X는 치환된 시클로부틸이며, 여기서 치환기는 F이며;

[0118] Y는 H이며;

[0119] R^1은 C_3 히드록시알킬, CN 또는 F로부터 선택되며;

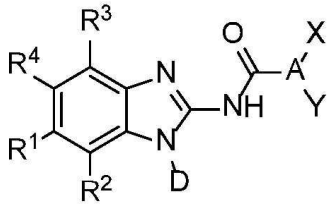
[0120] R^2는 H, F 또는 $-OCF_3$로부터 선택되며;

[0121] R^3은 H, F 또는 $-OCH_3$로부터 선택되며;

[0122] R^4는 H 또는 F이며; 그리고

[0123] 여기서 X가 2개의 불소 원자로 치환된 경우, 불소 원자는 저미널이 아니다.

[0124] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 8c로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0125] 

[0126] 화학식 8c

[0127] 여기서

[0128] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 t-부틸이며, 여기서 선택적인 치환기는 $-CH_3$ 및 F로부터 선택되며;

[0129] A는 C_1 알킬이며;

[0130] X는 치환된 시클로부틸이며, 여기서 치환기는 F이며;

[0131] Y는 H이며;

[0132] R^1은 H, C_3 히드록시알킬, CN, F 또는 Cl로부터 선택되며;

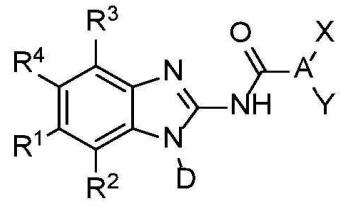
[0133] R^2는 H, CN, F, Br 또는 $-OCF_3$로부터 선택되며;

[0134] R^3은 H, F 또는 $-OCH_3$로부터 선택되며;

[0135] R^4는 H 또는 F이며; 그리고

[0136] 여기서 X가 2개의 불소 원자로 치환된 경우, 불소 원자는 저미널이 아니다.

[0137] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 9로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0138] 

[0139] 화학식 9

[0140] 여기서

[0141] D는 시클로부틸이며;

[0142] A는 C_1 알킬이며;

[0143] X는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며, 여기서 선택적 치환기는 F이며;

[0144] Y는 H이며;

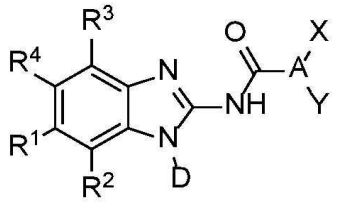
[0145] R^1은 C_3 히드록시알킬이며;

[0146] R^2 및 R^4는 H이며;

[0147] R^3은 F이며; 그리고

[0148] 여기서 X가 2개의 불소 원자로 치환된 경우, 불소 원자는 저미널이 아니다.

[0149] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 10으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0150]

[0151] 화학식 10

[0152] 여기서

[0153] D는 선택적으로 치환된 C_{2-5} 알킬이며, 여기서 선택적 치환기는 $-CH_3$ 및 F로부터 선택되며;

[0154] A는 C_{1-6} 알킬이며;

[0155] X는 H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-SCF_3$, 피리디닐, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며, 여기서 선택적 치환기는 F이며;

[0156] Y는 H, F, -OH 또는 $-CH_3$이며;

[0157] R^1은 H, C_{3-4} 히드록시알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-OCHF_2$, 선택적으로 치환된 C_{3-5} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-7} 알콕시, $-NR^AR^B$ 또는 할로겐이며, 여기서 선택적인 치환기는 -OH 및 F로부터 선택되며;

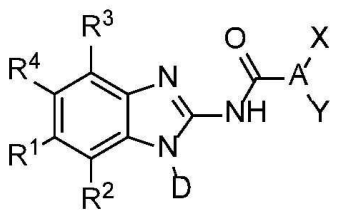
[0158] R^2는 H, 할로겐, -CN, $-OCH_3$, $-COR^A$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 선택적으로 치환된 C_1 알킬이며, 여기서 R^2의 선택적 치환기는 $-OCH_3$ 및 $-COR^A$로부터 선택되며;

[0159] R^3은 H, 할로겐, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 또는 $-OCH_3$이며;

[0160] R^4는 H, 할로겐 또는 히드록시알킬이며; 그리고

[0161] R^A 및 R^B은 CH_3이다.

[0162] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 11로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0163]

[0164] 화학식 11

[0165] 여기서

[0166] D는 선택적으로 치환된 C_{2-5} 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이며, 여기서 선택적 치환기는 $-CH_3$ 및 F로부터 선택되며;

[0167] A는 C_{1-6} 알킬이며;

[0168] X는 H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-SCF_3$, 피리디닐, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며, 여기서 선택적 치환기는 F이며;

[0169] Y는 H, F, -OH 또는 $-CH_3$이며;

[0170] R^1은 H, C_{3-4} 히드록시알킬, -CN, -OH, $-CF_3$, $-OCHF_2$, 선택적으로 치환된 C_{3-5} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-7} 알콕시, $-NR^AR^B$ 또는 할로겐이며, 여기서 선택적인 치환기는 -OH 및 F로부터 선택되며;

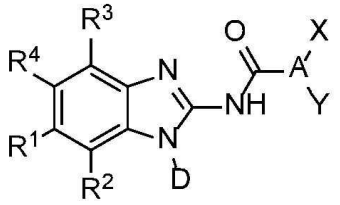
[0171] R^2는 H, 할로겐, -CN, $-OCH_3$, $-COR^A$, $-CF_3$, $-OCF_3$, 선택적으로 치환된 C_{1-2} 알킬이며, 여기서 R^2의 선택적 치환기는 $-OCH_3$ 및 $-COR^A$로부터 선택되며;

[0172] R^3은 H, 할로겐, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 또는 $-OCH_3$이며;

[0173] R^4는 H, 할로겐 또는 히드록시알킬이며; 그리고

[0174] R^A 및 R^B은 CH_3이다.

[0175] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 12로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0176] 

[0177] 화학식 12

[0178] 여기서

[0179] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며, 여기서 선택적 치환기는 $-CH_3$이며;

[0180] A는 C_3 알킬이며;

[0181] X는 $-CH_3$이며;

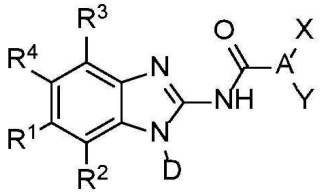
[0182] Y는 $-CH_3$이며;

[0183] R^1은 -CN이며;

[0184] R^2 및 R^3은 F이며; 그리고

[0185] R^4는 H이다.

[0186] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 13으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0187]

[0188] 화학식 13

[0189] 여기서

[0190] D는 t-부틸이며;

[0191] A는 C_1 알킬이며;

[0192] X는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며. 여기서 선택적 치환기는 F이며;

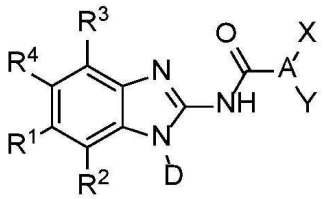
[0193] Y는 H이며;

[0194] R^1 및 R^4는 F이며;

[0195] R^2 및 R^3은 H이며; 그리고

[0196] 여기서 X가 2개의 불소 원자로 치환되는 경우, 불소 원자는 저미널이 아니다.

[0197] 화학식 1C의 일부 구현은 화학식 14로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0198]

[0199] 화학식 14

[0200] 여기서

[0201] D는 선택적으로 치환된 C_{2-5} 알킬이며, 여기서 선택적 치환기는 $-CH_3$로부터 선택되며;

[0202] A는 C_{1-6} 알킬이며;

[0203] X는 H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며, 여기서 선택적 치환기는 F이며;

[0204] Y는 H, F, -OH 또는 $-CH_3$이며;

[0205] R^1은 H, C_{3-4} 히드록시알킬, -CN, $-CF_3$, $-OCH_2F_3$, $-OCHF_2$, 선택적으로 치환된 C_{3-5} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-5} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-7} 알콕시, $-NR^AR^B$, F 또는 Cl이며, 여기서 선택적인 치환기는 -OH 및 F로부터 선택되며;

[0206] R^2는 F, Br, -CN, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 $-CF_3$이며;

[0207] R^3은 H, 할로겐, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 또는 $-OCH_3$이며;

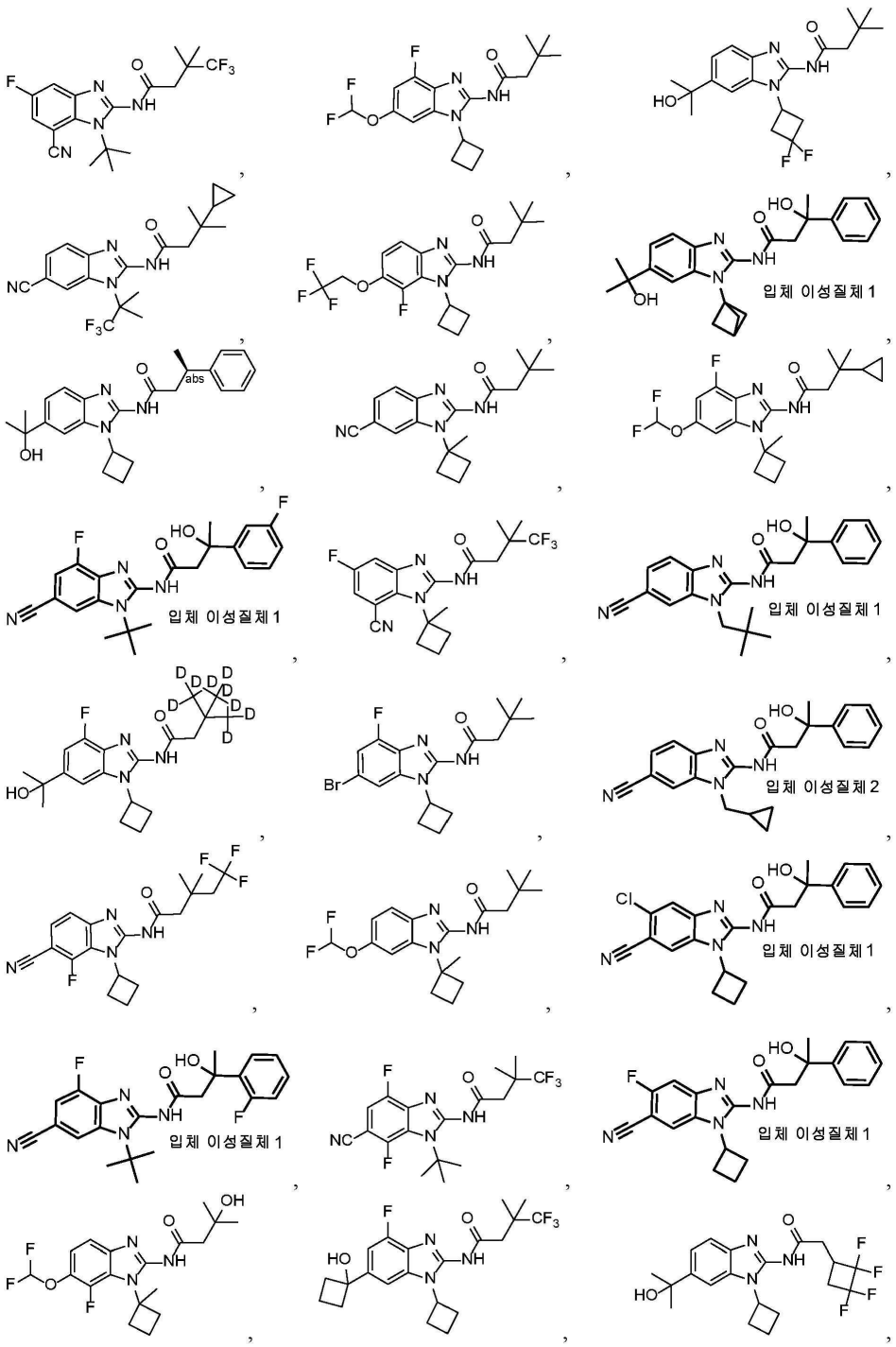
[0208] R^4는 H, 불소 또는 염소이며; 그리고

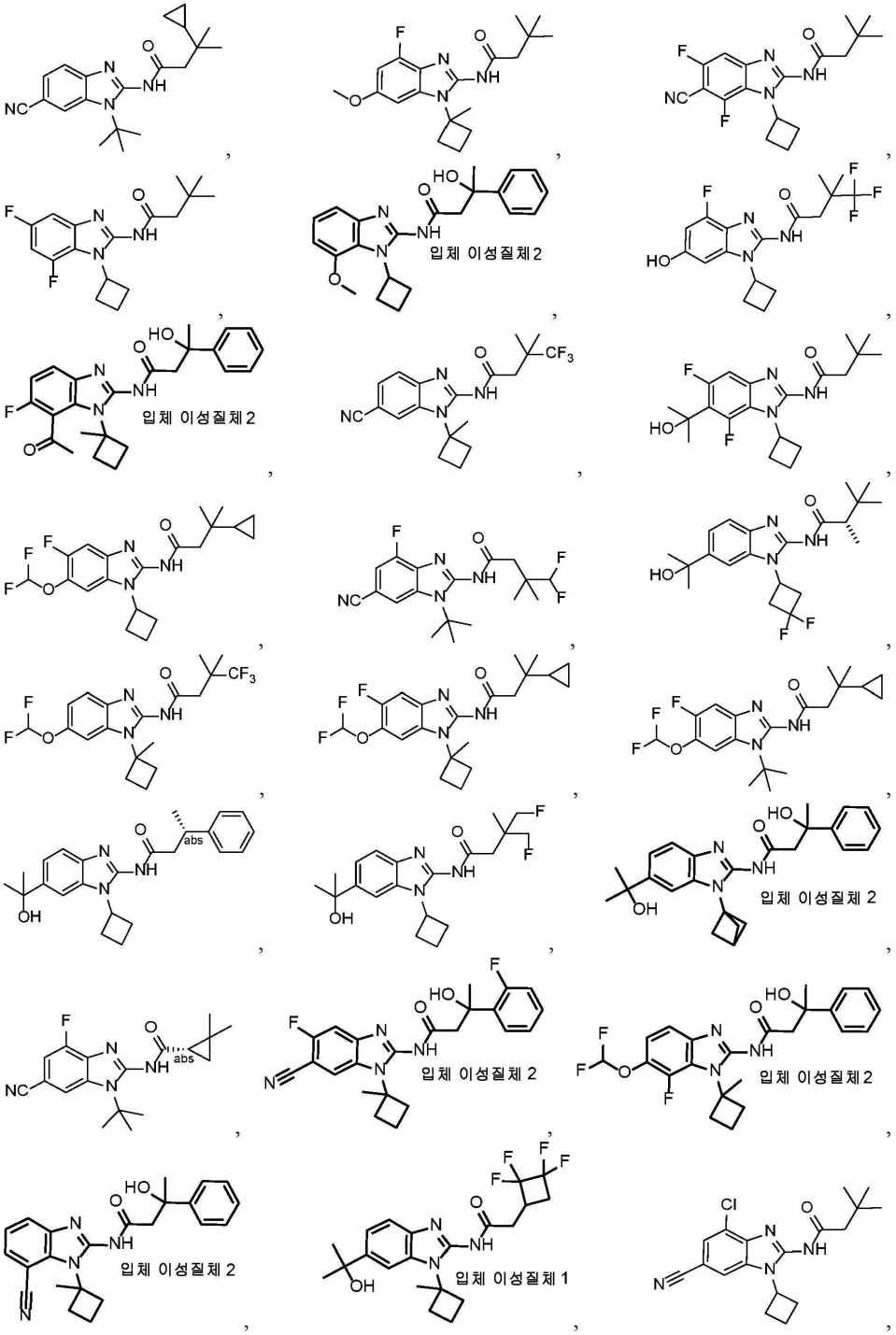
[0209] R^A 및 R^B은 CH_3이다.

[0210] 화학식 11의 일부 구현에서, X가 2개의 불소 원자로 치환된 경우, 불소 원자는 저미널이 아니며;

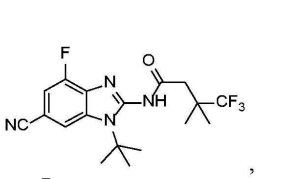
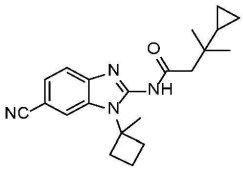
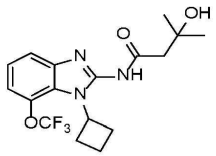
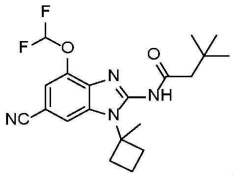
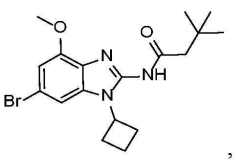
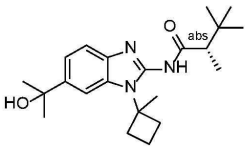
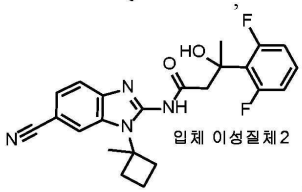
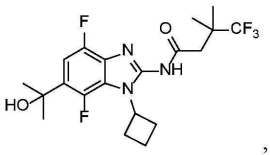
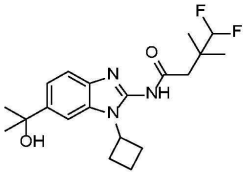
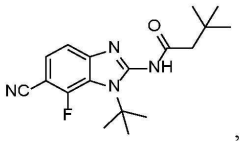
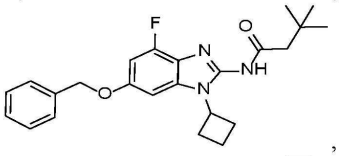
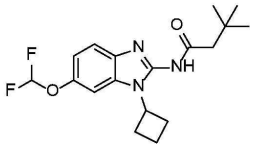
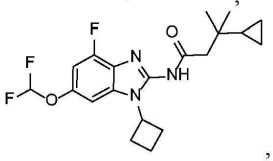
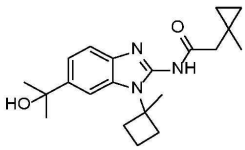
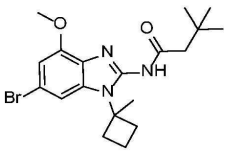
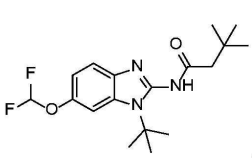
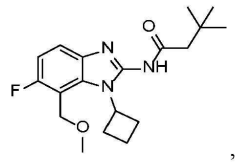
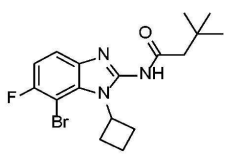
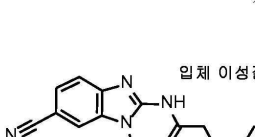
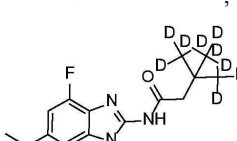
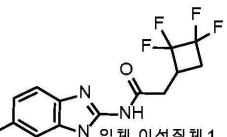
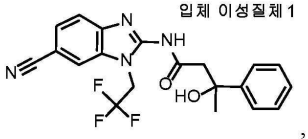
[0211] 화학식 11의 일부 구현은 그룹 I, 그룹 II 및 그룹 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 더욱 나타내어진다.

[0212] 일부 구현에서, 하기 그룹 I의 화합물들 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

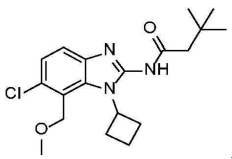
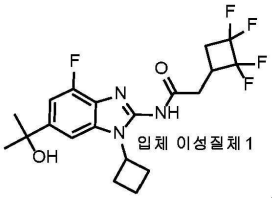
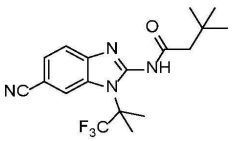
[0213] 


입체 이성질체2
입체 이성질체2
입체 이성질체 2
입체 이성질체 2
입체 이성질체2
입체 이성질체 2
입체 이성질체 2
입체 이성질체1

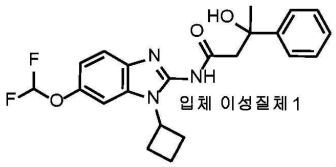
[0214]

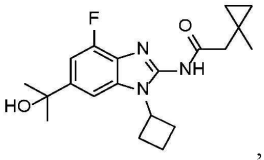
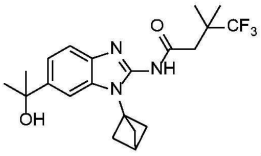

,

,

,

,

,

,

입체 이성질체2
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

입체 이성질체1
,

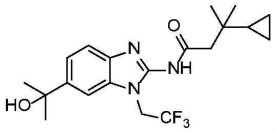
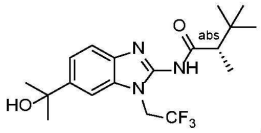
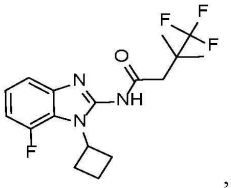
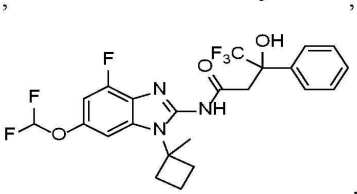
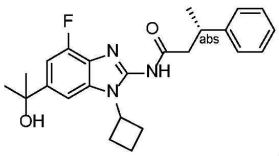
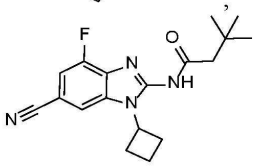
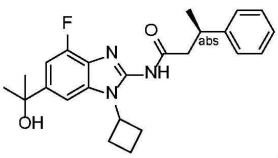
,

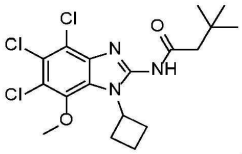
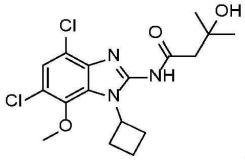
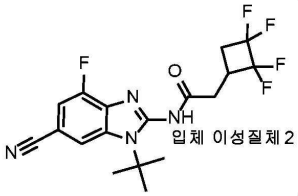
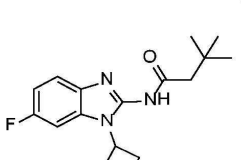
입체 이성질체1
,

,

입체 이성질체1
,

,

[0215]



,

,

,

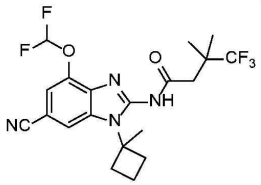
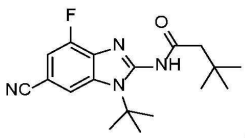
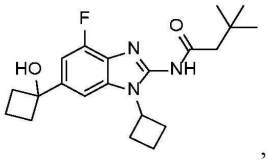
,

,

,

,

,

,

,

,

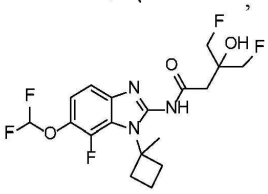
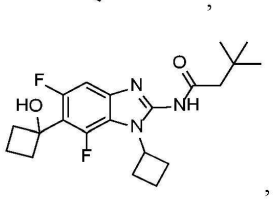
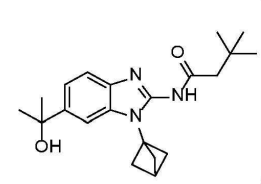
,

,

,

,

,

,

입체 이성질체 2
,

,

입체 이성질체 1
,

,

,

,

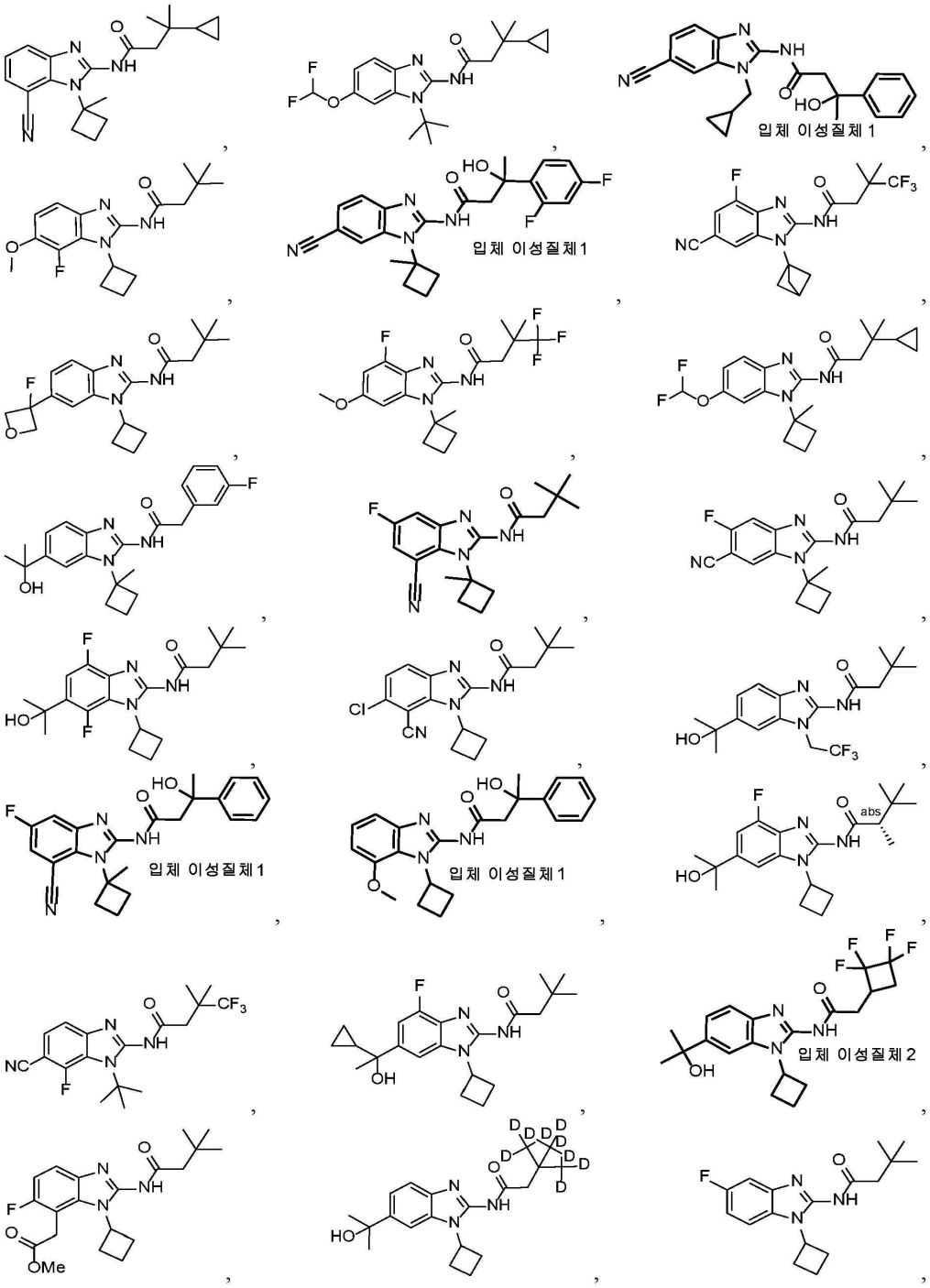
입체 이성질체 2
,

,

,

,

,

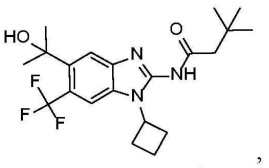
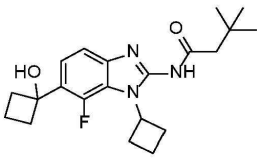
,

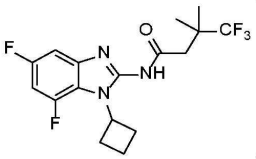
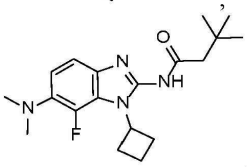
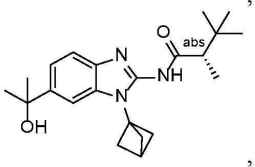
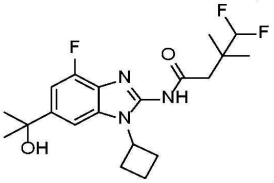
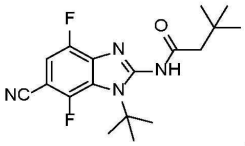
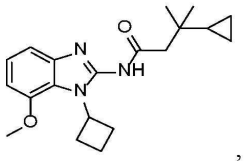
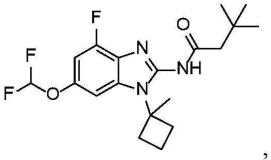
,

[0216]

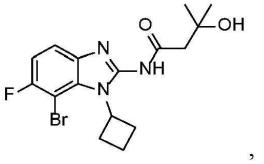


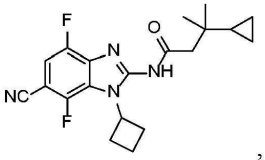
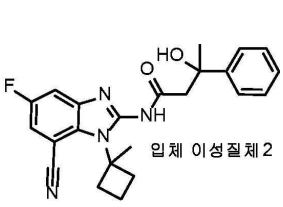
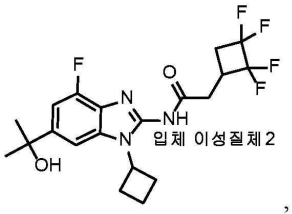
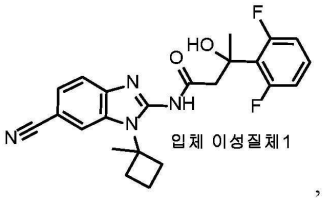
[0217]

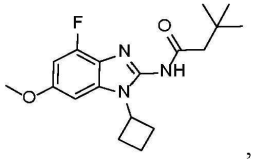
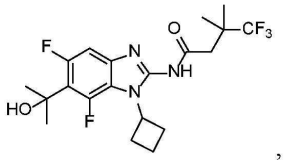
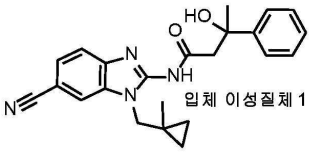
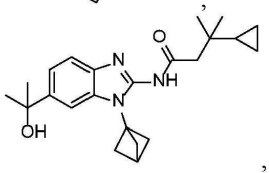
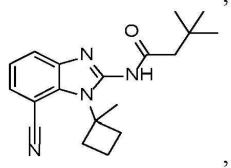

,

,

입체 이성질체 1
,

,

,

,

,

,

,

,

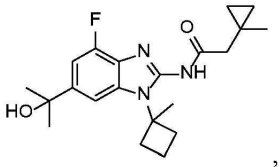
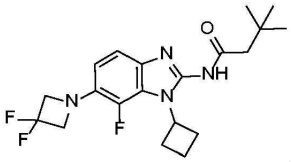
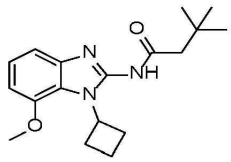
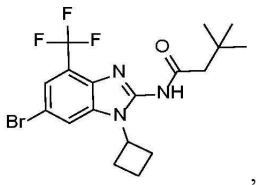
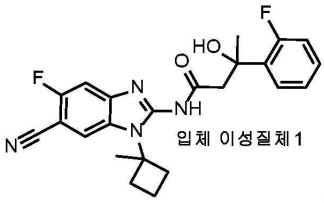
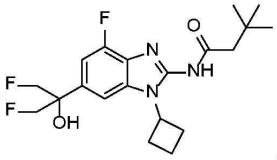
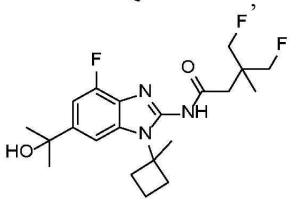
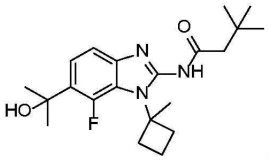
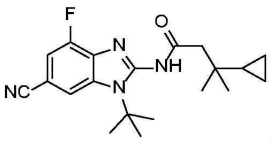
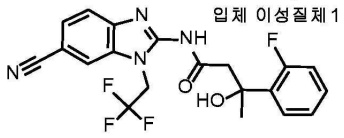
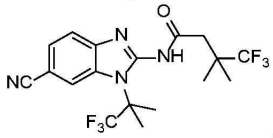
입체 이성질체 2
,

,

,

입체 이성질체 1
,

,

입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 1
,

입체 이성질체 1
,

,

,

입체 이성질체 1
,

,

,

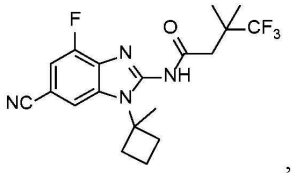
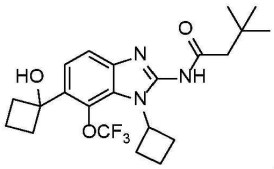
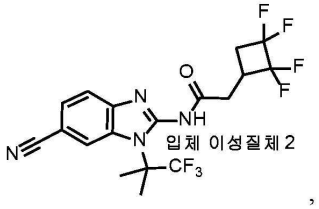
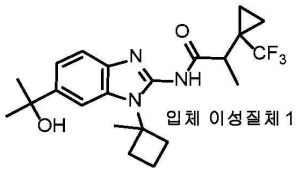
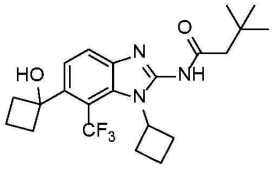
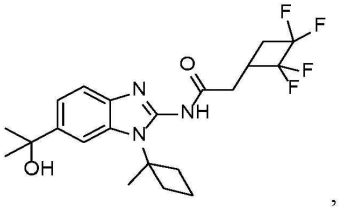
[0218]


,

,

,

,

입체 이성질체 1
,

,

,

,

,

입체 이성질체 1
,

,
및

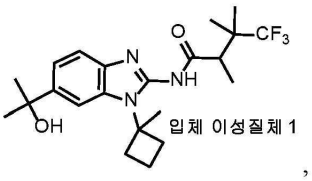
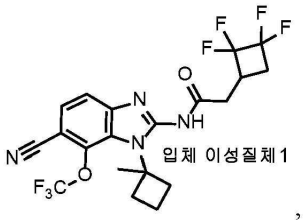
입체 이성질체 1
.

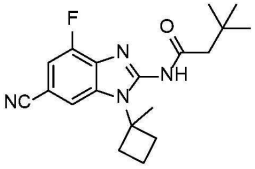
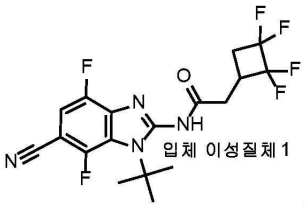
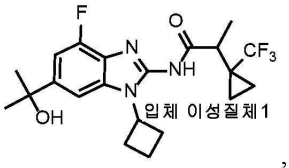
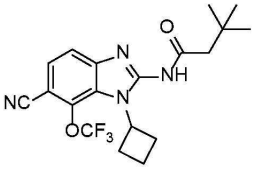
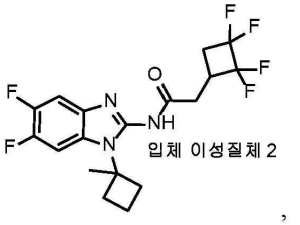
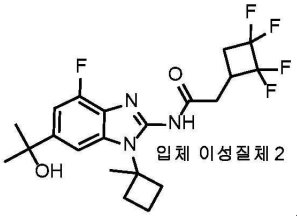
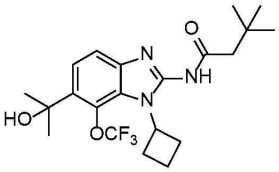
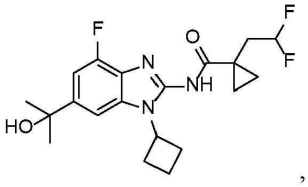
[0219]

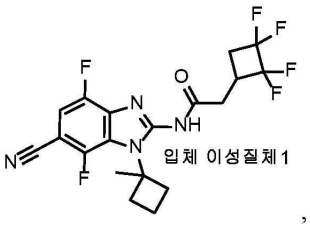
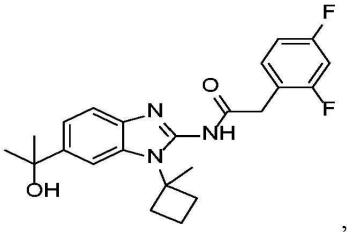
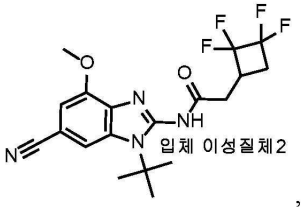
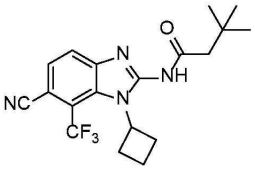
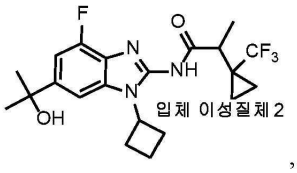
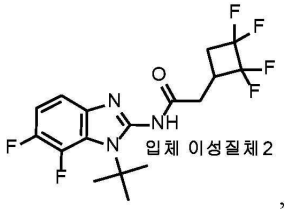
[0220] 일부 구현에서, 하기 그룹 II의 화합물들 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:


,

,

입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 1
,

,

,

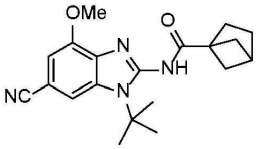
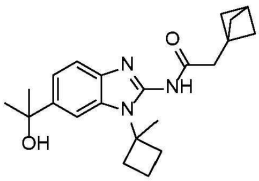
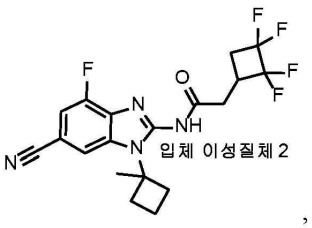
[0221]

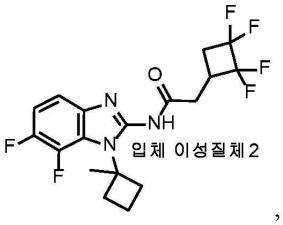

입체 이성질체 1
,

입체 이성질체 1
,

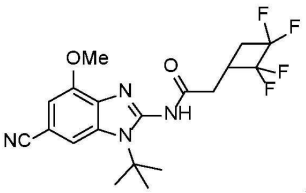
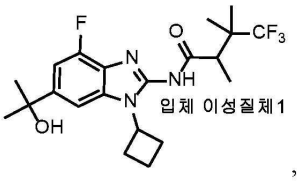
입체 이성질체1
,

,

입체 이성질체 1
,

입체 이성질체1
,

,

입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 2
,

,

,

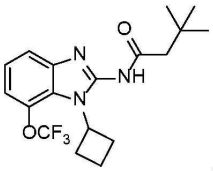
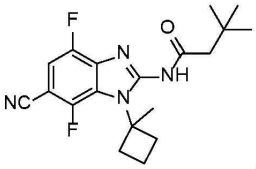
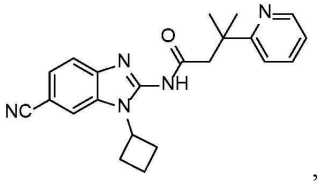
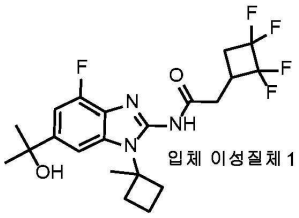
입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 1
,

,

,

,

입체 이성질체 2
,

입체 이성질체 2
,

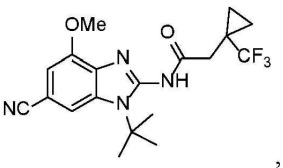
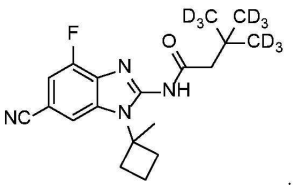
[0222]


,

,


,


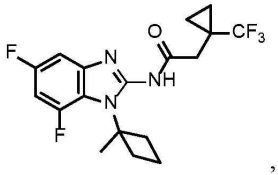
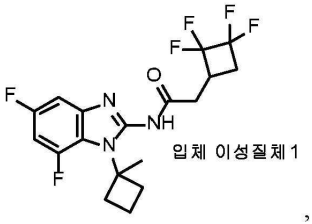
,

,


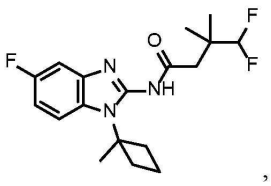
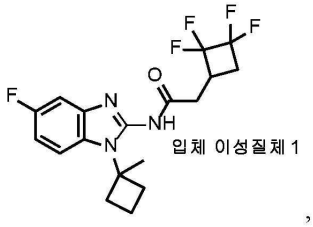
,

,

,

,


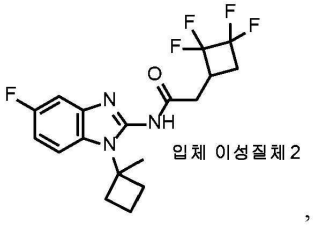
,

, 및

.

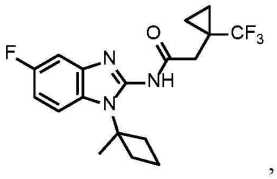
[0223]

[0224] 일부 구현에서, 하기 그룹 III의 화합물들 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

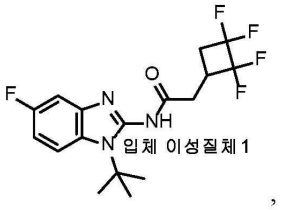

,


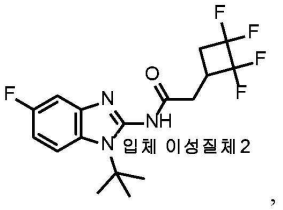
,

,


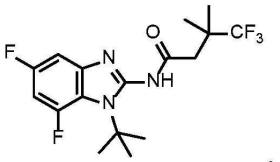
,


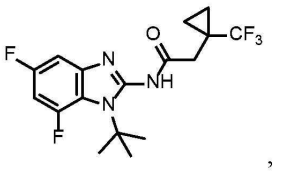
,

,

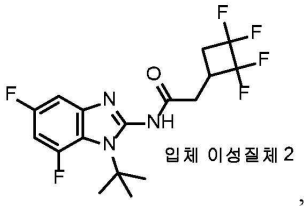
[0225]

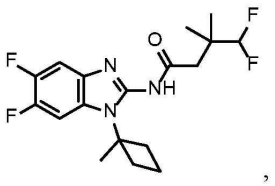

입체 이성질체1 ,

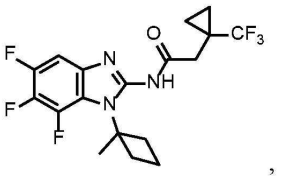

입체 이성질체2 ,

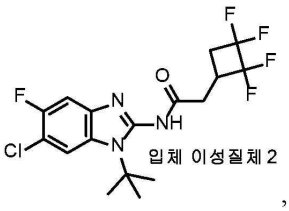

,

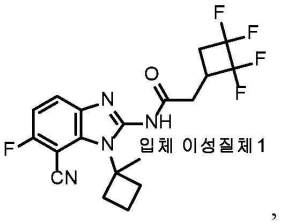

,

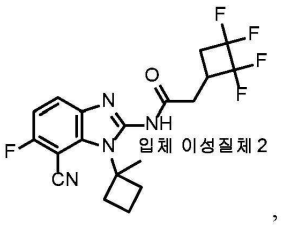

입체 이성질체2 ,

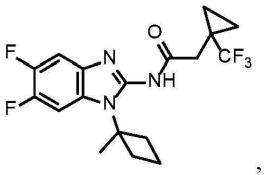

,

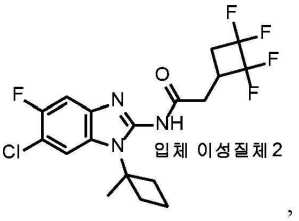

,

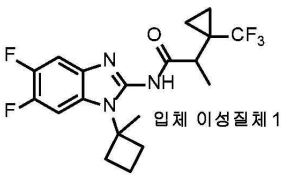

입체 이성질체2 ,

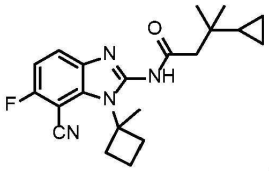

입체 이성질체1 ,

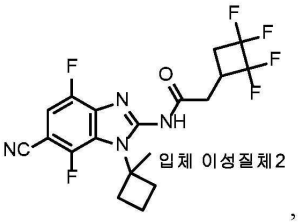

입체 이성질체2 ,


,


입체 이성질체2 ,

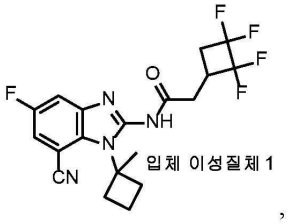

입체 이성질체1 ,


,

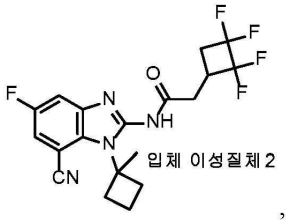

입체 이성질체2 ,

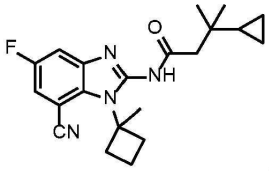
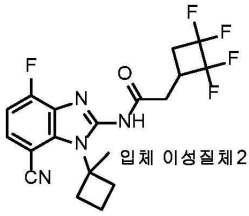

입체 이성질체2 ,

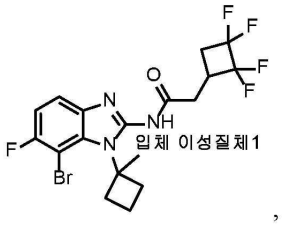

입체 이성질체1 ,

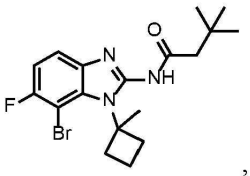
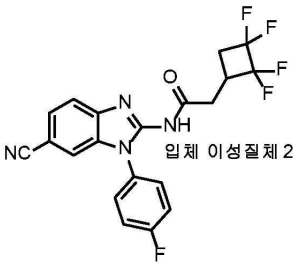

입체 이성질체1 ,

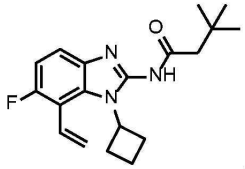
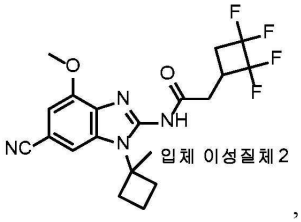
[0226]

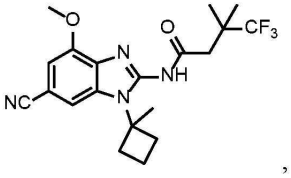
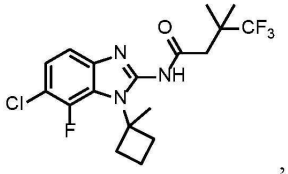


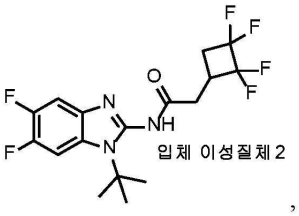
,

,


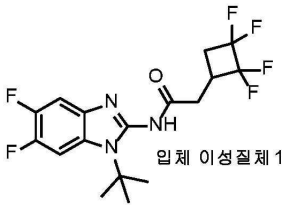
,


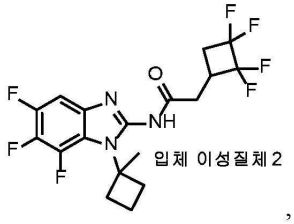
,

,


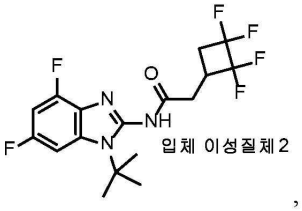
,

,


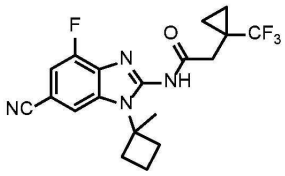
,

,

,


,


,


,


,


,

,


, 및

[0227]

[0228] **사용 방법**

[0229] 본 발명의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 Kv7 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 질환은 간질, 신생아 경련, 통증, 편두통(migraine), 신경 전달 물질 방출의 질환, 평활근 수축 질환, 운동 이상증(dyskinesia), 긴장 이상(dystonia), 조증(mania), 청각 질환(hearing disorder), 신경병성 통증(neuropathic pain), 염증성 통증(inflammatory pain), 만성적 통증(persistent pain), 암 통증(cancer pain), 수술 후 통증(postoperative pain), 불안(anxiety), 약물 남용(substance abuse), 정신 분열증(schizophrenia), 방광 질환(bladder disorder), 혈관계 질환(vasculature disorder), 이명증(tinnitus), 양성 가족성 신생아 발작(benign familial neonatal seizures), 간질(epilepsy), 감소된 기저 M-전류를 통한 신경 질병(neurological disease via reduced basal M-current) (및 후속 신경과흥분(subsequent neuronal hyperexcitability)), 감각 신경성 청력

손상(sensorineural hearing impairment), 지적 장애(intellectual disability), 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy), 치료 저항성 간질(treatment-resistant epilepsy), 피질 위축(cortical atrophy), 신경 손상(neurological impairment), 저 정맥을 동반한 영아 연축(infantile spasms with hypsarrhythmia), 근간대성-긴장성 경련(myoclonic-tonic seizures), 근간대성 경련(myoclonic seizures), 긴장성 경련(tonic seizures), 인지 장애가 있는 부재 및 국소-발병 경련(absence and focal-onset seizures with impaired awareness), 지적 장애 또는 간질성 뇌병증이 있는 선천성 신경질환(congenital neurological disorder with intellectual disability or epileptic encephalopathy), 양성 가족성 신생아 경련(benign familial neonatal convulsions), 중증 간질성 뇌병증(severe epileptic encephalopathies), 비신드롬성 지적 장애 또는 간질성 뇌병증의 표현형이 있는 선천성 신경발달 장애(congenital neurodevelopmental disorder with phenotypes of nonsyndromic intellectual disability or epileptic encephalopathy), 신생아 경련(neonatal spasms), 신생아 발작(neonatal seizures), 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy), 양성 가족성 신생아 경련 제1형(benign familial neonatal convulsions type 1), 양성 가족성 신생아 발작 1(benign familial neonatal seizures 1), 저산소-허혈 손상과 관련된 신생아 발작(neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic injury), 간질성 경련(epileptic spasms), 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy), 초기 영아 간질성 뇌병증 7(early infantile epileptic encephalopathy 7), 정신운동 발달 지연을 동반한 초기 영아 간질성 뇌병증(early infantile epileptic encephalopathy with delayed psychomotor development), 일반화된 긴장성 발작(generalized tonic seizures), 비정상적 담창구 형태(abnormal globus pallidus morphology), 무호흡(apnea), 뇌부종(cerebral edema), 긴장 이상(dystonia), 안면 홍반(facial erythema), 근긴장 저하(muscular hypotonia), 열성 발작(febrile seizures), 뇌량 형성 저하(hypoplasia of the corpus callosum), 고부정뇌파(hypsarrhythmia), 국소 간대 발작(focal clonic seizure), 강직 강대 발작(generalized tonic-clonic seizures), 섬유성 근간대경련(myokymia), 경련성 사지마비(spastic tetraparesis), 섬유성 근간대경련(myokymia), 부인과계 질환(gynecological system disorders), 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다. 구현에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물로 투여될 수 있다.

[0230] 일부 구현에서, 부인과계 질환은 조기 진통, 산후 출혈, 자궁 근무력증, 자궁 천공, 자궁 과자극, 월경 과다증, 자궁 출혈, 불규칙과다월경, 월경통 및 자궁 내막증으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0231] KCNQ 유전자는 5개의 Kv7 칼륨 채널 서브유닛(1-5)을 코딩한다. 기능성 Kv7 칼륨 채널은 호모테트라머 또는 헤테로테트라머로서 배열된 이들 5개의 서브유닛의 조합을 사용하여 조립될 수 있다. KCNQ2, KCNQ3, KCNQ4 및 KCNQ5는 신경계에서 발현되며 신경 흥분성을 포함하는 다양한 질환과 관련이 있다.

[0232] 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ 서브유닛 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ2 서브유닛 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ3 서브유닛 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ4 서브유닛 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ5 서브유닛 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0233] 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ 서브유닛에서 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ2 서브유닛에서 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표

1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ3 서브유닛에서 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ4 서브유닛에서 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ5 서브유닛에서 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0234] 본원에 기재된 화합물은 Kv7 칼륨 채널을 활성화하는 것으로 나타났다. Kv7 칼륨 채널을 코딩하는 유전자 KCNQ3의 돌연변이는 광범위한 질환을 초래한다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ3 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. KCNQ3 돌연변이와 관련된 질환은 양성 가족성 신생아 발작, 간질, 감소된 기저 M-전류 (및 후속 신경 과흥분성)를 통한 신경 질환 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0235] 본원에 기재된 화합물은 Kv7 칼륨 채널을 활성화하는 것으로 나타났다. Kv7 칼륨 채널을 코딩하는 유전자 KCNQ4의 돌연변이는 광범위한 질환을 초래한다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ4 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. KCNQ4 돌연변이와 관련된 질환은 감각 신경성 청력 손상이다.

[0236] 본원에 기재된 화합물은 Kv7 칼륨 채널을 활성화하는 것으로 나타났다. Kv7 칼륨 채널을 암호화하는 유전자 KCNQ5의 돌연변이는 광범위한 질환을 초래한다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ5 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. KCNQ5 돌연변이와 관련된 질환은 지적 장애, 간질성 뇌병증, 치료 저항성 간질, 피질 위축, 신경 손상, 저 정맥을 동반한 영아 연축(infantile spasms with hypsarrhythmia), 근간대성-긴장성 경련(myoclonic-tonic seizures), 근간대성 경련(myoclonic seizures), 긴장성 경련(tonic seizures), 인지 장애가 있는 부재 및 국소-발병 경련(absence and focal-onset seizures with impaired awareness), 지적 장애 또는 간질성 뇌병증이 있는 선천성 신경질환(congenital neurological disorder with intellectual disability or epileptic encephalopathy), 양성 가족성 신생아 경련(benign familial neonatal convulsions), 중증 간질성 뇌병증(severe epileptic encephalopathies), 비신드롬성 지적 장애 또는 간질성 뇌병증의 표현형이 있는 선천성 신경발달 장애(congenital neurodevelopmental disorder with phenotypes of nonsyndromic intellectual disability or epileptic encephalopathy), 및 이들의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0237] 본원에 기재된 화합물은 Kv7 칼륨 채널을 활성화하는 것으로 나타났다. Kv7 칼륨 채널을 코딩하는 유전자 KCNQ2의 돌연변이는 광범위한 질환을 초래한다. 본원의 구현은 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상자에게 투여하는 것을 포함하는 KCNQ2 돌연변이와 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. KCNQ2 돌연변이와 관련된 질환은 신생아 경련(neonatal spasms), 신생아 발작(neonatal seizures), 간질(epilepsy), 양성 가족성 신생아 간질(benign familial neonatal epilepsy(KCNQ2-BFNE)), 간질 뇌병증(epileptic encephalopathy(KCNQ2-NEE)), 양성 가족성 신생아 경련 제1형(benign familial neonatal convulsions type 1)(BFNC), 양성 가족성 신생아 발작 1(benign familial neonatal seizures 1)(BFNS1), 저산소-허혈 손상과 관련된 신생아 발작(neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic injury), 간질성 경련(epileptic spasms), 간질성 뇌병증(epileptic encephalopathy), 초기 영아 간질성 뇌병증 7(early infantile epileptic encephalopathy 7)(EIEE7), 정신운동 발달 지연을 동반한 초기 영아 간질성 뇌병증(early infantile epileptic encephalopathy with delayed psychomotor development), 일반화된 긴장성 발작(generalized tonic seizures), 비정상적 담창구 형태(abnormal globus pallidus morphology), 무호흡(apnea), 뇌부종(cerebral edema), 긴장 이상(dystonia), 안면 홍반(facial erythema), 근긴장 저하(muscular hypotonia), 열성 발작(febrile seizures), 뇌량 형성 저하(hypoplasia of the corpus callosum), 고부정뇌파(hypsarrhythmia), 국소 간대 발작(focal clonic seizure), 강직 강대 발작(generalized tonic-clonic seizures), 섬유성 근간대경련(myokymia), 경련성 사지마비(spastic tetraparesis), 섬유성 근간대경련

(myokymia) 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다. 구현에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물로 투여될 수 있다.

[0238] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 세포의 과흥분과 관련된 컨디션을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 과흥분성이 치료된다.

[0239] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 Kv7 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 질환의 증상은 Kv7 칼륨 채널의 활성화로 인해 완화 또는 개선된다.

[0240] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상자에서 신경 퇴행성 질병을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 신경 퇴행성 질병이 치료된다. 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물은 신경 퇴행성 질병의 증상을 나타내는 어느 개체에게 또는 신경 퇴행성 질병에 걸리기 쉬운 개체에게 투여될 수 있다. 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14의 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 신경 퇴행성 질병의 비제한적인 예는 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis)(ALS), 헌팅턴병(Huntington's disease), 대사적으로 유발된 신경 손상(metabolically induced neurological damage), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 픽병(Pick's disease), 노인성 치매(senile dementia), 연령 관련 인지 기능장애(age associated cognitive dysfunction), 혈관성 치매(vascular dementia), 다경색성 치매(multi-infarct dementia), 루이 바디 치매(Lewy body dementia), 신경 퇴행성 치매(neurodegenerative dementia), 전두측두엽성 치매(frontotemporal dementia)(FTD), 가족성(familial) FTD, 신경퇴행성 운동 질환(neurodegenerative movement disorder), 운동 실조(ataxia), 프리드리히 운동 실조(Friedreich's ataxia), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 척추 근육 위축(spinal muscular atrophy), 원발성 측삭 경화증(primary lateral sclerosis), 발작 질환(seizure disorders), 운동 신경 질환(motor neuron disorder) 또는 질병, 염증성 탈수초 질환(inflammatory demyelinating disorder), 파킨슨병(Parkinson's disease), 간성 뇌병증(hepatic encephalopathy), 만성 뇌병증(chronic encephalopathy), 만성 뇌염(chronic encephalitis), 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0241] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경퇴행성 질병을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 신경퇴행성 질병이 치료된다. 구현에서, 대상자는 명확한 ALS를 갖는 대상자이고, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수준, 수반되는 릴루졸(riluzole) 투여, 수반되는 덱스프라미펙솔(dexpramipexole) 투여 및 이들의 조합을 갖는다.

[0242] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다.

[0243] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 명확한 근위축성 측삭 경화증으로 진단된 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증은 El Escorial 진단 기준에 의해 정의된 바와 같다. 구현에서, 대상자는 명확한 ALS, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수준, 수반되는 릴루졸(riluzole) 투여, 수반되는 덱스프라미펙솔(dexpramipexole) 투여 및 이들의 조합을 갖는 대상자이다.

[0244] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자, 연수(bulbar) 발병 근위축성 측삭

경화증을 갖는 대상자, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간을 갖는 대상자, 높은 수준의 혈청 크레아티닌을 갖는 대상자, 낮은 비카보네이트 수준을 갖는 대상자, 수반되는 릴루졸 투여를 갖는 대상자, 수반되는 덱스프라미펙솔 투여를 갖는 대상자, 및 이들의 조합으로부터 선택되며, 그리고 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 특정 구현에서, 상기 방법은 근위축성 측삭 경화증과 관련된 어느 임상적 특징에 대해 상기 대상자를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현에서, 상기 방법은 근위축성 측삭 경화증의 진단시 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량으로 치료를 개시하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현에서, 대상자는 근위축성 측삭 경화증의 증상을 나타낸다. 특정 구현에서, 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증, 개연성 있는 근위축성 측삭 경화증, 가능한 근위축성 측삭 경화증 또는 의심되는 근위축성 측삭 경화증을 갖는다.

[0245] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 명확한 근위축성 측삭 경화증으로 진단된 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 일부 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증은 El Escorial 진단 기준, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수준, 수반되는 릴루졸(riluzole) 투여, 수반되는 덱스프라미펙솔(dexpramipexole) 투여, 36.0 초과의 ALSFRS-R 점수, 한 달에 0.8점 이상의 연구-전 진행률, 102.0 이하의 예측된 이완된(느린) 폐활량(vital capacity)(SVC), 10.0점 초과의 ALSFRS-R 미세 운동 영역 점수, 9.0점 초과의 ALSFRS-R 연수 영역(bulbar domain) 점수, 8.0점 초과의 ALSFRS-R 대근육 운동 영역(gross motor domain) 점수, 혀의 비정상적 신경학 검사, 인두, 후두 및 삼키기의 비정상적 신경학 검사, 하체의 비정상적 신경학 검사, 상체의 비정상적 신경학 검사, 삼두근의 비정상적 신경학 검사, 근육량 및 부피의 비정상적 신경학 검사, 이두근의 비정상적 신경학 검사, 비정상적 신경학 검사, 분당 81.0회 초과의 맥박수, 82.0mmHg 초과의 이완기 혈압, 117.0mmHg 이하의 수축기 혈압, 72.0μmol/L 초과의 크레아티닌 값, 1.090μmol/L 이하의 인 값, 248.0x10^9 cells/L 이하의 혈소판 수, 5.3mmol/L 이하의 콜레스테롤 값, 161.0U/L 이하의 락테이트 디히드로게나아제 값, 184.0U/L 이하의 크레아틴 포스포키나아제 값, 21.6mmol/L 이하의 비카보네이트 값, 1.4mmol/L 이하의 트리글리세라이드 수준, 320.0μmol/L 초과의 요산 수준, 37.0U/L 초과의 감마-글루타밀트랜스퍼라아제(GGT) 수준, 6.0μmol/L 이하의 총 빌리루빈 수준, 5.5 이하의 소변 pH, 또는 이들의 임의의 조합의 존재이다.

[0246] 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것을 포함하는, 근위축성 측삭 경화증의 증상을 나타내는 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 일부 구현에서, 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수준, 수반되는 릴루졸(riluzole) 투여, 수반되는 덱스프라미펙솔(dexpramipexole) 투여, 36.0 초과의 ALSFRS-R 점수, 한 달에 0.8점 이상의 재-연구(re-study) 진행률, 102.0 이하의 예측된 이완된(느린) 폐활량(vital capacity)(SVC), 10.0점 초과의 ALSFRS-R 미세 운동 영역 점수, 9.0점 초과의 ALSFRS-R 연수 영역(bulbar domain) 점수, 8.0점 초과의 ALSFRS-R 대근육 운동 영역(gross motor domain) 점수, 혀의 비정상적 신경학 검사, 인두, 후두 및 삼키기의 비정상적 신경학 검사, 하체의 비정상적 신경학 검사, 상체의 비정상적 신경학 검사, 삼두근의 비정상적 신경학 검사, 근육량 및 부피의 비정상적 신경학 검사, 이두근의 비정상적 신경학 검사, 비정상적 신경학 검사, 분당 81.0회 초과의 맥박수, 82.0mmHg 초과의 이완기 혈압, 117.0mmHg 이하의 수축기 혈압, 72.0μmol/L 초과의 크레아티닌 값, 1.090μmol/L 이하의 인 값, 248.0x10^9 cells/L 이하의 혈소판 수, 5.3mmol/L 이하의 콜레스테롤 값, 161.0U/L 이하의 락테이트 디히드로게나아제 값, 184.0U/L 이하의 크레아틴 포스포키나아제 값, 21.6mmol/L 이하의 비카보네이트 값, 1.4mmol/L 이하의 트리글리세라이드 수준, 320.0μmol/L 초과의 요산 수준, 37.0U/L 초과의 감마-글루타밀트랜스퍼라아제(GGT) 수준, 6.0μmol/L 이하의 총 빌리루빈 수준, 5.5 이하의 소변 pH, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 임상적 특징을 나타낸다.

[0247] 일부 구현에서, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 대상자에게 투여하는 것은 약 0.1mg 내지 약 1,500mg, 약 1mg 내지 약 1,500mg, 약 10mg 내지 약 1,500mg, 약 50mg 내지 약 1,500mg, 약 75mg 내지 약 1,500mg, 약 100mg 내지 약 1,500mg, 약 125mg 내지 약 1,500mg, 약 150mg 내지 약 1,500mg, 약 175mg 내지 약 1,500mg, 약 200mg 내지 약 1,500mg, 약 225mg 내지 약 1,500mg, 약 250mg 내지 약 1,500mg, 약 275mg 내지

약 1,500mg, 약 300mg 내지 약 1,500mg, 약 400mg 내지 약 1,500mg, 약 450mg 내지 약 1,500mg, 약 500mg 내지 약 1,500mg, 약 600mg 내지 약 1,500mg, 약 700mg 내지 약 1,500mg, 약 800mg 내지 약 1,500mg, 약 1,000mg 내지 약 1,500mg, 및 약 1,200mg 내지 약 1,500mg의 일일 투여량(daily doses)을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0248] 일부 구현에서, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 하루에 약 0.1mg 내지 약 1,000mg, 약 50mg 내지 약 1,000mgy, 하루에 약 100mg 내지 약 1,000mg, 약 150mg 내지 약 1,000mg, 하루에 약 300mg 내지 약 1,000mg, 하루에 약 50mg 내지 약 300mg, 및 하루에 약 150mg 내지 약 300mg으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0249] 이러한 치료적 유효량은 1일 1회 또는 동일하게 나누어 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여할 수 있다. 일부 구현에서, 치료적 유효량을 투여하는 것은 일일 투여량의 약 절반과 동등한 투여량을 1일에 2회 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현에서, 투여량은 약 12시간마다 투여된다. 일부 구현에서, 치료 유효량을 투여하는 것은 1일 2회 약 25mg, 1일 2회 약 75mg, 1일 2회 약 150mg, 또는 1일 2회 약 300mg을 투여하는 것을 포함한다.

[0250] **약학 조성물**

[0251] 본원의 구현은 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같이, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 허용되는 염의 치료적 유효량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 이러한 화합물 및 적합한 담체를 함유하는 약학 제형은 이에 한정하는 것은 아니나, 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 고체, 용액, 분말, 유체 에멀젼, 유체 현탁액, 반고체 및 건조 분말을 포함하는 다양한 형태일 수 있다. 활성 성분이 약학적으로 허용되는 희석제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 항산화제, 보존제 등과 함께 이러한 제형에 포함될 수 있다는 것도 당업계에 공지되어 있다. 투여 수단 및 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 숙련자는 지침을 위해 다양한 약리학적 참고문헌을 참조할 수 있다. 예를 들어, Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc.(1979); 및 Goodman & Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York(1980)은 모두 이들의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0252] 일부 구현에서, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 단위 투여량은 약 0.1mg 내지 약 1,500mg, 약 1mg 내지 약 1,500mg, 약 10mg 내지 약 1,500mg, 약 50mg 내지 약 1,500mg, 약 75mg 내지 약 1,500mg, 약 100mg 내지 약 1,500mg, 약 125mg 내지 약 1,500mg, 약 150mg 내지 약 1,500mg, 약 175mg 내지 약 1,500mg, 약 200mg 내지 약 1,500mg, 약 225mg 내지 약 1,500mg, 약 250mg 내지 약 1,500mg, 약 275mg 내지 약 1,500mg, 약 300mg 내지 약 1,500mg, 약 400mg 내지 약 1,500mg, 약 450mg 내지 약 1,500mg, 약 500mg 내지 약 1,500mg, 약 600mg 내지 약 1,500mg, 약 700mg 내지 약 1,500mg, 약 800mg 내지 약 1,500mg, 약 1,000mg 내지 약 1,500mg, 및 약 1,200mg 내지 약 1,500mg로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

[0253] 일부 구현에서, 그룹 I, 그룹 II, 그룹 III, 또는 표 1 또는 화학식 1C, 2C, 8a, 8b, 8c, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 단위 투여량은 약 25mg 내지 약 5,000mg, 약 50mg 내지 약 5,000mg, 약 100mg 내지 약 5,000mg, 약 150mg 내지 약 5,000mg, 약 200mg 내지 약 5,000mg, 약 250mg 내지 약 5,000mg, 약 300mg 내지 약 5,000mg, 약 400mg 내지 약 5,000mg, 약 450mg 내지 약 5,000mg, 약 100mg 내지 약 3,000mg, 약 150mg 내지 약 3,000mg, 약 200mg 내지 약 3,000mg, 약 250mg 내지 약 3,000mg, 약 300mg 내지 약 3,000mg, 약 400mg 내지 약 3,000mg, 450mg 내지 약 3,000mg, 약 100mg 내지 약 1,000mg, 약 150mg 내지 약 1,000mg, 약 200mg 내지 약 1,000mg, 약 250mg 내지 약 1,000mg, 약 300mg 내지 약 1,000mg, 약 400mg 내지 약 1,000mg, 약 450mg 내지 약 1,000mg, 약 500mg 내지 약 1000mg, 및 약 600mg 내지 약 1,000mg으로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현으로, 단일 단위 투여량은 10mg/day 내지 1,500mg/day, 또는 약 100mg/day 내지 600mg/day 일 수 있다. 일부 구현으로, 이러한 단일 투여 투여량은 하루에 1회, 또는 하루에 2회 또는 하루에 3회와 같이, 하루에 다중 회 투여될 수 있다.

[0254] 일부 구현에서, 단일 단위 투여량은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다.

[0255] 상기 화합물은 예를 들어 정맥 주사(bolus injection) 또는 연속 주입에 의한 것과 같은 주입에 의한 비경구 또는 정맥내 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 예를 들어 보존제가 첨가된 앰플 또는 다회-투여량 용기와 같이 단위 투여량 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클에서 현탁액, 용액 또는 에멀젼

과 같은 형태를 취할 수 있고, 서스펜딩제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형제를 함유할 수 있다.

[0256] 주사가능한 제조물은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 서스펜딩제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제조물은 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 허용될 수 있는 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 사용될 수 있다.

[0257] 다른 구현은 캡슐, 정제, 필(pills), 분말 및 과립을 포함하는 경구 투여를 위한 고체 투여 형태로 제형화된 상기 기재된 바와 같이 제조된 화합물을 포함한다. 이러한 구현에서, 활성 화합물은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상적인 실시에서와 같이 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 필의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있고, 장용 코팅으로 추가로 제조될 수 있다.

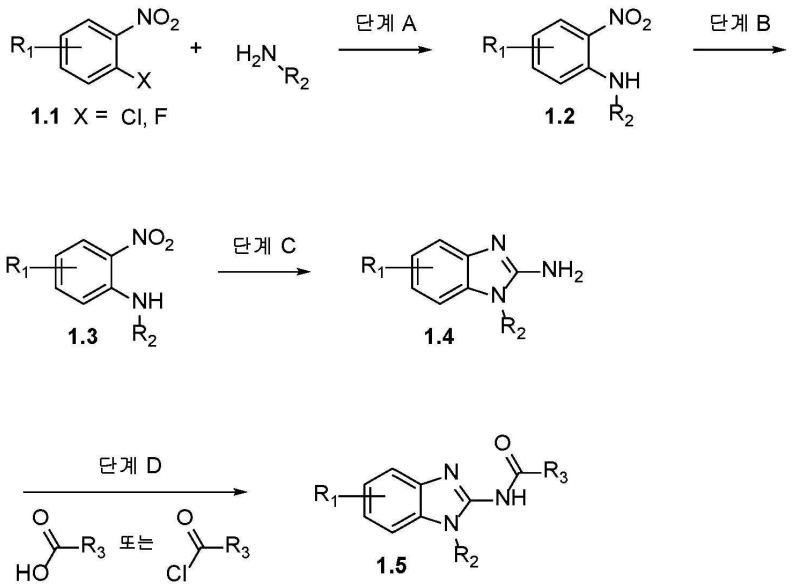
[0258] 고체 투여 형태로 본 발명의 화합물의 제조는 다양할 수 있다. 예를 들어, 일 구현에서, 액체 또는 젤라틴 제형은 상기 기재된 것들과 같은 화합물을 조합하고, 액체 혼합물에 증점제를 첨가하여 젤라틴을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이후 젤라틴은 캡슐을 형성하기 위해 단위 투여 형태로 캡슐화될 수 있다. 또 다른 예시적 구현에서, 상기 기재된 바와 같이 제조된 화합물의 유성 제조물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제와 혼합되어 정제를 형성할 수 있는 고체를 위해 동결 건조될 수 있다.

[0259] 본 발명에 대한 화합물의 경구 투여에 유용할 수 있는 추가 구현은 액체 투여 형태를 포함한다. 이러한 구현에서, 액체 투여량은 약학적으로 허용되는 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 물과 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 엘릭시르(elixir)를 포함할 수있다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 서스펜딩제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0260] 추가 구현에서, 본원에 기재된 화합물은 데포제(depot preparation)로 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 이식에 의해(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 데포 주사는 약 1개월 내지 약 6개월 또는 그 이상의 간격으로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지로, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0261] **실시예**

[0262] 스킴 1



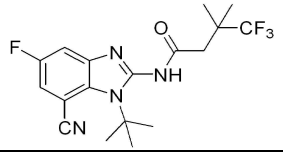
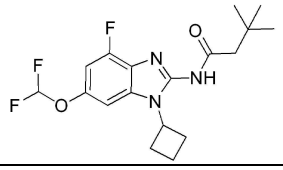
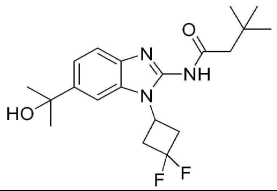
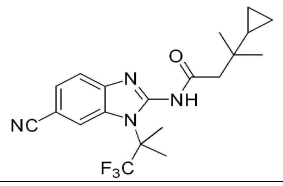
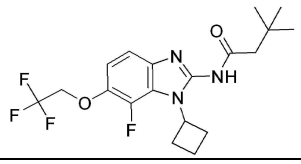
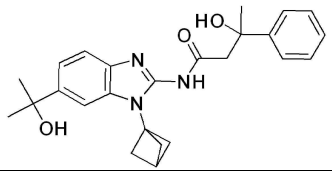
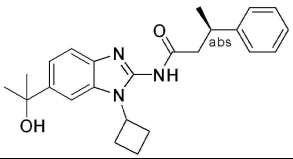
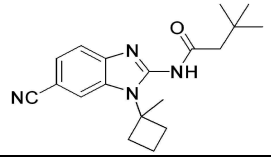
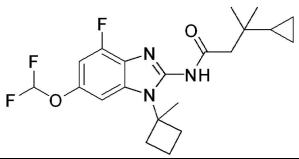
[0263]

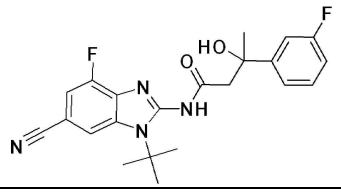
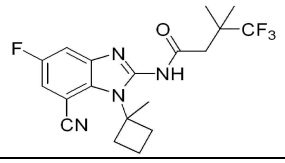
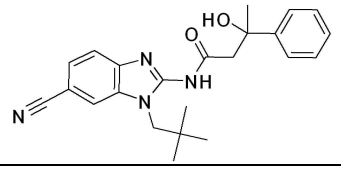
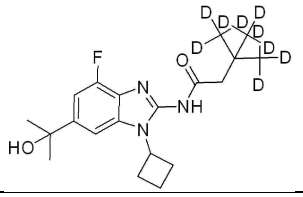
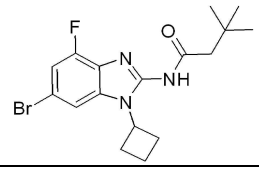
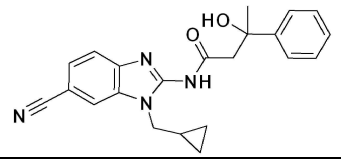
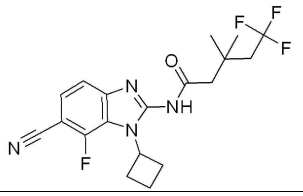
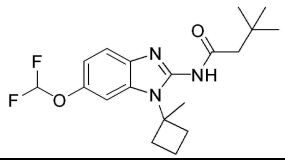
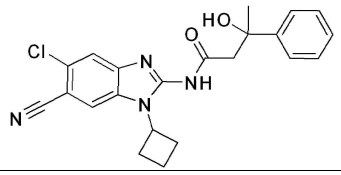
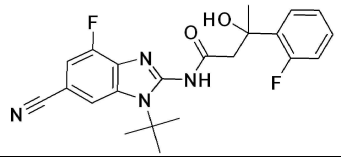
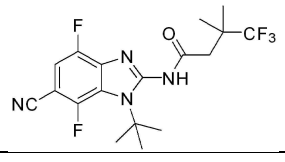
[0264] 스킴 1은 1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일 아미드 **1.5**의 합성을 위한 일반적인 방법론을 보여준다. 적절하게 치환된 1-플루오로-2-니트로벤젠 **1.1**을 1차 아민과 반응시켜 1-아미노-2-니트로벤젠 **1.2**를 제공한다. 대안적으로, 1-클로로-2-니트로벤젠을 팔라듐 촉매 작용 하에 1차 아민과 반응시켜 원하는 1-아미노-2-니트로벤젠 **1.2**를 제공한다. 니트로기는 잘 확립된 다양한 방법에 의해 상응하는 아민으로 환원되어 1,2-디아미노벤젠 **1.3**을 제공할 수

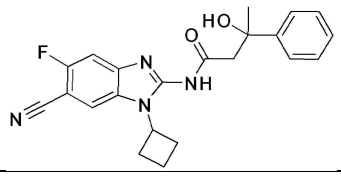
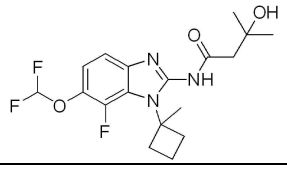
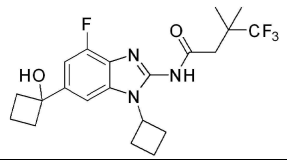
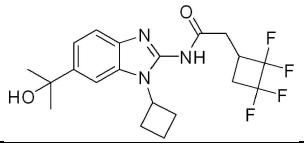
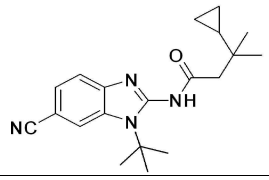
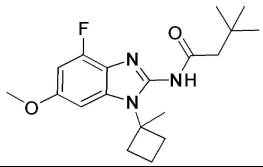
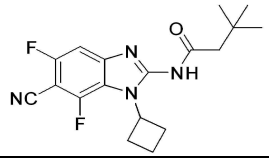
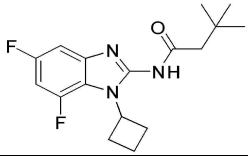
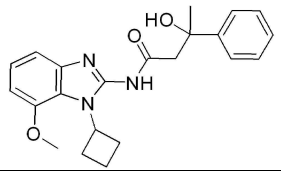
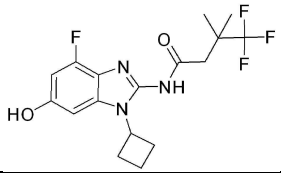
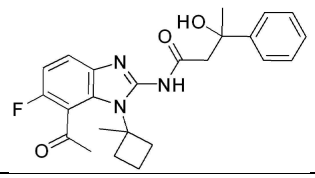
있다. **1.3**을 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 1*H*-벤조[d]이미다졸-2-아민 **1.4**를 제공한다. 적절한 카르복실산 또는 아실 클로라이드와의 아미드 커플링은 **1.5**와 같은 1*H*-벤조[d]이미다졸-2-일 아미드를 제공할 수 있다.

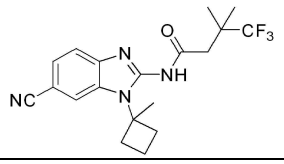
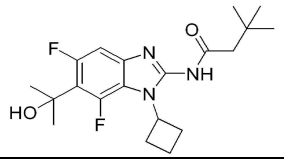
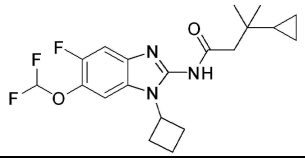
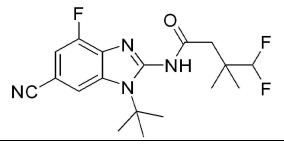
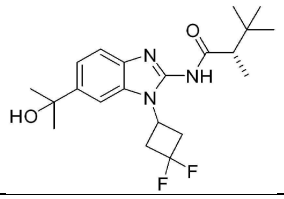
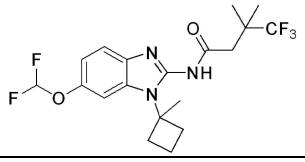
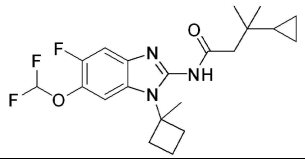
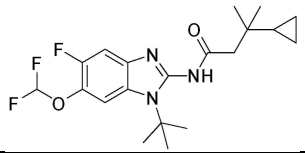
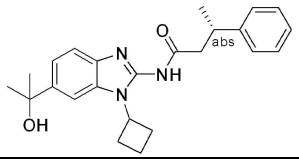
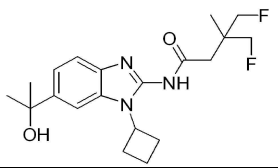
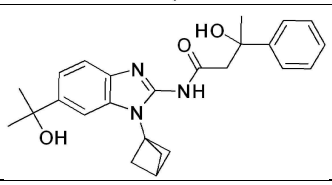
표 1

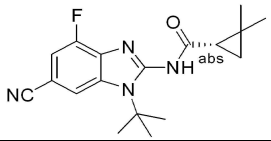
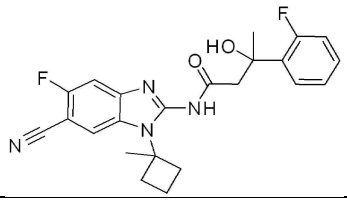
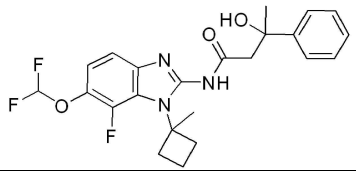
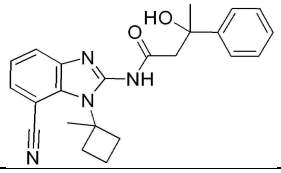
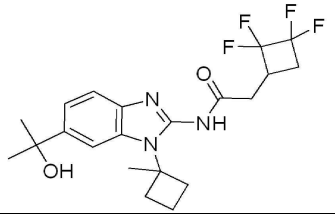
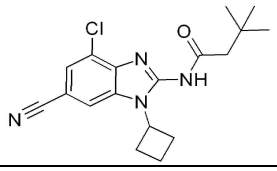
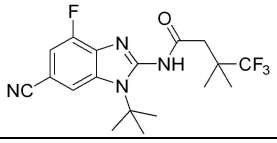
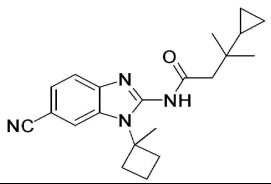
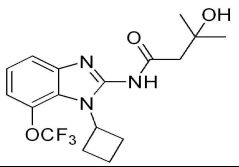
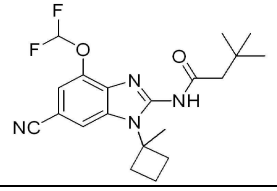
[0265] **분자량 데이터가 포함된 실시예 리스트**

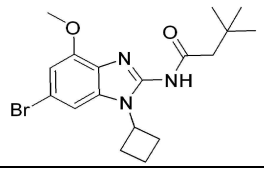
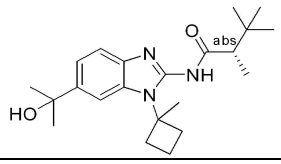
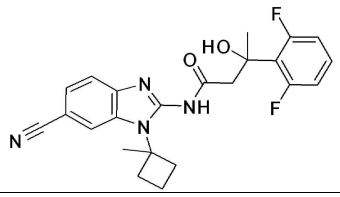
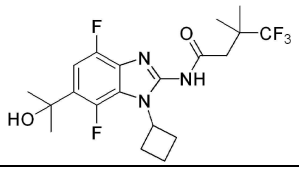
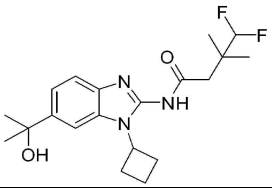
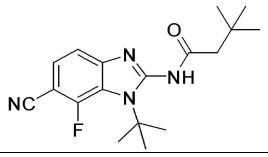
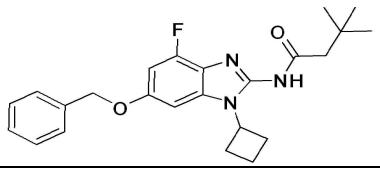
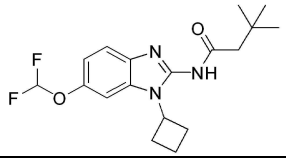
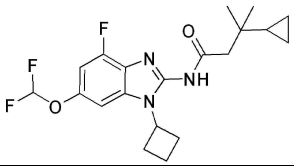
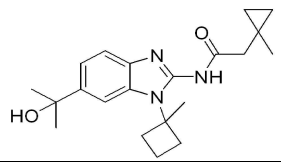
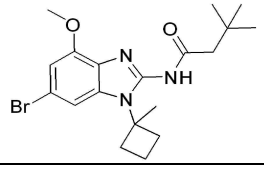
실시예	구조	명칭	분자량
330		N-(1-(tert-부틸)-7-시아노-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	384.4
331		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄 아미드	369.4
332		N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	379.5
333		N-(6-시아노-1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	392.4
334		N-(1-시클로부틸-7-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	401.4
335		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	419.5
336		(R)-N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-페닐부탄아미드	391.5
337		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	324.4
338		3-시클로프로필-N-(6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄아미드	409.5

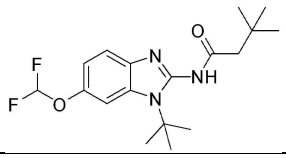
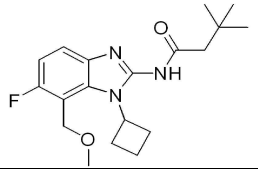
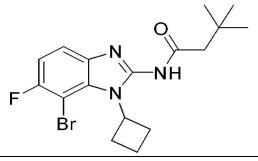
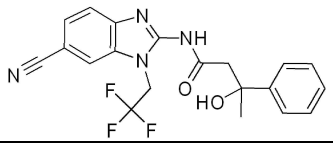
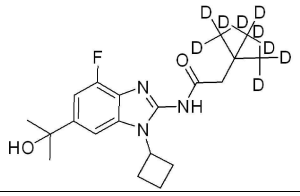
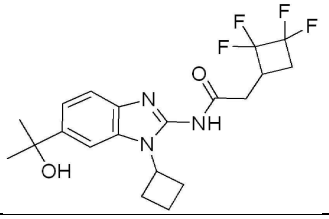
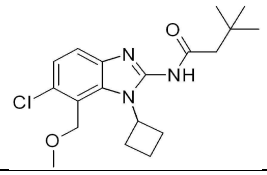
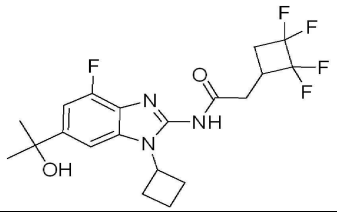
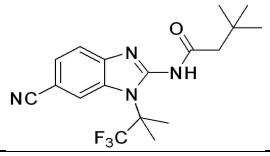
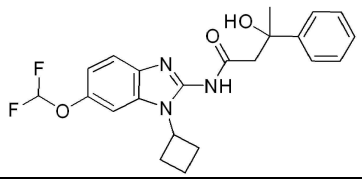
339		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(3-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	412.4
340		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	396.4
341		N-(6-시아노-1-네오펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	390.5
342		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-비스(메틸-d3)부탄아미드	370.5
343		N-(6-브로모-1-시클로부틸-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	382.3
344		N-(6-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	374.4
345		N-(6-시아노-1-시클로부틸-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-5,5,5-트리플루오로-3,3-디메틸펜탄아미드	396.4
346		N-(6-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	365.4
347		N-(5-클로로-6-시아노-1-시클로부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	408.9
348		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	412.4
349		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	402.4

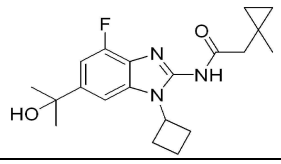
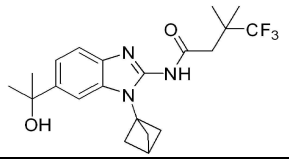
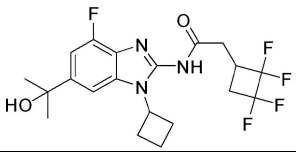
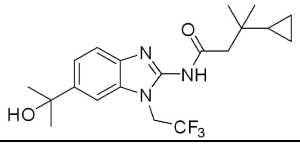
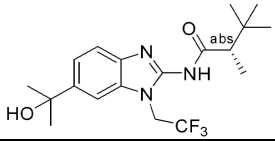
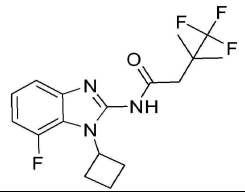
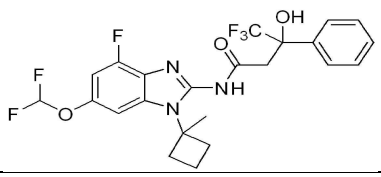
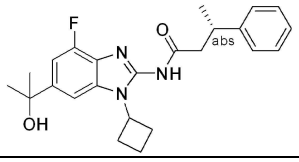
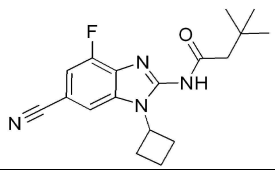
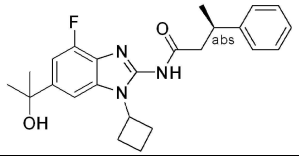
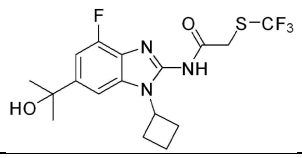
350		N-(6-시아노-1-시클로부틸-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	392.4
351		N-(6-(디플루오로메톡시)-7-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-메틸부탄아미드	385.4
352		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(1-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	427.4
353		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드	413.4
354		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	338.5
355		N-(4-플루오로-6-메톡시-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	347.4
356		N-(6-시아노-1-시클로부틸-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	346.4
357		N-(1-시클로부틸-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	321.4
358		N-(1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	379.5
359		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-히드록시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	373.4
360		N-(7-아세틸-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	423.5

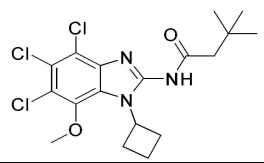
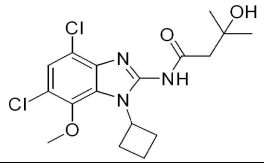
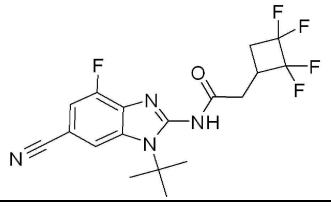
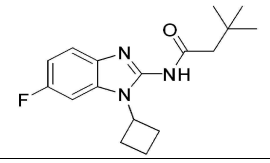
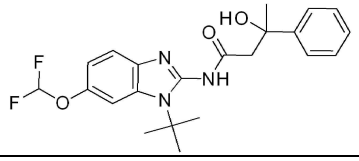
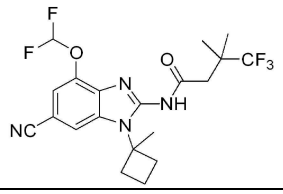
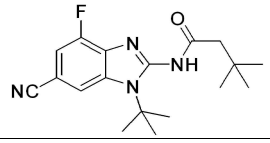
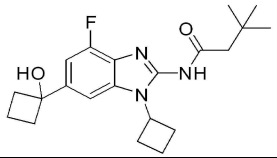
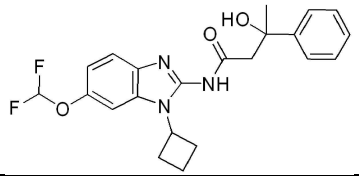
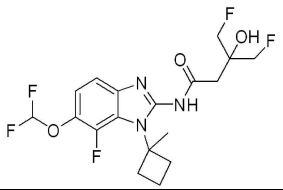
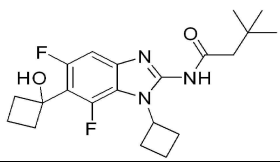
361		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	378.4
362		N-(1-시클로부틸-5,7-디플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	379.5
363		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	395.4
364		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	366.4
365		(S)-N-(1-(3,3-디플루오로시클로부틸)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드	393.5
366		N-(6-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	419.4
367		3-시클로프로필-N-(6-(디플루오로메톡시)-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄아미드	409.5
368		N-(1-(tert-부틸)-6-(디플루오로메톡시)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	397.4
369		(S)-N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-페닐부탄아미드	391.5
370		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-플루오로-3-(플루오로메틸)-3-메틸부탄아미드	379.5
371		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	419.5

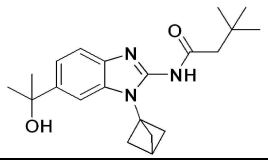
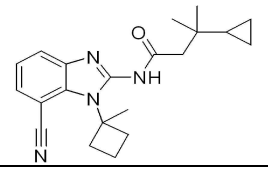
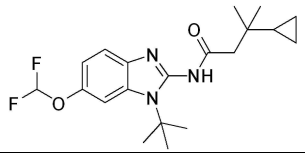
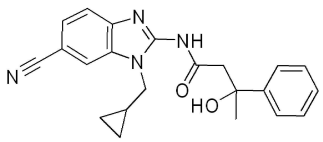
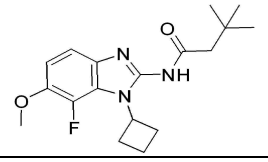
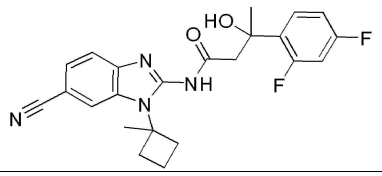
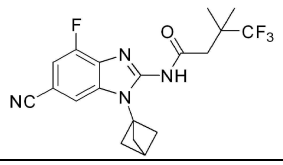
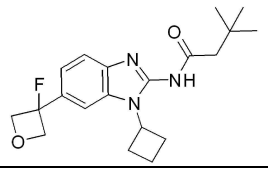
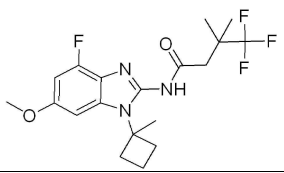
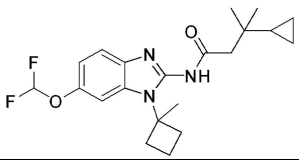
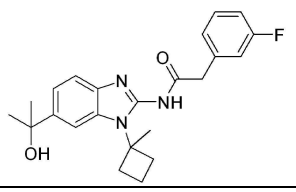
372		(S)-N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,2-디메틸시클로프로판-1-카르복사미드	328.4
373		N-(6-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 2	424.5
374		N-(6-(디플루오로메톡시)-7-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	447.5
375		N-(7-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	388.5
376		N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	427.4
377		N-(4-클로로-6-시아노-1-시클로부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	344.8
378		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	384.4
379		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	350.5
380		N-(1-시클로부틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-메틸부탄아미드	371.4
381		N-(6-시아노-4-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	390.4

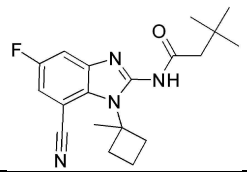
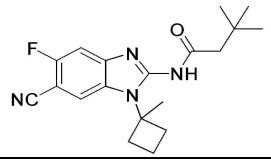
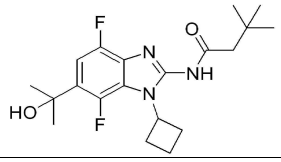
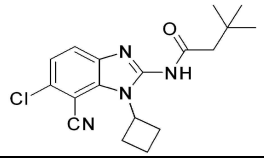
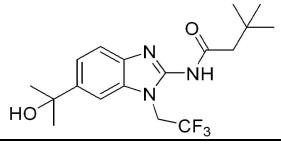
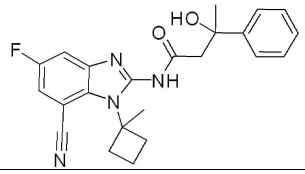
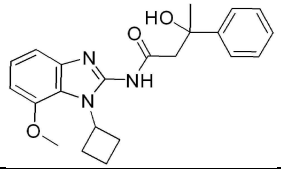
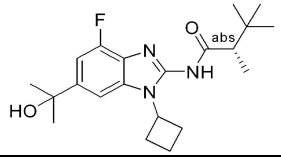
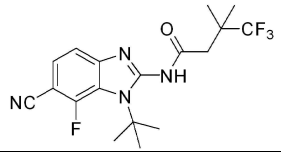
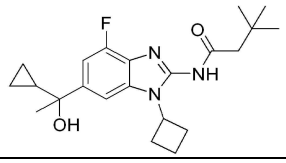
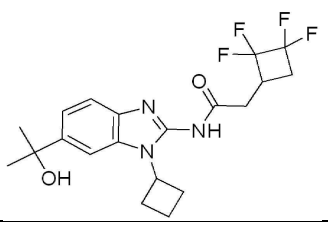
382		N-(6-브로모-1-시클로부틸-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	394.3
383		(S)-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드	371.5
384		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 2	424.5
385		N-(1-시클로부틸-4,7-디플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	433.4
386		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	379.5
387		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	330.4
388		N-(6-(벤질옥시)-1-시클로부틸-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	409.5
389		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	351.4
390		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	395.4
391		N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-메틸시클로프로필)아세트아미드	355.5
392		N-(6-브로모-4-메톡시-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	408.3

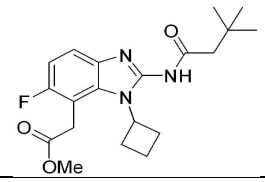
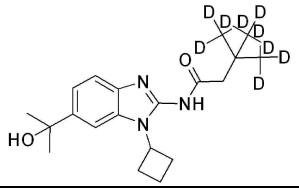
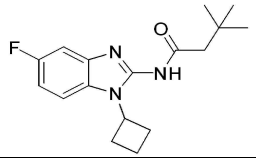
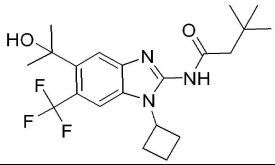
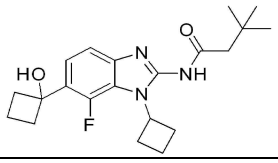
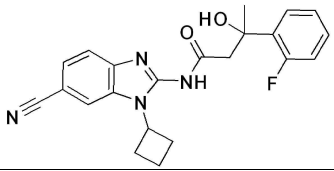
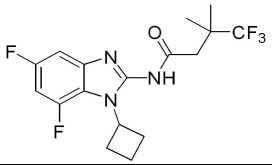
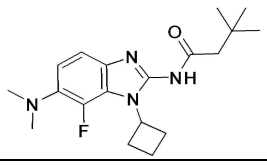
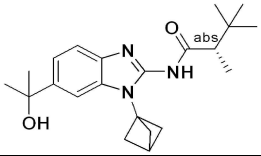
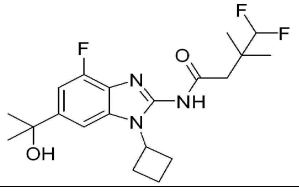
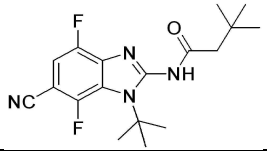
393		N-(1-(tert-부틸)-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	353.4
394		N-(1-시클로부틸-6-플루오로-7-(메톡시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	347.4
395		N-(7-브로모-1-시클로부틸-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	382.3
396		N-(6-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	402.4
397		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-비스(메틸-d3)부탄아미드	370.5
398		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	413.4
399		N-(6-클로로-1-시클로부틸-7-(메톡시메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	363.9
400		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	431.4
401		N-(6-시아노-1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	366.4
402		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	415.4

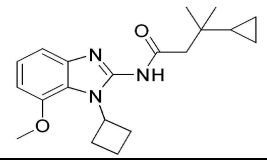
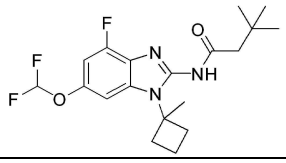
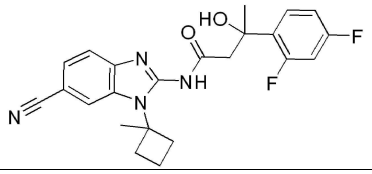
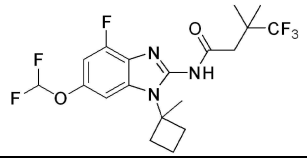
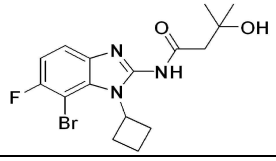
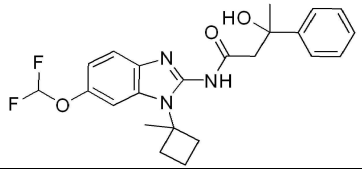
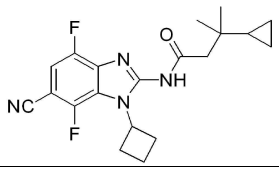
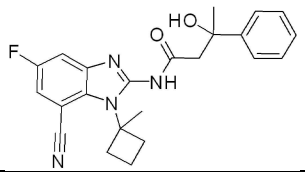
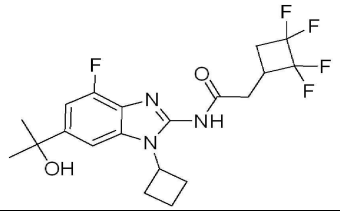
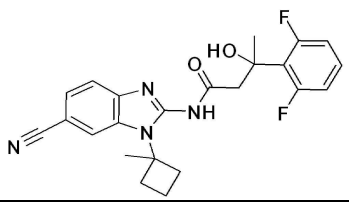
403		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-메틸시클로프로필)아세트아미드	359.4
404		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	409.5
405		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드	431.4
406		3-시클로프로필-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄아미드	397.4
407		(S)-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드	385.4
408		N-(1-시클로부틸-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	357.4
409		N-(6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시-3-페닐부탄아미드	501.4
410		(S)-N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-페닐부탄아미드	409.5
411		N-(6-시아노-1-시클로부틸-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	328.4
412		(R)-N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-페닐부탄아미드	409.5
413		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-((트리플루오로메틸)티오)아세트아미드	405.4

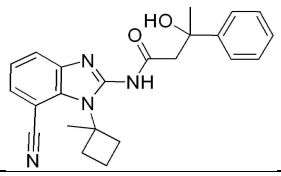
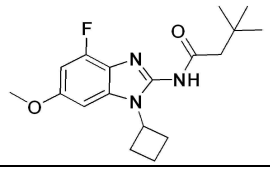
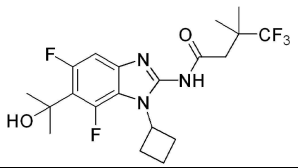
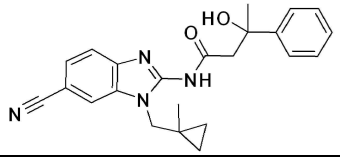
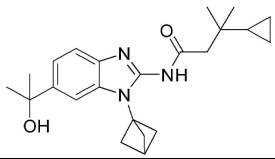
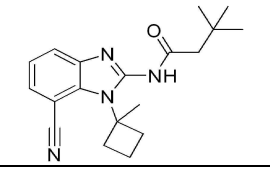
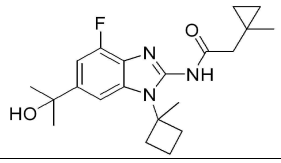
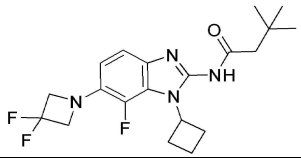
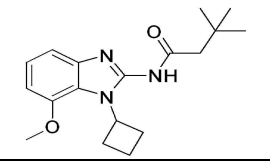
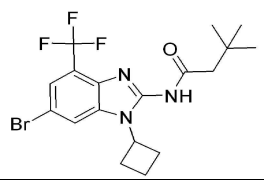
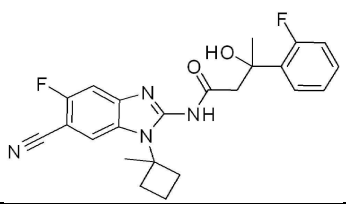
414		3,3-디메틸-N-(4,5,6-트리클로로-1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)부탄아미드	418.7
415		N-(4,6-디클로로-1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-메틸부탄아미드	386.3
416		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	400.4
417		N-(1-시클로부틸-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	303.4
418		N-(1-(tert-부틸)-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	417.5
419		N-(6-시아노-4-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	444.4
420		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	330.4
421		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(1-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	373.5
422		N-(1-시클로부틸-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	415.4
423		N-(6-(디플루오로메톡시)-7-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4-플루오로-3-(플루오로메틸)-3-히드록시부탄아미드	421.4
424		N-(1-시클로부틸-5,7-디플루오로-6-(1-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	391.5

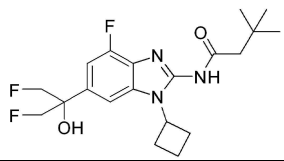
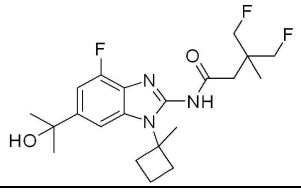
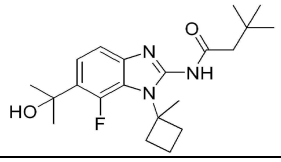
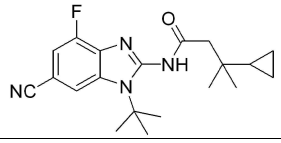
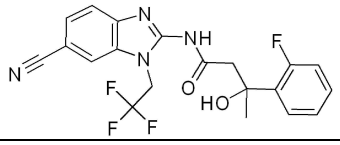
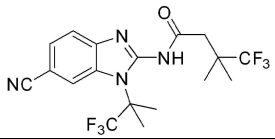
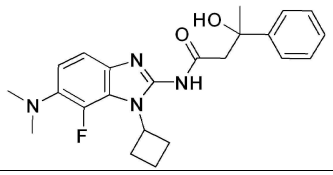
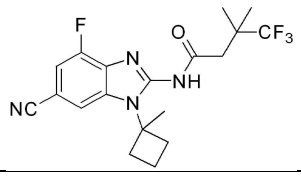
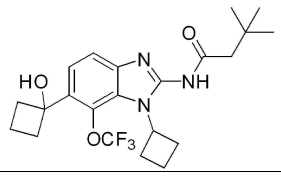
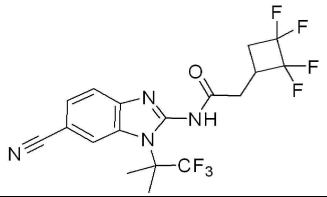
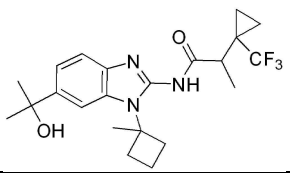
425		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	355.5
426		N-(7-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	350.5
427		N-(1-(tert-부틸)-6-(디플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	379.5
428		N-(6-시아노-1-(시클로프로필메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	374.4
429		N-(1-시클로부틸-7-플루오로-6-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	333.4
430		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	424.5
431		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	394.4
432		N-(1-시클로부틸-6-(3-플루오로옥세탄-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	359.4
433		4,4,4-트리플루오로-N-(4-플루오로-6-메톡시-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	401.4
434		3-시클로프로필-N-(6-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸부탄아미드	391.5
435		2-(3-플루오로페닐)-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세트아미드	395.5

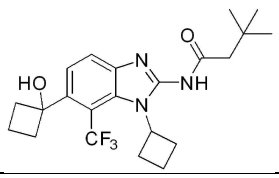
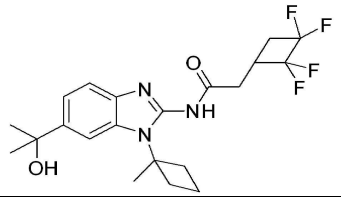
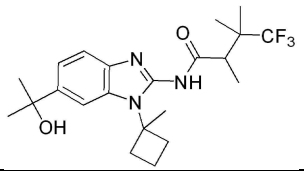
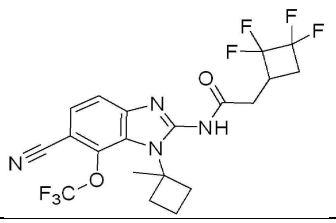
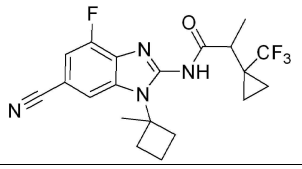
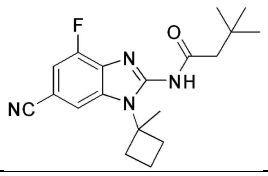
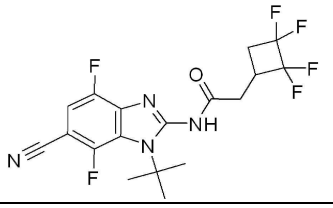
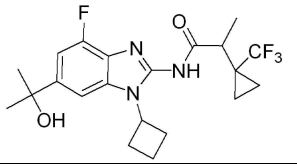
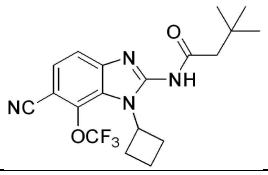
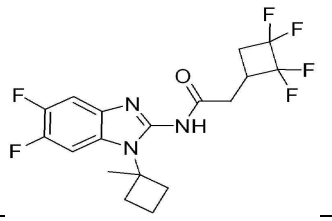
436		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	342.4
437		N-(6-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	342.4
438		N-(1-시클로부틸-4,7-디플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	379.5
439		N-(6-클로로-7-시아노-1-시클로부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	344.8
440		N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	371.4
441		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	406.5
442		N-(1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	379.5
443		(S)-N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드	375.5
444		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	384.4
445		N-(1-시클로부틸-6-(1-시클로프로필-1-히드록시에틸)-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	387.5
446		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	413.4

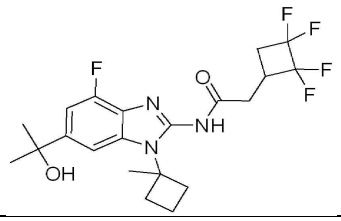
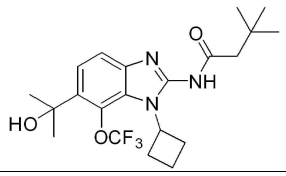
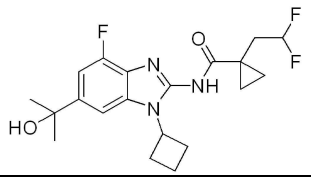
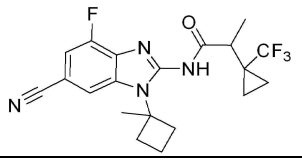
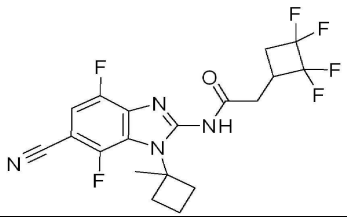
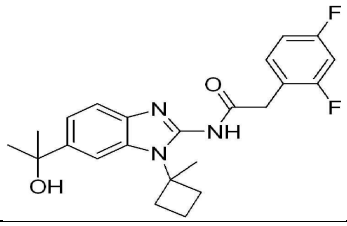
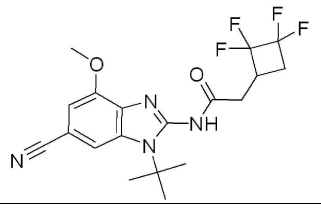
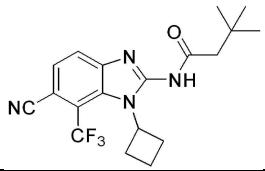
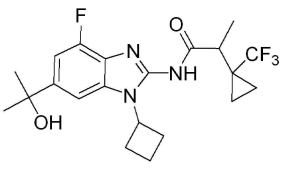
447		메틸2-(1-시클로부틸-2-(3,3-디메틸부타나미도)-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)아세테이트	375.4
448		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-비스(메틸-d3)부탄아미드	352.5
449		N-(1-시클로부틸-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	303.4
450		N-(1-시클로부틸-5-(2-히드록시프로판-2-일)-6-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	411.5
451		N-(1-시클로부틸-7-플루오로-6-(1-히드록시시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	373.5
452		N-(6-시아노-1-시클로부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	392.4
453		N-(1-시클로부틸-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	375.3
454		N-(1-시클로부틸-6-(디메틸아미노)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	346.5
455		(S)-N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드	369.5
456		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	397.4
457		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	348.4

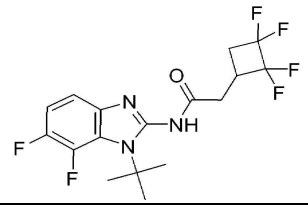
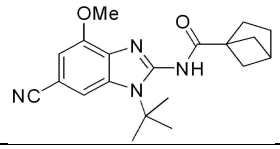
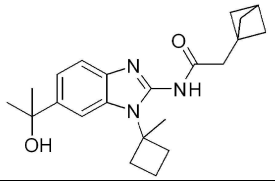
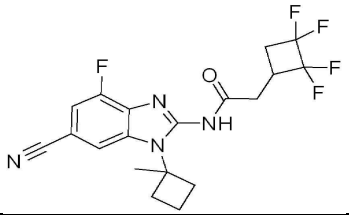
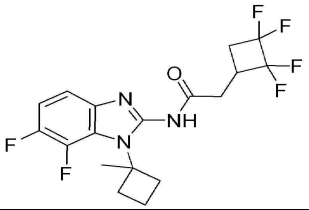
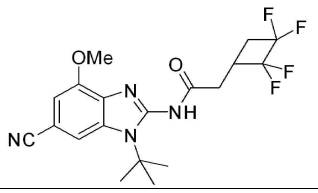
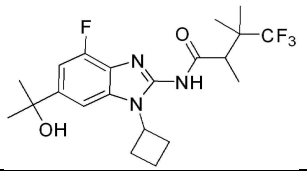
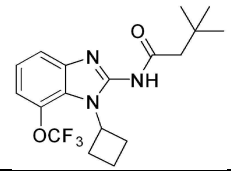
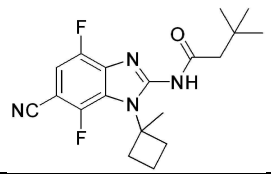
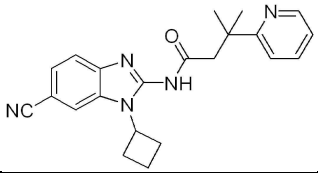
458		N-(1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	341.5
459		N-(6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	383.4
460		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 2	424.5
461		N-(6-(디플루오로메톡시)-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	437.4
462		N-(7-브로모-1-시클로부틸-6-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-메틸부탄아미드	384.2
463		N-(6-(디플루오로메톡시)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	429.5
464		N-(6-시아노-1-시클로부틸-4,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	372.4
465		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 2	406.5
466		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3- 테트라 플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	431.4
467		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2,6-디플루오로페닐)-3-히드록시부탄 아미드, 입체 이성질체 1	424.5

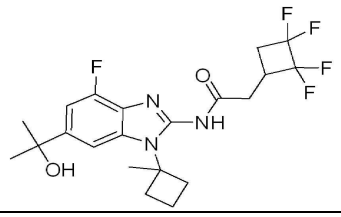
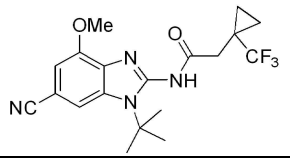
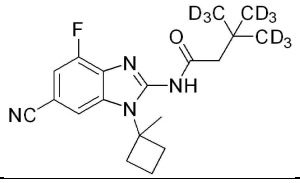
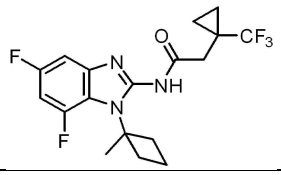
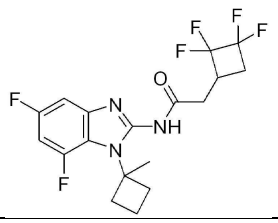
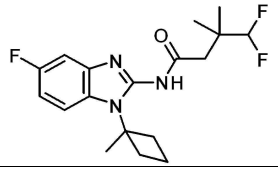
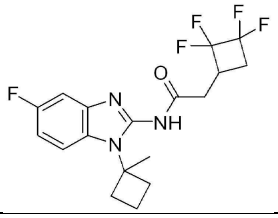
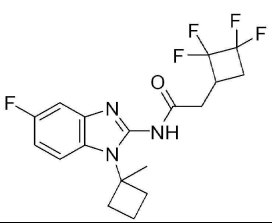
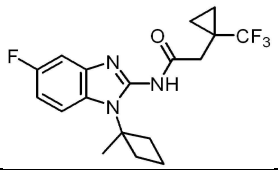
468		N-(7-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	388.5
469		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	333.4
470		N-(1-시클로부틸-5,7-디플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	433.4
471		N-(6-시아노-1-((1-메틸시클로프로필)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	388.5
472		N-(1-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	381.5
473		N-(7-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	324.4
474		N-(4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-메틸시클로프로필)아세트아미드	373.5
475		N-(1-시클로부틸-6-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2- 일)-3,3-디메틸부탄아미드	394.4
476		N-(1-시클로부틸-7-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	315.4
477		N-(6-브로모-1-시클로부틸-4-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	432.3
478		N-(6-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	424.5

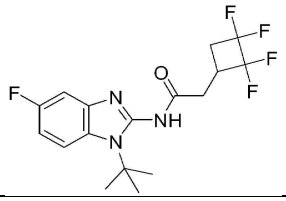
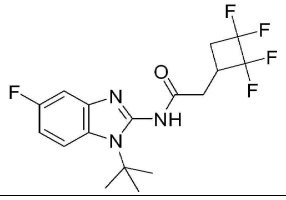
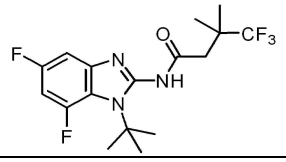
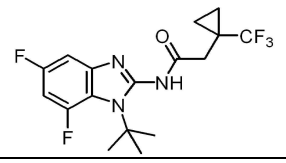
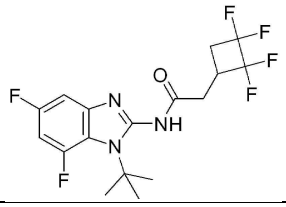
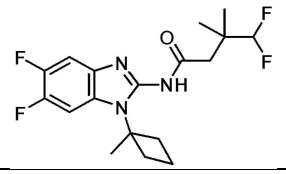
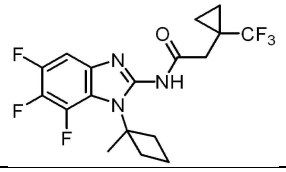
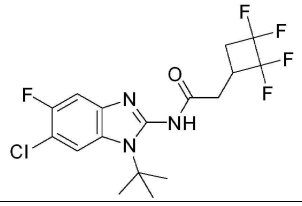
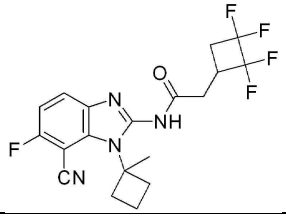
479		N-(1-시클로부틸-6-(1,3-디플루오로-2-히드록시프로판-2-일)-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	397.4
480		4-플루오로-N-(4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(플루오로메틸)-3-메틸부탄아미드	411.5
481		N-(7-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	375.5
482		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	356.4
483		N-(6-시아노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-(2-플루오로페닐)-3-히드록시부탄아미드, 입체 이성질체 1	420.4
484		N-(6-시아노-1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	420.4
485		N-(1-시클로부틸-6-(디메틸아미노)-7-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-히드록시-3-페닐부탄아미드, 입체 이성질체 1	410.5
486		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	396.4
487		N-(1-시클로부틸-6-(1-히드록시시클로부틸)-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	439.5
488		N-(6-시아노-1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	436.3
489		N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	423.5

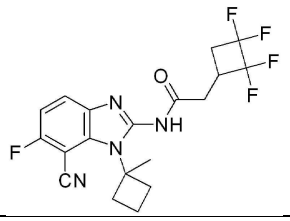
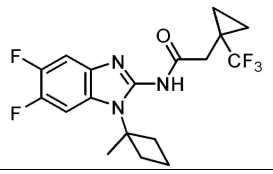
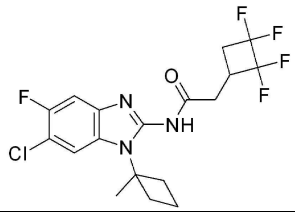
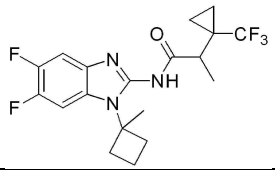
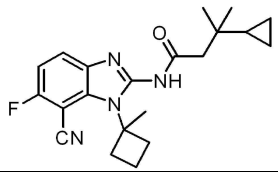
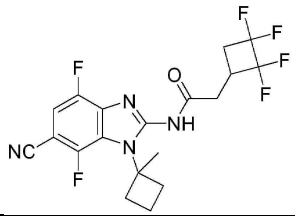
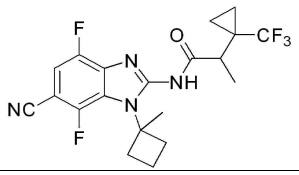
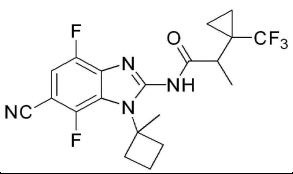
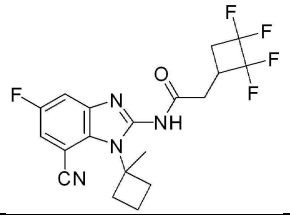
490		N-(1-시클로부틸-6-(1-히드록시시클로부틸)-7-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	423.5
491		N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드	427.4
492		4,4,4-트리플루오로-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2,3,3-트리메틸부탄아미드, 입체 이성질체 1	425.5
493		N-(6-시아노-1-(1-메틸시클로부틸)-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	478.4
494		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	408.4
495		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	342.4
496		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	418.3
497		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	427.4
498		N-(6-시아노-1-시클로부틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	394.4
499		N-(5,6-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	405.3

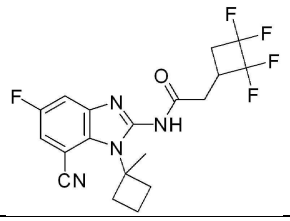
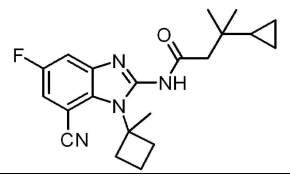
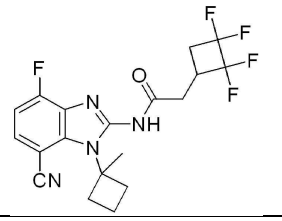
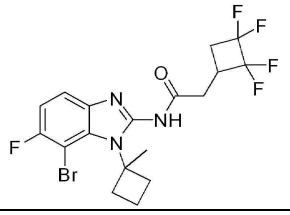
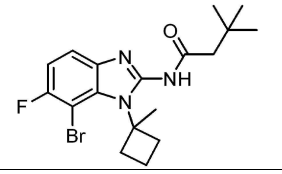
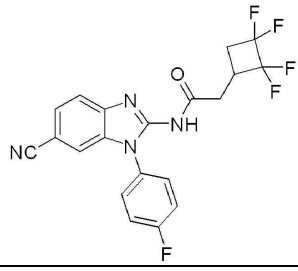
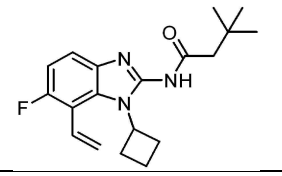
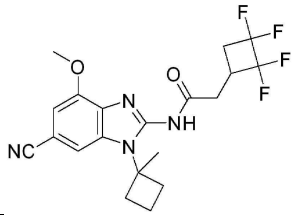
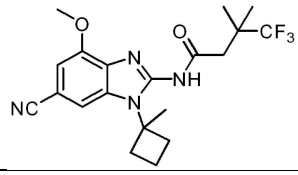
500		N-(4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	445.4
501		N-(1-시클로부틸-6-(2-히드록시프로판-2-일)-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	427.5
502		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-(2,2-디플루오로에틸)시클로프로판-1-카르복사미드	395.4
503		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 2	408.4
504		N-(6-시아노-4,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	430.4
505		2-(2,4-디플루오로페닐)-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세트아미드	413.5
506		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	412.4
507		N-(6-시아노-1-시클로부틸-7-(트리플루오로메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	378.4
508		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 2	427.4

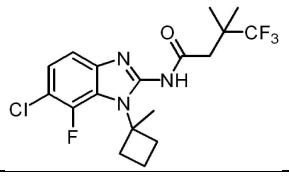
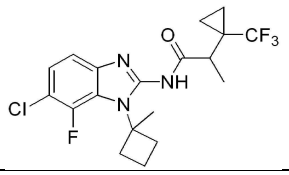
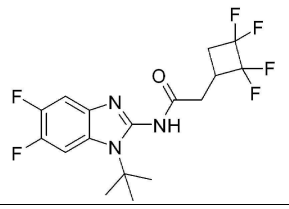
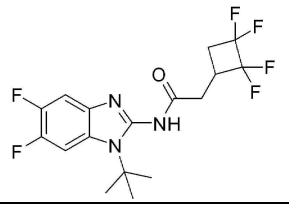
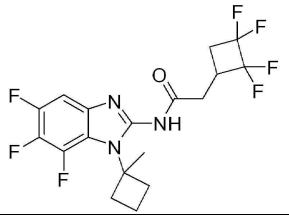
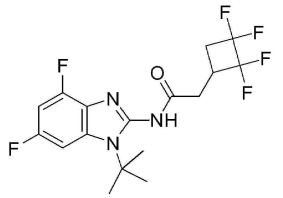
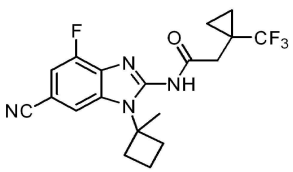
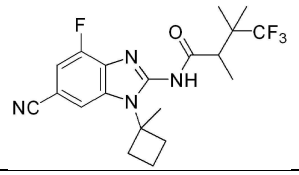
509		N-(1-(tert-부틸)-6,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	393.3
510		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)비시클로[2.1.1]헥산-1-카르복사미드	352.4
511		2-(비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-N-(6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세트아미드	367.5
512		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	412.4
513		N-(6,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	405.3
514		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드	412.4
515		N-(1-시클로부틸-4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-2,3,3-트리메틸부탄아미드, 입체 이성질체 1	429.5
516		N-(1-시클로부틸-7-(트리플루오로메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	369.4
517		N-(6-시아노-4,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	360.4
518		N-(6-시아노-1-시클로부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-메틸-3-(피리딘-2-일)부탄아미드	373.5

519		N-(4-플루오로-6-(2-히드록시프로판-2-일)-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	445.4
520		N-(1-(tert-부틸)-6-시아노-4-메톡시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	394.4
521		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-비스(메틸-d3)부탄아미드	351.5
522		N-(5,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	387.4
523		N-(5,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	405.3
524		4,4-디플루오로-N-(5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	353.4
525		N-(5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	387.4
526		N-(5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	387.4
527		N-(5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	369.4

528		N-(1-(tert-부틸)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	375.3
529		N-(1-(tert-부틸)-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	375.3
530		N- (1- (tert- 부틸) -5,7- 디 플루오로 -1H- 벤조 [d] 이미 다졸 -2- 일) -4,4,4- 트리 플루오로 -3,3- 디메틸 부탄 아미드	377.4
531		N-(1-(tert-부틸)-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	375.3
532		N-(1-(tert-부틸)-5,7-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	393.3
533		N-(5,6-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4-디플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	371.4
534		N-(5,6,7-트리플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	405.3
535		N-(1-(tert-부틸)-6-클로로-5-플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	409.8
536		N-(7-시아노-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	412.4

537		N-(7-시아노-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	412.4
538		N-(5,6-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	387.4
539		N-(6-클로로-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	421.8
540		N-(5,6-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	401.4
541		N-(7-시아노-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	368.5
542		N-(6-시아노-4,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	430.4
543		N-(6-시아노-4,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 2	426.4
544		N-(6-시아노-4,7-디플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	426.4
545		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	412.4

546		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	412.4
547		N-(7-시아노-5-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3-시클로프로필-3-메틸부탄아미드	368.5
548		N-(7-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	412.4
549		N-(7-브로모-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	466.3
550		N-(7-브로모-6-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	396.3
551		N-(6-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	420.3
552		N-(1-시클로부틸-6-플루오로-7-비닐-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-3,3-디메틸부탄아미드	329.4
553		N-(6-시아노-4-메톡시-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	424.4
554		N-(6-시아노-4-메톡시-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	408.4

555		N-(6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드	405.8
556		N-(6-클로로-7-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 입체 이성질체 1	417.8
557		N-(1-(tert-부틸)-5,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	393.3
558		N-(1-(tert-부틸)-5,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 1	393.3
559		2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)-N-(5,6,7-트리플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아세트아미드, 입체 이성질체 2	423.3
560		N-(1-(tert-부틸)-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(2,2,3,3-테트라플루오로시클로부틸)아세트아미드, 입체 이성질체 2	393.3
561		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)아세트아미드	394.4
562		N-(6-시아노-4-플루오로-1-(1-메틸시클로부틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-4,4,4-트리플루오로-2,3,3-트리메틸부탄아미드, 입체 이성질체 1	410.4

[0266] **생물학적 분석 방법**

[0267] Kv7.2/7.3 활성 분석

[0268] HEK 세포를 함유하는 Kv7.2/7.3에서 K-전류를 강화하는 화합물의 능력은 QPatch 자동 스크리닝 플랫폼에서 평면 패치-클램프를 사용하여 평가되었다.

[0269] **세포주:** hKv7.2/7.3 세포주는 Chantest(Cleveland, OH 44128) cat. # CT6147에서 구입하였다. 이 HEK 세포는 유도될 경우에 Kv7.2/7.3 이온 채널을 발현한다.

[0270] **세포 배양:** 세포는 DMEM/F12를 함유하는 배지에서 유지되었다; 50/50(GIBCO cat. # 11330), 10% 소 태아 혈청(FBS)(GIBCO cat. # 26140), 100units/mL 페니실린-스트렙토마이신(GIBCO cat. # 15140), 0.005mg/mL 블라스티시딘(INVIVOGEN cat. # ant-bl-1), 0.5mg/mL 제네티신(GIBCO cat. # 10131), 0.1mg/mL 제오신(GIBCO cat. # R25001). 전기생리학 분석에 사용된 세포는 블라스티시딘, 제네티신 및 제오신이 없는 배지에서 2일 동안 유지하고, 1mg/mL의 최종 농도에서 테트라시클린(BIOLINE cat. # BIO-87030)을 첨가하여 채널 발현을 유도하였다. 세포를 T-175 플라스크에서 ~75% 컨플루언시로 성장시켰다. 채널 유도 후 24시간에 전류를 기록하였다.

[0271] **화합물 플레이트:** 테스트 화합물은 Biomek NX^{P}(BECKMAN COULTER)에서 연속 희석을 수행하여 준비되었다. 최종 희석은 0.1% DMSO의 최종 DMSO 농도로 외부 기록 용액에서 이루어졌다. 단일 농도 스크린의 경우 각 플레이트는 양성 대조군으로 10 μM 레티가빈(retigabine)을, 음성 대조군으로 0.1% DMSO를 가졌다.

[0272] **전기생리학:** 실험 당일 세포를 HBBS(Hank's Balanced Salt Solution)(GIBCO cat. # 14175)로 세척하고, Tryple(GIBCO cat. # 12604)로 수거하였다. 이어서, 세포를 2000rpm에서 5분 동안 원심 분리하고, ~3x10^{6} cells/mL에서 CHO-S-SFM(GIBCO cat. # 12052)에 재현탁시켰다. 실험을 시작하기 전에 세포를 30분 동안 교반하였다. 외부 기록 용액은 (mM로) NaCl(145), KCl(4), $CaCl_2$(2), $MgCl_2$(1), HEPES(10) 및 글루코오스(10)를 함유하였으며; NaOH를 사용하여 pH를 7.4로 조정하고, 필요에 따라 수크로오스를 사용하여 삼투압을 300-305mOsM으로 조정하였다. 내부 용액은 (mM로) KCl(125), KF(10), EGTA(5), Na_2ATP(5), $MgCl_2$(3.2), HEPES(5)를 함유하였으며; KOH를 사용하여 pH를 7.2로 조정하고, 수크로오스를 사용하여 삼투압을 298-302mOsM으로 조정하였다.

[0273] 칼륨 채널 활성은 48-웰/플레이트가 있는 QPlates를 사용하여 QPatch HTX(Sophion Bioscience)에서 측정되었다. 각 세포는 독립적인 실험으로 취해졌고, 웰당 하나의 화합물만 테스트되었다. 칼륨 채널 활성은 -80mV를 유지하고, 2초 동안 -30mV로 스테핑(stepping)한 다음 100ms 펄스를 -120mV로 스텝핑하여 유도하였다.

[0274] **단일 농도 스크린:** 기준치 조건은 외부 용액에서만 5회 스윕을 기록하여 얻었으며, 이는 외부 용액의 세 가지 적용에 대해 반복되었다. 유도된 전류에 대한 테스트 화합물의 효과는 3 μM 화합물 용액의 존재 하에 5회 스윕을 기록하여 평가되었다. -30mV까지 2초 펄스의 끝에서 정상-상태(steady-state) 전류를 측정하여 기준치로부터의 폴드 증가를 결정하였다.

[0275] Kv7.2/7.3 활성 분석의 데이터를 표 2에 요약하였다.

표 2

[0276] **Kv7.2/7.3 QPatch 단일 농도 스크린 결과**

실시예	HPLC 체류 시간 (min)[a]	MS(ESI)m/z (M+H)$^{+}$	Kv7.2/7.3 활성[b]
330	3.5	383.2 (M-H)-	++
331	3.8	370.4	+++
332	3.1	380.4	+
333	4.0	393.2	++
334	3.9	402.4	++
335	2.9	420.4	0
336	2.9	392.4	+
337	3.7	325.2	++
338	4.1	410.4	+++
339	3.4	413.2	0
340	4.0	397.2	+
341	3.7	391.2	+
342	3.1	371.2	+++
343	4.1	382.0	+++
344	3.4	375.2	+
345	3.9	397.2	+
346	3.7	366.4	++
347	3.5	409.2	+
348	3.4	413.2	0
349	3.8	403.2	++

350	3.5	393.2	+
351	3.2	386.4	+
352	3.6	428.4	++
353	2.9	414.4	+
354	3.9	339.2	++
355	3.6	348.4	+++
356	3.8	347.2	+
357	3.9	322.4	+++
358	3.3	380.4	+
359	3.2	374.4	++
360	3.6	424.4	0
361	4.1	379.2	++
362	3.4	380.4	++
363	3.8	396.4	+
364	3.4	367.2	++
365	3.3	394.4	+
366	4.3	420.4	+
367	4.0	410.4	++
368	3.9	398.4	+
369	2.9	392.4	0
370	2.6	380.4	++
371	2.9	420.4	0
372	3.3	329.2	++
373	3.8	425.2	++
374	3.8	448.4	++
375	3.6	389.2	+
376	3.3	428.4	+
377	3.7	345.2	+++
378	3.6	385.2	+++
379	3.9	351.2	++
380	3.4	372.4	+
381	3.8	391.2	++
382	3.8	394.0	+++
383	2.9	372.4	++
384	3.6	425.2	++
385	3.7	434.4	0
386	2.7	380.4	+
387	3.5	331.2	++
388	4.1	410.4	+++
389	3.3	352.4	++
390	4.0	396.4	+
391	2.6	356.4	+
392	4.0	408.0	+++
393	3.8	354.4	+++
394	4.0	348.4	0
395	4.2	383.2	0
396	3.4	403.2	+
397	3.1	371.2	+++
398	3.1	414.4	+
399	4.3	364.4	+++
400	3.3	432.4	+++
401	3.7	367.2	++
402	3.5	416.4	++
403	3.0	360.4	++
404	3.8	410.4	+
405	3.1	432.4	++
406	3.3	398.4	+++
407	3.4	386.4	++

408	4.3	358.4	++
409	4.3	502.4	+
410	3.3	410.4	0
411	3.6	329.2	+++
412	3.3	410.4	++
413	3.6	406.0	+++
414	4.5	418.0 (M-H)-	++
415	3.5	384.0 (M-H)-	0
416	3.4	401.2	++
417	3.2	304.4	++
418	3.7	418.4	++
419	3.9	445.2	+
420	3.4	331.2	+
421	3.3	374.4	+++
422	3.5	416.4	+
423	3.5	422.4	+
424	3.6	392.4	0
425	3.0	356.4	++
426	3.9	351.2	+++
427	4.0	380.4	++
428	3.4	375.2	++
429	3.5	334.4	+++
430	3.9	425.2	++
431	3.7	395.2	++
432	3.2	360.4	+++
433	3.9	402.4	++
434	3.9	392.4	+++
435	3.1	396.4	0
436	3.8	343.2	++
437	3.8	343.2	++
438	3.6	380.4	0
439	3.9	345.2	+
440	3.1	372.4	+
441	3.6	407.2	++
442	3.3	380.4	+
443	3.3	376.4	++
444	3.7	385.2	++
445	3.4	388.4	++
446	3.1	414.4	++
447	3.6	376.4	+++
448	2.6	353.6	++
449	3.2	304.4	++
450	3.8	412.4	+
451	3.3	374.4	0
452	3.5	393.2	0
453	4.2	376.0	++
454	3.0	347.2	+++
455	3.3	370.4	++
456	3.2	398.4	++
457	3.6	349.2	++
458	3.6	342.4	+++
459	4.0	384.4	+++
460	3.9	425.2	++
461	4.2	438.4	+
462	3.3	385.2	++
463	3.6	430.4	+
464	4.0	373.2	++
465	3.6	407.2	++

466	3.3	432.4	++
467	3.6	425.2	+
468	3.6	389.2	+
469	3.4	334.4	+++
470	3.8	434.4	+
471	3.6	389.2	+
472	3.2	382.4	+++
473	3.7	325.2	++
474	3.1	374.4	0
475	3.8	395.4	++
476	3.0	316.4	+
477	4.4	432.0	+++
478	3.8	425.2	+
479	3.2	398.4	++
480	3.2	412.4	0
481	3.4	376.4	0
482	3.6	357.2	+++
483	3.5	421.2	++
484	4.0	421.2	+
485	3.1	411.2	+++

[0277] [a] HPLC 방법 B

[0278] [b] 기준치에 비해 1.2 - 2.9(+), 3 - 3.9(++) 및 >4(+++) 배 증가의 범위로서 기술되고, 3μM의 화합물 농도에서 측정된, 생물학적 분석 방법 부분에 기술된 바와 같은 Kv7.2/7.3 활성화 분석을 사용한 Kv7.2/Kv7.3 공-발현 HEK 세포로부터 전류의 기준치에 비한 증가.

[0279] 탈륨 플럭스 분석은 칼륨 채널 활성의 대리 지표로 사용된다.

[0280] 실험 프로토콜은 FluxORTM II Green Potassium Ion Channel Assay User Guide(공개번호 MAN0016084, Invitrogen)에서 채택되었다. 조건은 Kv7.2/7.3 세포주에 최적화되었다.

[0281] **세포주:** hKv7.2/7.3 세포주는 Chantest(Cleveland, OH 44128) cat. # CT6147에서 구입하였다.

[0282] **세포 배양:** Kv7.2/7.3 세포는 DMEM/F12를 함유하는 배지에서 유지되었다; 50/50(GIBCO cat. # 11330), 10% 소 태아 혈청(FBS)(GIBCO cat. # 26140), 100units/mL 페니실린-스트렙토마이신(GIBCO cat. # 15140), 0.005mg/mL 블라스티시딘(SIGMA 15205), 0.5mg/mL 제네티신(GIBCO cat. # 10131), 0.1mg/mL 제오신(GIBCO cat. # R25001). 실험 하루 전, 세포를 블라스티시딘, 제네티신 또는 제오신이 없는 배지에서 96웰 투명 바닥 플레이트(Corning cat. # 353219)에 플레이팅했다. 10mg/mL의 최종 농도에서 테트라시클린(BIOLINE cat. # BIO-87030)을 첨가하여 채널 발현을 유도하였다.

[0283] **화합물 플레이트:** 테스트 화합물은 0.014μM ~ 30μM의 8-포인트 농도 범위로 0.1% DMSO/세포외 용액의 혼합물로 희석된다. Biomek NXP(BECKMAN COULTER)에서 연속 희석이 이루어졌다.

[0284] **측정 및 데이터 분석:** 플레이트 판독기(Enspire, Perkin Elmer)는 475nm의 여기 파장 및 530nm의 방출 파장을 사용하여 새로운 화합물의 이온 채널 변조 특성을 특성화하는 데 사용된다. 15초 기준치 측정 후, 탈륨과 칼륨이 함유된 자극 완충제를 주입한다. 최종 종말점 측정은 90초 후에 수행된다. 반응은 양성 대조군(레티가빈(retigabine), 최대 30μM)으로 정규화된다. 테스트된 각 농도에서 평균 정규화된 반응은 EC50 및 최대 반응을 생성하기 위해 표준 Hill 방정식에 맞추어진다.

[0285] 탈륨 플럭스 분석의 데이터를 표 3에 요약하였다.

표 3

[0286] Kv7.2/7.3 탈륨 플럭스 분석 결과

실시예	HPLC 체류 시간(min)[a]	MS(ESI) m/z (M+H)+	Kv7.2/7.3 활성[c]
486	3.8	397.2	***
487	4.0	440.4	***
488	3.8	437.2	***
489	3.8	424.4	***
490	4.0	424.4	***
491	3.4	428.4	***
492	3.8	426.4	***
493	4.1	479.2	***
494	3.8	409.2	***
495	3.6	343.2	***
496	3.6	419.2	***
497	3.5	428.4	***
498	4.0	395.2	***
499	3.9	406.0	***
500	3.4	446.4	***
501	3.7	428.4	**
502	3.9	396.4	*
503	3.9	409.2	***
504	3.7	431.2	***
505	3.3	414.4	***
506	3.6	413.2	***
507	4.0	379.2	***
508	3.5	428.4	**
509	3.6	394.4	***
510	3.4	353.2	**
511	2.7	368.4	***
512	3.6	413.2	***
513	4.0	406.0	***
514	3.6	413.2	***
515	3.6	430.4	***
516	4.3	370.4	***
517	3.8	361.2	***
518	2.4	374.4	**
519	3.4	446.4	***
520	3.6	395.2	*
521	3.6	352.4	***
522	4.1	388.4	***
523	4.1	406.4	***
524	3.9	354.4	***
525	4.0	388.4	***
526	4.0	388.4	***
527	4.1	370.4	***
528	3.9	376.4	***
529	3.9	376.4	***
530	3.9	378.4	***
531	3.7	376.4	***
532	3.7	394.4	***
533	3.9	372.4	***
534	4.0	406.4	***
535	4.1	410.0	***
536	3.7	413.2	***
537	3.7	413.2	***
538	4.0	388.4	***
539	4.2	422.0	***

540	4.4	402.4	***
541	3.9	369.2	***
542	3.7	431.2	***
543	3.9	427.2	***
544	3.9	427.2	***
545	3.8	413.2	***
546	3.8	413.2	***
547	4.0	369.2	***
548	3.6	413.2	***
549	4.1	466.0	***
550	4.1	396.0	***
551	3.6	421.4	***
552	3.8	330.4	***
553	3.7	425.2	***
554	4.0	409.2	***
555	4.6	406.0	***
556	4.8	418.0	***
557	3.8	394.4	***
558	3.8	394.4	**
559	4.0	424.0	***
560	3.6	394.4	***
561	3.5	395.2	***
562	3.9	411.2	***

[0287] [a] HPLC 방법 B

[0288] [c] 3-10 μM(*), 1-3 μM(**) 및 < 1 μM(***)의 범위로서 기술된, 생물학적 분석 방법 부분에 기술된 바와 같은 탈륨 플럭스 분석을 이용하여 측정된 Kv7.2/Kv7.3 활성의 EC50.

[0289] 본원에 개시된 대안적인 요소 또는 구현의 그룹은 제한적으로 해석되어서는 안된다. 각 그룹 멤버는 개별적으로 또는 그룹의 다른 멤버 또는 본원에서 발견되는 다른 요소와 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 멤버는 편의성 및/또는 특허성을 이유로 그룹에 포함되거나 그룹에서 삭제될 수 있다. 이러한 포함 또는 삭제가 발생되는 경우에, 그 사양은 변형된 그룹을 함유하는 것으로 간주되어 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 기술된 설명을 충족한다.

[0290] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하는 특정 구현들이 본원에 설명된다. 물론, 이러한 설명된 구현들에 대한 변형은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 숙련된 당업자가 이러한 변형을 적절히 사용하기를 기대하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 설명된 것과 다르게 실시되도록 의도한다. 따라서, 청구범위에는 적용가능한 법률에서 허용하는 바와 같이 청구범위에 언급된 대상의 모든 변형 및 등가물이 포함된다. 더욱이, 본원에서 달리 지시되거나 문맥에 의해 달리 명백하게 모순되지 않는 한, 이의 모든 가능한 변형으로 전술한 요소의 임의의 조합이 고려된다.

[0291] 끝으로, 본원에 개시된 구현들은 청구범위의 원리를 예시하는 것임을 이해해야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형은 청구범위의 범위 내에 있다. 따라서, 제한이 아닌 예로서, 본원의 교시에 따라 대안적인 구현들이 이용될 수 있다. 따라서, 청구범위는 정확하게 도시되고 설명된 구현들로 한정되지 않는다.

[0292] **KV7 활성화제와 ALS 치료 방법**

[0293] 구현에서, 본 개시는 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경퇴행성 질환의 치료방법에 관한 것으로, 이를 필요로 하는 대상자에게 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 신경퇴행성 질환이 치료된다.

[0294] 구현에서, 대상자는 명확한 ALS(definite ALS)를 가지고, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병기간, 약 72 μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수치, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 및 이들의 조합을 갖는다.

[0295] ALS 환자들의 운동 뉴런이 지연성 정류형 칼륨 전류 진폭을 감소시키는 것이 입증되었고, 이는 병든 뉴런에서

발견되는 과민증의 근거가 될 수 있다. 본원발명에 기재된 구현은 ALS와 관련된 과민증을 차단하고 운동 뉴런의 기능 및/또는 생존을 개선하기 위해 Kv7 채널을 활성화시키는 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0296] 구현은 대상자의 신경퇴행성 질환의 치료 방법에 관한 것으로, 치료적 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하고, 여기서 신경퇴행성 질환이 치료된다. 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 신경퇴행성 질환의 증상을 나타내는 어느 개체 또는 신경퇴행성 질환에 취약한 개체에게 투여될 수 있다. 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료할 수 있는 신경퇴행성 질환의 제한되지 않은 예로, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 대사 유발 신경 손상, 알츠하이머 병, 픽씨병, 노인성 치매, 연령 관련 인지 기능장애, 혈관성 치매, 다경색성 치매(multi-infarct dementia), 루이 바디 치매(Lewy body dementia), 신경 퇴행성 치매, 전두측두엽성 치매(FTD), 가족성 FTD, 신경퇴행성 운동 질환, 운동 실조, 프리드리히 운동 실조, 다발성 경화증, 척추 근위축증, 1차 측삭 경화증, 발작 질환, 운동신경 질환 또는 질병, 염증성 탈수초 질환(inflammatory demyelinating disorder), 파킨슨병, 간성 뇌병증, 만성 뇌병증, 만성 뇌염, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0297] 구현은 이를 필요로 하는 대상자의 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경퇴행성 질환의 치료방법에 관한 것으로, 대상자에게 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 신경퇴행성 질환이 치료된다. 구현에서, 대상자는 명확한 ALS를 가지고, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병기간, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수치, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 및 이들의 조합을 갖는다.

[0298] 구현은 이를 필요로 하는 대상자의 근위축성 측삭 경화증의 치료방법에 관한 것으로, 대상자에게 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다.

[0299] 구현은 명확한 근위축성 측삭 경화증을 진단받은 대상자의 근위축성 측삭 경화증의 치료방법에 관한 것으로, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증은 El Escorial 진단기준에 의해 정의된다. 구현에서, 대상자는 명확한 ALS를 가지고, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병기간, 약 72μM/L 이상의 혈장 크레아티닌 수치, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 및 이들의 조합을 갖는다.

[0300] 근위축성 측삭 경화증(ALS; 루게릭병)은 점진적으로 쇠약해지는 운동뉴런 질환으로, 상부 및 하부 운동 뉴런의 장애/사망을 특징으로 한다. ALS는 보편적으로 치명적이나 질병 진행률은 선형적이지 않을 수 있다.

[0301] 본 명세서에 기재된 구현에 따르면, El Escorial World Federation of Neurology의 ALS 진단 기준은 다음과 같다(Brooks, B. R., R. G. Miller, et al. (2000). "El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis." Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord 1(5): 293-9 전체 참조). El Escorial World Federation of Neurology의 ALS 진단 기준에 사용된 것과 같이, 용어 "명확한(definite)"은 특정 임상 배제 기준이 충족되었음을 의미하고, 임상 분포 또는 실험실 결과에 근거한 다른 진단이 불가능함을 의미한다; 용어 "치매(dementia)"는 특정 인지 기능의 점진적인 악화를 의미한다; 용어 "발병(onset)"은 환자가 처음 발견한 주관적 증상의 시간을 의미하며, 추후 검사를 통해 확정된 것을 의미한다; 용어 "가능한(possible)"은 특정 임상 및 배제 기준을 충족한 것을 의미한다; 용어 "가능성 있는(probable)"은 특정 임상 및 배제 기준을 의미한다; 용어 "악화(worsening)"는 이전에 영향을 받은 부분의 근육 약화의 증가 또는 이전에 영향을 받지 않은 부분의 새로운 약화를 의미한다.

[0302] ALS의 진단은 다음을 필요로 한다: 1) 임상, 전기생리학 또는 신경병리학 검사에 의한 하부 운동 뉴런(LMN)의 퇴행 징후, 2) 임상 검사에 의한 상부 운동 뉴런(UMN) 퇴행 징후, 3) LMN 및/또는 UMN 퇴행의 징후를 설명할 수 있는 다른 질병 과정의 전기생리학적 증거의 부재와 함께, 영역 내 또는 다른 영역으로의 징후의 점진적인 확산; 및 관찰된 임상적 및 전기생리학적 징후를 설명할 수 있는 다른 질병 과정의 신경 영상 증거.

[0303] 또한, El Escorial World Federation of Neurology의 ALS 진단 기준은 근위축성 측삭 경화증의 진단에서 하기 단계를 제시한다. ALS의 진단은 다음에 의해 가능하다 1) 의심되는, 가능한, 가능성 있는 또는 명확한 ALS를 암시할 수 있는 임상적 발견을 확인하기 위한 병력, 신체적 및 적절한 신경학적 검사, 2) 임상적으로 관련된 영역

에서 LMN 퇴행을 확인하고, 임상적으로 관련되지 않은 영역에서 다른 장애의 배제를 확인하는 전기생리학적 검사, 3) 다른 질병 과정을 배제할 수 있는 결과를 확인하기 위한 신경 영상 검사, 4) 가능한 ALS 관련 증후군을 확인하기 위한, 임상적 판단에 의해 결정되는, 임상 실험실 검사, 5) 산발성 ALS, 공존하는 산발성 ALS, ALS 관련 증후군 또는 ALS 변이를 확인하거나 배제할 수 있는 조사 결과를 확인하기 위한, 적절한 경우의, 신경 병리 검사, 6) 진행 증거를 확인하기 위한 최소 6개월 간격의 임상 및 전기생리학적 검사의 반복.

[0304] 명확한 ALS는 연수 부위 및 최소 2개의 다른 척추 부위의 UMN 및 LMN 징후의 존재 또는 3개 척추 부위의 UMN 및 LMN 징후의 존재에 의해서만 임상적 근거에 의해 정의된다. 전기생리학적 검사, 신경 영상 검사 및 실험실 검사가 없는 경우 명확한 ALS 진단의 중요한 결정 요인은 다수의 부위에 UMN 및 LMN 징후가 함께 존재한다는 것이다.

[0305] 가능성 있는 ALS는 최소 2개 부위의 UMN 및 LMN 징후에 의해서만 임상적 근거에 의해 정의된다. 부위가 상이할 수 있으나, 일부 UMN 징후는 LMN 징후(를 넘어) 로스트럴(rostral)이어야 한다. 다수의 상이한 UMN 및 LMN 징후의 조합이 가능성 있는 ALS 환자에게 존재할 수 있다.

[0306] 가능한 ALS는 UMN 및 LMN 징후가 1개 부위에만 있거나 또는 UMN 징후 단독이 2개 이상의 부위에 존재하거나 또는 LMN 징후가 UMN 징후에 로스트랄인 경우(후자의 징후 분포는 다수의 비-ALS 과정과 구별되어야 한다)에 의해서만 임상적 근거에 의해 정의된다. 단일성 ALS, 척추 UMN 및/또는 LMN 징후가 없는 진행성 연수 마비 및 척추 LMN 징후가 없는 진행성 원발성 측삭 경화증은 가능성 있는 ALS의 기준을 충족하기 위한 LMN 또는 UMN 징후를 개발할 수 있는 특수 사례를 구성하거나 이후 특정 LMN 및 UMN 신경병리학적 조사 결과에 의해 부검 시 확인된다.

[0307] 의심되는 ALS는 2개 이상의 부위에서 LMN 징후만을 나타내지만, UMN 병리학은 부검에서 입증될 수 있다. 그러나, 진단 평가 시에 임상적 징후만이 이 분류에 관련된 것으로 고려된다.

[0308] ALS에서 관찰되는 진행성 LMN 및 UMN 퇴행의 임상적 징후는 1) 단독 발생(산발성 ALS), 2) ALS(공존하는 산발성 ALS)와 병행하여 발달되지 않은 다른 기존 질병 과정과 함께 우연히 존재, 3) ALS(ALS-관련 증후군)과 시간-연관된 실험실-정의된 또는 역학적으로 정의된 이상과 관련하여 발생, 또는 4) ALS(ALS 변이)와 병행하여 발달하는 임상적, 유전적 또는 역학적 특징과 관련하여 발생하는 것일 수 있다.

[0309] 신체적 및 신경학적 검사는 상기 정의된 특정 정도의 확실성까지 ALS의 임상 진단을 허용할 것이다; 그러나, 질병 발병 이력, 독성 노출, 과거 병력, 부상, 가족력, 지리적 위치 등은 환자가 ALS 관련 증후군 또는 ALS 변이를 가질 수 있는지 여부를 결정할 때 임상 검사와 통합되어야 한다.

[0310] ALS-관련 증후군은 가능한, 가능성 있는 또는 명확한 ALS에 대한 임상적, 전기생리학적 및 신경 영상 진단 기준을 충족해야 한다. ALS-관련 증후군은 ALS 표현형의 발달과 시간-연관된 고유한 실험실-정의된 또는 역학적으로 정의된 특징을 갖는다. 관련된 실험실-정의된 특징을 수정해도 ALS 표현형이 수정되지 않는 경우, ALS-관련 증후군을 가진 환자는 산발성 ALS를 가진 환자와 동일한 방식으로 고려되어야 한다.

[0311] ALS-관련 증후군은 다음을 포함한다: 1) 단클론 감마 병증(알려지지 않은 중요성의 단클론 감마 병증, 발덴스트롬스 마크로글로불린혈증, 골경화 골수종 등), 2) 면역장애 운동계 퇴행(자가면역; 고-역가 GMI 강글리오사이드 항체; 등), 3) 비악성 내분비 이상(갑상선 기능 항진증, 부갑상선 기능 항진증, 성선 기능 저하증 등), 4) 림프종(호지킨 및 비호지킨 림프종), 5) 감염(HIV-1, HTLV-1, 기면성 뇌염, 수두, 브루셀라증, 고양이할퀴병, 크로이츠펠트-야콥병, 매독, 소아마비 후 지연성 등), 6) 후천적 효소 결함(해독 효소 등), 7) 외인성 독소(납, 수은, 비소, 탈륨, 카드뮴, 망간, 알루미늄, 유기 살충제, 루핀 종자 등), 8) 신체적 부상(감전, 방사선 치료 등), 9) 혈관(혈관염; 허혈성 데제린 앞연수동맥 증후군 등), 10) 척추관 협착증(감각 징후 없는 무통증 척수병증, 수술 후 안정화 또는 진행).

[0312] ALS 변이는 가능한, 가능성 있는 또는 명확한 ALS에 대한 임상적, 전기생리학적 및 신경 영상 진단 기준을 충족해야 한다. 우세한 표현은 산발성 ALS에서 보이지만, 발병 연령; 발병 부위; 생존 기간; 및 추정된 유전 유형을 특징으로 하는 복수의 표현형과 같이 하나 이상의 특징을 포함한다.

[0313] 유전적 연관성 연구에서 가족성 ALS 변이는 적어도 두 세대에 걸쳐 확립된 유전 양식(genetic mode) 및 적어도 하나의 임상적인 확인 또는 부검 확인 사례 및 다른 가능한 원인을 배제한 설득력 있는 증거를 특징으로 해야 한다. 한 세대에서만 발생하는 영향을 받은 하위 쌍은 단일 유전자 효과로 인해 발생하지 않을 수 있다.

[0314] 예시: a) 정의된 유전 및 알려진 유전자 산물이 있는 ALS(헥소사미니다제 A/B 결핍, 초과산화물불균등화효소 결

펍); b) 정의된 유전 및 염색체 연관이 있지만 유전자 산물이 없는 ALS(21번 염색체 관련 가족성 ALS 또는 2번 염색체 관련 청소년 가족성 ALS); c) 정의된 유전이 있지만 알려진 연관 또는 유전자 산물이 없는 ALS(대부분의 경우 또는 가족성 ALS); d) 지리적 클러스터링(서태평양, 괌, 기이 반도, 북아프리카, 마드라스 등에서 관찰되는 장애 포함); e) 추체외로(extrapyramidal) 징후(운동완만증; 톱니바퀴모양 경직; 떨림; 임상적으로 유의한 핵상 안구 징후의 발병(추적 이상); 가족성 또는 산발성); f) 소뇌 변성(척수소뇌 이상; 가족성 또는 산발성); g) 치매(진행성 인지 이상; 가족성 또는 산발성); h) 자율신경계 관련(임상적으로 유의한 비정상적인 심혈관계 반사; 장 또는 방광 조절 문제; 가족성 또는 산발성); i) 물체 감각 이상(진동 감소; 날카로움-무딘 구별; 냉감에 둔함; 가족성 또는 산발성); j) ALS 진단의 전기생리학적 특징.

[0315] 구현은 이를 필요로 하는 대상자의 근위축성 측삭 경화증의 치료방법에 관한 것으로, 대상자에게 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자, 연수 발병 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간을 갖는 대상자, 높은 혈청 크레아티닌 수준을 갖는 대상자, 낮은 중탄산염 수준을 갖는 대상자, 수반되는 릴루졸 투여를 갖는 대상자, 수반되는 덱스프라미펙솔 투여를 갖는 대상자, 및 이들의 조합으로부터 선택되고, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 특정 구현에서, 상기 방법은 근위축성 측삭 경화증과 관련된 임의의 임상적 특징에 대해 상기 대상자를 모니터링 하는 것을 추가적으로 포함한다. 특정 구현에서, 방법은 근위축성 측삭 경화증의 진단시, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량으로 치료를 개시하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현에서, 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증, 가능성 있는 근위축성 측삭 경화증, 가능한 근위축성 측삭 경화증, 또는 의심되는 근위축성 측삭 경화증을 갖는다.

[0316] 특정 구현에서, 대상자는 연수 부위 및 2개의 다른 척추 부위에서 상부 운동 뉴런 퇴행 및 하부 운동 뉴런 퇴행을 갖는다. 특정 구현에서, 대상자는 3개의 척추 부위에서 상부 운동 뉴런 퇴행 및 하부 운동 뉴런 퇴행을 갖는다. 특정 구현에서, 대상자는 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간을 갖는 대상자, 높은 혈청 크레아티닌 수준을 갖는 대상자, 낮은 혈청 중탄산나트륨 수준을 갖는 대상자, 수반되는 릴루졸 투여를 갖는 대상자, 수반되는 덱스프라미펙솔 투여를 갖는 대상자, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 구현에서, 높은 혈청 크레아티닌 수준을 갖는 대상자는 약 72㎛ol/L 초과하는 혈청 크레아티닌을 갖는 대상자이다.

[0317] 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증을 가진 대상자는 El Escorial 기준에 의해 정의된 바와 같이 명확한 ALS로 진단받은 대상자이다. 특정 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증을 가지는 대상자는 연수 부위 및 2개의 다른 척추 부위에서 상부 운동 뉴런 퇴행 및 하부 운동 뉴런 퇴행을 갖는 대상자이다. 특정 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증을 갖는 대상자는 3개의 척추 부위에서 상부 운동 뉴런 퇴행 및 하부 운동 뉴런 퇴행을 갖는 대상자이다.

[0318] 구현은 명확한 근위축성 측삭 경화증을 진단받은 대상자의 근위축성 측삭 경화증의 치료방법에 관한 것으로, 치료적 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하고, 여기서 근위축성 측삭 경화증이 치료된다. 일부 구현에서, 명확한 근위축성 측삭 경화증은 El Escorial 진단기준, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병기간, 약 72㎛M/L 이상의 혈장 크레아티닌 수치, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 36.0 초과하는 ALSFRS-R 점수, 매월 0.8 이상의 사전연구 진행률, 102.0 이하의 이완된(느린) 폐활량(SVC) 예측 비율, 10.0점 초과하는 ALSFRS-R 미세 운동 도메인 점수, 9.0점 이상의 ALSFR-R 연수 도메인 점수, 8.0점 이상의 ALSFRS-R 총 운동 도메인 점수, 혀의 비정상 신경학적 검사, 인두, 후두와 연하의 비정상 신경학적 검사, 하지의 비정상 신경학적 검사, 상지의 비정상 신경학적 검사, 삼두근의 비정상 신경학적 검사, 근육 양 및 부피의 비정상 신경학적 검사, 이두근의 비정상 신경학적 검사, 비정상 신경학적 검사, 분당 81.0회 초과하는 맥박수, 82.0mmHg 초과하는 이완기 혈압, 117.0mmHg 이하의 수축기 혈압, 72.0㎛ol/L 초과하는 혈장 크레아티닌 수치, 1.090㎛ol/L 이하의 인 수치, 248.0x10^9 cells/L 이하의 혈소판 수, 5.3mmol/L 이하의 콜레스테롤 수치, 161.0U/L 이하의 젖산 탈수소효소 수치, 184.0U/L 이하의 크레아티닌 포스포키나아제 수치, 21.6mmol/L 이하의 중탄산염 수치, 1.4mmol/L 이하의 트리글리세리드 수준, 320.0㎛ol/L 초과하는 요산 수치, 37.0U/L 초과하는 감마-글루타밀트렌스퍼라제(GGT) 수준, 6.0㎛ol/L 이하의 총 빌리루빈 수준, 5.5 이하의 소변 pH, 또는 이들의 임의의 조합의 존재이다.

[0319] 구현은 근위축성 측삭 경화증의 증상을 나타내는 대상자의 근위축성 측삭 경화증의 치료방법에 관한 것으로, 치료적 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를

포함하고, 여기서 근위축성 측삭 경화증의 증상이 치료된다. 일부 구현에서, 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병기간, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 36.0 초과하는 ALSFRS-R 점수, 매월 0.8 이상의 사전연구 진행률, 102.0 이하의 이완된(느린) 폐활량(SVC) 예측 비율, 10.0점 초과하는 ALSFRS-R 미세 운동 도메인 점수, 9.0점 이상의 ALSFR-R 연수 도메인 점수, 8.0점 이상의 ALSFRS-R 총 운동 도메인 점수, 혀의 비정상 신경학적 검사, 인두, 후두와 연하의 비정상 신경학적 검사, 하지의 비정상 신경학적 검사, 상지의 비정상 신경학적 검사, 삼두근의 비정상 신경학적 검사, 근육 양 및 부피의 비정상 신경학적 검사, 이두근의 비정상 신경학적 검사, 비정상 신경학적 검사, 분당 81.0회 초과하는 맥박수, 82.0mmHg 초과하는 이완기 혈압, 117.0mmHg 이하의 수축기 혈압, 72.0 μmol/L 초과하는 혈장 크레아티닌 수치, 1.090μmol/L 이하의 인 수치, 248.0x10^9 cells/L 이하의 혈소판 수, 5.3mmol/L 이하의 콜레스테롤 수치, 161.0U/L 이하의 젖산 탈수소효소 수치, 184.0U/L 이하의 크레아티닌 포스포키나아제 수치, 21.6mmol/L 이하의 중탄산염 수치, 1.4mmol/L 이하의 트리글리세리드 수준, 320.0μmol/L 초과하는 요산 수치, 37.0U/L 초과하는 감마-글루타밀트렌스퍼라제(GGT) 수준, 6.0μmol/L 이하의 총 빌리루빈 수준, 5.5 이하의 소변 pH, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 임상적인 특징을 나타낸다.

[0320] 특정 구현에서, 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간이 18개월 미만인 대상자는 근위축성 측삭 경화증 증상 발병이 18개월 미만, 약 17개월 미만, 약 16개월 미만, 약 15개월 미만, 약 14개월 미만, 약 13개월 미만, 약 12개월 미만, 약 11개월 미만, 약 10개월 미만, 약 9개월 미만, 약 8개월 미만, 약 7개월 미만, 약 6개월 미만, 약 5개월 미만, 약 4개월 미만, 약 3개월 미만, 약 2개월 미만, 약 1개월 미만에서 선택된 대상자이다. 특정 구현에서, 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간이 약 18개월인 대상자는 근위축성 측삭 경화증 증상 발병이 약 18개월, 약 17개월, 약 16개월, 약 15개월, 약 14개월, 약 13개월, 약 12개월, 약 11개월, 약 10개월, 약 9개월, 약 8개월, 약 7개월, 약 6개월, 약 5개월, 약 4개월, 약 3개월, 약 2개월, 약 1개월에서 선택된 대상자이다.

[0321] 특정 구현에서, 높은 혈청 크레아티닌 수준을 가지는 대상자는 혈청 크레아티닌 수준이 약 40μmol/L 초과, 약 45μmol/L 초과, 약 50μmol/L 초과, 약 55μmol/L 초과, 약 60μmol/L 초과, 약 65μmol/L 초과, 약 70μmol/L 초과, 약 72μmol/L 초과에서 선택된 대상자이다.

[0322] 특정 구현에서, 릴루졸 투여를 수반하는 대상자는 릴루졸의 안정적인 투여 요법을 받는 대상자이다. 특정 구현에서, 릴루졸 투여를 수반하는 대상자는 1일 2회 50 밀리그램의 릴루졸을 투여받는 대상자이다. 특정 구현에서, 릴루졸 투여를 수반하는 대상자는 약 30일 초과 동안 릴루졸을 투여받은 대상자이다. 특정 구현에서, 릴루졸 투여를 수반하는 대상자는 약 60일 이상 동안 릴루졸을 투여받은 대상자이다. 특정 구현에서, 덱스프라미펙솔 투여를 수반하는 대상자는 덱스프라미펙솔의 안정적인 투여 요법을 받는 대상자이다. 특정 구현에서, 덱스프라미펙솔 투여를 수반하는 대상자는 1일 2회 약 75 밀리그램의 덱스프라미펙솔을 투여받는 대상자이다. 특정 구현에서, 덱스프라미펙솔을 수반하는 대상자는 1일 2회 약 150 밀리그램의 덱스프라미펙솔을 투여받는 대상자이다. 특정 구현에서, 덱스프라미펙솔을 수반하는 대상자는 1일 2회 약 300 밀리그램의 덱스프라미펙솔을 투여받는 대상자이다.

[0323] 특정 구현에서, 상기 대상자에서 근위축성 측삭 경화증을 치료하는 것은, 개선된 ALSFRS-R 점수, 개선된 CAFS 순위, 감소된 사망률, 증가된 기대 수명 및 이의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현에서, 대상자는 기준치와 비교할 때 ALS 기능 등급 척도, 개정된 (ALSFRS-R) 점수에서 20% 초과의 개선을 나타낸다. 특정 구현에서, 대상자는 기준치와 비교할 때 ALS 기능 등급 척도, 개정된 (ALSFRS-R) 점수에서 30% 초과의 개선을 나타낸다. ALSFRS-R은 4가지 영역을 측정한다: 폐 기능, 연수 기능, 총 및 미세 운동 기술. 총 12개의 질문이 있으며 각각은 0에서 4까지 점수가 매겨지며 총점 48점이다. 12개의 질문 및 평가 척도는 본 명세서에서 전문 참조하는 Cederbaum, et al., 169 J. Neurol. Sci., 13-21 (1999)로부터 제공된다.

[0324] 일부 구현에서, ALS 치료는 ALS의 진행을 늦추는 것, ALS와 관련된 증상의 강도를 감소시키는 것, ALS와 관련된 증상의 발병을 감소시키는 것, ALS와 관련된 체중의 감소를 감소시키는 것, ALS와 관련된 체중의 감소를 역전시키는 것, 사망률을 지연시키는 것, 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 특정 구현에서, ALS와 관련된 증상은, 예를 들어, 미세 운동 기능의 감소, 총 운동 기능의 감소, 연수 기능의 감소, 호흡 기능의 감소, 및 이의 조합일 수 있다. 또한, 다른 구현에서, ALS와 관련된 증상은 일상 활동의 어려움, 예를 들어, 걷기, 말하기, 먹기, 삼키기, 쓰기, 계단 오르기, 음식 자르기, 침대에서 돌기, 옷 입기, 위생 유지, 및 이의 조합의 어려움을 포함할 수 있고, 다른 증상, 예를 들어, 호흡곤란, 호흡장애, 기좌호흡, 호흡 부전, 타액분비 증가 및 이의 조합을 경험할 수 있다. 다양한 방법의 특정 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의

약학적으로 허용되는 염은 ALS 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현에서, 2년 이내에 ALS로 진단 받은 개체는 ALS 또는 ALS와 관련된 증상, 예를 들어, 미세 운동 기능의 상실, 총 운동 기능의 상실, 연수 기능의 상실, 호흡 기능의 상실의 진행을 감소시키거나, 제거하거나, 늦추기 위해, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료될 수 있다. 다른 구현에서, 이에 한정하는 것은 아니나 떨림, 근육 조절 능력 상실, 쓰기 능력 상실, 움직이거나 구르는 능력 상실, 말하기 능력 상실, 연하 불가, 호흡 곤란 등을 포함하는, 증상의 진행을 감소시키거나, 늦추기 위해, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여할 수 있다. 다른 구현에서, 진행된 증상이 있는 개체 또는 치료를 시작하기 전 2년 넘어 ALS로 진단 받은 개체가 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료될 수 있고, 그러한 개체는 ALS와 관련된 하나 이상의 증상의 감소 또는 제거를 나타내어 치료에 반응할 수 있거나, 특정 구현에서, 증상 발병 비율 또는 진행 속도가 감소될 수 있으며, 예를 들어; 운동 기능 상실률, 말하기 기능 상실률, 및/또는 삼키기 어려움이 느려지거나 및/또는 감소될 수 있다.

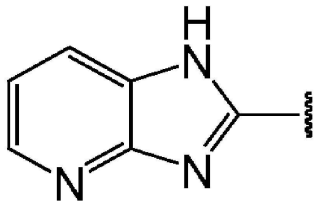
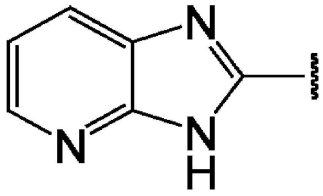
[0325] 구현에서, 대상자에 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량이 투여되고, 근육 손실 감소가 감소된다. 구현에서, 대상자에 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량이 투여되고, 혈청 크레아티닌 감소가 감소된다. 다양한 방법의 추가적인 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 ALS와 관련된 과도한 체중 감소의 치료를 필요로 하는 대상자에게 투여될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, ALS의 주요 증상인 급격한 체중 감소는 에너지 소비 증가, 골격근 과신진대사, 및 악액질로 알려진 근육 조직의 조직적인 낭비와 관련이 있을 수 있다.

[0326] 일부 구현에서, 상기 방법은 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 4 년, 적어도 약 6 년, 적어도 약 8 년, 적어도 약 10 년, 적어도 약 20 년, 그리고 대상자의 사망시까지에서 선택된 기간 동안 수행된다. 다른 구현에서, 상기 방법은 무기한의 시간 동안 적어도 매일 수행된다.

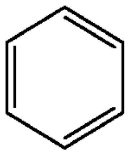
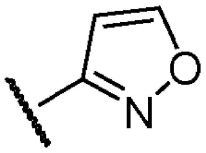
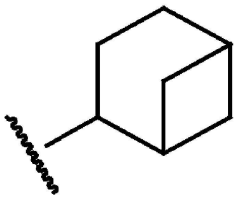
[0327] 본 출원은 EEC 명확한 ALS 환자의 진단; 환자의 혈청 크레아티닌 수치 측정; 및 혈청 크레아티닌 수준이 약 72 μmol/L보다 큰 경우 환자를 반응자로 식별하는 단계를 포함하는 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료에 반응할 환자를 확인하는 방법을 제공한다.. 일부 구현은 본원에 기재된 치료에 반응할 가능성이 있는 대상자를 확인하는 방법을 포함한다. 일부 구현에서, 대상자는 다음 특징 중 하나 이상을 나타낼 것이다: El Escorial 진단 기준에 의해 정의된 명확한 ALS, 약 18개월 미만의 근위축성 측삭 경화증 증상 발병 기간, 사지 발병 근위축성 측삭 경화증, 혈장 크레아티닌 수준 약 72μM/L 이상, 릴루졸 투여의 수반, 덱스프라미펙솔 투여의 수반, 36.0 초과의 ALSFRS-R 점수, 매월 0.8 이상의 재-연구(re-study) 진행률, 102.0 이하의 이완된(느린) 폐활량(SVC) 예측 비율, 10.0점을 초과하는 ALSFRS-R 미세 운동 도메인 점수, 9.0점 이상의 ALSFR-R 연수 도메인 점수, 8.0점 이상의 ALSFRS-R 총 운동 도메인 점수, 혀의 비정상 신경학적 검사, 인두, 후두와 연하의 비정상 신경학적 검사, 하지의 비정상 신경학적 검사, 상지의 비정상 신경학적 검사, 삼두근의 비정상 신경학적 검사, 근육 양 및 부피의 비정상 신경학적 검사, 이두근의 비정상 신경학적 검사, 비정상 신경학적 검사, 분당 81.0회를 초과하는 맥박수, 82.0mmHg를 초과하는 이완기 혈압, 117.0mmHg 이하의 수축기 혈압, 72.0μmol/L를 초과하는 혈장 크레아티닌 수치, 1.090μmol/L 이하의 인 수치, 248.0x10^9 cells/L 이하의 혈소판 수, 5.3mmol/L 이하의 콜레스테롤 수치, 161.0U/L 이하의 젖산 탈수소효소 수치, 184.0U/L 이하의 크레아티닌 포스포키나아제 수치, 21.6mmol/L 이하의 비카보네이트 수치, 1.4mmol/L 이하의 트리글리세리드 수준, 320.0μmol/L 초과의 요산 수치, 37.0U/L 초과의 감마-글루타밀트렌스퍼라제(GGT) 수준, 6.0μmol/L 이하의 총 빌리루빈 수준, 5.5 이하의 소변 pH, 또는 이들의 임의의 조합. 일부 구현에서, 대상자는 상기 특징 중 적어도 하나를 가질 것이다. 일부 구현에서, 대상자는 상기 특징 중 하나 이상을 가질 것이다. 일부 구현에서, 상기 방법은 근위축성 측삭 경화증과 관련된 임의의 임상 특징에 대해 상기 대상자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현에서, 상기 방법은 근위축성 측삭 경화증의 진단시 (6R)-2-아미노-4,5,6,7-테트라히드로-6-(프로필아미노)벤조티아졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량으로 치료를 개시하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현에서, 대상자는 근 위축성 측삭 경화증의 증상을 나타낸다. 특정 구현에서, 대상자는 명확한 근위축성 측삭 경화증, 가능성 있는 근위축성 측삭 경화증, 가능한 근위축성 측삭 경화증 또는 의심되는 근위축성 측삭 경화증을 갖는다.

[0328] 본 명세서에서 언급된 일부 화학명과 관련된 구조는 아래에 묘사되어 있다. 이들 구조는, 아래에 나타낸 바와 같이, 비치환 될 수 있거나, 치환기는 구조가 비치환 될 때 일반적으로 수소 원자가 차지하는 임의의 위치에 독

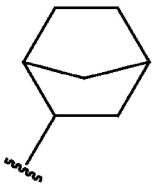
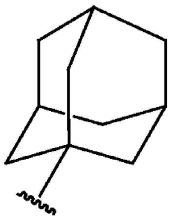
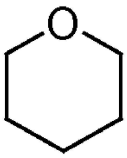
립적으로 존재할 수 있다. 부착 지점이 —┆로 표시되지 않는 한, 일반적으로 수소 원자가 차지하는 모든 위치에서 부착이 발생할 수 있다.

[0329] 


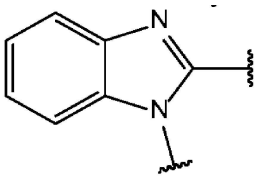
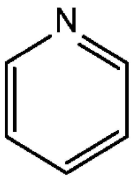
[0330] 1*H*-이미다조[4.5-*b*]피리딘-2-일 3*H*-이미다조[4.5-*b*]피리딘-2-일

[0331] 



[0332] 페닐 이속사졸-3-일 비시클로[3.1.1]헵탄-2-일

[0333] 



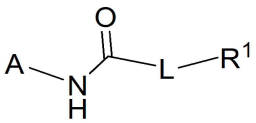
[0334] 비시클로[2.2.1]헵탄-2-일 아다만탄-1-일 테트라히드로-2H-피라닐

[0335] 



[0336] 테트라히드로푸라닐 벤조이미다졸-1,2-일 피리디닐

[0337] **화학식 A 및 B**

[0338] 일부 구현은 화학식 A-1로 표시되는 화합물을 포함한다.

[0339] 

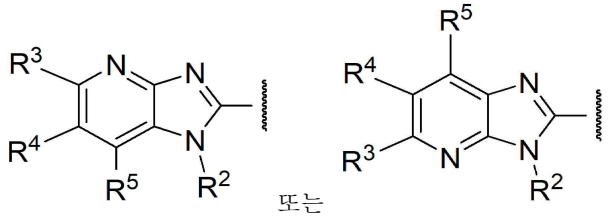
[0340] 화학식 A-1

[0341] 화학식 A-1 또는 화학식 A-1의 어느 구현에 대하여, A는 선택적으로 치환된 이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일, 예를 들면 선택적으로 치환된 1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일 또는 선택적으로 치환된 3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일이다. 만약 이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일 가 치환되는 경우, 1, 2, 3, 또는 4개 치환기를 가질 수 있다. 이미다조 4,5-*b*]피리딘-2-일에는 임의의 치환기가 포함될 수 있다. 일부 구현에서, 이미다조[4,5-*b*]피리딘-2-일의 일부 또는 모든 치환기가 0에서 10 탄소 원자 및 0에서 10 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로: O, N, S, F, Cl, Br 또는 I이며(적어도 1개의 비-수소 원자가 존재하는 것을 조건으로 함); 및/또는 분자량 15 g/mol 내지 500 g/mol을 갖는다. 예를 들어, 치환기는 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬, 예를

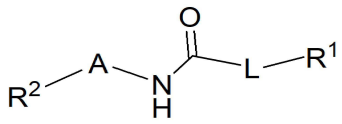
들어 선택적으로 치환될 수 있는 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11} 등; C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시, 예를 들어 OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11}, 등; 할로, 예를 들어 F, Cl, Br, I; OH; CN; NO_2; C_{1-6} 플루오로알킬, 예를 들어 CF_3, CF_2H, C_2F_5, 등; C_{1-6} 플루오로알콕시, 예를 들어 OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5, 등; C_{1-10} 에스테르, 예를 들어 $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $- CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐, 등; C_{1-10} 케톤, 예를 들어 $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐, 등; 또는 C_{1-10} 아민, 예를 들어 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, 등.

[0342] 일부 구현에서, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일 또는 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일의 임의의 또는 모든 치환기는 독립적으로 CF_3, Cl, CN, 또는 OCH_3이다. 일부 구현에서, A는 CF_3 치환기를 갖는다. 일부 구현에서, A는 Cl 치환기를 갖는다. 일부 구현에서, A는 CN 치환기를 갖는다. 일부 구현에서, A는 OCH_3 치환기를 갖는다.

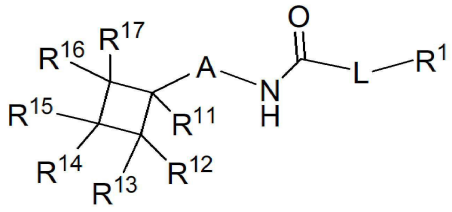
[0343] 화학식 A-1의 일부 구현에서, A는 다음과 같을 수 있다:

[0344]  또는 .

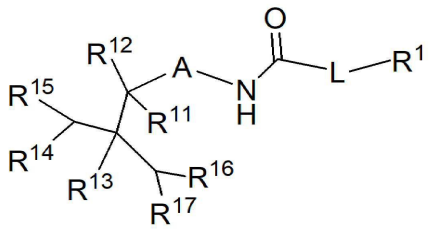
[0345] 화학식 A-1의 일부 구현은 화학식 A-2 내지 A-42 중 하나 이상으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.

[0346] 

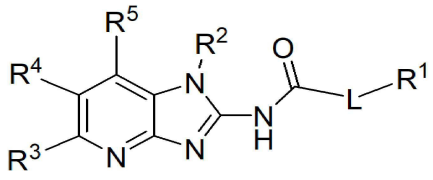
[0347] 화학식 A-2

[0348] 

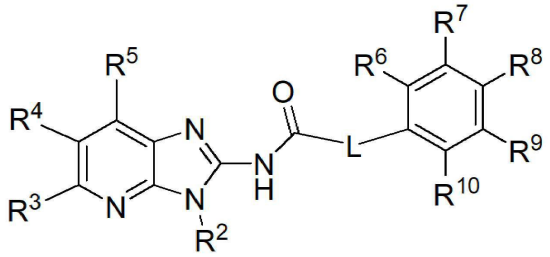
[0349] **화학식 A-3**

[0350] 

[0351] **화학식 A-4**

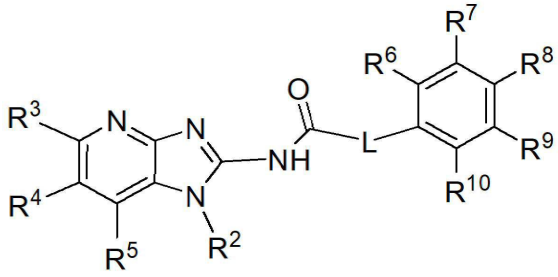
[0352] 

[0353] 화학식 A-5



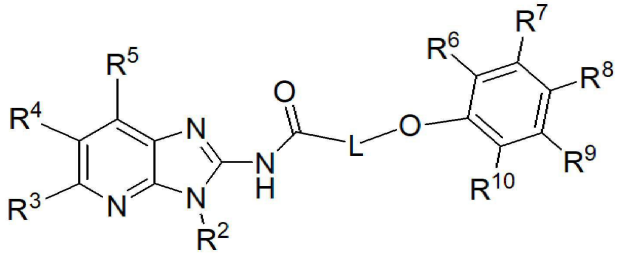
[0354]

[0355] 화학식 A-6



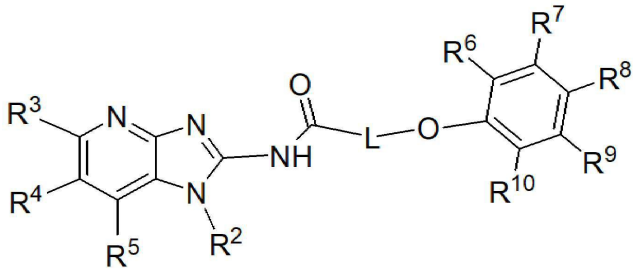
[0356]

[0357] 화학식 A-7



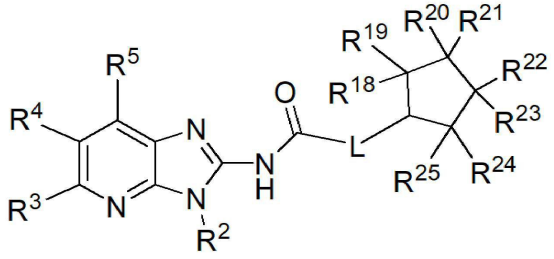
[0358]

[0359] 화학식 A-8



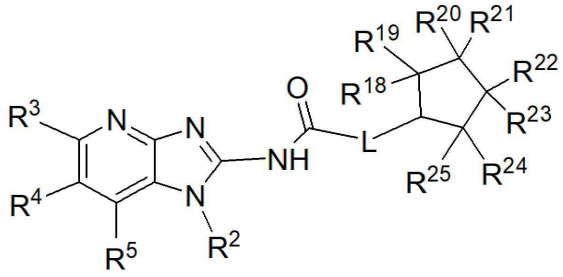
[0360]

[0361] 화학식 A-9



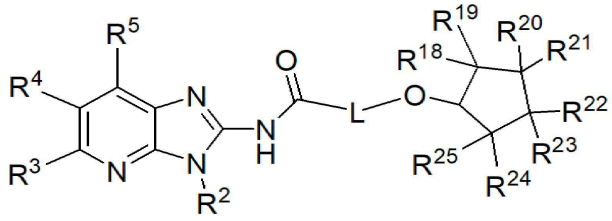
[0362]

[0363] 화학식 A-10



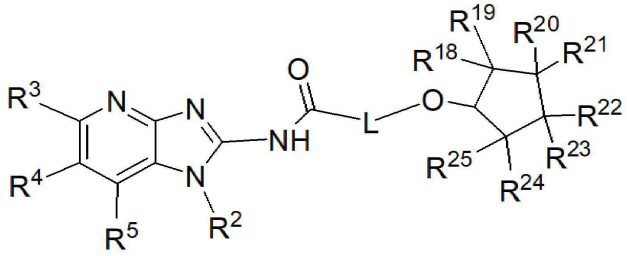
[0364]

[0365] 화학식 A-11



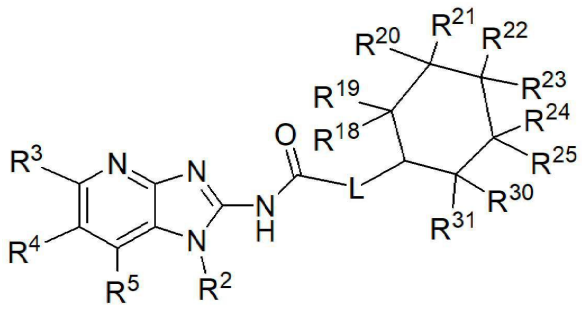
[0366]

[0367] 화학식 A-12



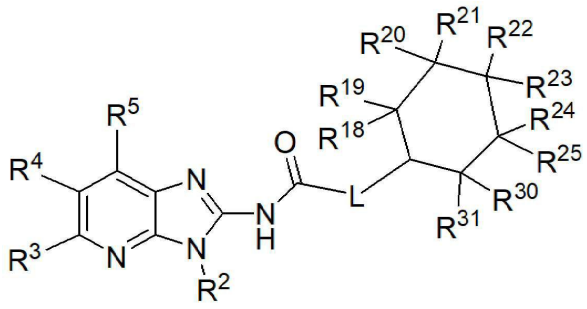
[0368]

[0369] 화학식 A-13



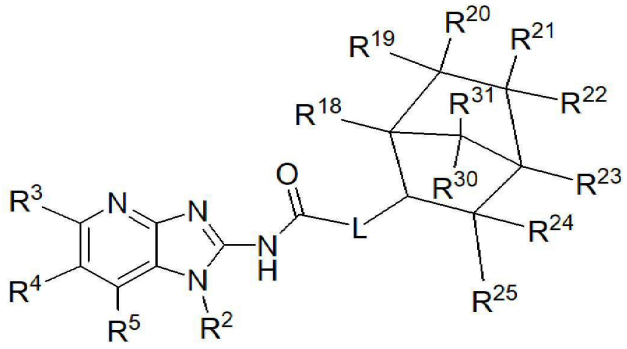
[0370]

[0371] 화학식 A-14



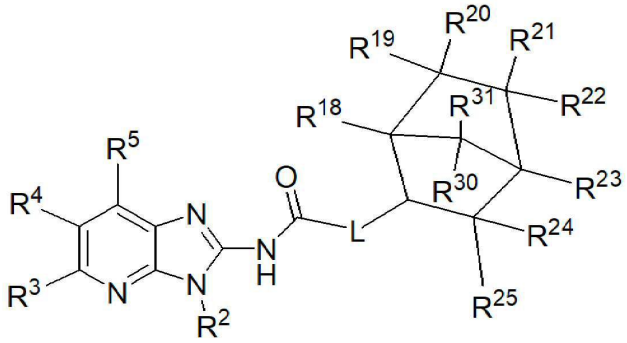
[0372]

[0373] 화학식 A-15



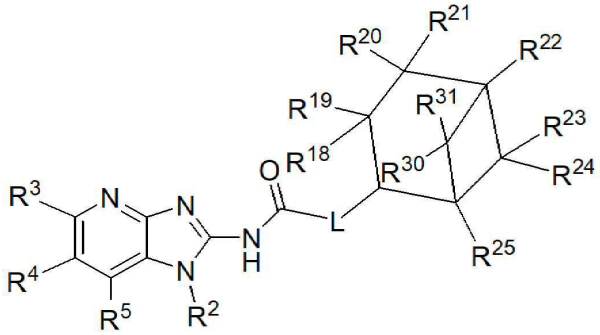
[0374]

[0375] 화학식 A-16



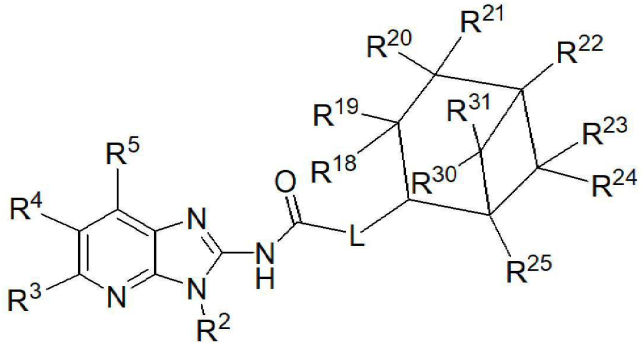
[0376]

[0377] 화학식 A-17



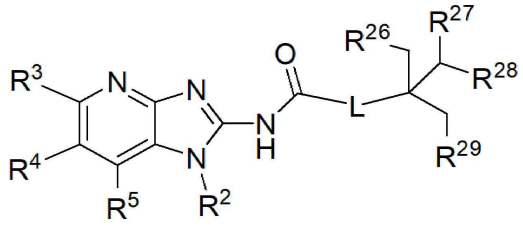
[0378]

[0379] 화학식 A-18



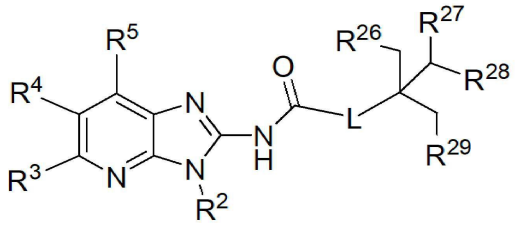
[0380]

[0381] 화학식 A-19



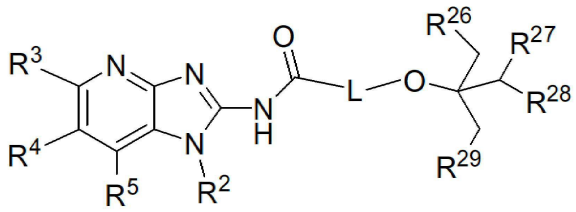
[0382]

[0383] 화학식 A-20



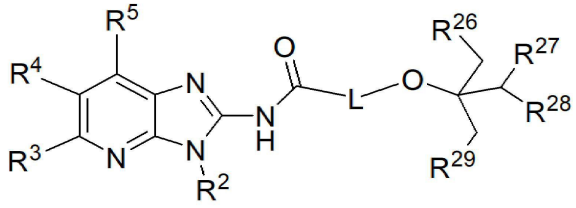
[0384]

[0385] 화학식 A-21



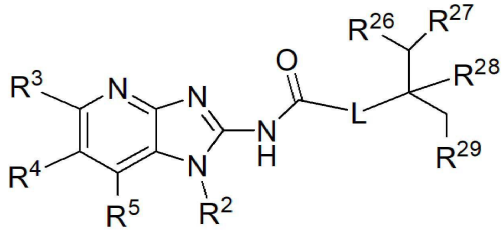
[0386]

[0387] 화학식 A-22



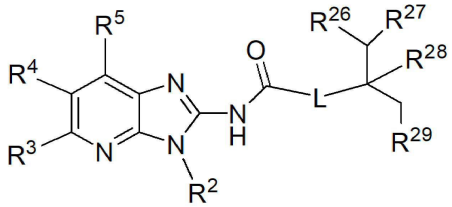
[0388]

[0389] 화학식 A-23



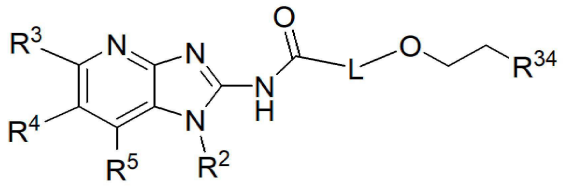
[0390]

[0391] 화학식 A-24



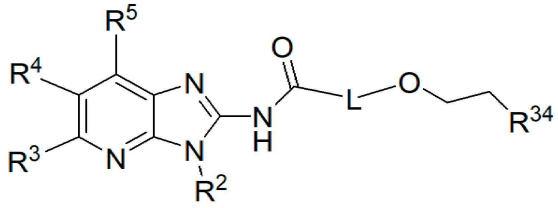
[0392]

[0393] 화학식 A-25



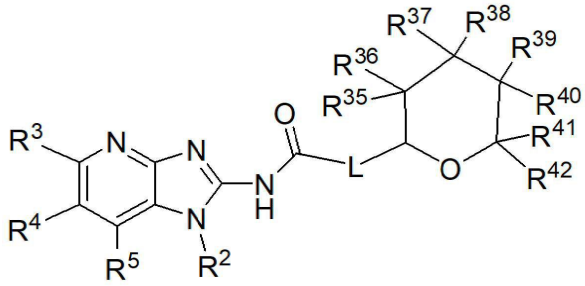
[0394]

[0395] 화학식 A-26



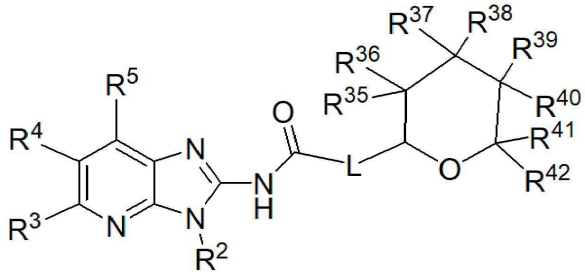
[0396]

[0397] 화학식 A-27



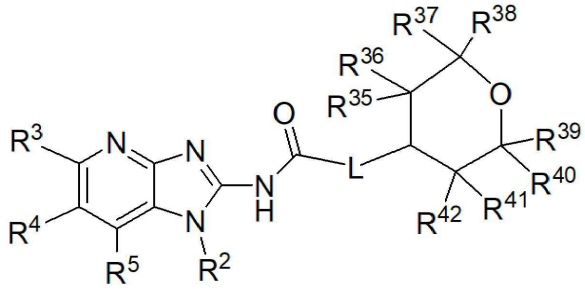
[0398]

[0399] 화학식 A-28



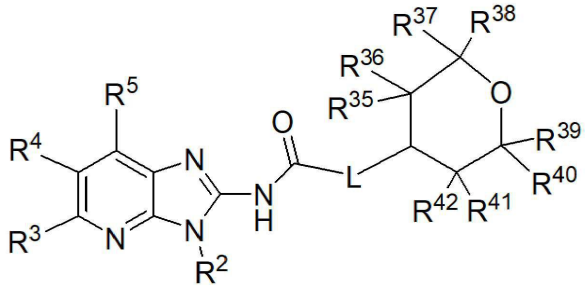
[0400]

[0401] 화학식 A-29



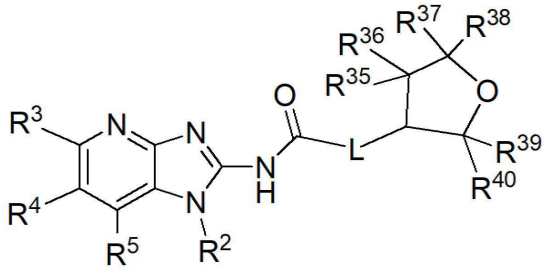
[0402]

[0403] 화학식 A-30



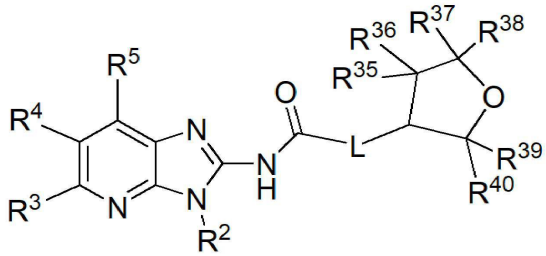
[0404]

[0405] 화학식 A-31



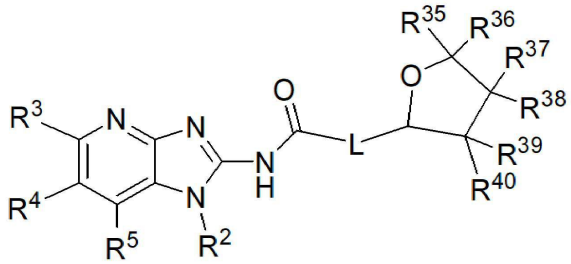
[0406]

[0407] 화학식 A-32



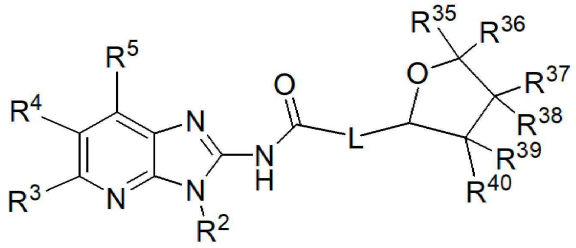
[0408]

[0409] 화학식 A-33



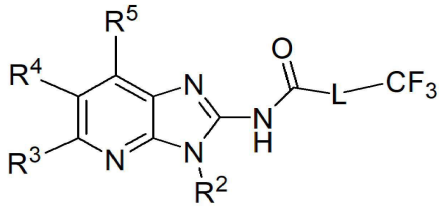
[0410]

[0411] 화학식 A-34



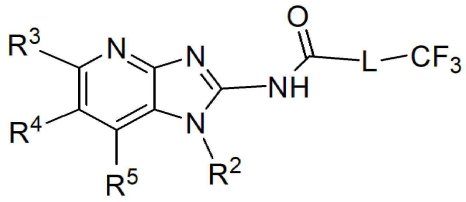
[0412]

[0413] 화학식 A-35



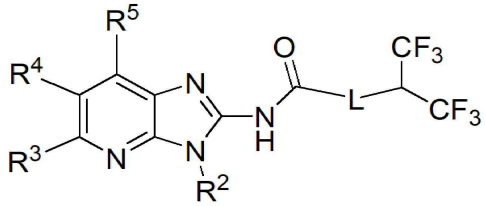
[0414]

[0415] 화학식 A-36



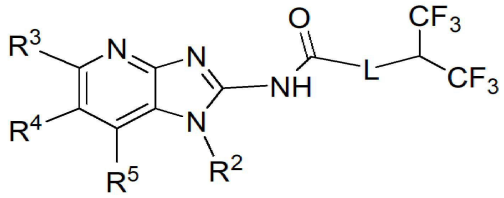
[0416]

[0417] 화학식 A-37



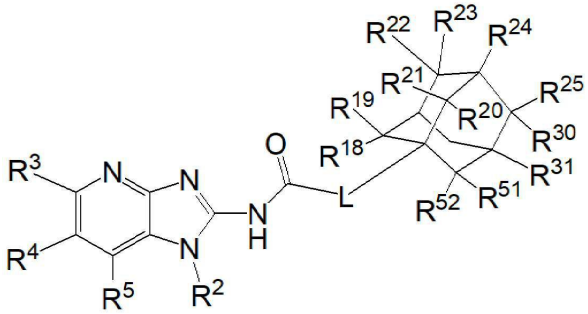
[0418]

[0419] 화학식 A-38



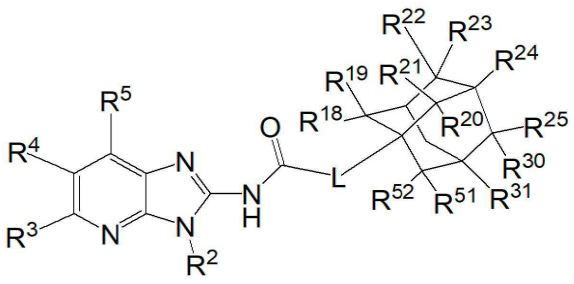
[0420]

[0421] 화학식 A-39



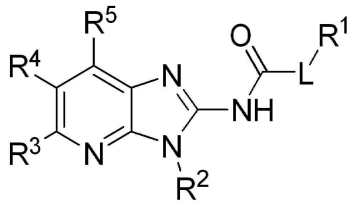
[0422]

[0423] 화학식 A-40



[0424]

[0425] **화학식 A-41**



[0426]

[0427] **화학식 A-42**

[0428] 예를 들어 화학식 A-1 내지 A-42와 같이, 본원에서 화학식 A-1의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, L은 CH_2, CF_2, C_2H_4(예를 들어, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$ 등), C_3H_6 (예를 들어, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH(CH_3)$, $CH(CH_3)CH_2$, $CH(CH_3)_2$ 등), O, CH_2O, C_2H_4O(예를 들어, OCH_2CH_2(여기서 O원자는 CH_2CH_2의 어느 한쪽에 있을 수 있음), CH_2OCH_2, $OCH(CH_3)$ 등), 또는 C_3H_6O이다.

[0429] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 화학식 A-1의 일부 구현에서, L은 CH_2, CF_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)_2$, 또는 $CH(CH_3)$이다.

[0430] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 화학식 A-1의 일부 구현에서, L은 CH_2이다.

[0431] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 화학식 A-1의 일부 구현에서, L은 CH_2CH_2이다.

[0432] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 화학식 A-1의 일부 구현에서, L은 $CH(CH_3)_2$이다.

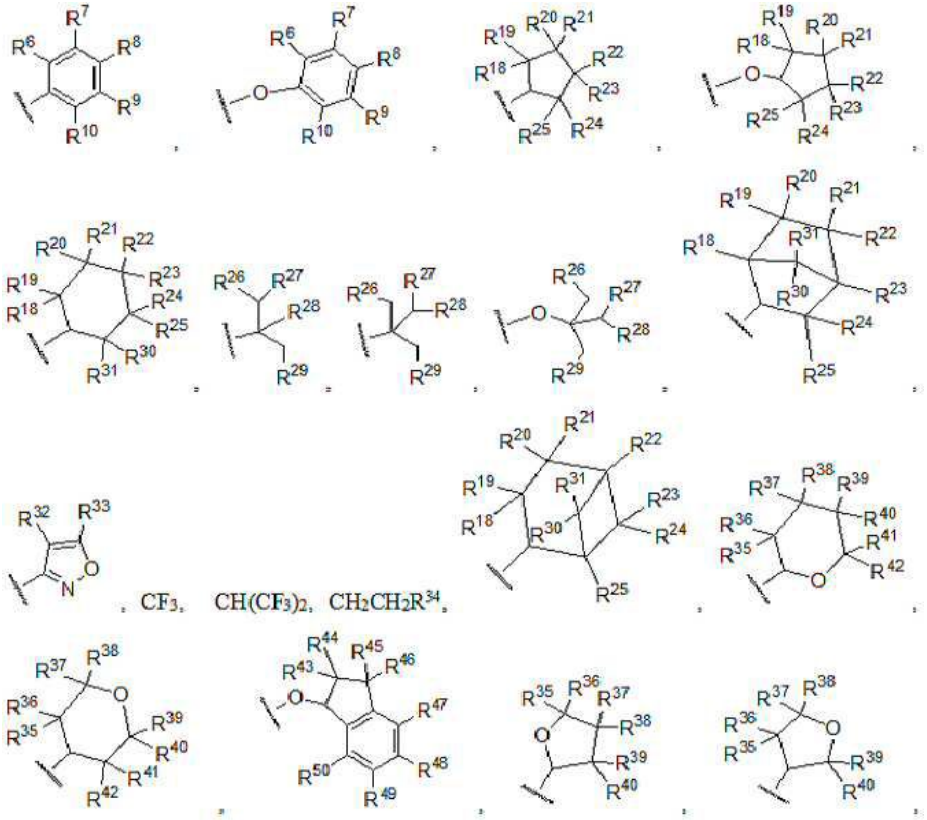
[0433] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 화학식 A-1의 일부 구현에서, L은 $CH(CH_3)$이다.

[0434] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 본원발명의 화학식 A-1의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^1은 C_{1-12}의 선택적으로 치환된 알킬일 수 있고, 예를 들어 선택적으로 치환된 CH_3, 선택적으로 치환된 C_2H_5, 선택적으로 치환된 C_3H_7, 선택적으로 치환된 시클릭 C_3H_5, 선택적으로 치환된 C_4H_9, 선택적으로 치환된 시클릭 C_4H_7, 선택적으로 치환된 C_5H_{11}, 선택적으로 치환된 시클릭 C_5H_9, 선택적으로 치환된 C_6H_{13}, 선택적으로 치환된 시클릭 C_6H_{11}, 선택적으로 치환된 바이시클로 [2.2.1]헵탄-2-일, 선택적으로 치환된 바이시클로[3.1.1]헵탄-2-일 등; C_{1-12} 선택적으로 치환된 -O-알킬, 예를 들어 선택적으로 치환된 $-O-CH_3$, 선택적으로 치환된 $-O-C_2H_5$, 선택적으로 치환된 $-O-C_3H_7$, 선택적으로 치환된 시클릭 $-O-C_3H_5$, 선택적으로 치환된 $-O-C_4H_9$, 선택적으로 치환된 시클릭 $-O-C_4H_7$, 선택적으로 치환된 $-O-C_5H_{11}$, 선택적으로 치환된 시클릭 $-O-C_5H_9$, 선택적으로 치환된 $-O-C_6H_{13}$, 선택적으로 치환된 시클릭 $-O-C_6H_{11}$, 선택적으로 치환된 (2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)옥시 등; 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 C_{6-10} -O-아릴, 예를 들어, 선택적으로 치환된 -O-페닐; 또는 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 이속사졸릴, 선택적으로 치환된 테트라히드로피라닐, 선택적으로 치환된 테트라히드로퓨리아닐 등. 일부 구현에서, R^1은 CH_3, C_{2-12} 선택적으로 치환된 알킬, C_{1-12} 임의로 치환된 -O-알킬, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10}-O-아릴, 또는 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴이다.

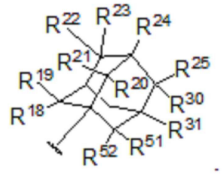
[0435] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 본원발명의 화학식 A-1의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현에서, R^1은 C_{3-4} 알킬이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 바이시클로[2.2.1]헵탄-2-일이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 이속사졸-3-일이다. 일부 구현에서, R^1은 CF_3이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 시클로펜틸이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 시클로헥실이다. 일부 구현에서, R^1은 메틸이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 비시클로[3.1.1]헵탄-2-일이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 -O-페닐이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로

치환된 $CH(CF_3)_2$이다. 일부 구현에서, R^1은 C_{2-4}-O-알킬이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 아다만탄-1-일이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 테트라히드로-2H-피라닐이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 (2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)옥시이다. 일부 구현에서, R^1은 선택적으로 치환된 테트라히드로푸라닐이다.

[0436] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 본원발명의 화학식 A-1의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서, R^1은 다음 중 하나일 수 있다:

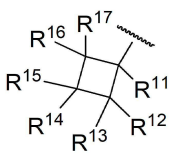


[0437]

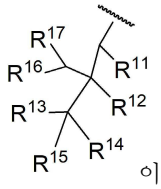


[0438] 또는

[0439] 화학식 A-1 내지 A-42와 같은 본원발명의 화학식 A-1의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^2는 $-R^a$-Cy이다. R^a는 결합 또는 C_{1-12}의 선택적으로 치환된 알킬, 예를 들어 CH_2, C_2H_4, C_3H_6, C_4H_8, C_5H_{10}, C_6H_{12}, 시클릭 C_3H_5, 시클릭 C_4H_7, 시클릭 C_5H_9, 시클릭 C_6H_{11}, 등이다. Cy는 H; 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 페닐; 또는 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴, 예를 들어 선택적으로 치환된 아제티디닐, 선택적으로 치환된 옥사타닐, 선택적으로 치환된 티에타닐 등이다. 일부 구현에서, R^2는 선택적으로 치환된 시클로부틸 또는 선택적으로 치환된 2-메틸프로필이다. 일부 구현에서, R^2는



또는

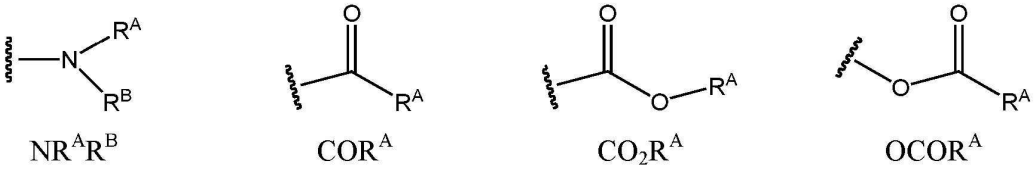


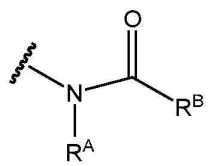
이다.

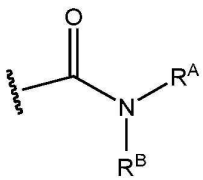
[0440] 화학식 A-1 내지 A-44의 일부 구현에서, R^2는 시클로부틸이다. 일부 구현에서, R^2는 2-메틸프로필이다.

[0441] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용된다. 일반적으로 R^3-R^{52}는 H 또는 0 내지 12개의 원자 또는 0 내지 6개의 탄소 원자 및 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 치환기와 같은 임의의 치환기일 수 있으며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로: O, N, S, F, Cl, Br, 또는 I이며, 그리고/또는 15 g/mol 내지 300 g/mol의 분자량을 갖는다. R^3-R^{52}중 어느 것은 다음을 포함할 수 있다: a) 선택적으로 b)로 치환되거나, 이에 의해(by) 또는 이에(to) 선택적으로 연결된 1개 이상의 알킬 모이어티 및 b) C=C, C≡C, CO, CO_2, CON, NCO_2, OH, SH, O, S, N, N=C, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, CO_2H, NH_2 등과 같은 1개 이상의 작용기; 또는 R^{1-18} 중 어느 것은 F, Cl, Br, I, NO_2, CN, NH_2, OH, COH, CO_2H 등과 같은 알킬 부분이 없는 치환기일 수 있다.

[0442] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^3의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^3은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체(예: n-프로필 및 이소프로필), 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체(예: 시클로부틸 및 메틸시클로프로필), 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^3은 H, F, Cl, Br, I, CN, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 알킬, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 -O-알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{2-9}-O-헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10}-O-아릴, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아실아미노, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아미노아실, 또는 선택적으로 치환된 C_{1-12} 아미노알킬(또는 아미노 치환기를 갖는 알킬)일 수 있다. 일부 구현에서, R^3은 H, CH_3, OH, OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, COH, $COCH_3$, CF_3, Cl, CN, 또는 OCH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^3은 H, CF_3, Cl, CN, 또는 OCH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^3은 H이다. 일부 구현에서, R^3은 CF_3이다. 일부 구현에서, R^3은 Cl이다. 일부 구현에서, R^3은 CN이다. 일부 구현에서, R^3은 OCH_3이다.







[0443]

[0444] 아실아미노의 예 아미노아실의 예

[0445] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용된다. 각각의 R^A는 독립적으로 H이거나, 또는 화학식 C_aH_{a+1}을 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_{a-1}을 갖는 시클로알킬을 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있고, 여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, 예를 들어 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$ 등의 화학식의 선형 또는 분지형 알킬, 또는 C_3H_5, C_4H_7,

C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$ 등의 화학식의 시클로알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H일 수 있다.

[0446] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용된다. 각각의 R^B는 독립적으로 H이거나, 또는 화학식 C_aH_{a+1}을 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_a을 갖는 시클로알킬을 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있고, 여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고, 예를 들어 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$ 등의 화학식의 선형 또는 분지형 알킬, 또는 C_3H_5, C_4H_7, C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$ 등의 화학식의 시클로알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H일 수 있다.

[0447] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^4의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^4는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등, 또는 -O-C_{1-6} 알킬, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로 프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^4는 H, F, Cl, Br, I, CN, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 알킬, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 -O-알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{2-9}-O-헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10}-O-아릴, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아실아미노, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아미노아실, 또는 선택적으로 치환된 C_{1-12} 아미노알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^4는 H, CF_3 또는 Cl일 수 있다. 일부 구현에서, R^4는 H이다. 일부 구현에서, R^4는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^4는 Cl이다.

[0448] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^5의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^5는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^5는 H, F, Cl, Br, I, CN, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 알킬, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 -O-알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-9} 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{2-9}-O-헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10}-O-아릴, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아실아미노, C_{1-12}의 선택적으로 치환된 아미노아실, 또는 선택적으로 치환된 C_{1-12} 아미노알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^5는 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^5는 H일 수 있다.

[0449] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^6의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구

현에서, R^6은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^6은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^6은 H일 수 있다.

[0450] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^7의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^7은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^7은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^7은 H일 수 있다.

[0451] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^8의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^8은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^8은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^8은 H이다. 일부 구현에서, R^8은 F이다.

[0452] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^9의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^9은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^9은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^9은 H일 수 있다.

[0453] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{10}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구

현에서, R^{10}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{10}은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{10}은 H일 수 있다.

[0454] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{11}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{11}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{11}은 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{11}은 H일 수 있다.

[0455] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{12}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{12}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{12}는 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{12}는 H일 수 있다.

[0456] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{13}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{13}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{13}은 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{13}은 H일 수 있다.

[0457] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{14}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{14}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-

시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{14}는 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{14}는 H일 수 있다.

[0458] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{15}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{15}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{15}는 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{15}는 H일 수 있다.

[0459] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{16}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{16}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{16}은 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{16}은 H일 수 있다.

[0460] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{17}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{17}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{17}은 H, CH_3, F, Cl, 또는 CF_3이다. 일부 구현에서, R^{17}은 H일 수 있다.

[0461] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{18}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{18}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{18}은 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$이다. 일부 구현에서, R^{18}은 H일 수 있다.

[0462] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{19}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구

현에서, R^{19}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{19}는 H, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{19}는 H일 수 있다.

[0463] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{20}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{20}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{20}은 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{20}은 H일 수 있다.

[0464] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{21}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{21}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{21}은 H, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{21}은 H일 수 있다.

[0465] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{22}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{22}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{22}는 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{22}는 H일 수 있다.

[0466] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{23}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{23}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-

시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{23}은 H, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{23}은 H이다. 일부 구현에서, R^{23}은 CH_3이다.

[0467] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{24}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{24}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{24}는 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{24}는 H이다. 일부 구현에서, R^{24}는 CH_3이다.

[0468] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{25}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{25}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{25}는 H, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{25}는 H일 수 있다.

[0469] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{26}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{26}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{26}은 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, 또는 $-OCH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{26}은 H일 수 있다.

[0470] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{27}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{27}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{27}은 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, 또는 $-OCH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{27}은 H일 수 있다.

[0471] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{28}의 일부 비제한적인

예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{28}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{28}은 H, F, CN, CF_3, 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^{28}은 H일 수 있다.

[0472] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{29}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{29}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{29}는 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, 또는 $-OCH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{29}는 H일 수 있다.

[0473] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{30}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{30}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{30}은 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{30}은 H일 수 있다.

[0474] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{31}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{31}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{31}은 H, OH, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{31}은 H일 수 있다.

[0475] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{32}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{32}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이

성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{32}는 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{32}는 H일 수 있다.

[0476] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{33}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{33}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{33}은 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{33}은 H이다. 일부 구현에서, R^{33}은 CH_3이다.

[0477] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{34}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{34}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{34}는 H, F, Cl, OH, CN, CF_3, CH_3, NH_2, $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 또는 $-OCH_3$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{34}는 H일 수 있다.

[0478] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{35}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{35}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{35}는 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{35}는 H이다. 일부 구현에서, R^{35}는 CH_3이다.

[0479] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{36}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{36}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{36}은 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는

$CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{36}은 H이다. 일부 구현에서, R^{36}은 CH_3이다.

[0480] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{37}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{37}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{37}은 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{37}은 H이다. 일부 구현에서, R^{37}은 CH_3이다.

[0481] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{38}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{38}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{38}은 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{38}은 H이다. 일부 구현에서, R^{38}은 CH_3이다.

[0482] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{39}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{39}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{39}는 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{39}는 H일 수 있다.

[0483] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{40}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{40}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{40}은 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{40}은 H일 수 있다.

[0484] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{41}의 일부 비제한적인

예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{41}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{41}은 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{41}은 H이다. 일부 구현에서, R^{41}은 CH_3이다.

[0485] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{42}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{42}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{42}는 H, F, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, 또는 $CH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{42}는 H이다. 일부 구현에서, R^{42}는 CH_3이다.

[0486] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{43}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{43}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{43}은 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{43}은 H일 수 있다.

[0487] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{44}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{44}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{44}는 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{44}는 H일 수 있다.

[0488] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{45}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{45}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질

체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{45}는 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{45}는 H일 수 있다.

[0489] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{46}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{46}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{46}은 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$ 일 수 있다. 일부 구현에서, R^{46}은 H일 수 있다.

[0490] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{47}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{47}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{47}은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{47}은 H일 수 있다.

[0491] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{48}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{48}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{48}은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{48}은 H일 수 있다.

[0492] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{49}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{49}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-

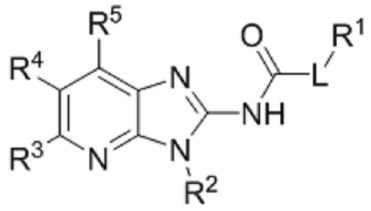
시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{49}는 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{49}는 H일 수 있다.

[0493] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{50}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{50}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{50}은 H, F, Cl, CN, CF_3, OH; NH_2, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{50}은 H일 수 있다.

[0494] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{51}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{51}은 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{51}은 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{51}은 H일 수 있다.

[0495] 본원발명에서 화학식 A-1 내지 A-44의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현과 관련하여, R^{52}의 일부 비제한적인 예는 R^A, F, Cl, CN, OR^A, CF_3, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{52}는 H; F; Cl; CN; CF_3; OH; NH_2; C_{1-6} 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로헥실 이성질체 등; 또는 C_{1-6} 알콕시, 예를 들어 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{52}는 H, F, Cl, CN, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, 또는 $-OCH(CH_3)_2$일 수 있다. 일부 구현에서, R^{52}는 H일 수 있다.

[0496] 화학식 A-1의 일부 구현은 화학식 A-43으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0497]

[0498] 화학식 A-43

[0499] 상기 식에서,

[0500] L은 CH_2이고;

[0501] R^1은 선택적으로 치환된 시클릭 C_3H_5이고, 여기서 R^1의 선택적 치환기는 CF_3이고;

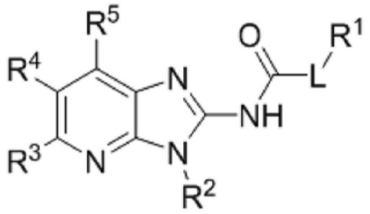
[0502] R^2 는 선택적으로 치환된 시클로부틸이고;

[0503] R^3는 선택적으로 치환된C_3 알킬이고, 여기서 R^3의 선택적 치환기는 OH이고;

[0504] R^4 는H이고; 그리고

[0505] R^5 는 H이다.

[0506] 화학식 A-1의 일부 구현은 화학식 A-44로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:



[0507]

[0508] 화학식 A-44

[0509] 상기 식에서,

[0510] L은 CH_2이고;

[0511] R^1은 선택적으로 치환된 C_2알킬이고, 여기서 R^1의 선택적 치환기는 독립적으로 CF_3 또는 CH_3이고;

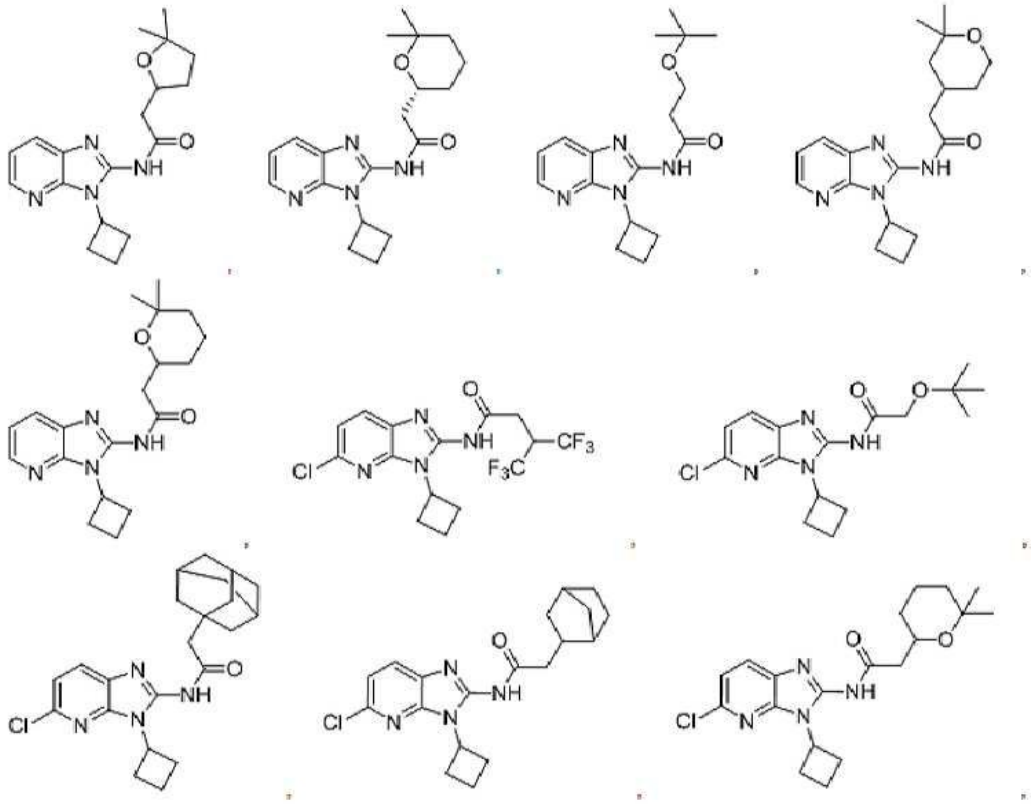
[0512] R^2는 선택적으로 치환된 시클로부틸이고;

[0513] R^3는 선택적으로 치환된C_3 알킬이고, 여기서 R^3의 선택적 치환기는 OH이고;

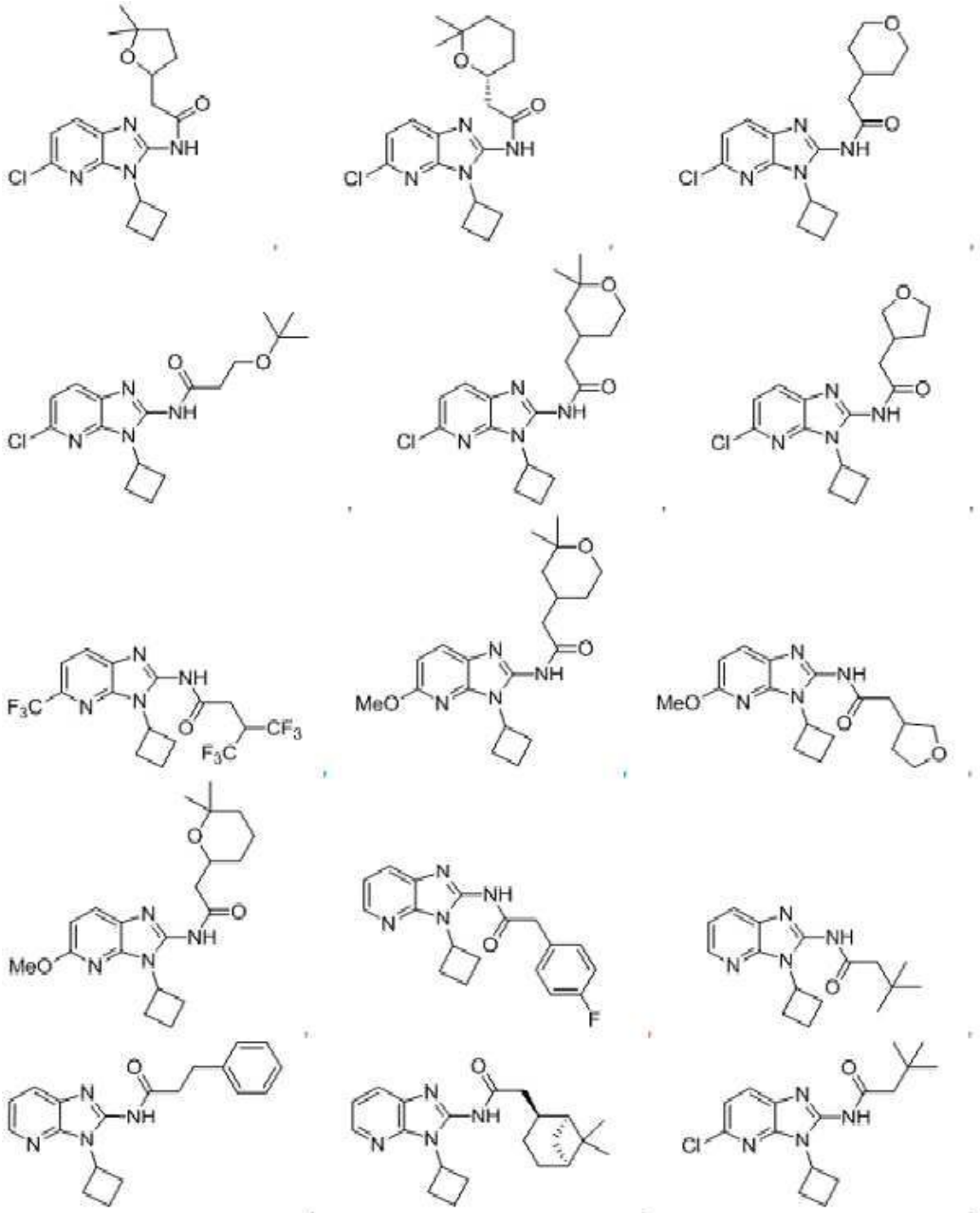
[0514] R^4 는H이고; 그리고

[0515] R^5 는 H이다.

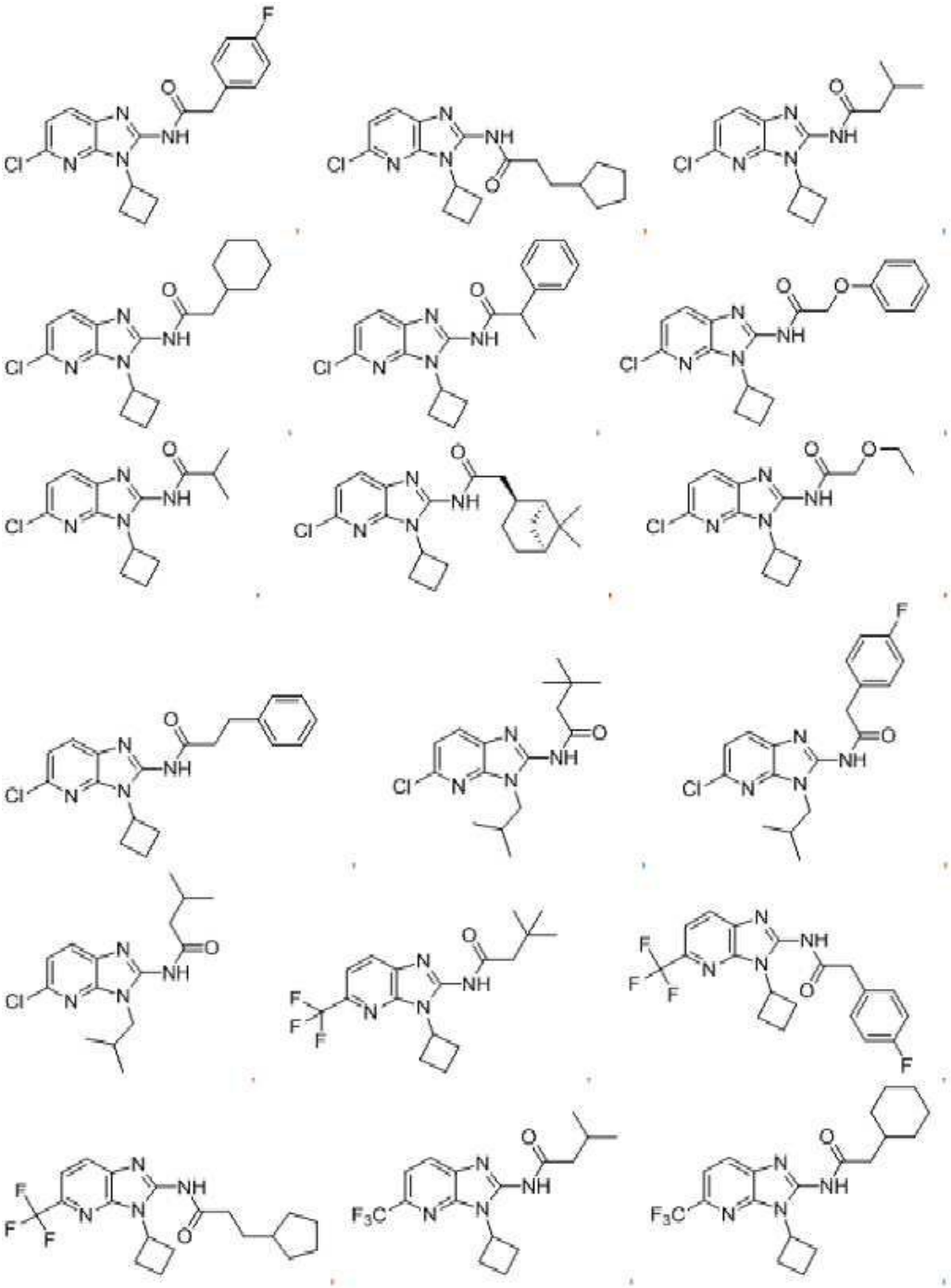
[0516] 화학식 A-1의 일부 구현은 하기의 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



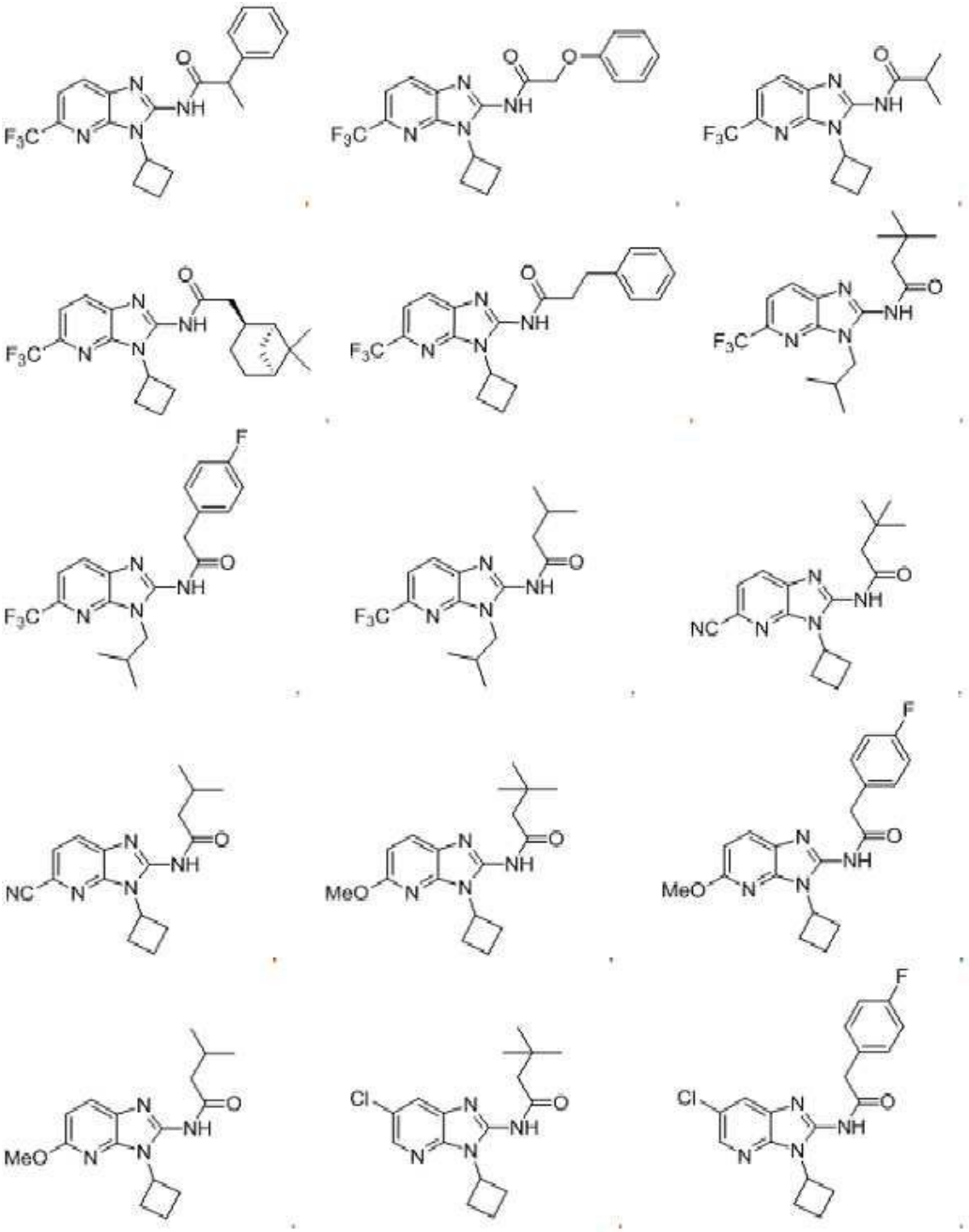
[0517]

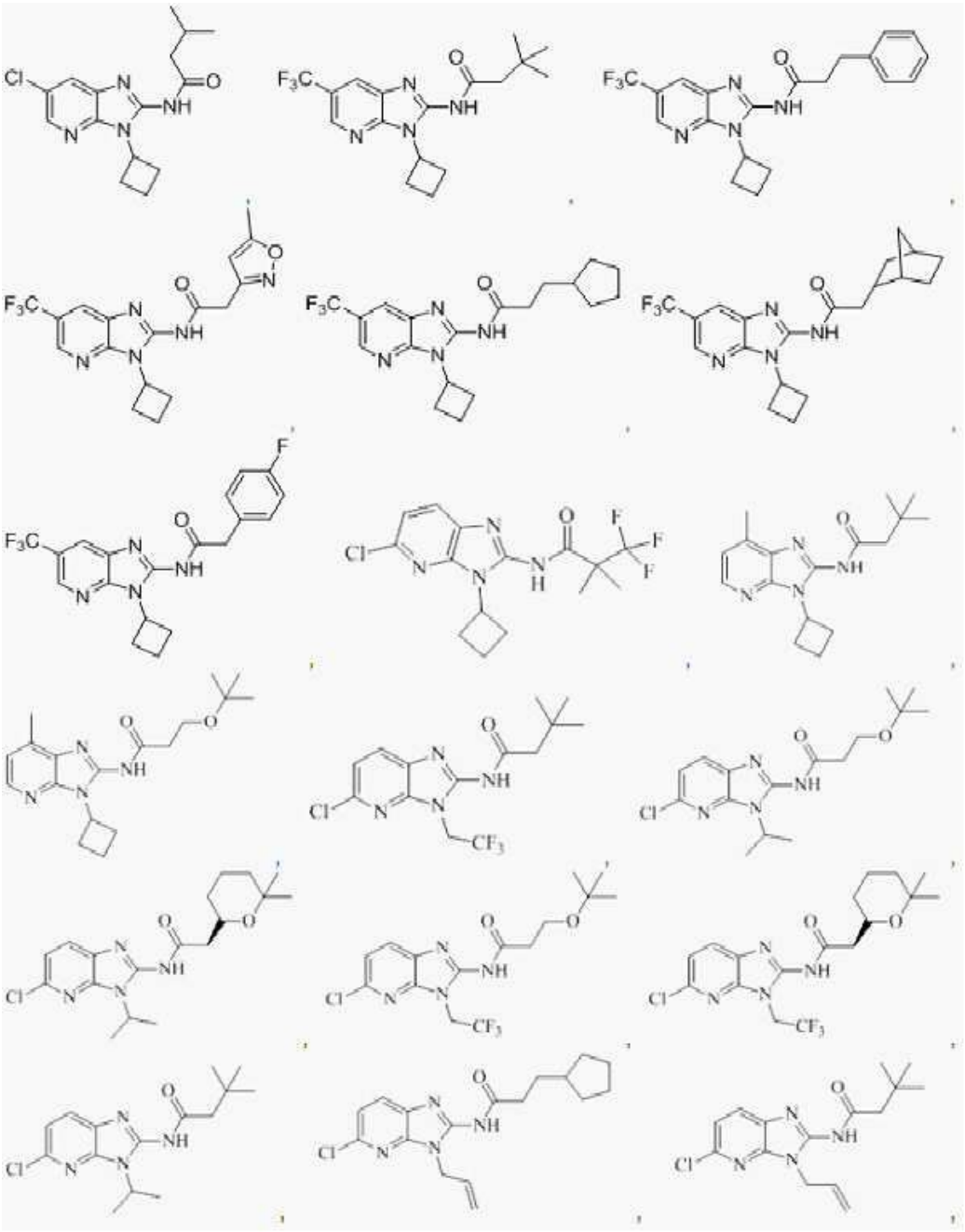


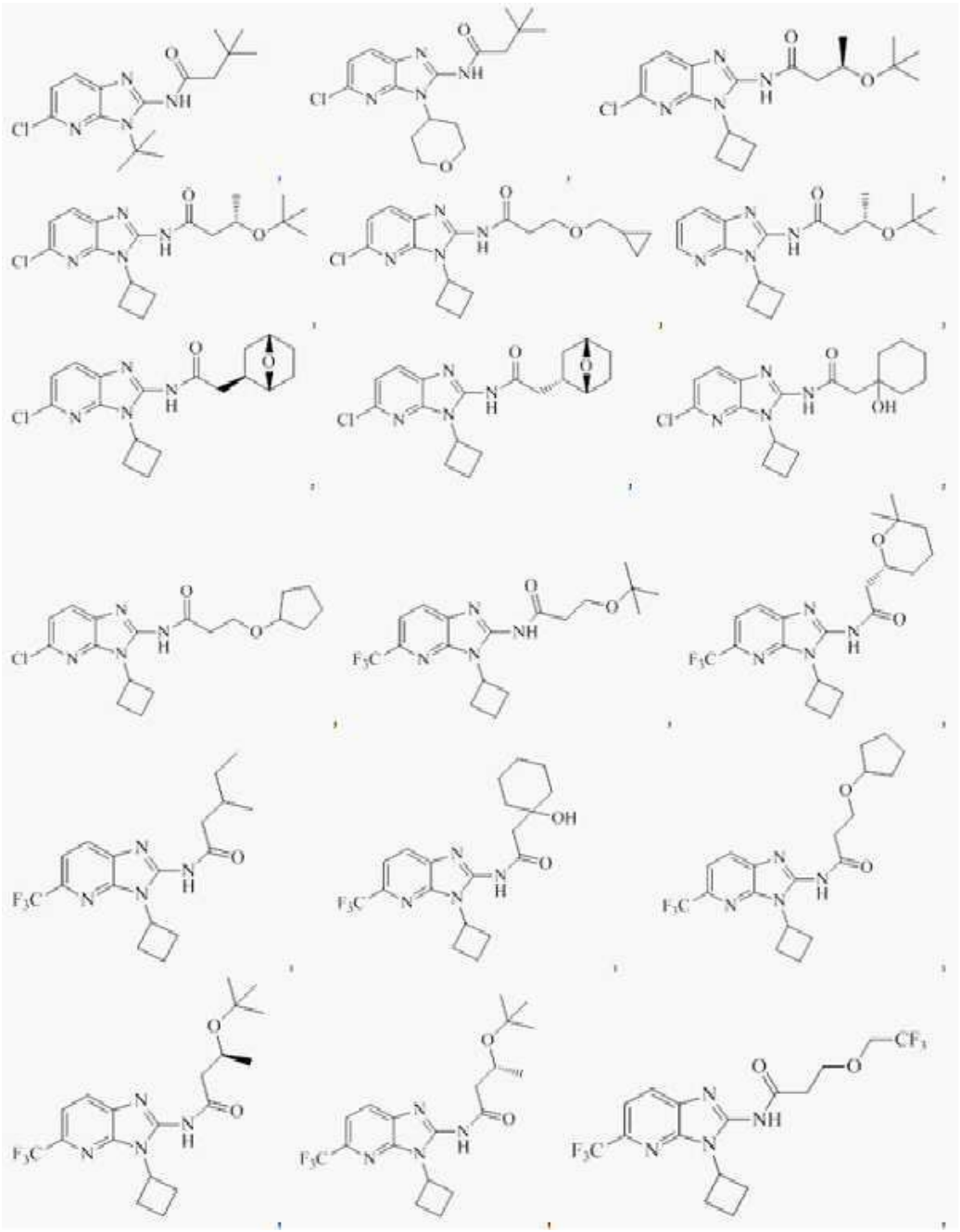
[0518]

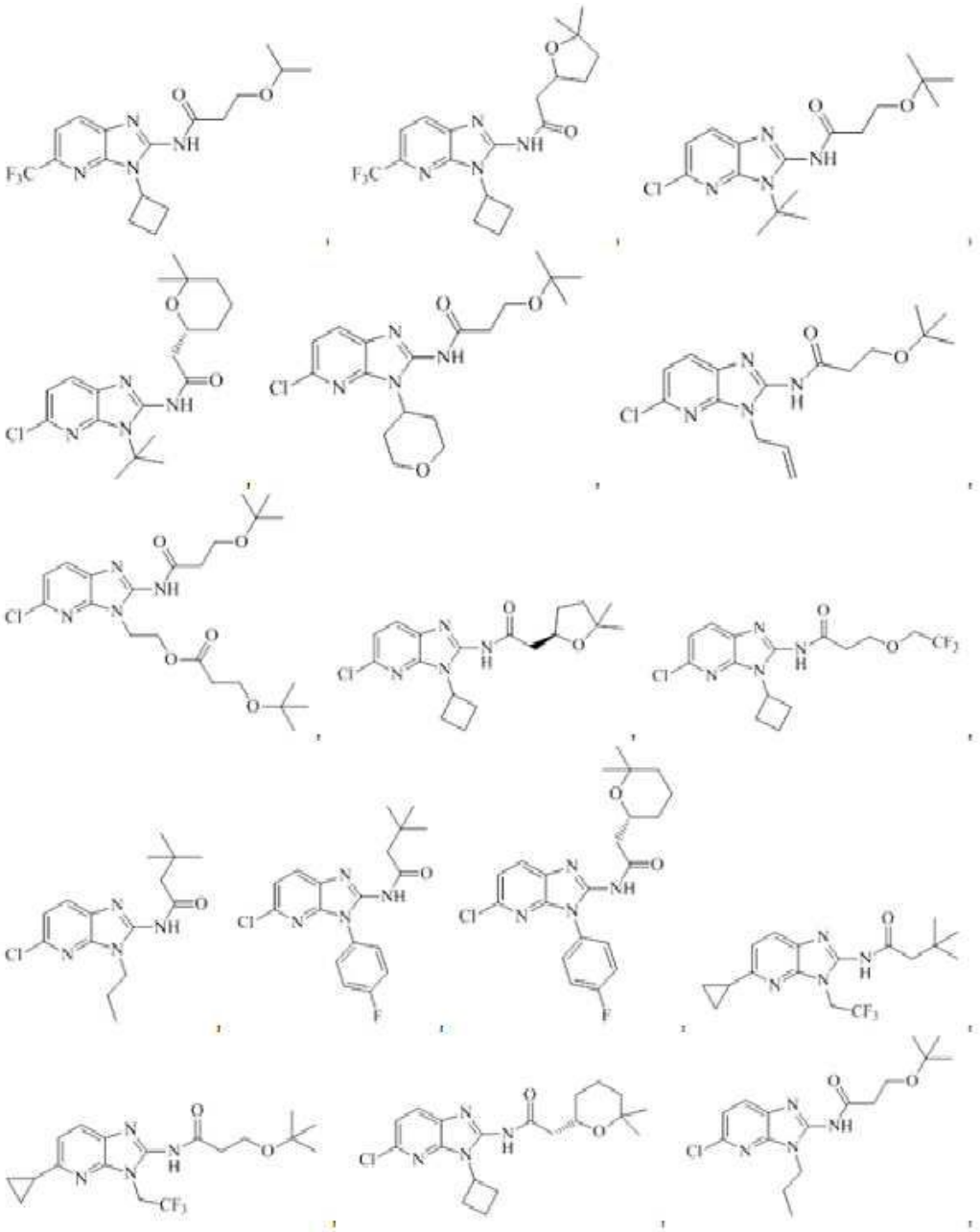


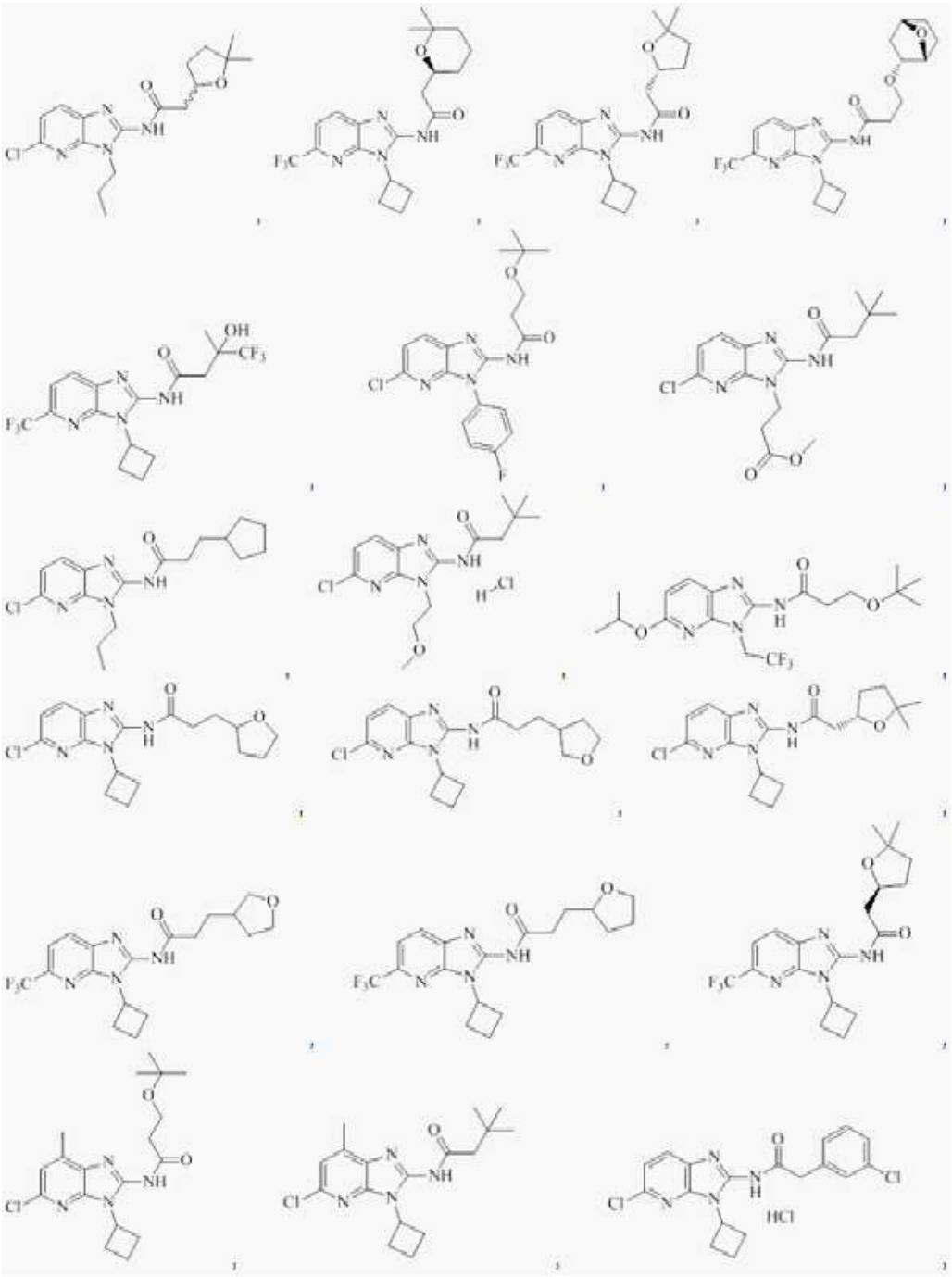
[0519]

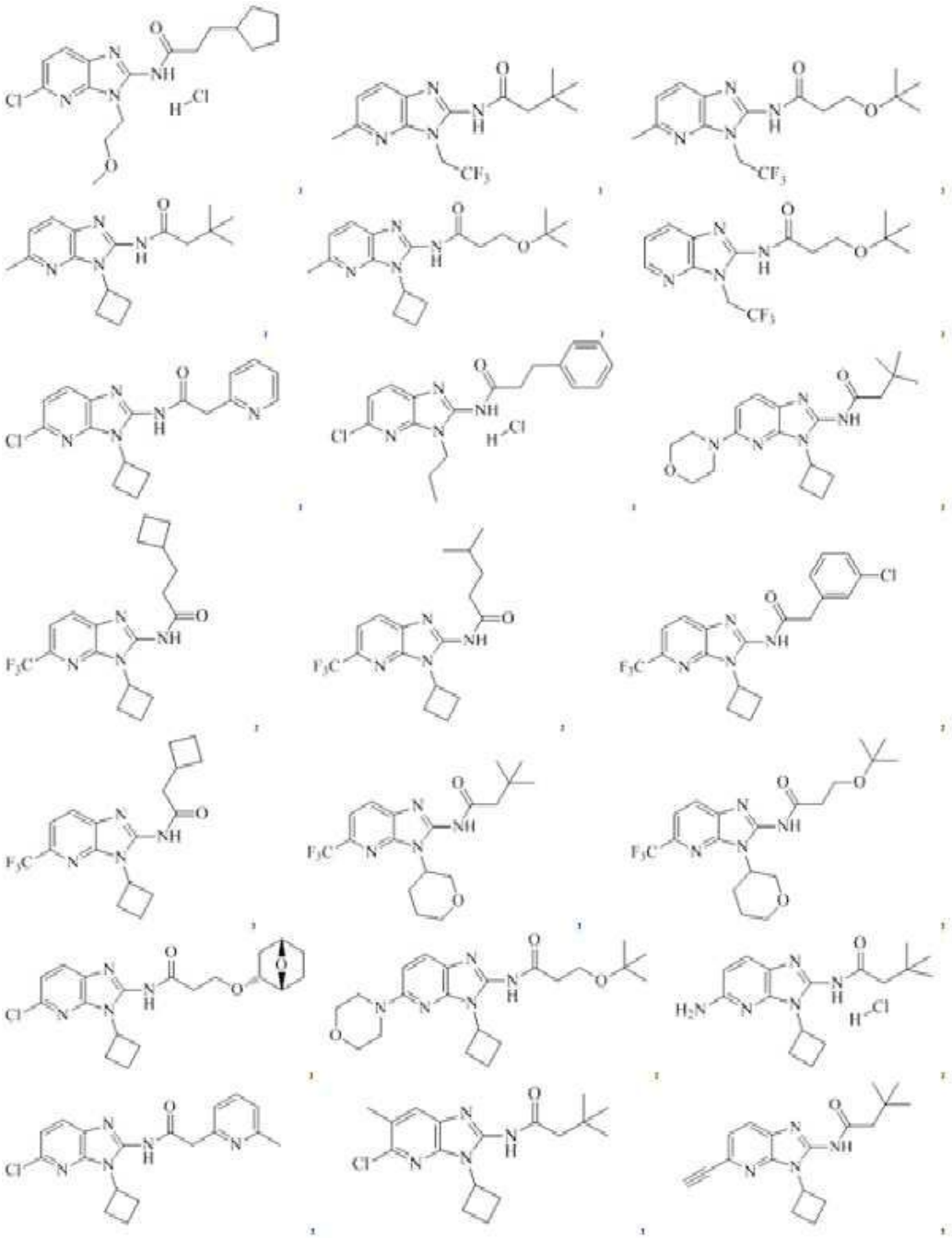


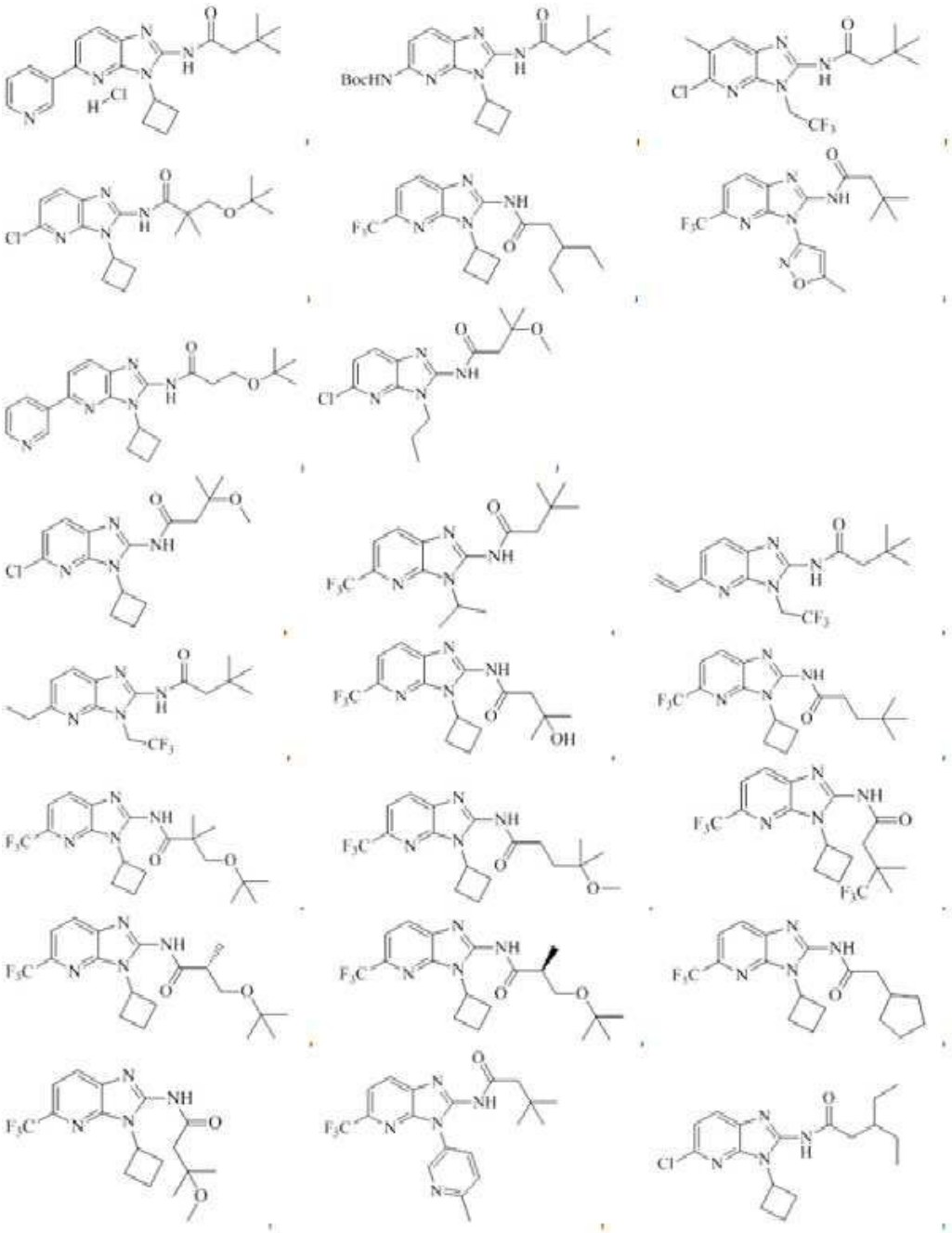
[0520] 

[0521] 

[0522] 

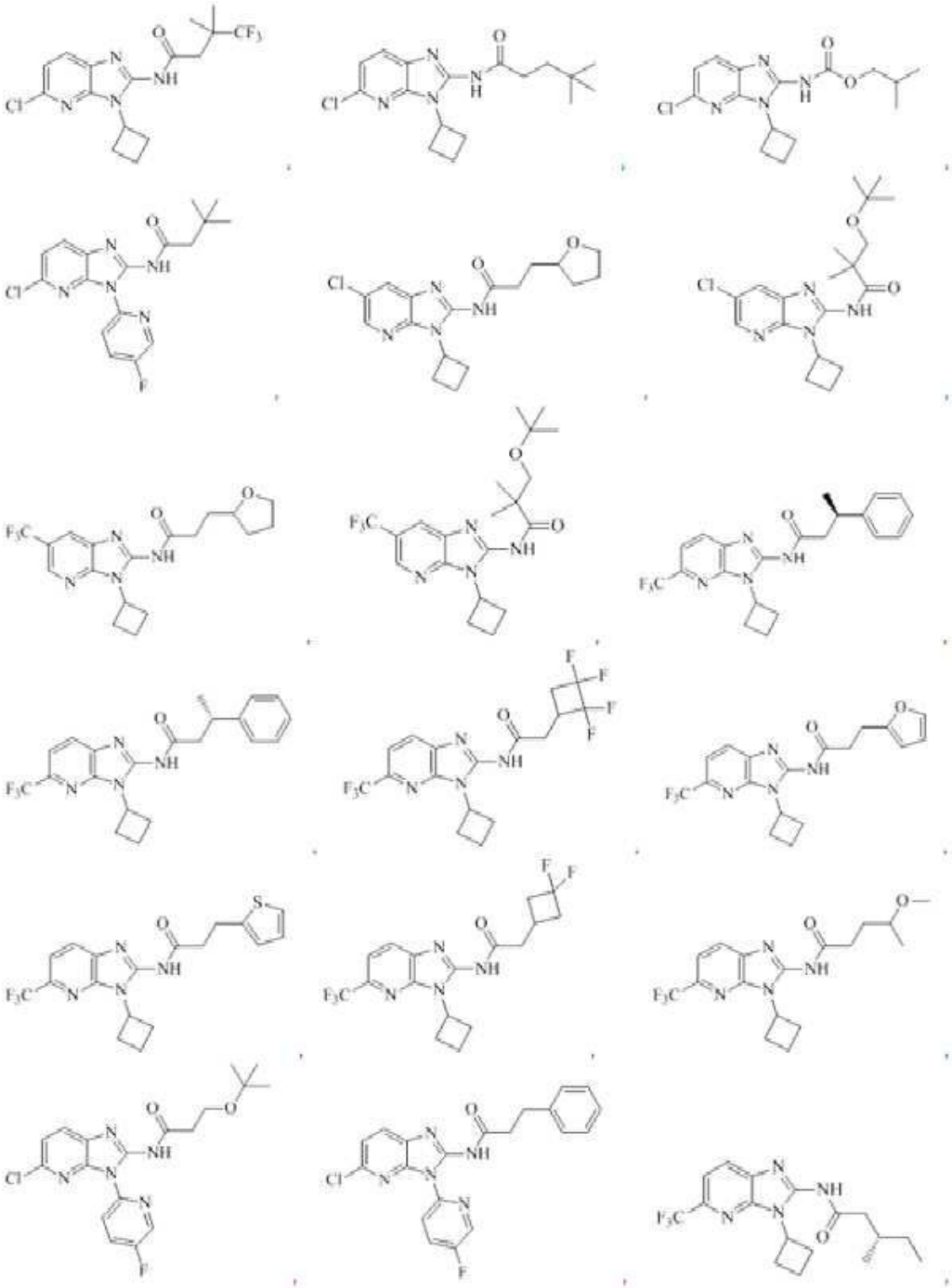
[0523] 

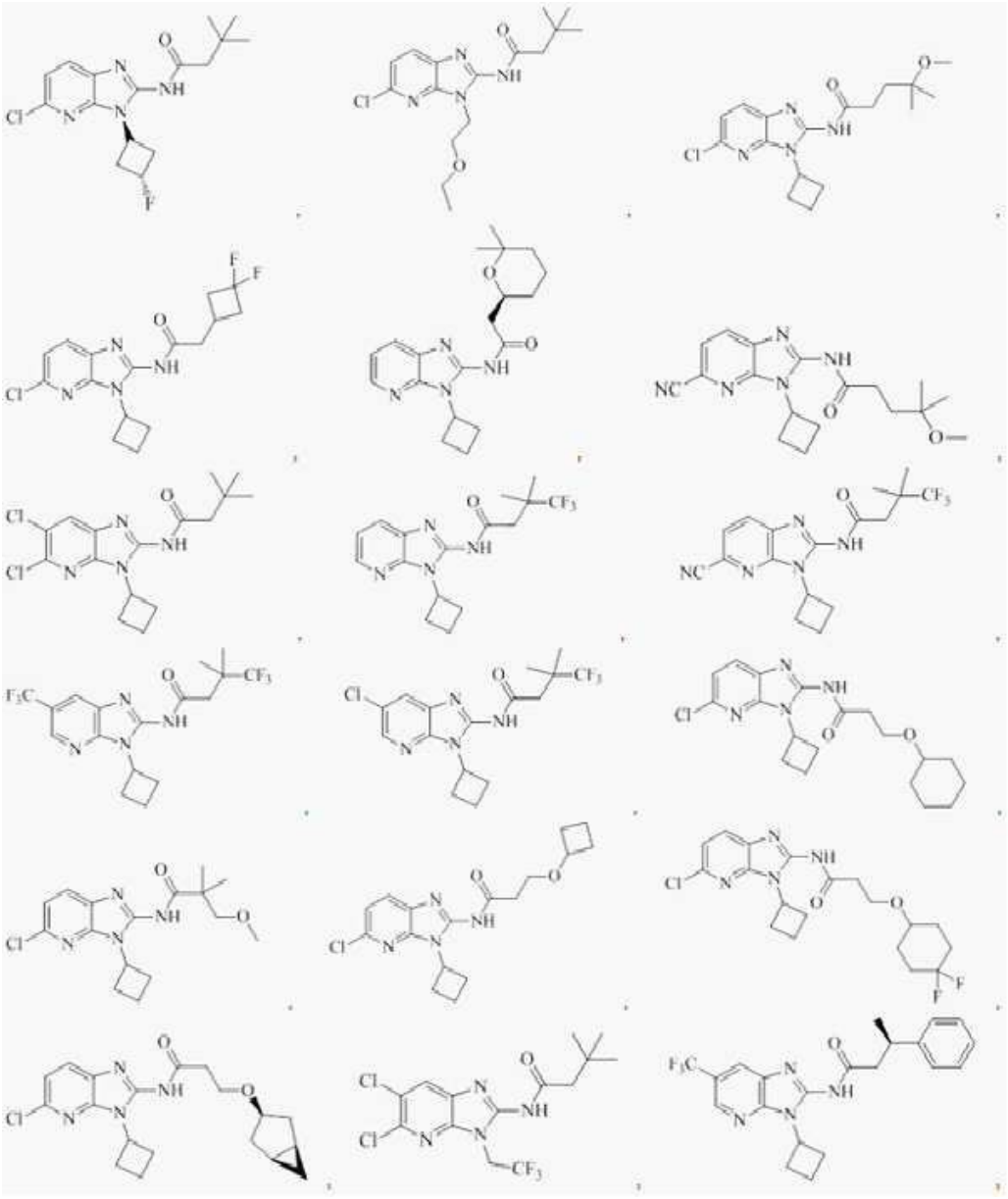
[0524] 

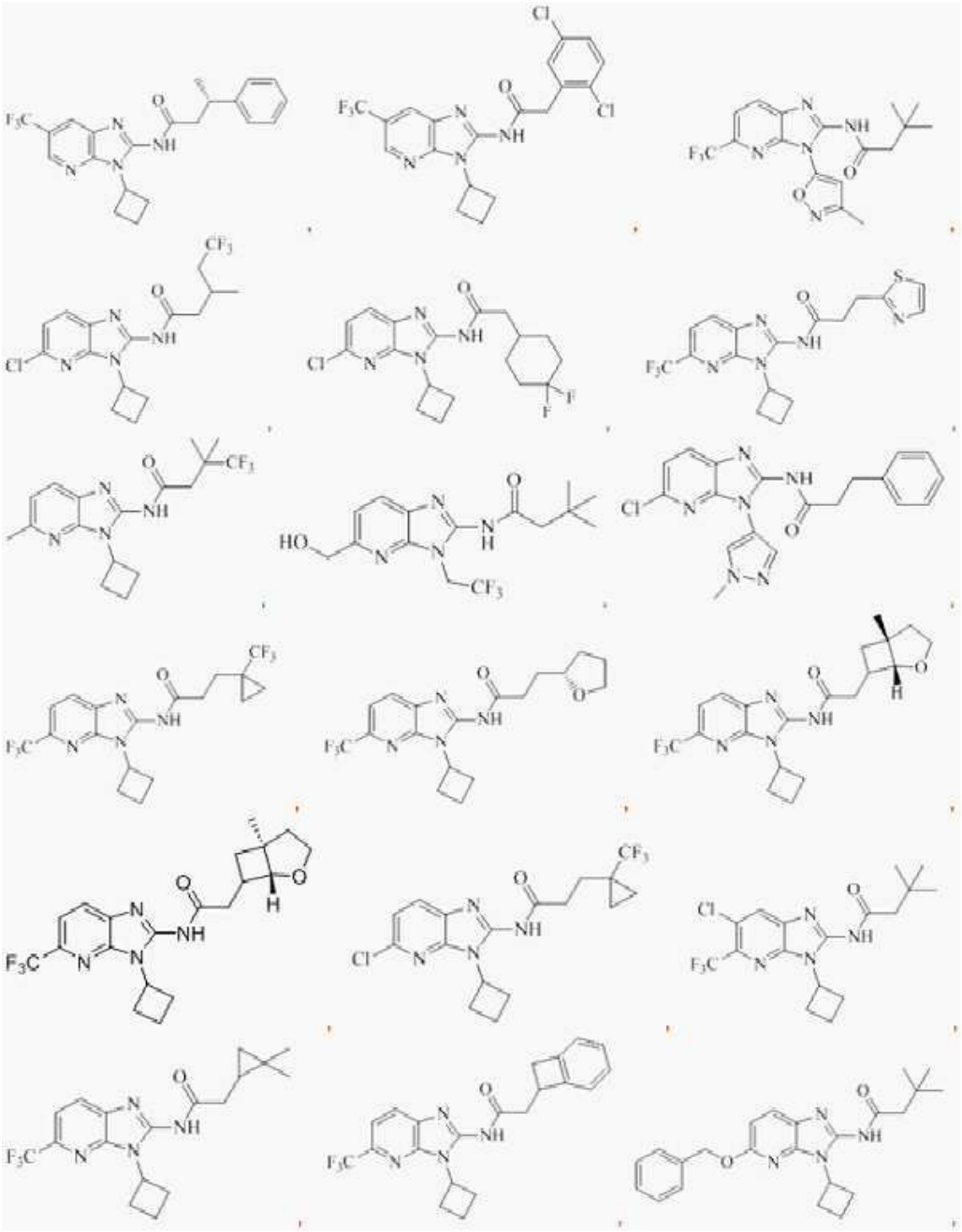


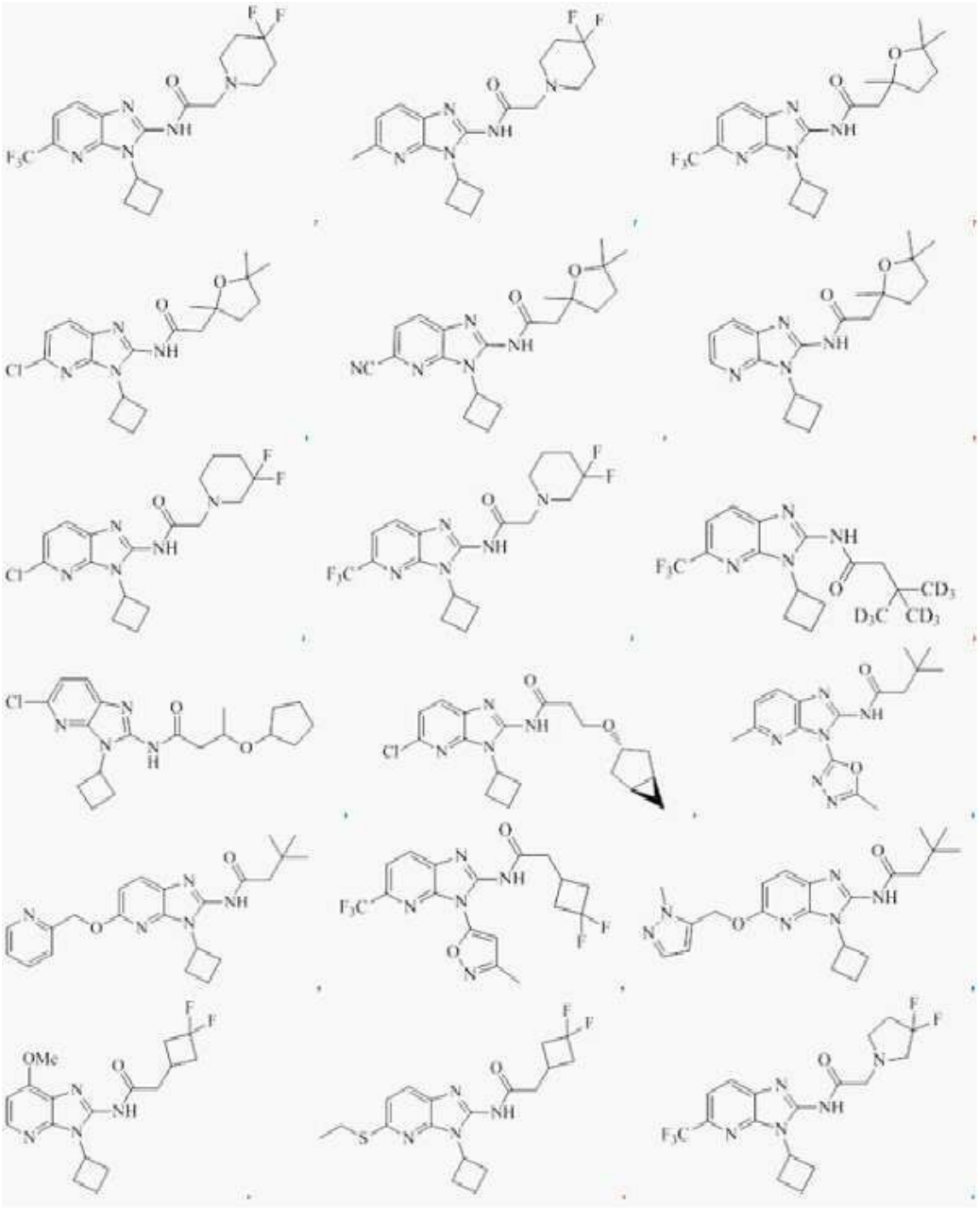
[0525]

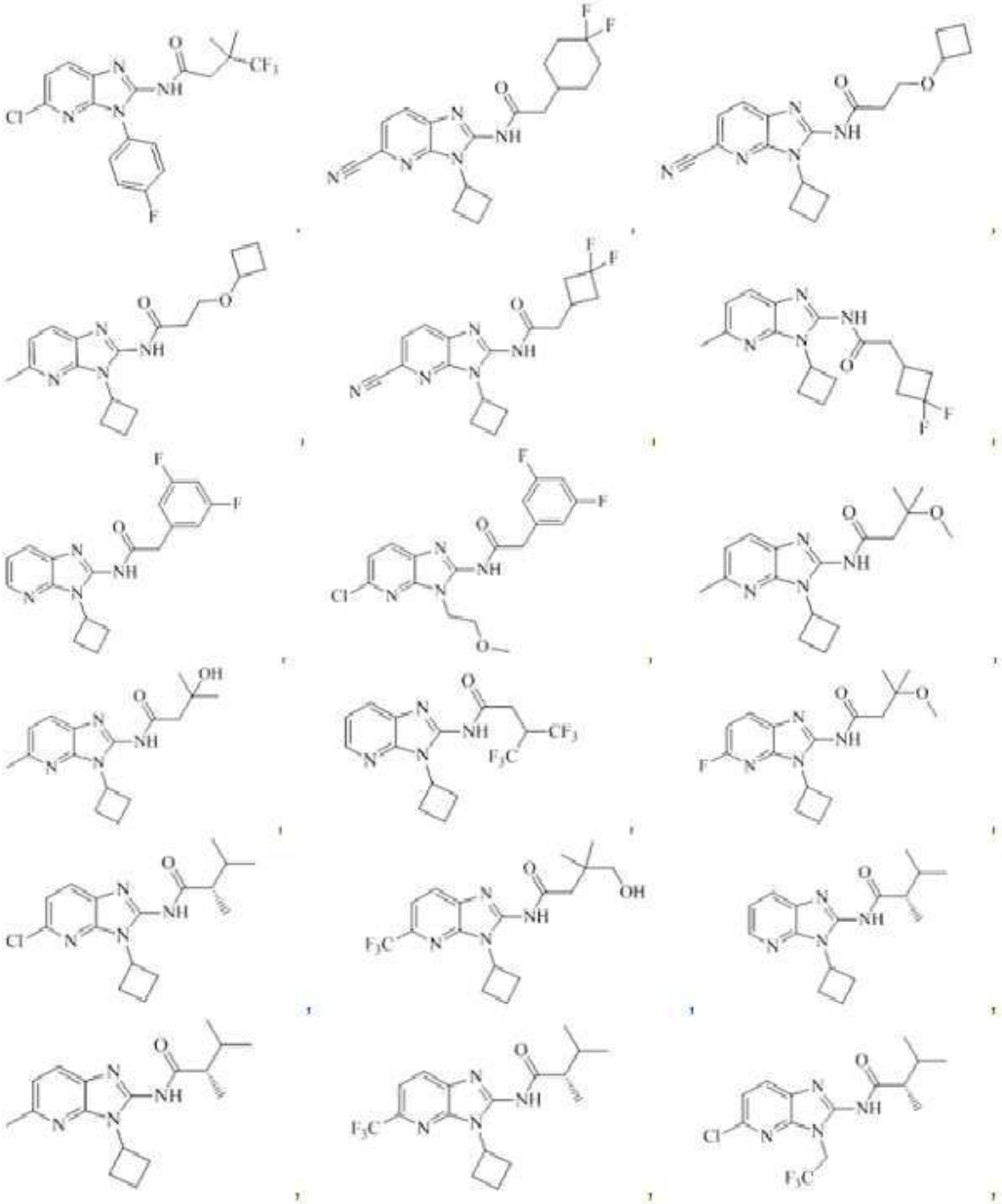
[0526]

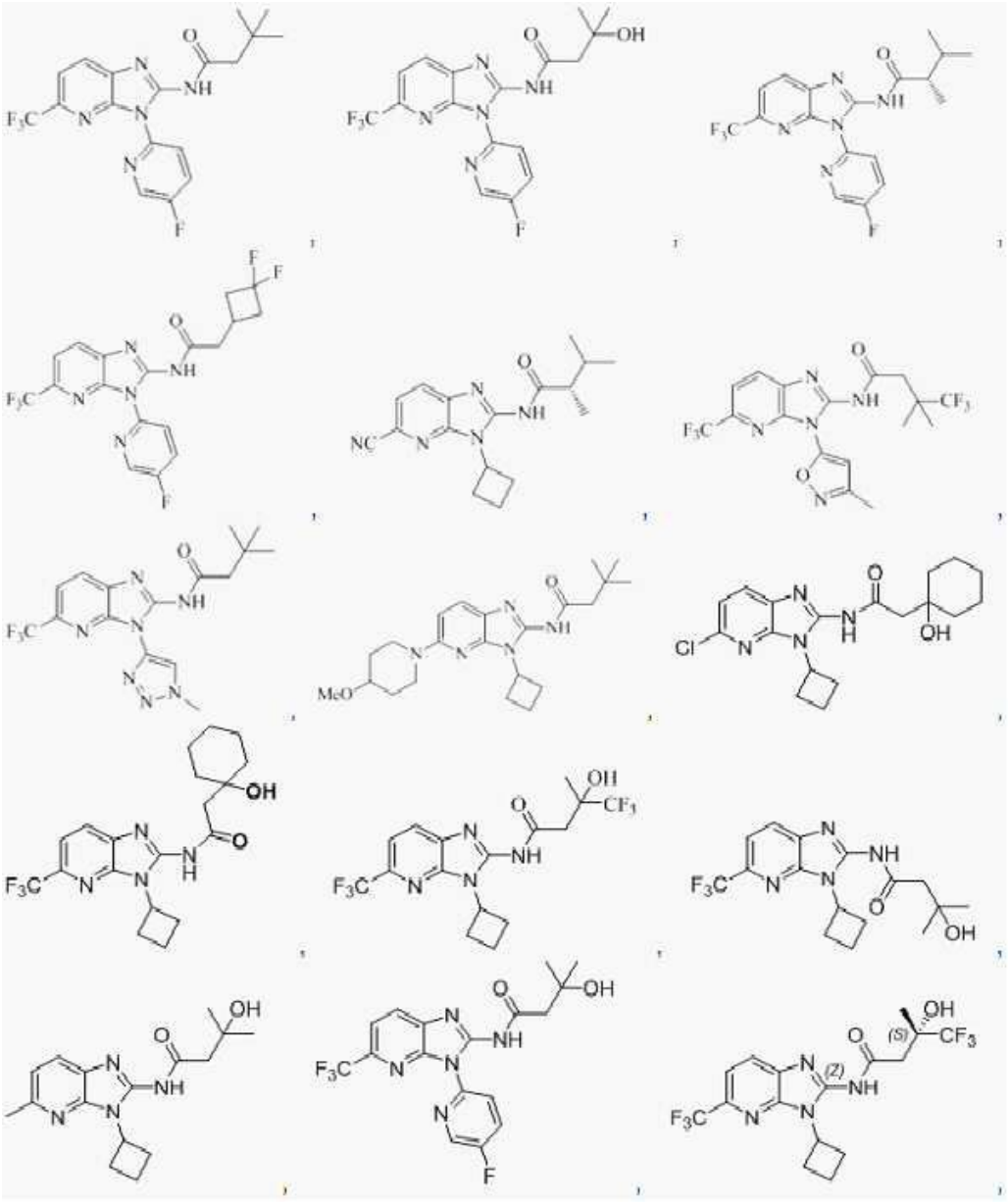


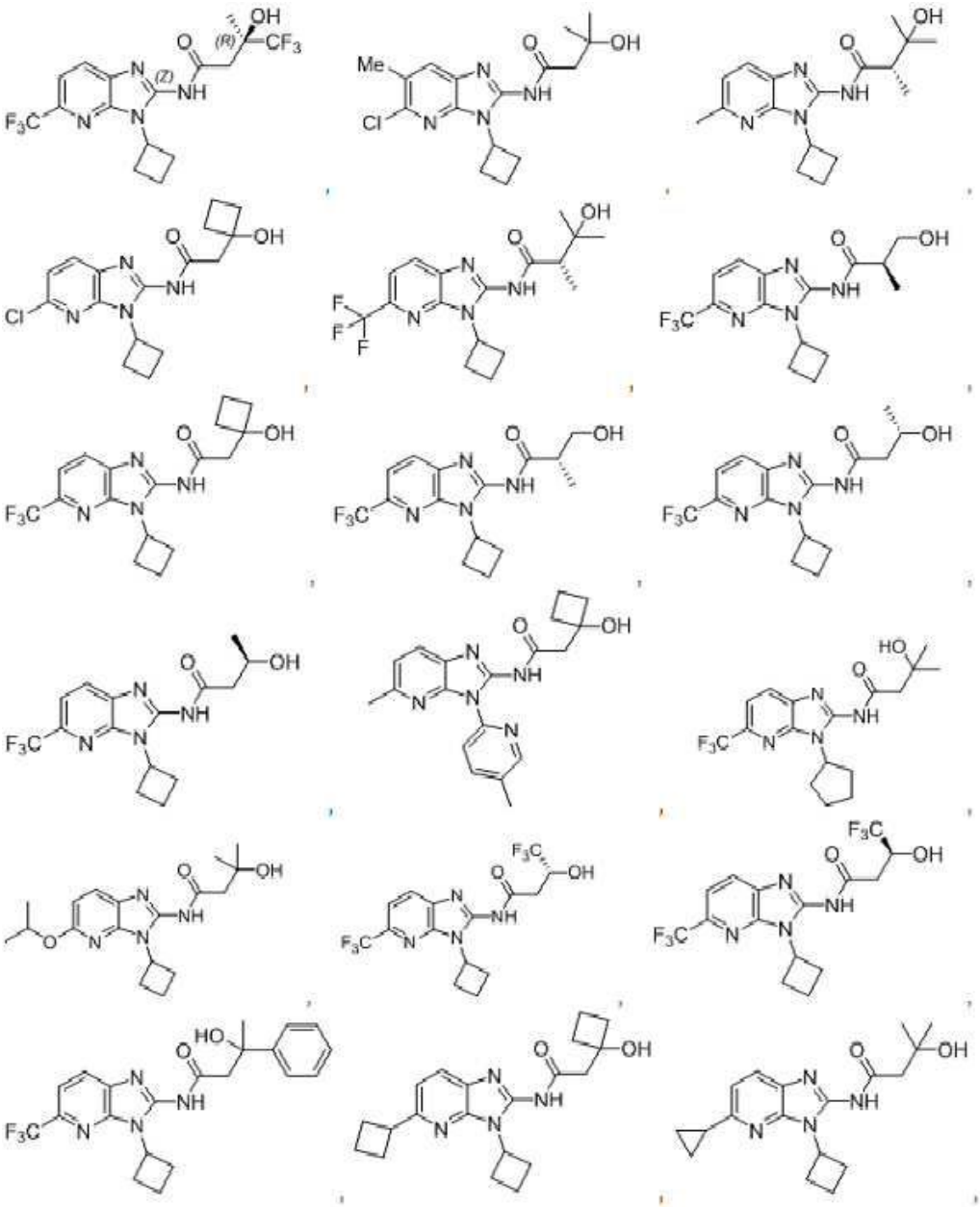


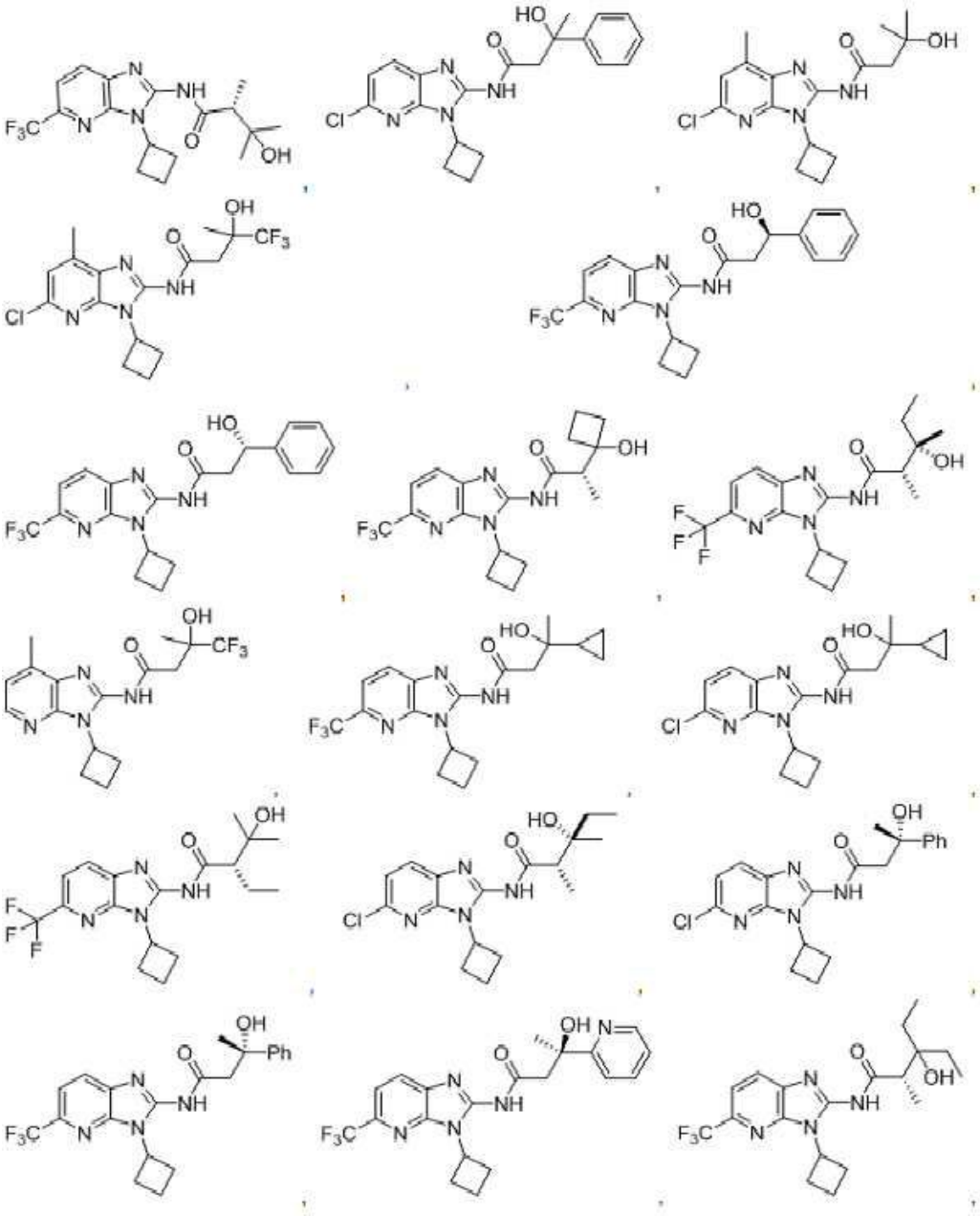


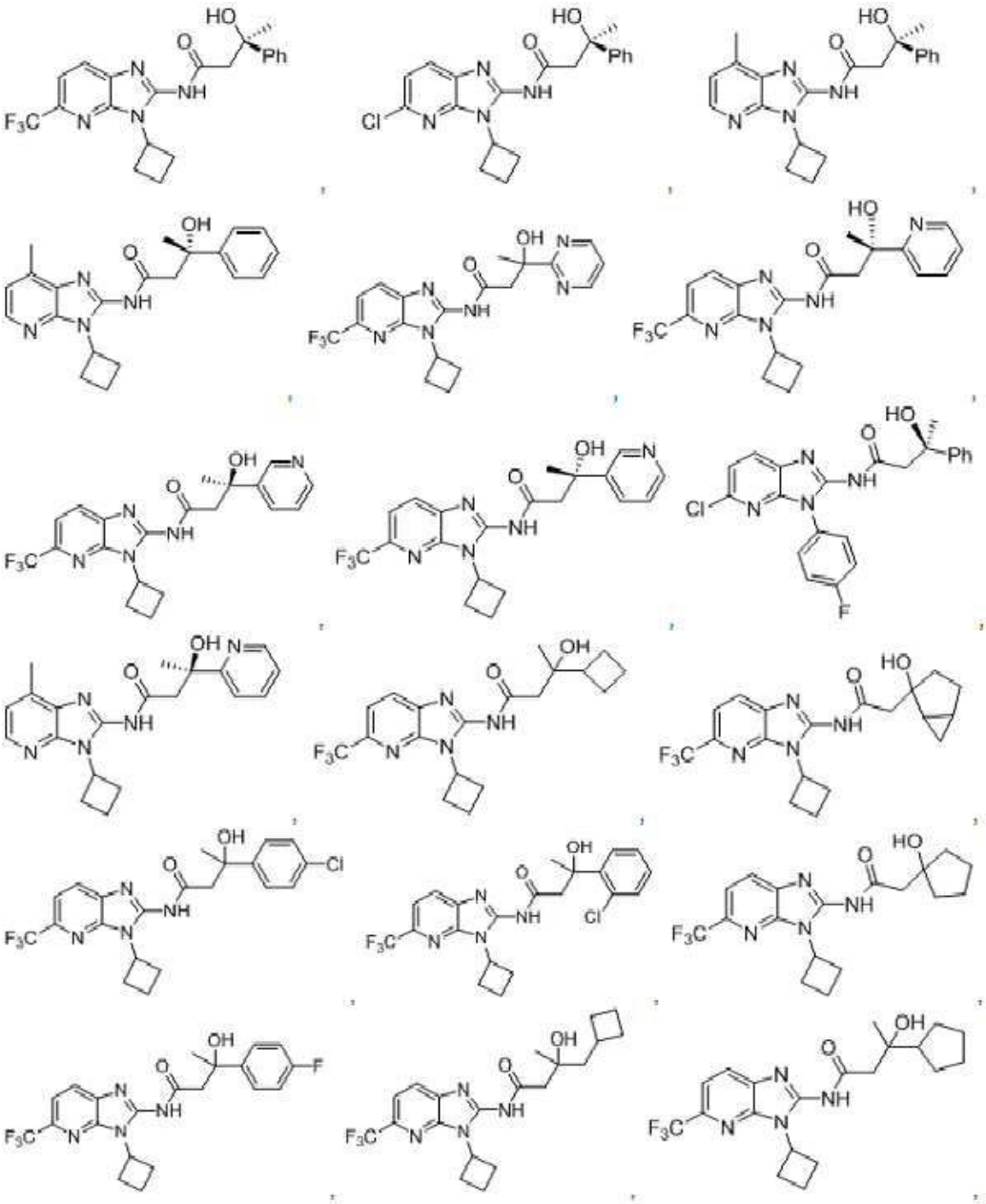


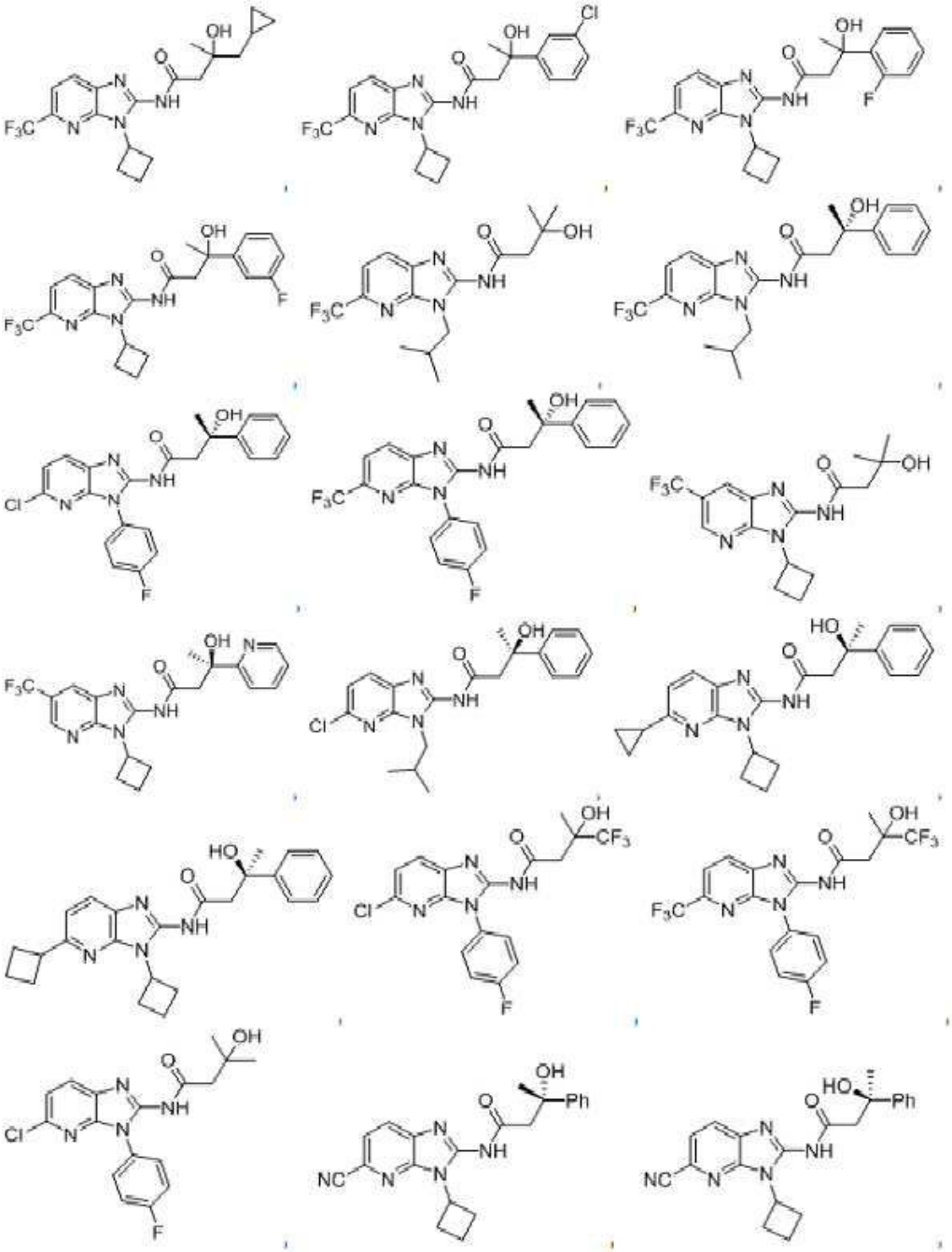


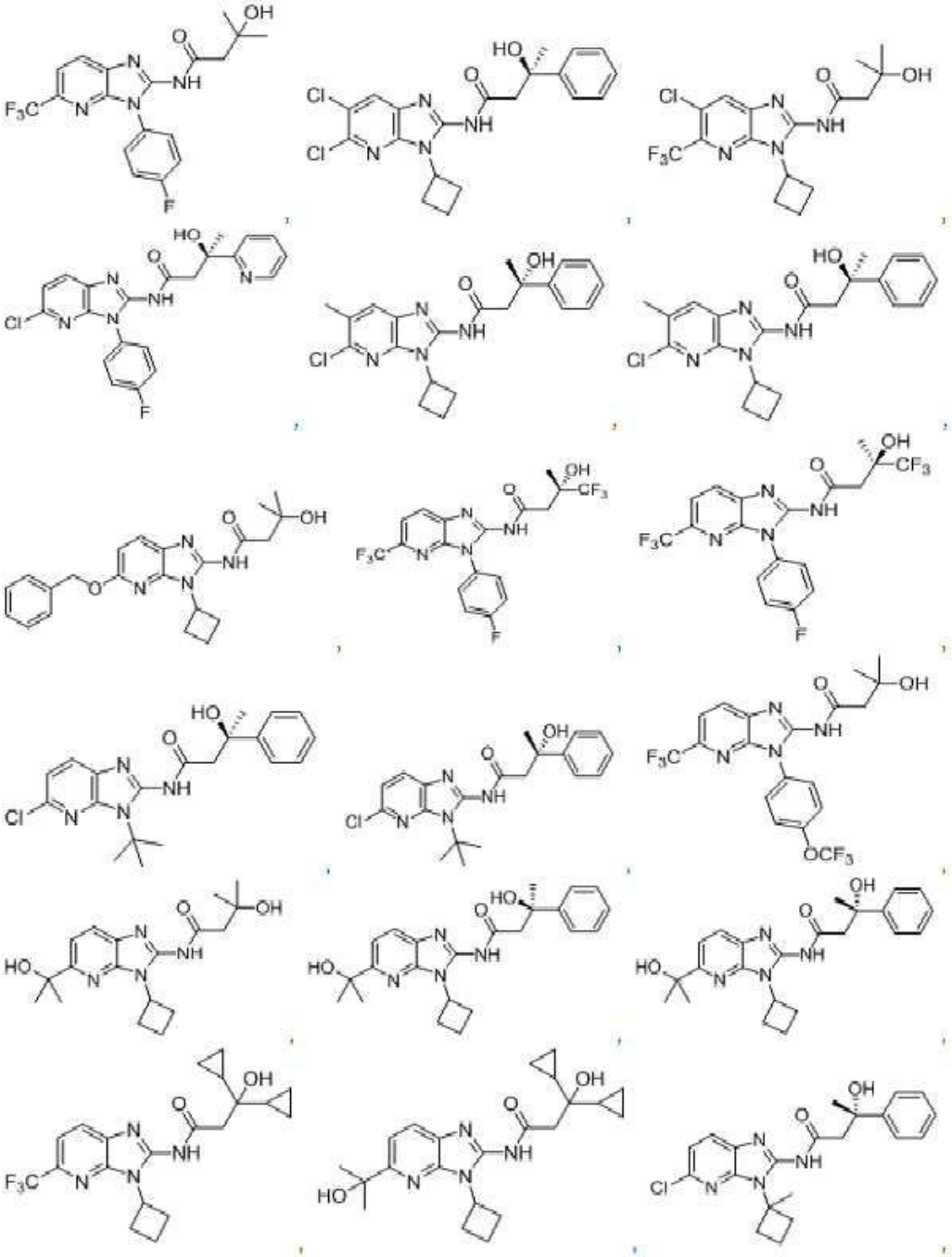


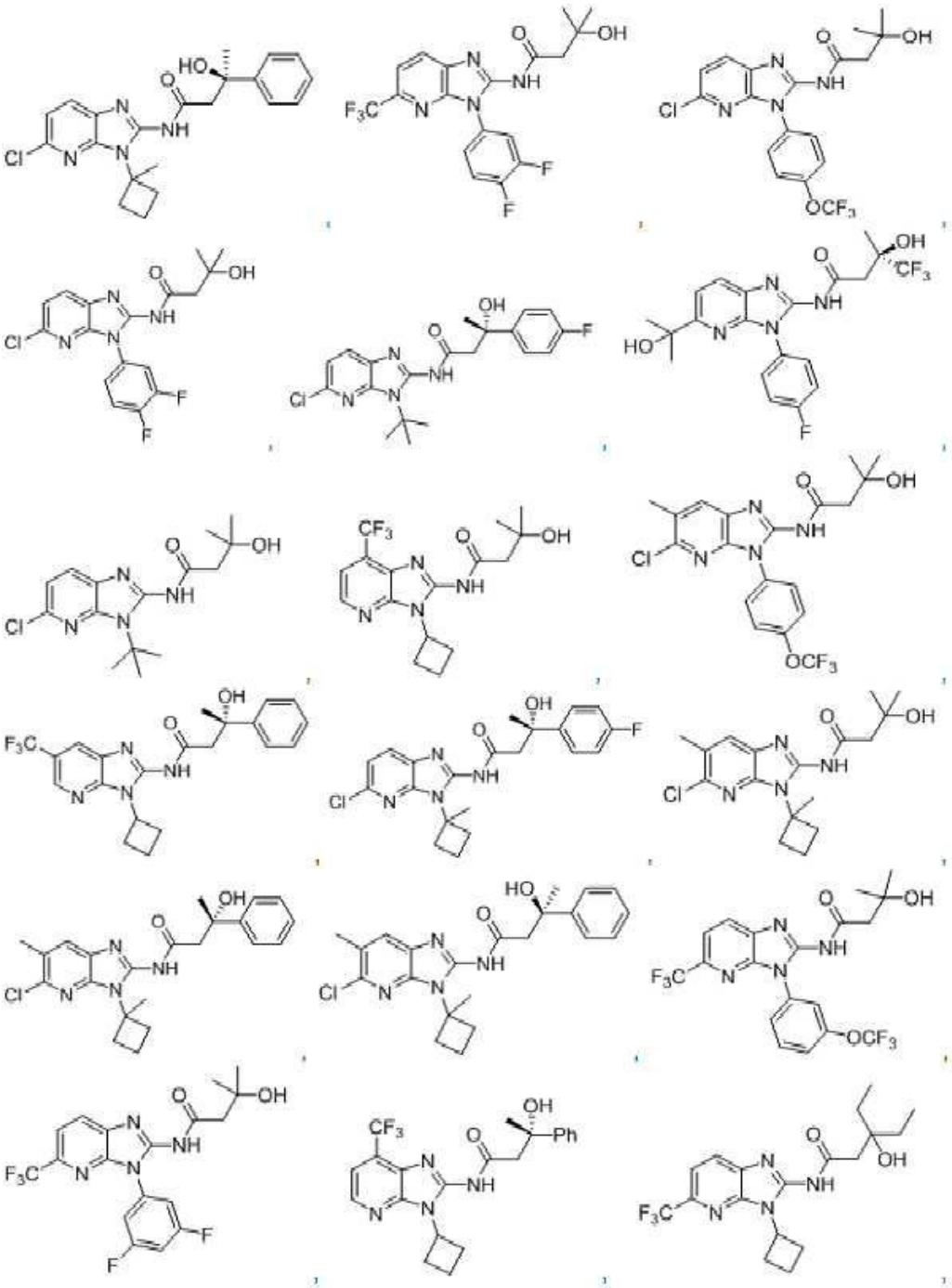


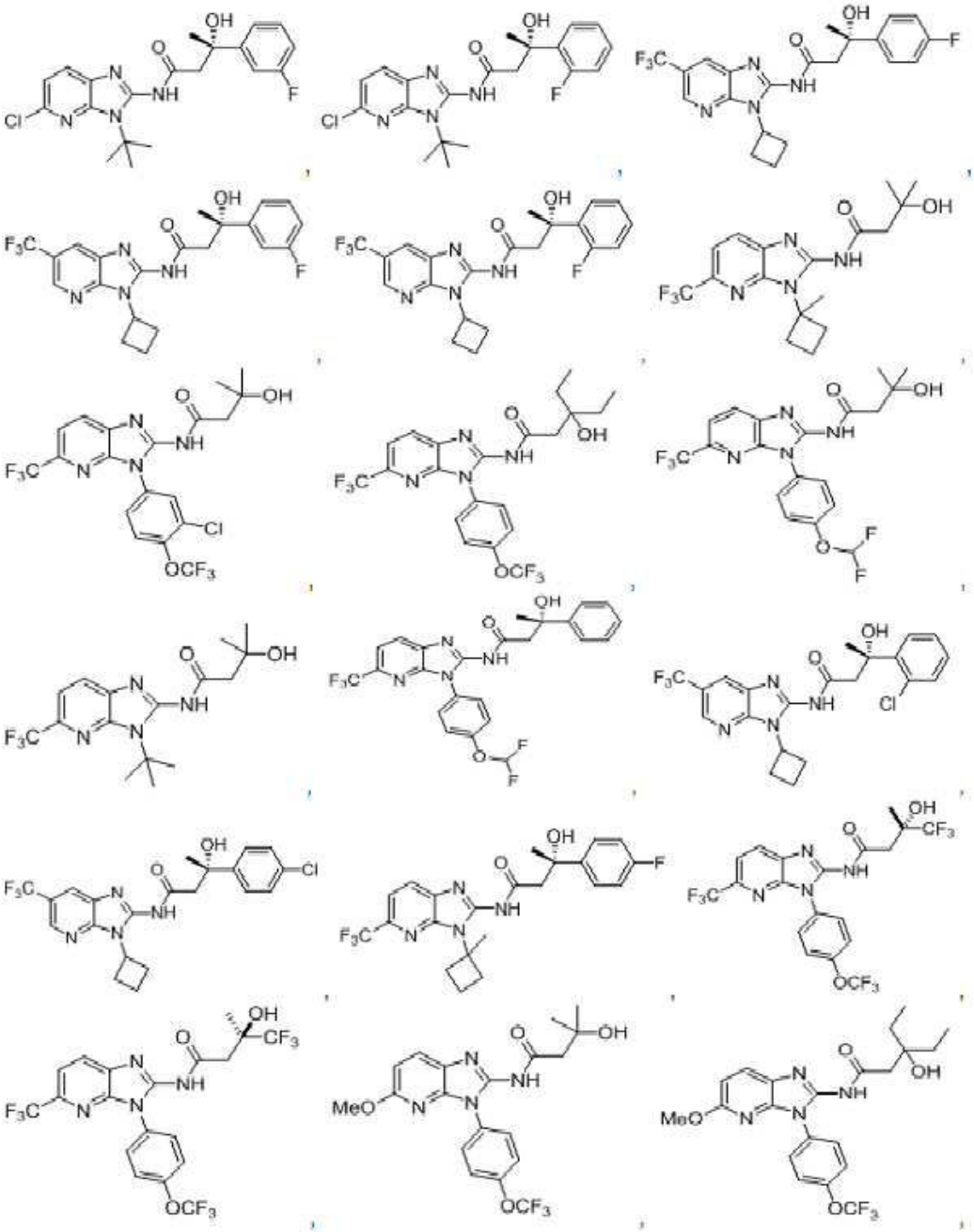


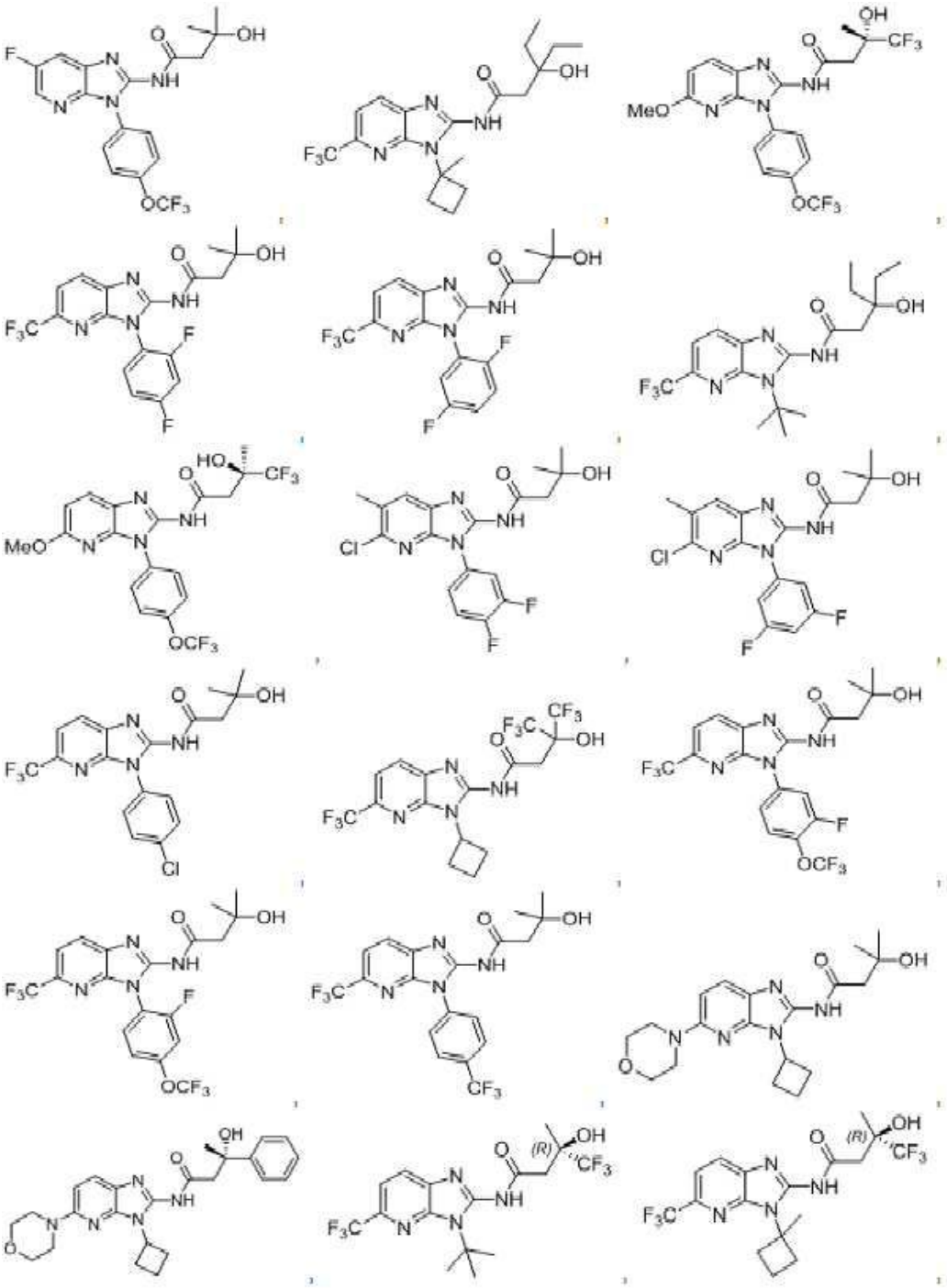


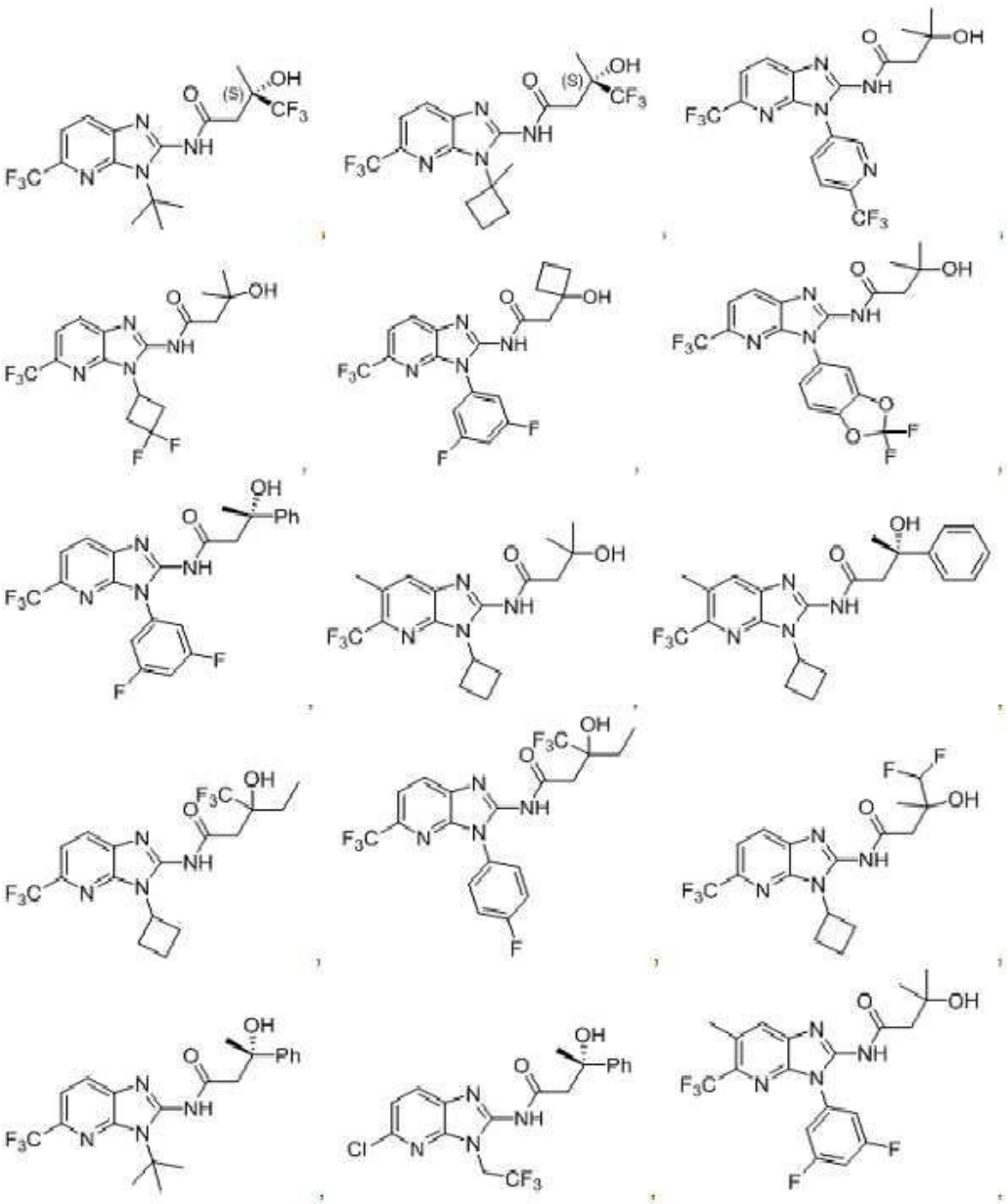


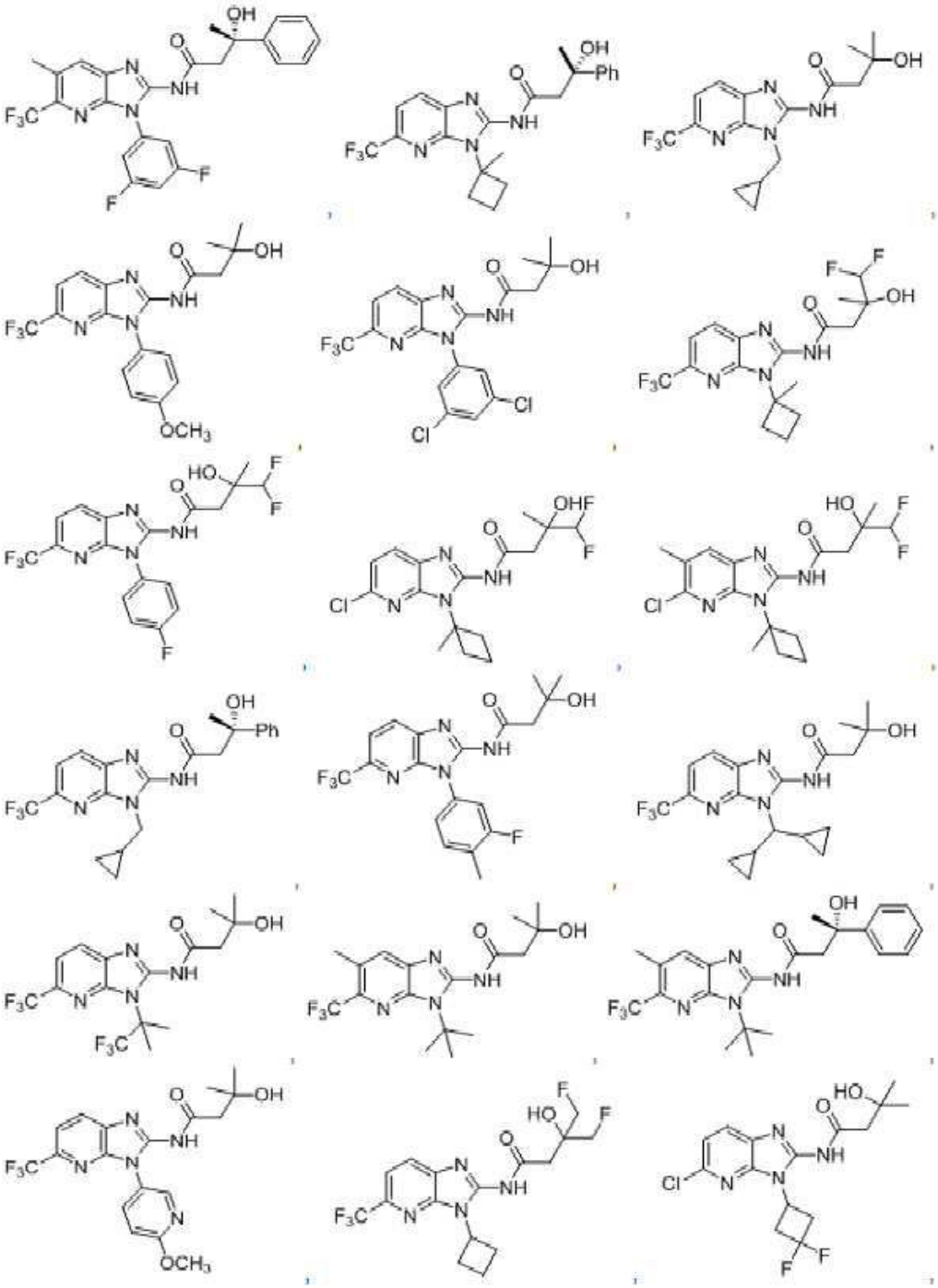


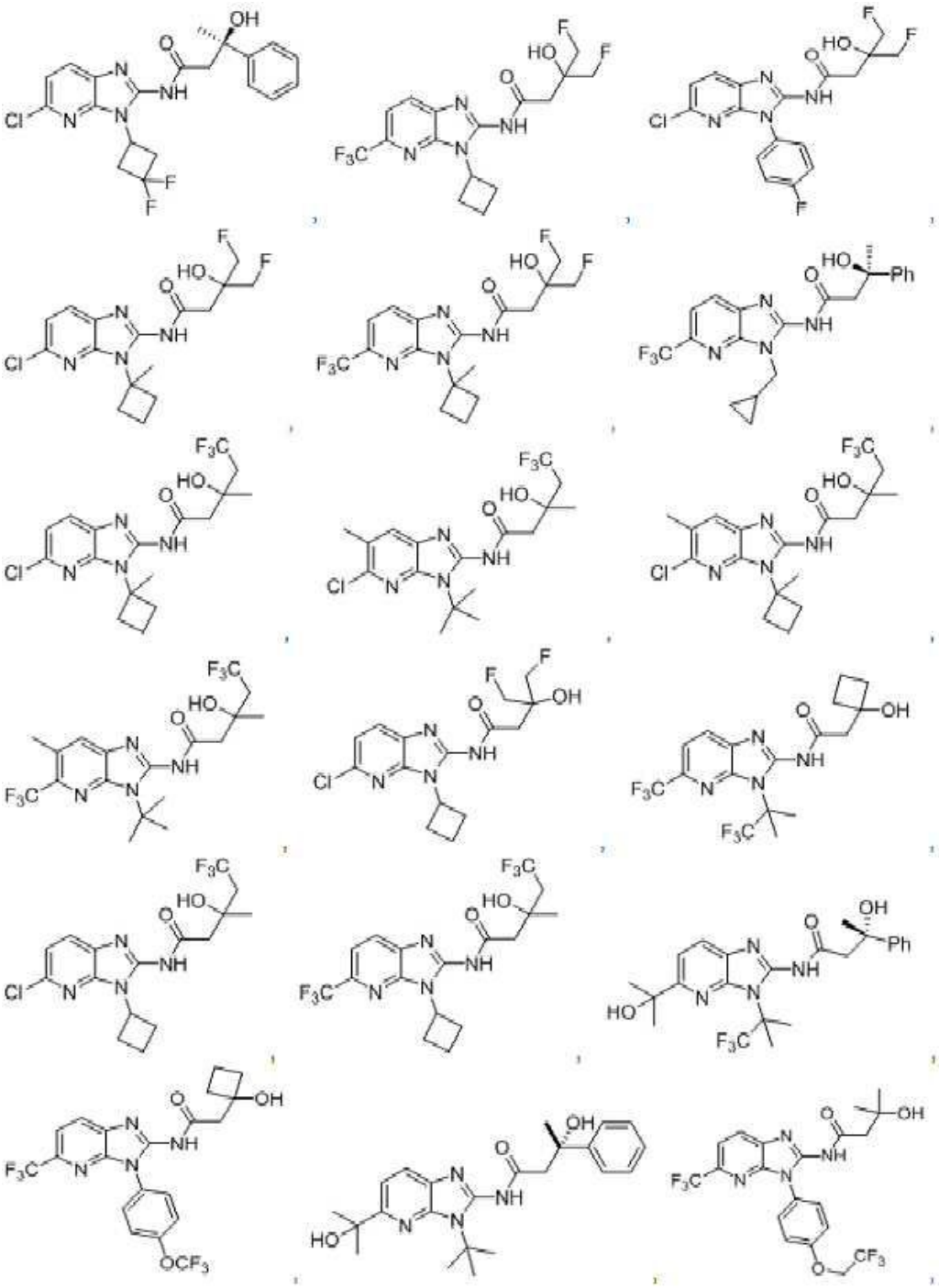


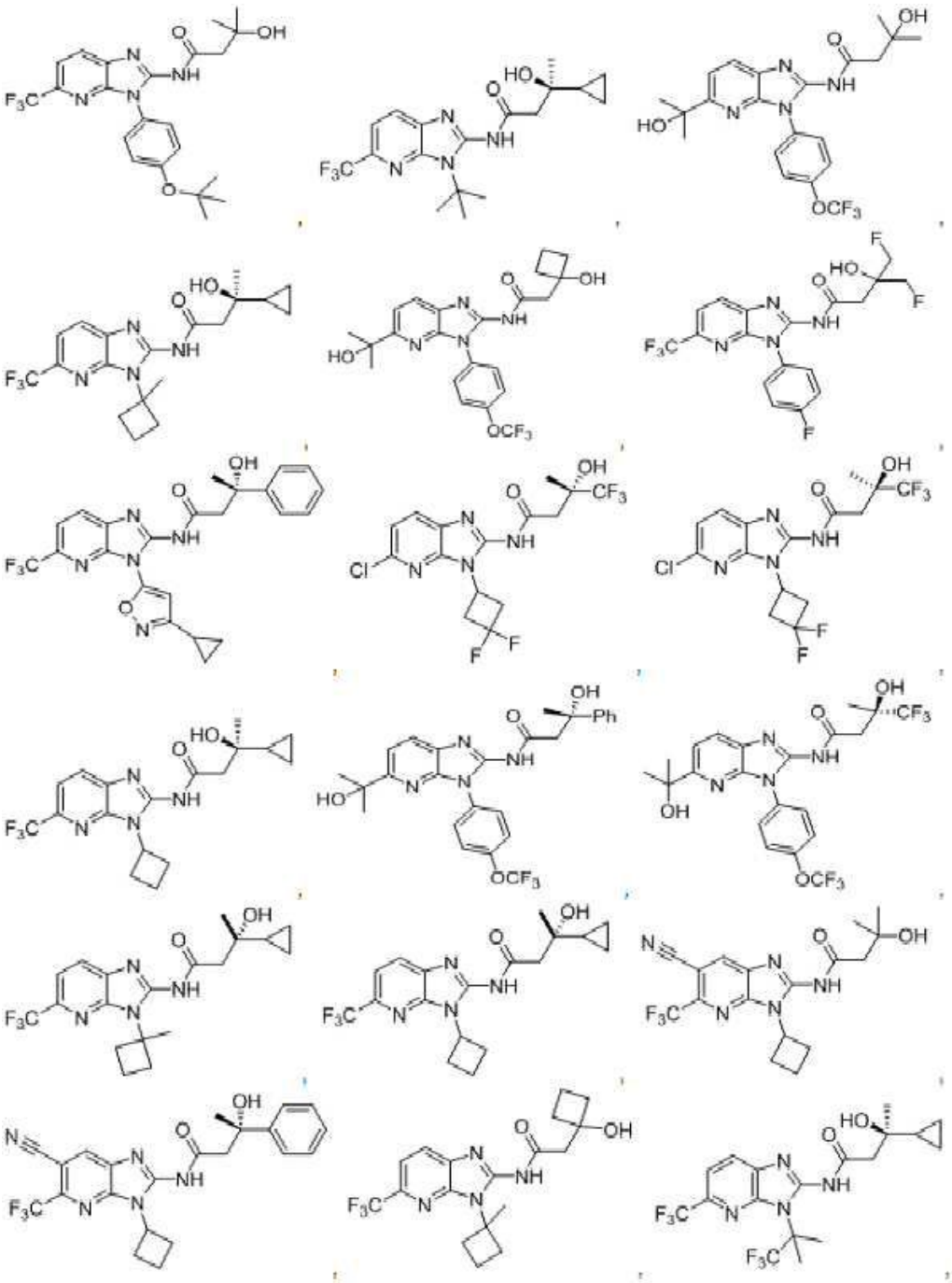


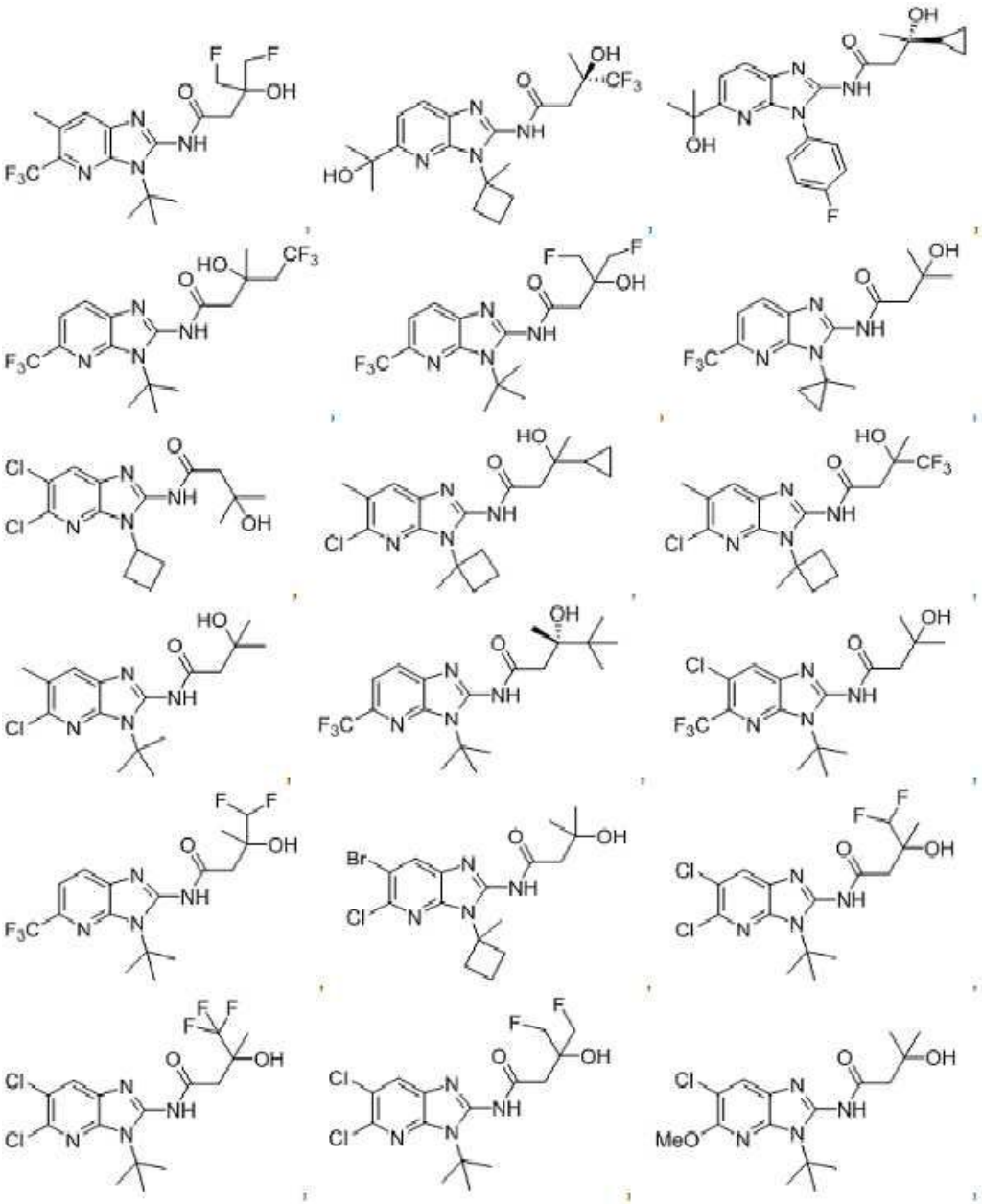


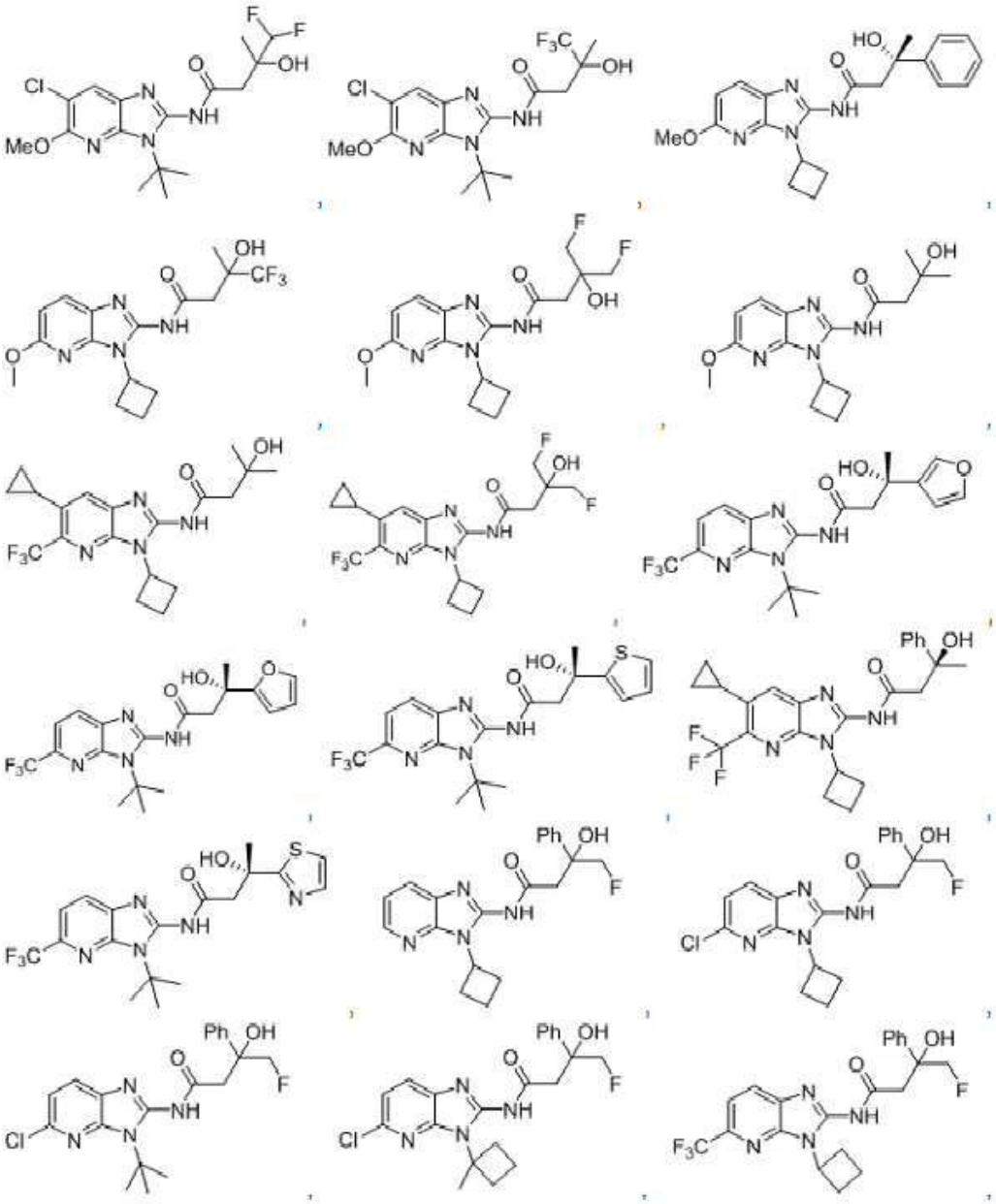


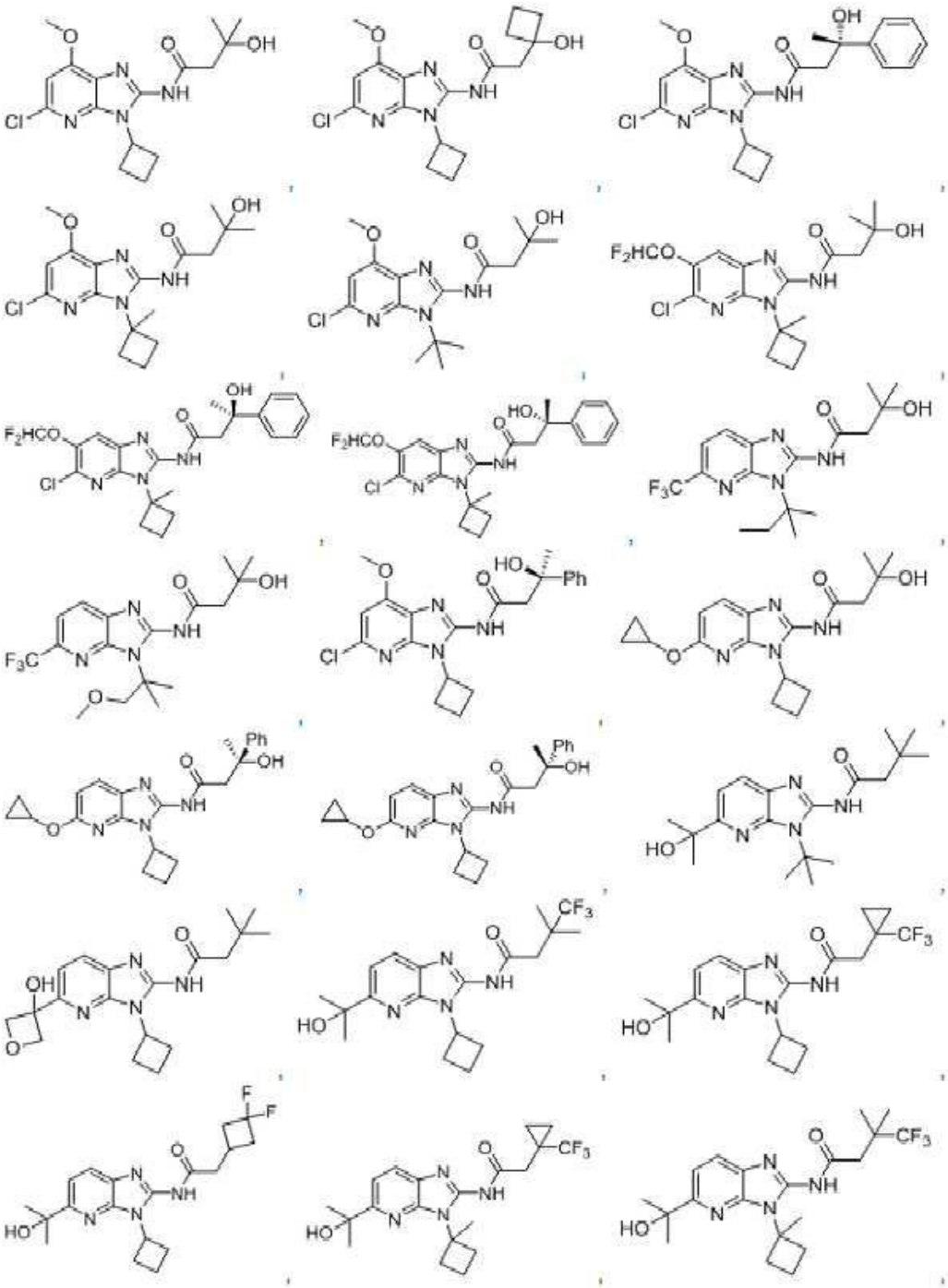


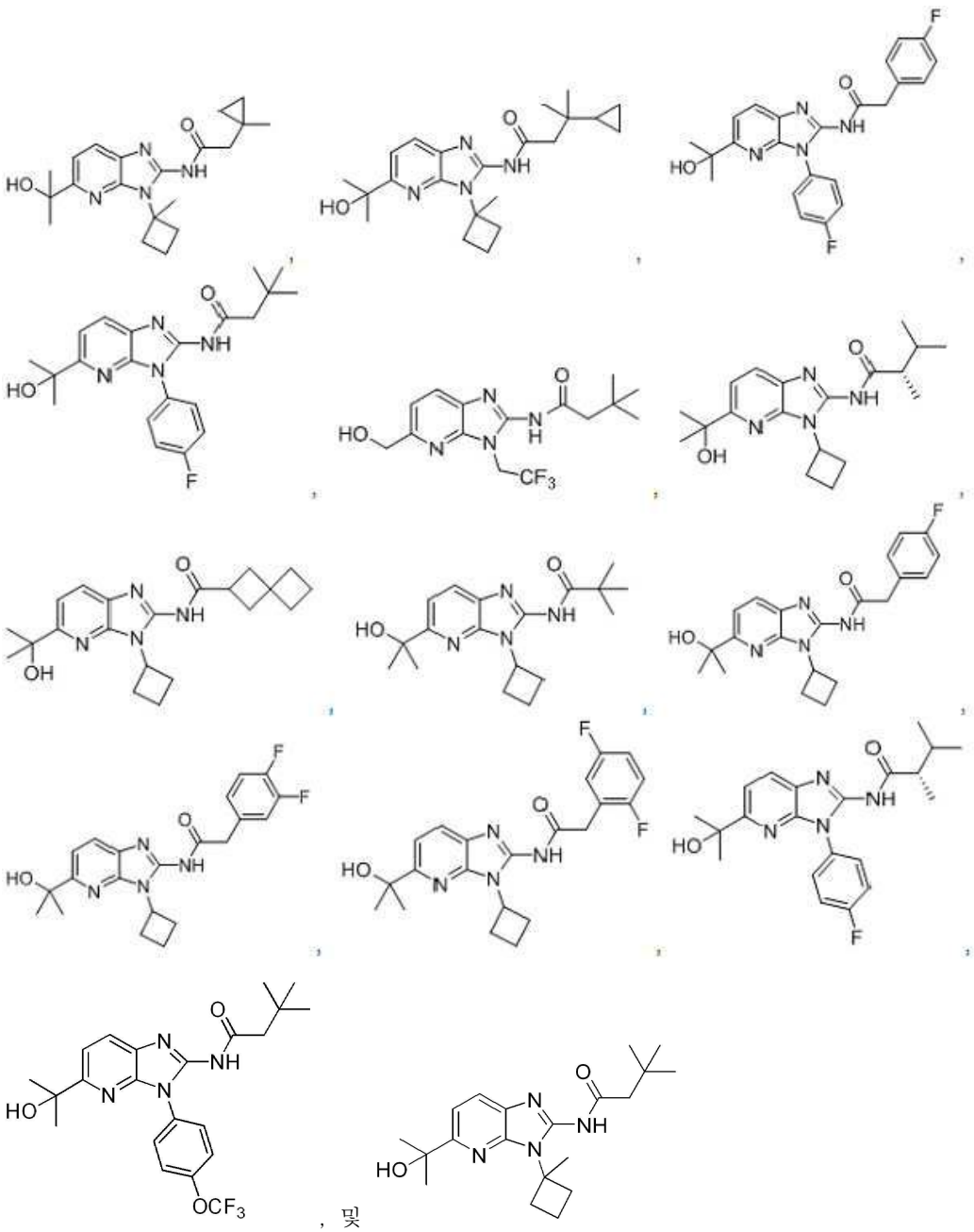






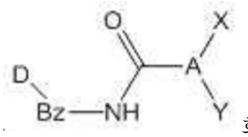






, 및

[0527] 일부 구현은 화학식 B-1로 표시되는 화합물을 포함한다:



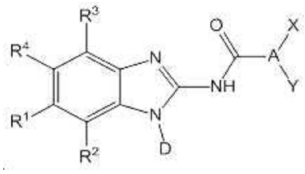
[0528] 화학식 B-1

[0529] 화학식 B-1, 또는 화학식 B-1의 임의의 구현과 관련하여, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2-일일 수 있다. 벤조이미다졸-1,2-일이 치환된 경우, 이는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가질 수 있다. 벤조이미다졸-1,2-일 상에는 임의의 치환기가 포함될 수 있다. 일부 구현에서, 벤조이미다졸-1,2-일 상의 치환기의 일부 또는 전부는 하기를 가질 수 있다: 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로 원자, 여기서 각 헤테로 원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I(적어도 하나의 비-수소 원자가 있는 경우); 및/또는 15 g/mol 내지 500 g/mol의 분자량. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15 Da 내지 200 Da, 15 Da 내지 100 Da, 또는 15 Da 내지 50 Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다. 일부 구현에서, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2-디일일 수 있다. 일부 구현에서, Bz는 선택적으로 치환된 벤조이미다졸-1,2,6-트리일일 수 있다.

[0530] 예를 들어, 화학식 B-1 또는 화학식 B-1의 임의의 구현과 관련하여, Bz의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는,

CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11}, 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11},등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I와 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, Bz의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

[0531] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-2로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다:

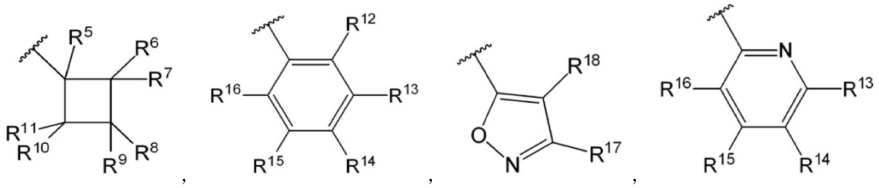


[0532] 화학식 B-2

[0533] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, D는 선택적으로 치환된 C_{3-6} 카보시클릴 또는 C_{2-5} 헤테로시클릴이다. D가 치환된 시클로부틸인 경우, 이는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 치환기를 가질 수 있다. D가 치환된 페닐인 경우, 이는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기를 가질 수 있다. D가 치환된 이속사졸릴인 경우, 이는 1 또는 2를 가질 수 있다. D는 임의의 치환기를 포함할 수 있다. 일부 구현에서, D의 치환기의 일부 또는 전부는 하기를 가질 수 있다: 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로 원자, 여기서 각 헤테로 원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I(적어도 하나의 비-수소 원자가 있는 경우); 및/또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15 Da 내지 200 Da, 15 Da 내지 100 Da, 또는 15 Da 내지 50 Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

[0534] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, D의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11}, 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11},등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I와 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, D의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

[0535] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는:

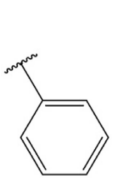
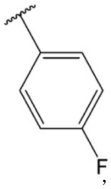
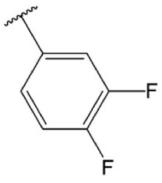
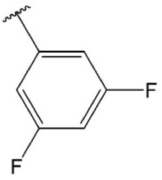
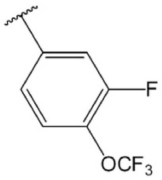
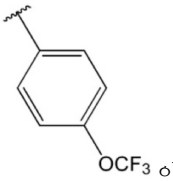
[0536]  , 또는 선택적으로 치환된 C_{2-4}알킬이다.

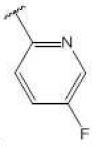
[0537] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 시클로부틸, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 이속사졸릴, 또는 이소프로필이다.

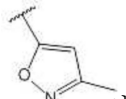
[0538] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 시클로부틸이다. 일부 구현에서, D는 시클로부틸이다. 일부 구현에서, D는  이다.

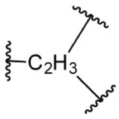
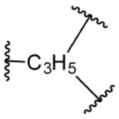
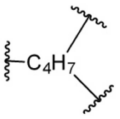
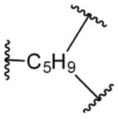
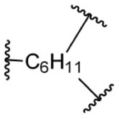
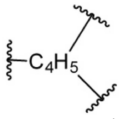
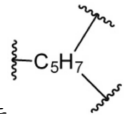
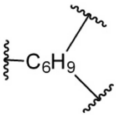
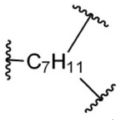
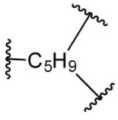
[0539] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 이소프로필이다.

[0540] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 t-부틸, 또는 tert-부틸이다.

[0541] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 구현에서, D는  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

[0542] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 피리디니-2-일, 피리딘-3-일, 또는 피리딘-4-일과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐이다. 일부 구현에서, D는  이다.

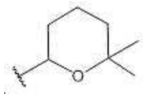
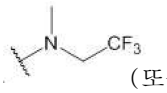
[0543] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서, D는 선택적으로 치환된 이속사졸릴이다. 일부 구현에서, D는  이다.

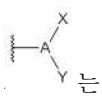
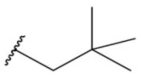
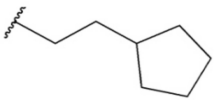
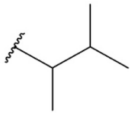
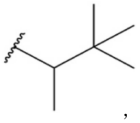
[0544] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, A는 예컨데 선형 또는 분지형  , 선형 또는 분지형  , 선형 또는 분지형  , 선형 또는 분지형  , 선형 또는 분지형  , 하나의 고리를 함유하는  , 하나의 고리를 함유하는  , 하나의 고리를 함유하는  , 하나의 고리를 함유하는  , 또는 비시클릭 고리 시스템을 포함하는  와 같은 C_{2-8} 알킬이다.

[0545] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X는 H, F, CF_3, 선택적으로 치환된 페닐, 또는 선택적으로 치환된 피리디닐이다. 일부 구현 예에서, X는 H이다. 일부 구현 예에서, X는 F이다. 일부 구현 예에서, X는 CF_3이다.

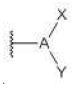
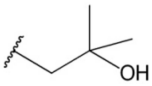
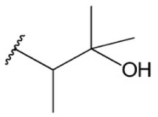
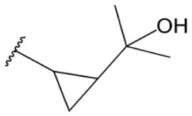
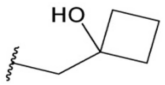
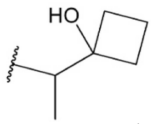
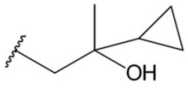
[0546] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X가 치환된 페닐인 경우, 이는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기를 가질 수 있다. X가 치환된 피리디닐인 경우, 이는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 가질 수 있다. 일부 구현에서, X의 치환기의 일부 또는 전부는 하기를 가질 수 있다: 0 내지 10개의 탄소 원자 및 0 내지 10개의 헤테로 원자, 여기서 각 헤테로 원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br 또는 I(적어도 하나의 비-수소 원자가 있는 경우); 및/또는 15g/mol 내지 500g/mol의 분자량. 일부 구현에서, 치환기의 일부 또는 전부는 각각 15 Da 내지 200 Da, 15 Da 내지 100 Da, 또는 15 Da 내지 50 Da의 분자량을 가질 수 있고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성될 수 있으며, 여기서 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

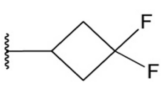
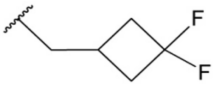
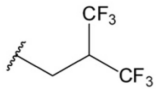
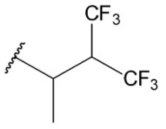
[0547] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, X의 치환기는 선택적으로 치환될 수 있는, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, 시클릭 C_3H_5, C_4H_9, 시클릭 C_4H_7, C_5H_{11}, 시클릭 C_5H_9, C_6H_{13}, 시클릭 C_6H_{11}, 등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알킬; OCH_3, OC_2H_5, OC_3H_7, 시클릭 OC_3H_5, OC_4H_9, 시클릭 OC_4H_7, OC_5H_{11}, 시클릭 OC_5H_9, OC_6H_{13}, 시클릭 OC_6H_{11},등과 같은 C_{1-10}의 선택적으로 치환된 알콕시; F, Cl, Br, I와 같은 할로; OH; CN; NO_2; CF_3, CF_2H, C_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알킬; OCF_3, OCF_2H, OC_2F_5, 등과 같은 C_{1-6} 플루오로알콕시; $-O_2CCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-O_2CC_2H_5$, $-CO_2C_2H_5$, $-O_2C$-페닐, $-CO_2$-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 에스테르; $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-페닐, 등과 같은 C_{1-10} 케톤; 또는 NH_2, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)C_2H_5$, 등과 같은 C_{1-10} 아민일 수 있다. 일부 구현에서, X의 치환기는 F, Cl, Br, I, CN, NO_2, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬-OH, C_{1-3} O-알킬, CF_3, COH, C_{1-4} CO-알킬, CO_2H, C_{1-4} CO_2-알킬, NH_2, 또는 C_{1-4} 알킬아미노일 수 있다.

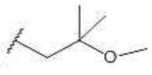
[0548] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, Y는 H, F, Cl, Br, I, 또는 15 Da 내지 300 Da의 분자량을 갖고, 2 내지 5개의 화학 원소로 구성되는 모이어티(moiety)이며, 여기서 상기 화학 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다. 일부 구현에서, Y는 H, F, Cl, Br, I, CN, -COH, C_{1-6} -CO-알킬, CF_3, OH, C_{1-5} O-알킬, C_{0-6} 아미노, 또는 C_{0-6} 플루오로아미노이다. 일부 구현에서, Y는 H, F, CF_3, OH, C_{1-5} O-알킬, C_{0-6} 아미노, 또는 C_{0-6} 플루오로아미노이다. 일부 구현에서, Y는 H이다. 일부 구현에서, Y는 OH이다. 일부 구현에서, Y는 F이다. 일부 구현에서, Y는 CF_3이다. 일부 구현에서, Y는 $-OCH_3$, OC_2H_5, OC_3H_7 등과 같은 C_{1-3} O-알킬이다. 일부 구현에서, Y는 C_{0-6} 플루오로 아미노이다. 일부 구현에서, Y는  와 같은, 선택적으로 치환된 테트라히드로피라닐이다. 일부 구현에서 Y는 1개 또는 2개의 C_{3-6} 카보시클릴 고리를 포함할 수 있는 C_{1-8} 알킬을 포함할 수 있다. Y가 적어도 하나의 카보시클릴 고리를 포함하는 일부 구현에서, 고리들은 서로 연결될 수 있다. 일부 구현에서, Y는 $-C(CF_3)_2OH$(또는 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-히드록시프로판-2-일)이다. 일부 구현에서, Y는  (또는 메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)이다. 일부 구현에서, Y는 디메틸아미노이다.

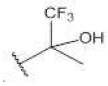
[0549] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  ,  ,  ,  ,  , 또는  와 같은 C_{2-8} 알킬이다.

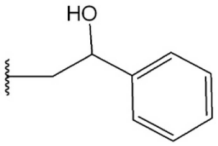
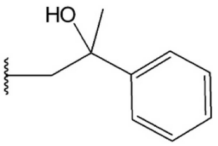
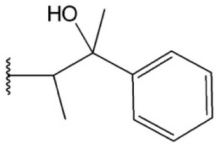
[0550] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일

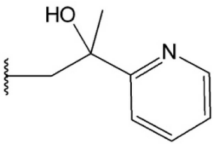
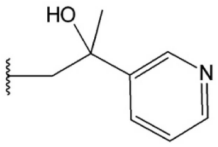
부 구현에서,  는  ,  ,  ,  ,  , 또는  와 같은 C_{2-8} 히드록시알킬이다.

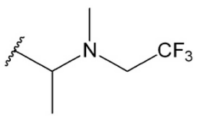
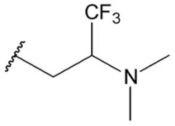
[0551] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  ,  ,  , 또는  와 같은 C_{2-8} 플루오로알킬이다.

[0552] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  와 같은 C_{2-8} 알콕시알킬이다.

[0553] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  와 같은 C_{2-8} 히드록시플루오로알킬이다.

[0554] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  ,  , 또는  와 같은 선택적으로 치환된 2-히드록시-2-페닐에틸이다.

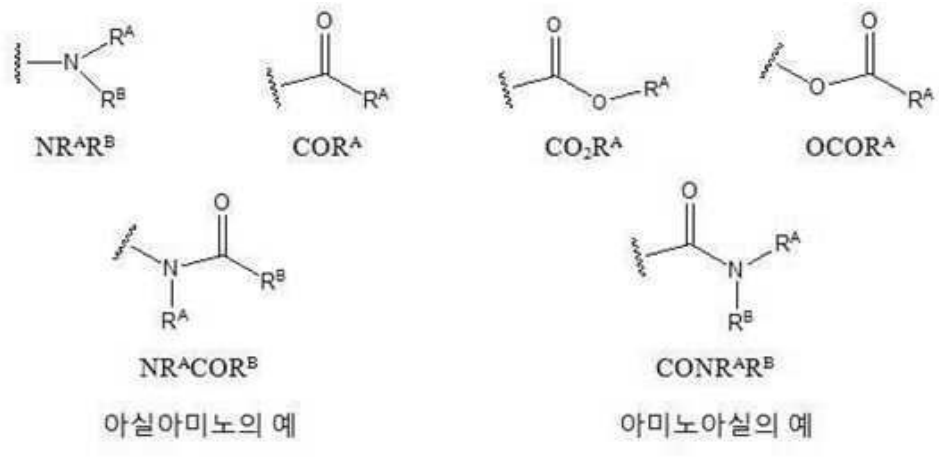
[0555] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  또는  와 같은, 선택적으로 치환된 2-히드록시-2-페닐피리디닐이다.

[0556] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용되며, 일부 구현에서,  는  또는  와 같은, 선택적으로 치환된 C_{2-8} 플루오로아미노알킬이다.

[0557] 본원에서 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구현 또는 구조적 표현에 다음이 적용된다. 일반적으로 R^{1-18}은 H 또는 0 내지 12개의 원자 또는 0 내지 6개의 탄소 원자 및 0 내지 5개의 헤테로 원자를 갖는 치환기와 같은 임의의 치환기일 수 있으며, 여기서 각 헤테로 원자는 독립적으로 O, N, S, F, Cl, Br, 또는 I이고, 및/또는 15 g/mol 내지 300 g/mol의 분자량을 갖는다. 임의의 R^{1-18}은 다음을 포함할 수 있고: a) 선택적으로 b)로 치환되거나, 이에 의해(by) 또는 이에(to) 선택적으로 연결된 하나 이상의 알킬 모이어티, b) C=C, C≡C, CO, CO_2, CON, NCO_2, OH, SH, O, S, N, N=C, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, CO_2H, NH_2 등과 같은 1개 이상의 작용기(fucntional group); 또는 F, Cl, Br, I, NO_2, CN, NH_2, OH, COH, CO_2H 등과 같은 알킬이 아닌 부을 갖는 치

환기일 수 있다. 일부 구현에서, 각각의 R^{1-18}은 독립적으로 H, F, Cl, Br, I이거나, 또는 15 Da 내지 300 Da, 15 Da 내지 200 Da, 15 Da 내지 100 Da, 또는 15 Da 내지 60 Da의 분자량을 가지고, 2 내지 5개의 원소로 구성된 치환기이고, 여기서 상기 원소는 독립적으로 C, H, O, N, S, F, Cl 또는 Br이다.

[0558] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, R^{1-18}의 일부 비-제한적인 예는 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$ 등을 포함할 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}은 H; F; Cl; Br; CN; CHF_2, CF_3 등과 같은 C_{1-3} 플루오로알킬; OH; NH_2; 메틸, 에틸, 프로필 이성질체(예: n-프로필 및 이소프로필), 시클로프로필, 부틸 이성질체, 시클로부틸 이성질체(예: 시클로부틸 및 메틸시클로프로필), 펜틸 이성질체, 시클로펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 시클로 헥실 이성질체 등과 같은 C_{1-6} 알킬; -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필의 이성질체, -O-시클로프로필, -O-부틸의 이성질체, -O-시클로부틸의 이성질체, -O-펜틸의 이성질체, -O-시클로펜틸의 이성질체, -O-헥실의 이성질체, -O-시클로헥실의 이성질체 등과 같은 C_{1-6} 알콕시; $-CH_2OH$, $-C_2H_4-OH$, $-C_3H_6-OH$, C_4H_8-OH, 등과 같은 C_{1-4} 히드록시알킬; $-CO_2-CH_3$, $-CO_2-C_2H_5$, $-CO_2-C_3H_7$, $-CO_2-C_4H_9$ 등과 같은 C_{2-5} $-CO_2-$알킬일 수 있다.

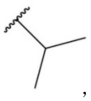
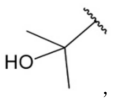
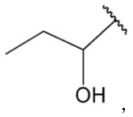
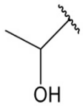
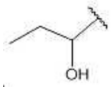


[0559]

[0560] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 각 R^A은 독립적으로 H, 또는 하기를 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있다: 화학식 C_aH_{a+1}을 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_{a-1}을 갖는 시클로 알킬(여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12), 예컨데 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$, 등의 식의 선형 또는 분지형 알킬이거나, 또는 C_3H_5, C_4H_7, C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$, 등의 식의 시클로알킬이다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 C_{1-6} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^A는 H일 수 있다.

[0561] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 각 R^B은 독립적으로 H, 또는 하기를 포함하는 C_{1-12} 알킬일 수 있다: 화학식 C_aH_{a+1}을 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 화학식 C_aH_{a-1}을 갖는 시클로 알킬(여기서 a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12), 예컨데 CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, C_8H_{17}, C_9H_{19}, $C_{10}H_{21}$, 등의 식의 선형 또는 분지형 알킬이거나, 또는 C_3H_5, C_4H_7, C_5H_9, C_6H_{11}, C_7H_{13}, C_8H_{15}, C_9H_{17}, $C_{10}H_{19}$, 등의 식의 시클로알킬이다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 C_{1-3} 알킬일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H 또는 CH_3일 수 있다. 일부 구현에서, R^B는 H일 수 있다.

[0562] 예컨데 B-2와 같은, 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^1는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구

현에서 R^1는 H, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2OH$,  ,  ,  , 또는  이다. 일부 구현에서 R^1는 H이다. 일부 구현에서 R^1는 Cl이다. 일부 구현에서 R^1는 Br이다. 일부 구현에서 R^1는 CN이다. 일부 구현에서 R^1는 OCH_3이다. 일부 구현에서 R^1는 CHF_2이다. 일부 구현에서 R^1는 CF_3이다. 일부 구현에서 R^1는 $-CO_2CH_2CH_3$이다. 일부 구현에서 R^1는 CH_2OH이다. 일부 구현에서 R^1는  이다. 일부 구현에서 R^1는  이다. 일부 구현에서 R^1는  이다. 일부 구현에서 R^1는  이다. 일부 구현에서 R^1는 $-OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-COOCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CHOHCH_2CH_3$, $-CHOHCH_3$, $-CHF_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_2CH_3)OH$, $-CH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2COOH$, 또는 $-CH_2CON(CH_3)_2$이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3}플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3}플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-5} 히드록시알킬일 수 있다.

[0563] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^2는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^2는 H이다. 일부 구현에서 R^2는 CH_2OH이다. 일부 구현에서 R^2는 $-CO_2CH_3$이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다. 일부 구현에서 R^2는 $-CH_2OH$, $-CO_2Me$, 또는 $-C(CH_3)_2OH$이다.

[0564] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^3은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^3는 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0565] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^4는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^4는 H이다. 일부 구현에서 R^4는 CH_3이다. 일부 구현에서 R^4는 $-CF_3$이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN,

C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0566] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^5는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^5는 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0567] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^6은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^6은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0568] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^7은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^7은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0569] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^8은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^8은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0570] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^9는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^9는 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0571] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^{10}은 H, F,

Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^{10}은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0572] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^{11}은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^{11}은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4}히드록시알킬일 수 있다.

[0573] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^{12}는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^{12}는 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4}히드록시알킬일 수 있다.

[0574] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^{13}은 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^{13}은 H이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

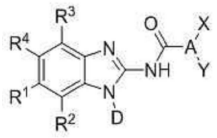
[0575] 화학식 B-1 또는 B-2 또는 B-3 내지 B-7의 임의의 관련 구조적 표현과 관련하여, 일부 구현에서 R^{14}는 H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, CHF_2, CF_3, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬이다. 일부 구현에서 R^{14}는 H이다. 일부 구현에서 R^{14}는 F이다. 이 단락에 언급된 구현과 관련하여, 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 독립적으로 R^A, F, Cl, Br, CN, OR^A, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, NO_2, NR^AR^B, COR^A, CO_2R^A, $OCOR^A$, NR^ACOR^B, $CONR^AR^B$, 등일 수 있다. 일부 구현에서, R^{1-18}의 나머지 그룹은 H, F, Cl, Br, CN, C_{1-3} 플루오로알킬, OH, NH_2, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-4} $-CO_2-$알킬, 또는 C_{1-4} 히드록시알킬일 수 있다.

[0576] 본 발명의 일부 구현에서, 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다. 생리학적 활성 화합물의 중수소화가 이들의 수소 대응물(hydrogen counterparts)의 약리학적 프로파일을 유지하면서 대사의 결과에 긍정적인 영향을 미치는 이점을 제공한다는 것은 잘 알려져 있다. 본 발명의 화합물에 있어서 하나 이상의 수소의 중수소로의 선택적인 대체는 이의 모든 수소 대응물과 비교할 때 화합물의 안전성, 내약성 및 효능을 개선 할 수 있다.

[0577] 중수소를 화합물에 혼입시키는 방법은 잘 확립되어있다. 당업계에 확립된 대사 연구를 사용하여, 본 발명의 화

합물은 중수소 동위 원소의 선택적 배치를 위한 부위를 확인하기 위해 시험될 수 있으며, 여기서 상기 동위 원소는 대사되지 않을 것이다. 더욱이 이러한 연구는 중수소 원자가 배치되는 위치로써 대사 부위를 확인한다.

[0578] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-3으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0579]  화학식 B-3

[0580] 여기서

[0581] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며;

[0582] A는 C_4 알킬이며;

[0583] X는 CF_3이며;

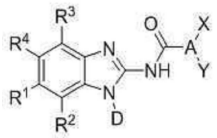
[0584] Y는 H이며;

[0585] R^1은 C_3 히드록시알킬이며;

[0586] R^2 및 R^4는 H이며; 그리고

[0587] R^3은 F이다.

[0588] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-4로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0589]  화학식 B-4

[0590] 여기서

[0591] D는 선택적으로 치환된 시클로부틸이며;

[0592] A는 C_4 알킬이며;

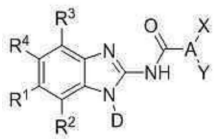
[0593] X는 CF_3이며;

[0594] Y는 H이며;

[0595] R^1은 C_3 히드록시알킬이며; 그리고

[0596] R^2, R^3 및 R^4는 H이다.

[0597] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-5로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0598]  화학식 B-5

[0599] 여기서

[0600] D는 t-부틸이며;

[0601] A는 C_5 알킬이며;

[0602] X는 H이며;

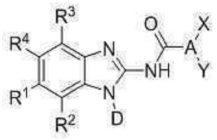
[0603] Y는 H이며;

[0604] R^1은 CN이며;

[0605] R^2 및 R^4는 H이며; 그리고

[0606] R^3은 F이다.

[0607] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-6으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0608]  화학식 B-6

[0609] 여기서

[0610] D는 t-부틸이며;

[0611] A는 C_4 알킬이며;

[0612] X는 CF_3이며;

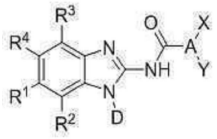
[0613] Y는 H이며;

[0614] R^1은 CN이며;

[0615] R^2 및 R^4는 H이며; 그리고

[0616] R^3은 F이다.

[0617] 화학식 B-1의 일부 구현은 화학식 B-7로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다:

[0618]  화학식 B-7

[0619] 여기서

[0620] D는 t-부틸이며;

[0621] A는 C_5 알킬이며;

[0622] X는 H이며;

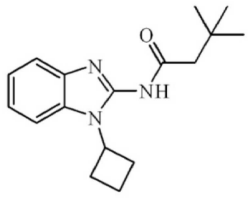
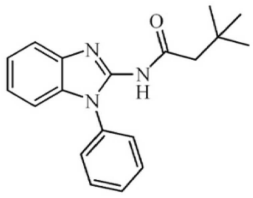
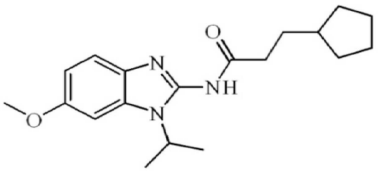
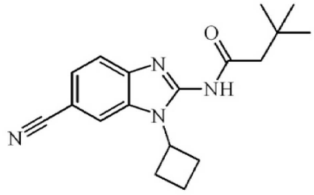
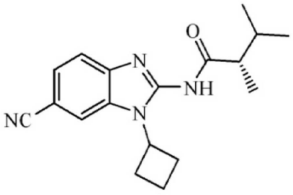
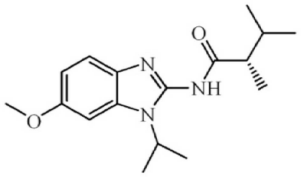
[0623] Y는 H이며;

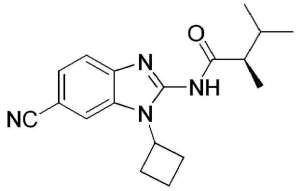
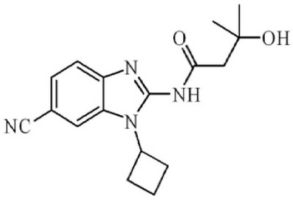
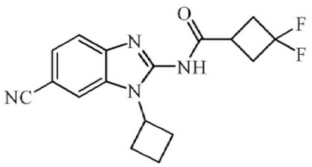
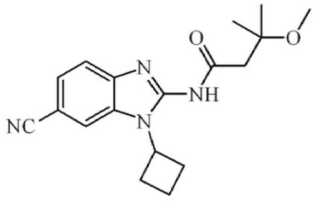
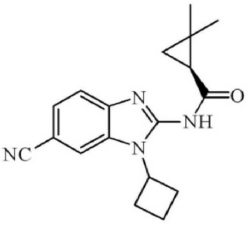
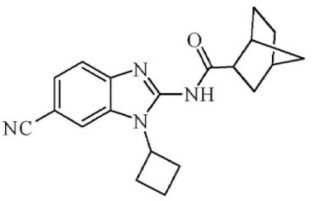
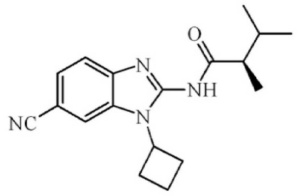
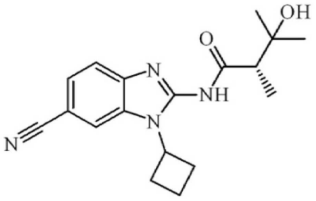
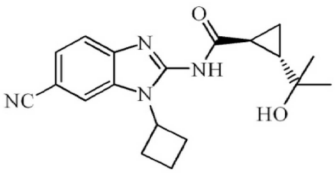
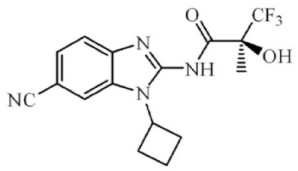
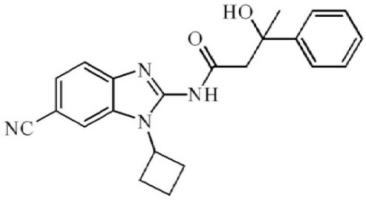
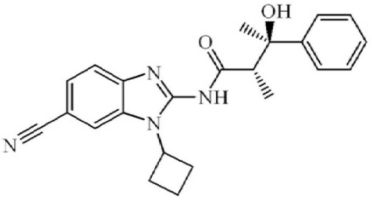
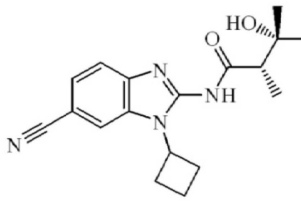
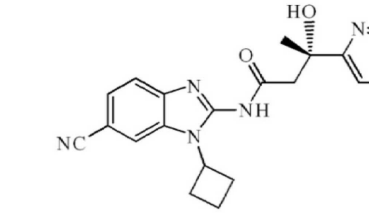
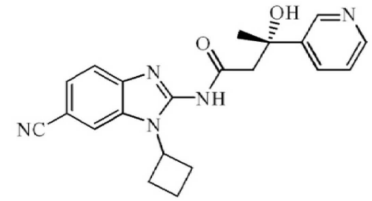
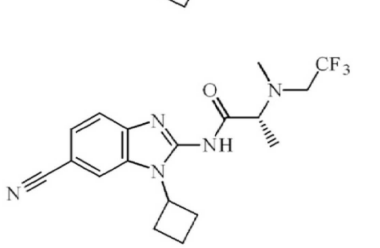
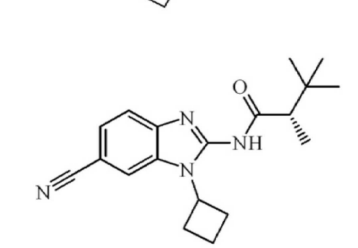
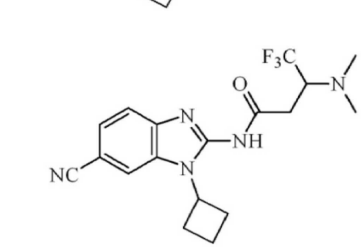
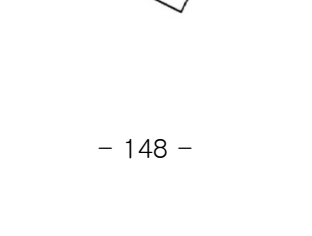
[0624] R^1은 CN이며;

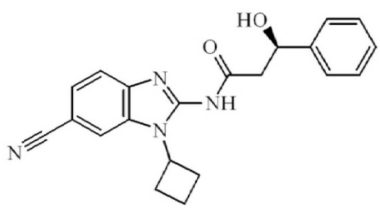
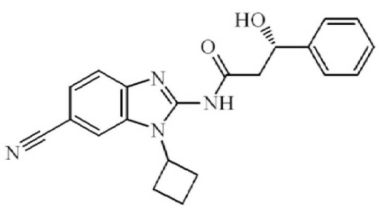
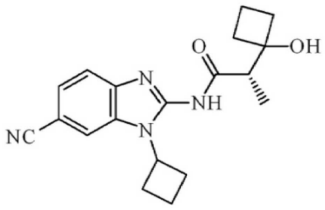
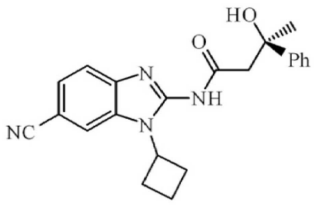
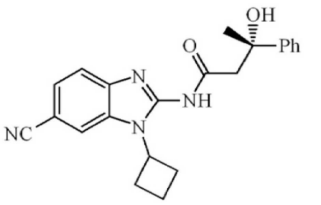
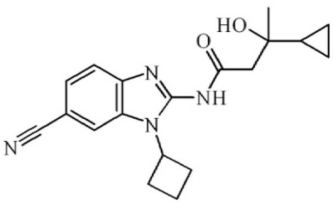
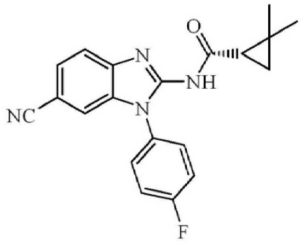
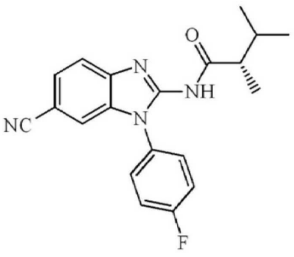
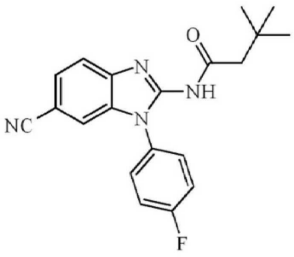
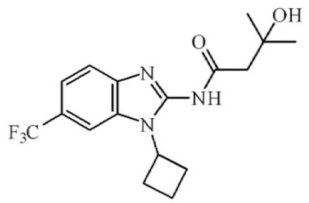
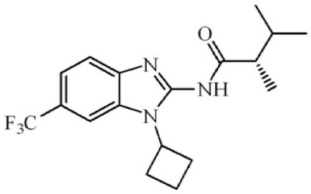
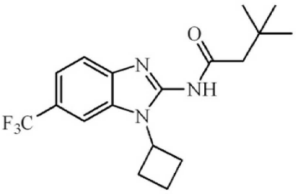
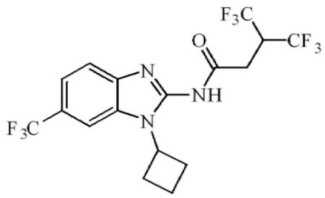
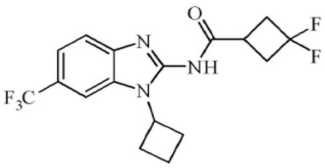
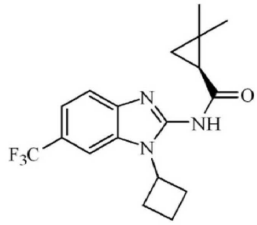
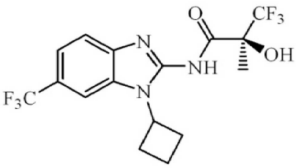
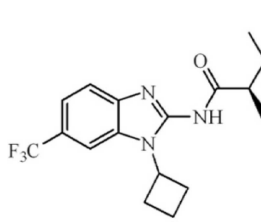
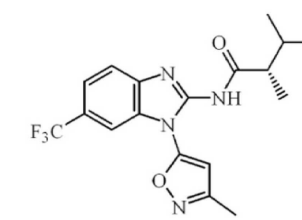
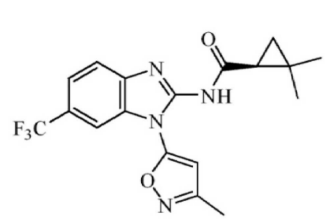
[0625] R^2 및 R^3은 F이며; 그리고

[0626] R^4는 H이다.

[0627] 화학식 B-1의 일부 구현은 하기 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:

[0628]  ,  ,  ,  ,  ,  ,

[0629]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,

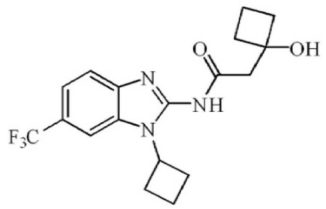
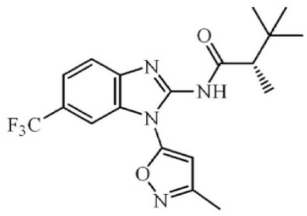
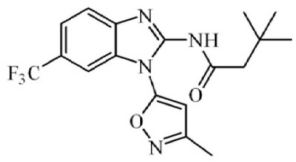
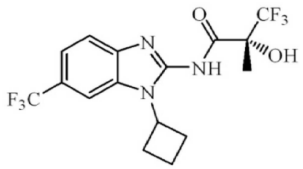
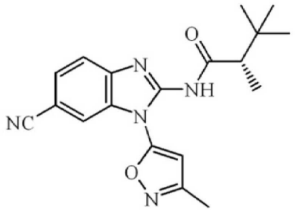
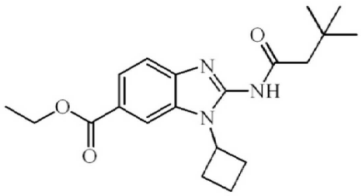
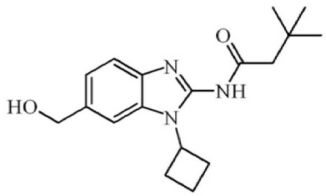
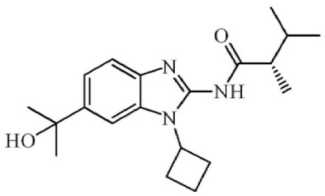
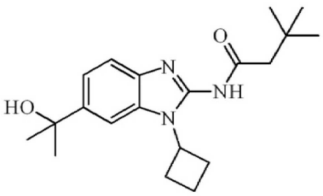
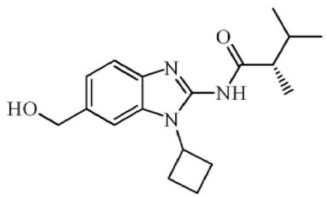
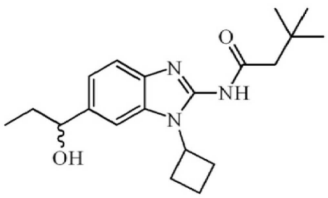
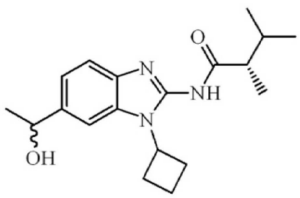
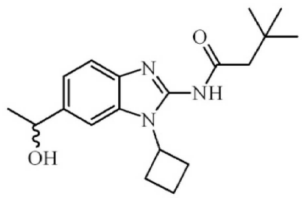
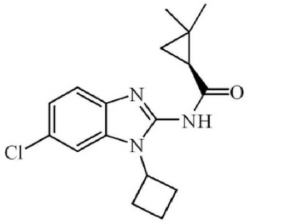
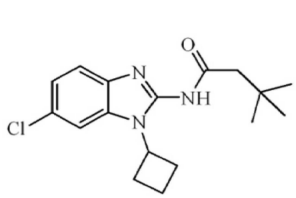
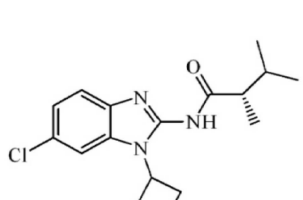

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

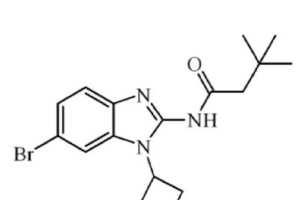
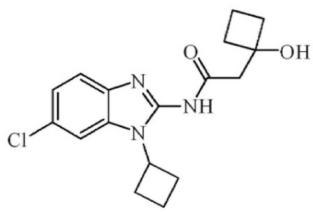
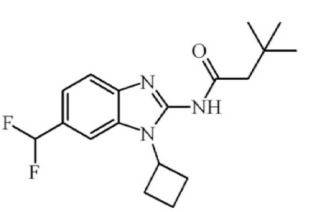
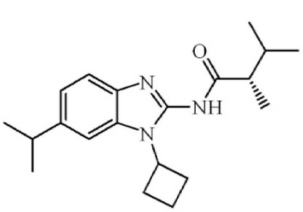
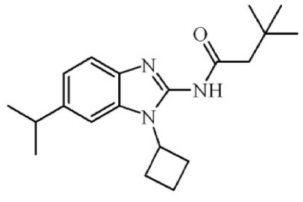
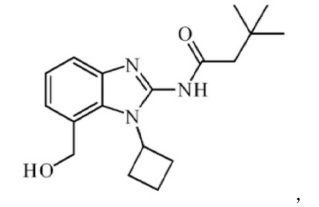
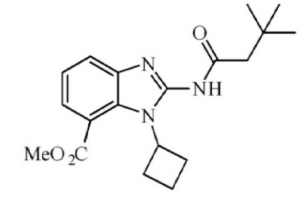
,

,

,

[0630]

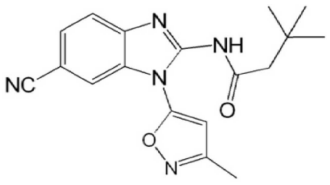
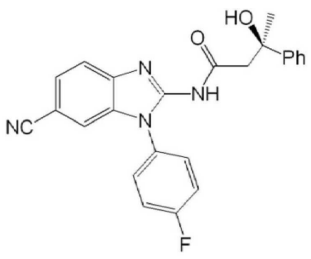
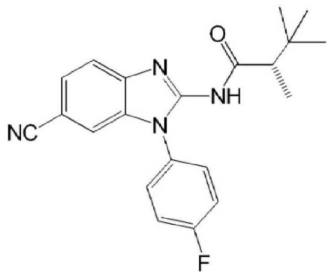
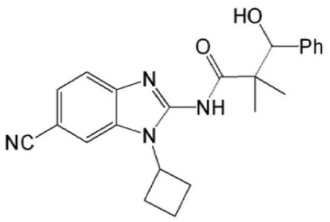
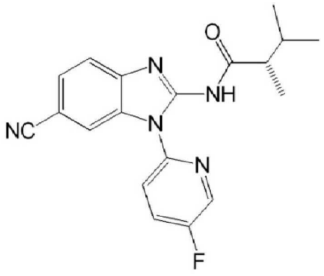
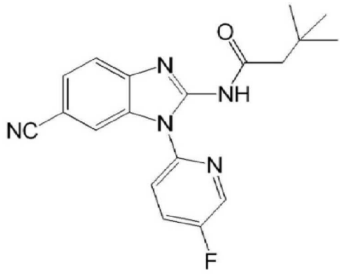
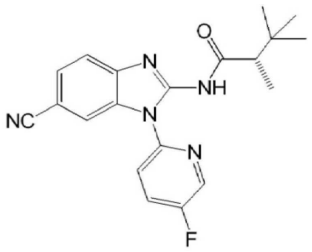
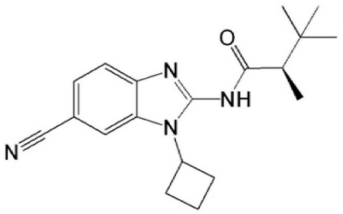
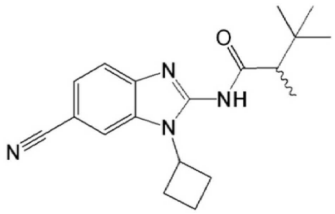
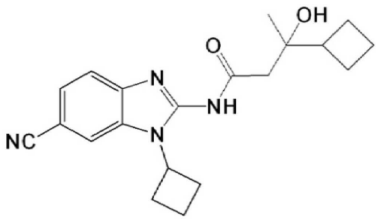
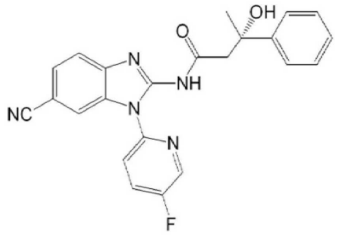
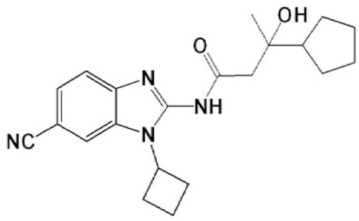
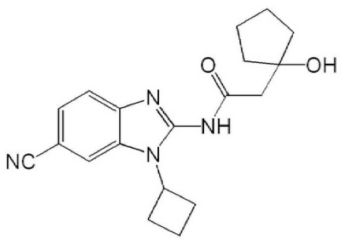
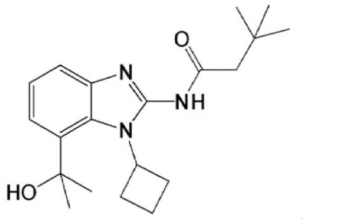
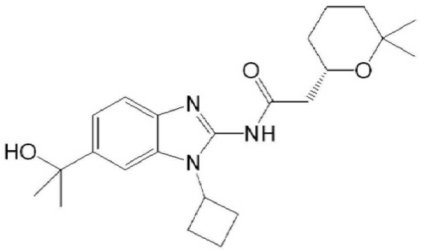
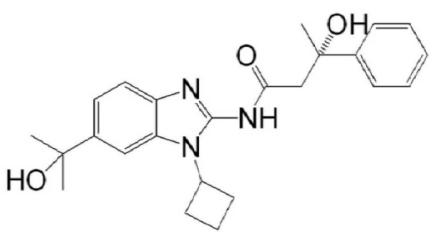
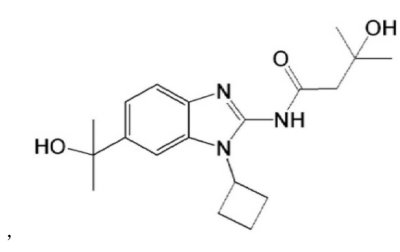

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

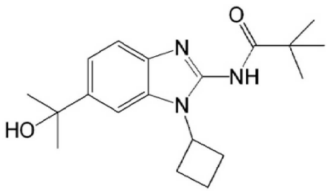
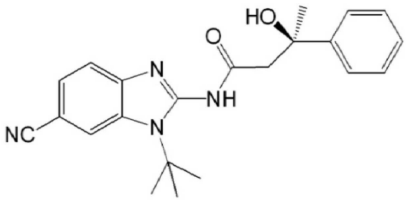
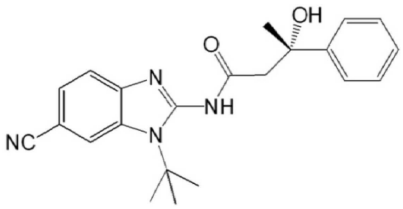
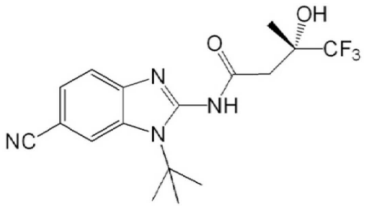
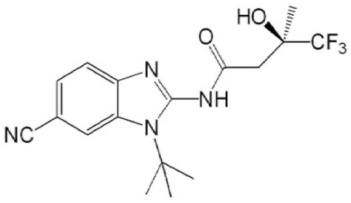
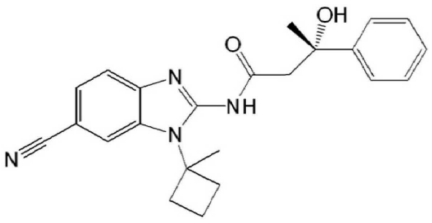
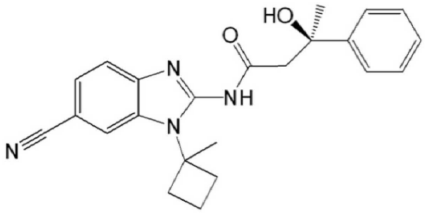
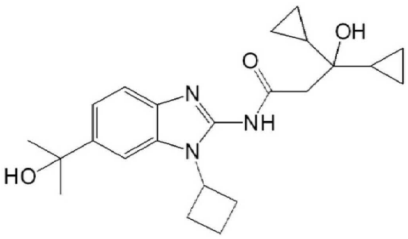
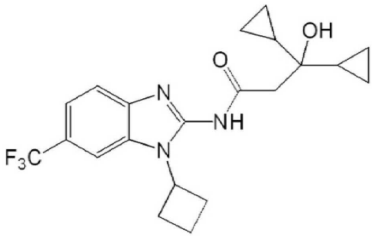
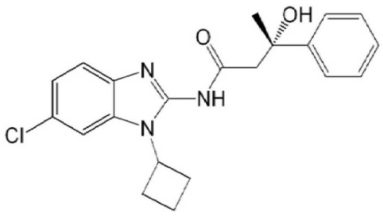
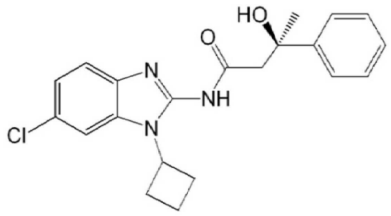
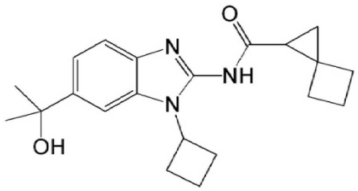
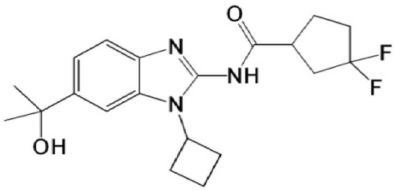
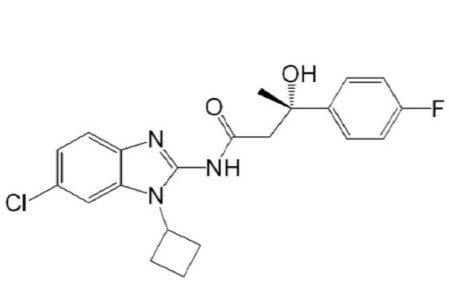
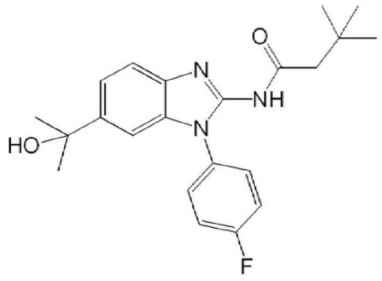
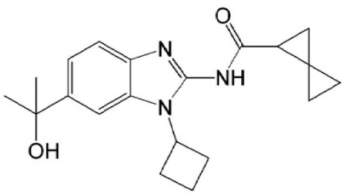
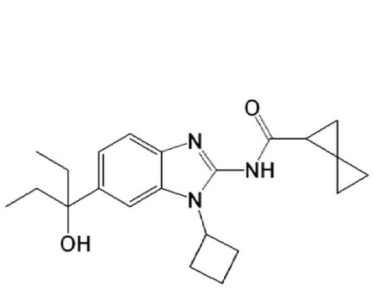
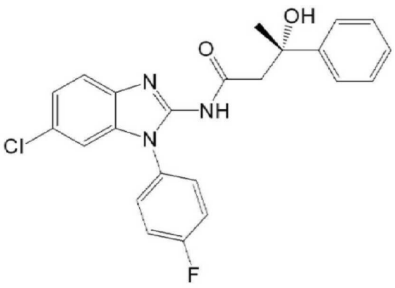
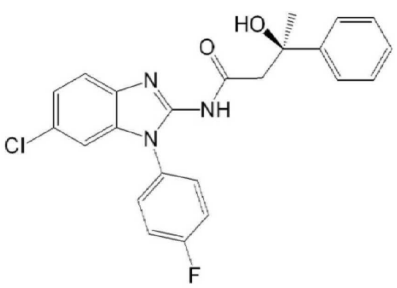
,

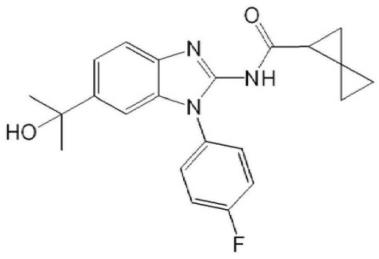
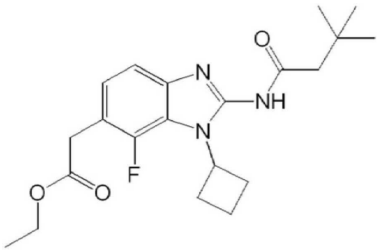
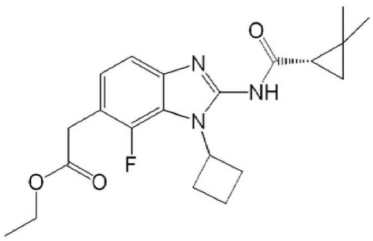
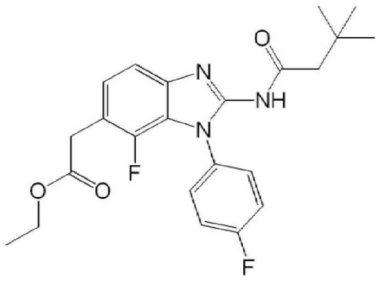
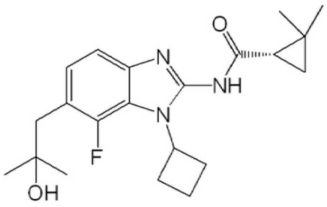
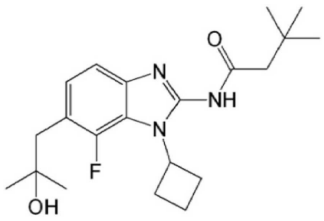
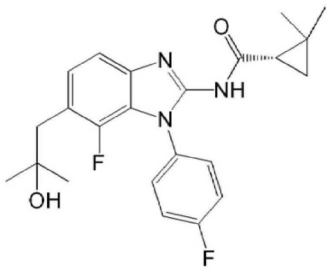
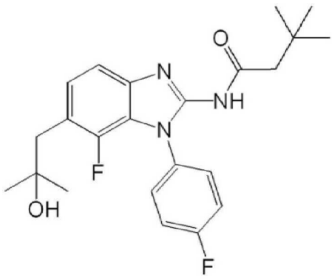
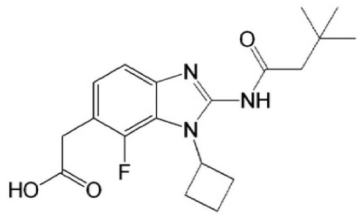
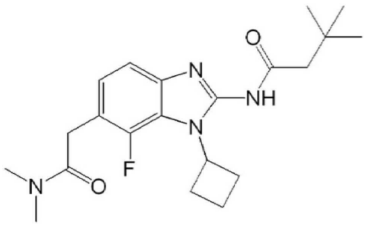
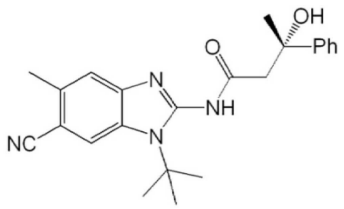
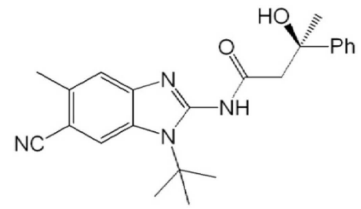
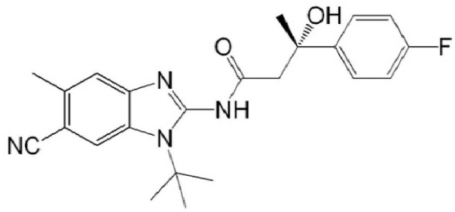
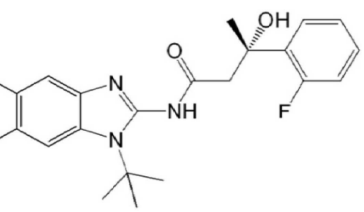
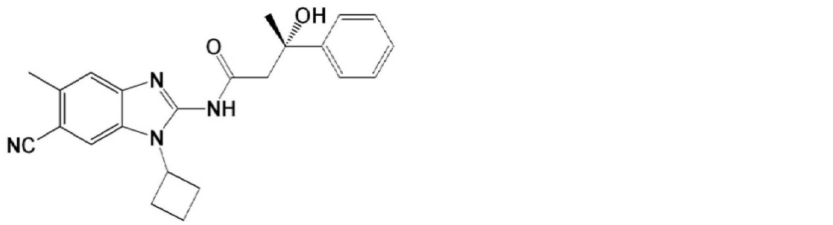
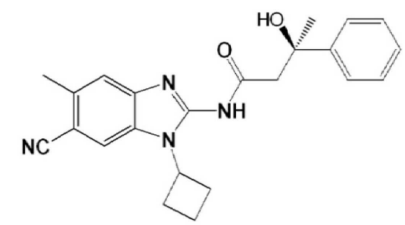
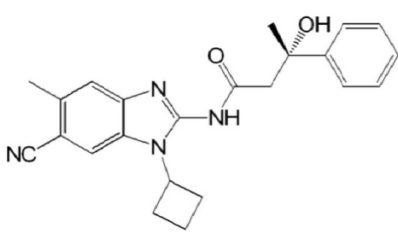
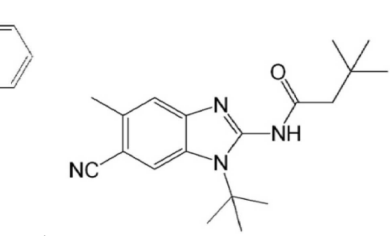
,

,

,

,

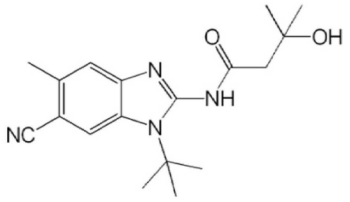
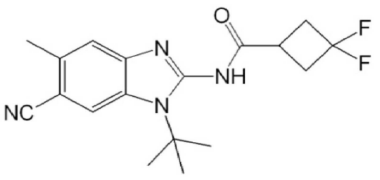
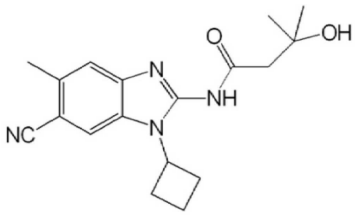
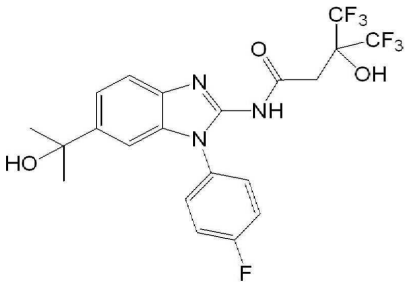
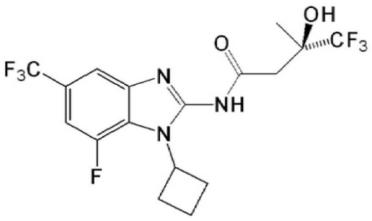
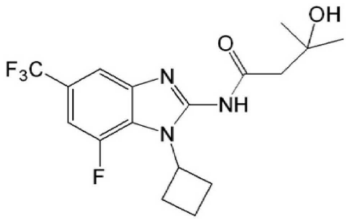
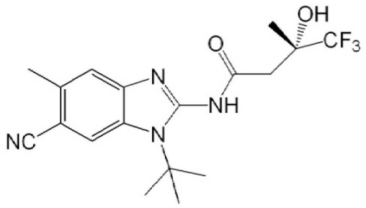
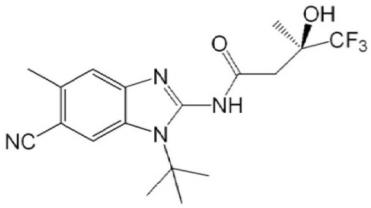
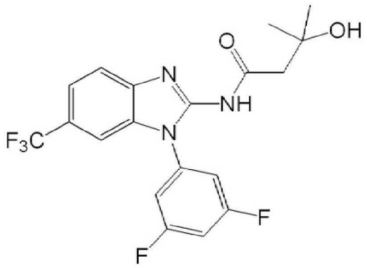
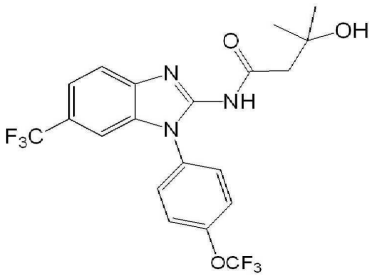
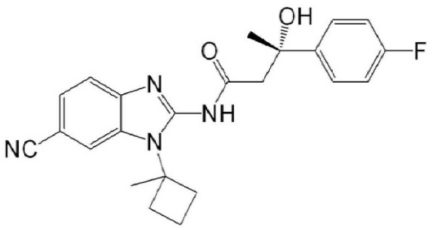
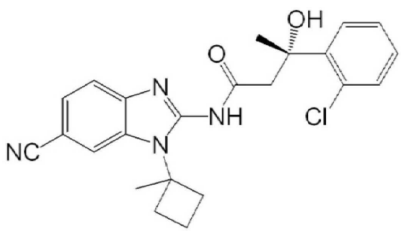

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

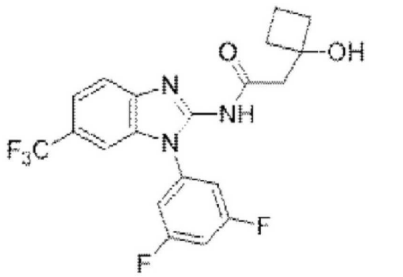
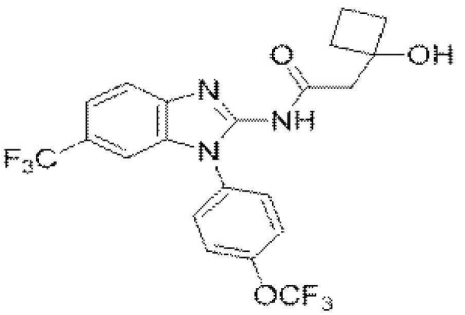
,

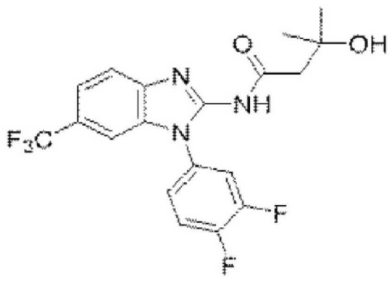
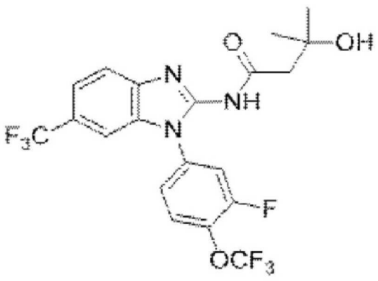
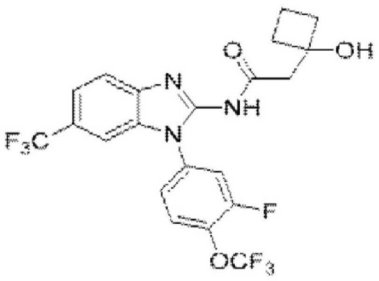
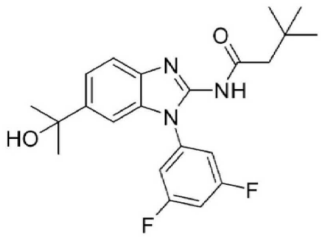
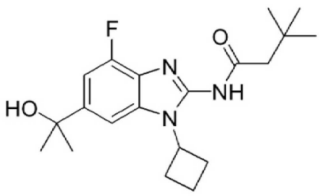
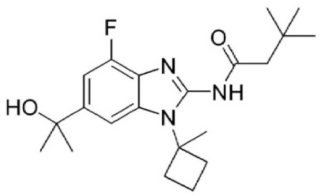
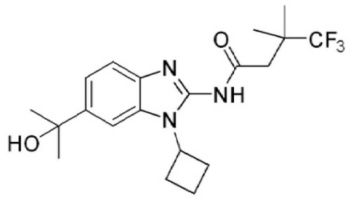
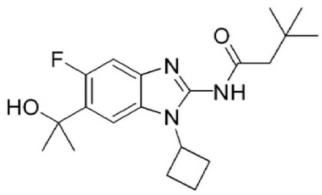
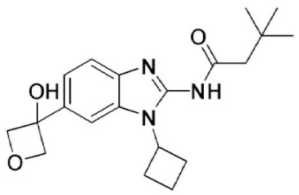
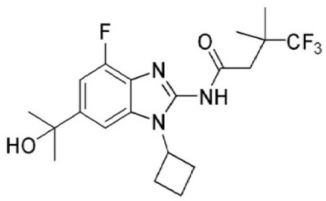
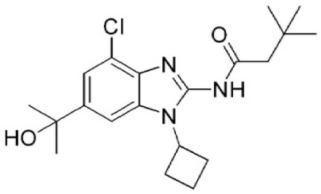
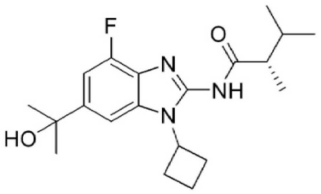
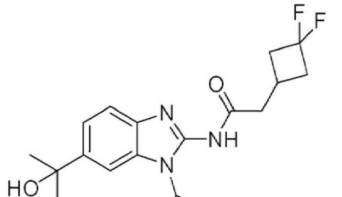
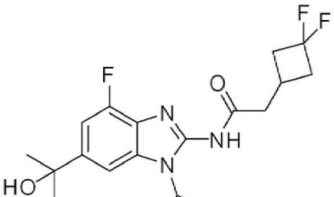
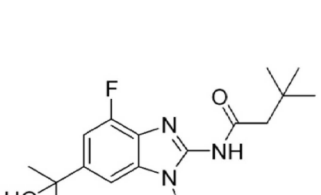
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

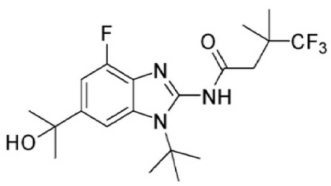
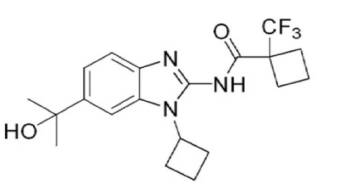
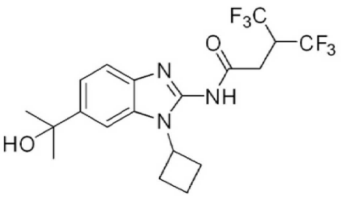
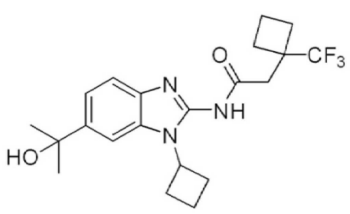
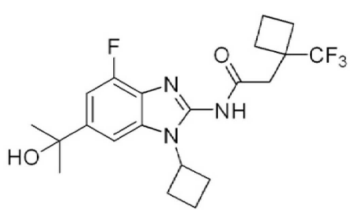
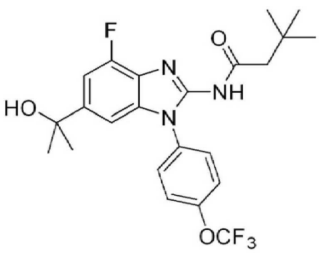
,

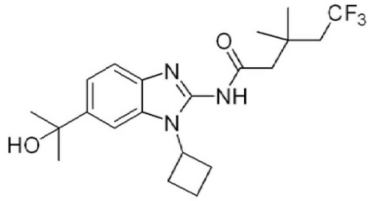
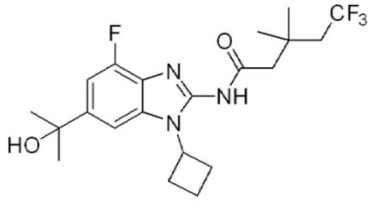
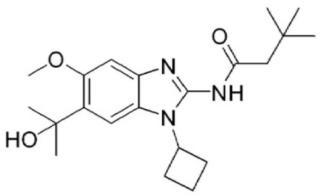
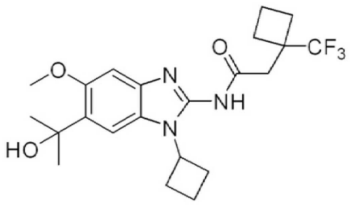
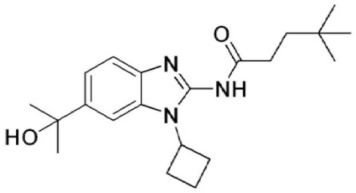
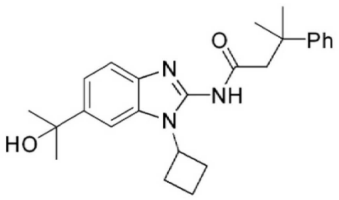
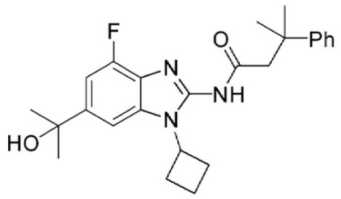
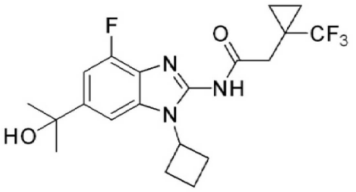
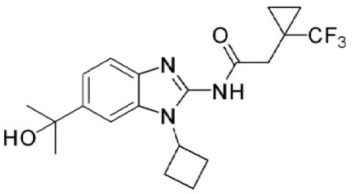
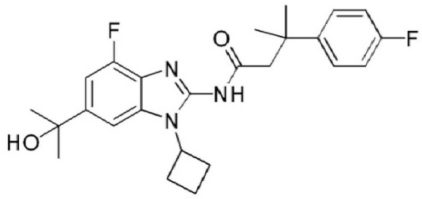
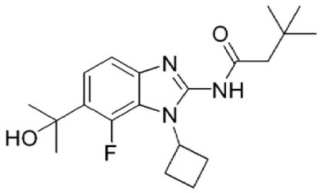
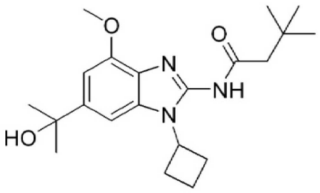
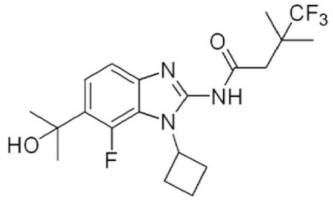
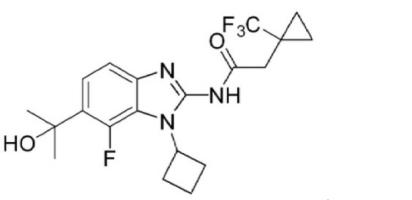
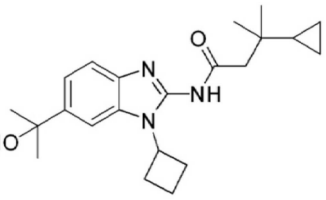
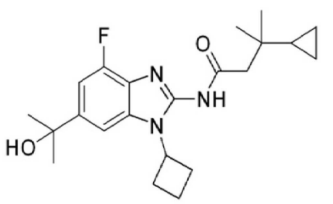
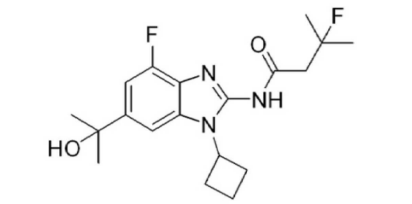
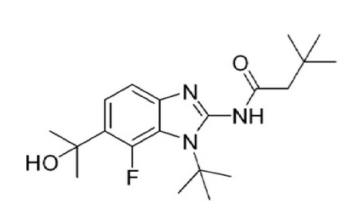
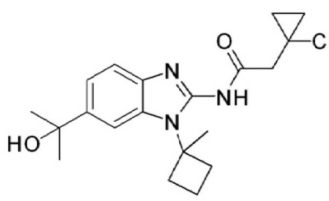
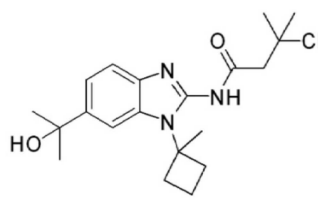
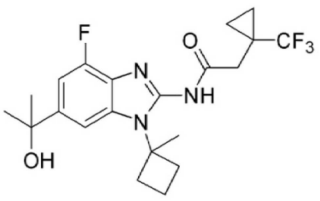
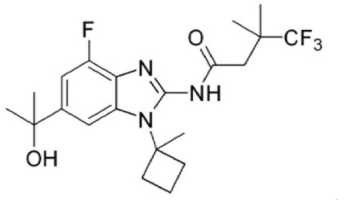
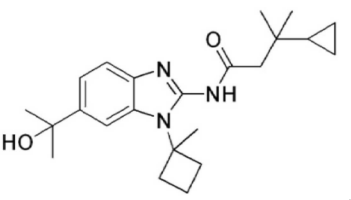
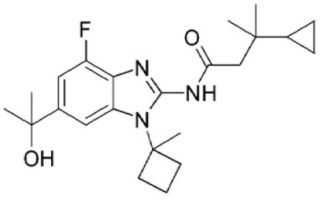
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

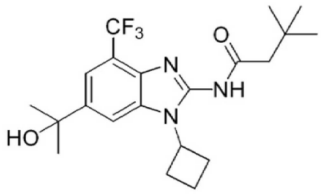
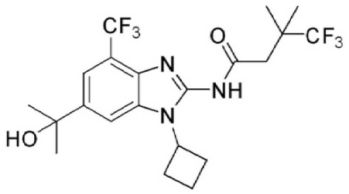
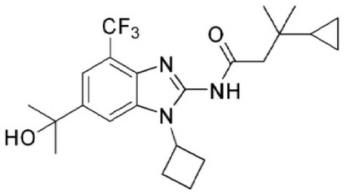
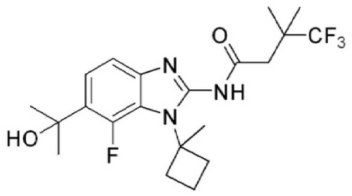
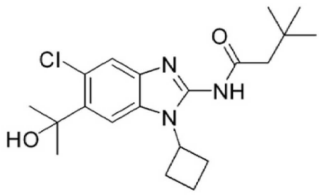
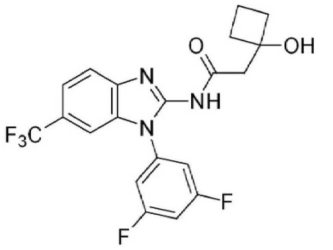
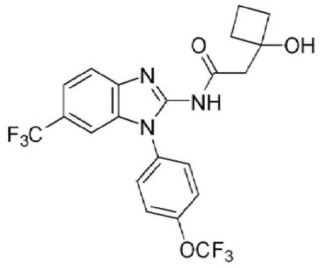
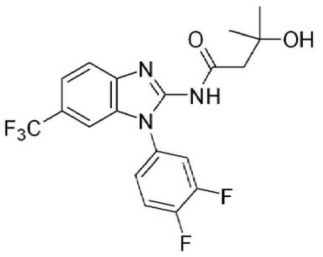
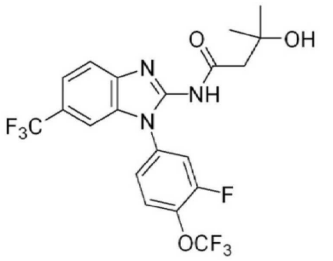
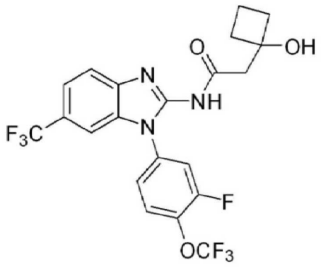
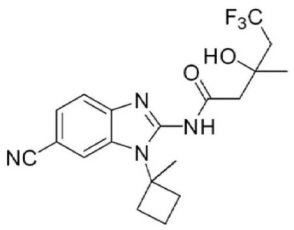
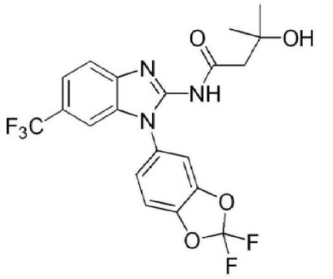
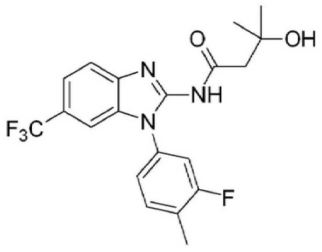
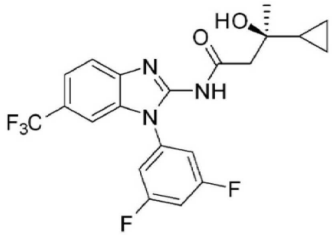
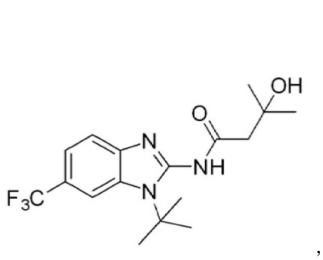
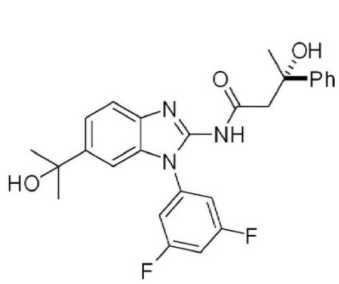
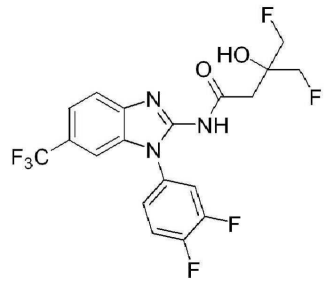
,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

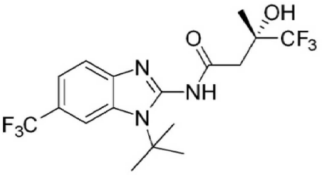
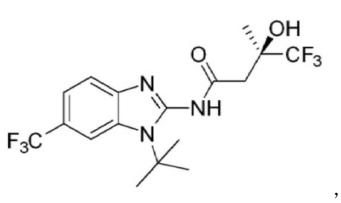
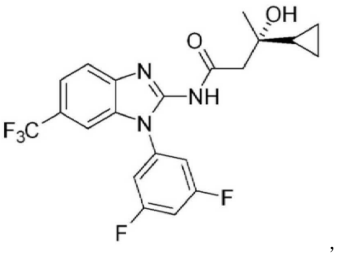
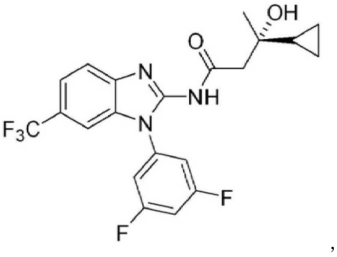
,

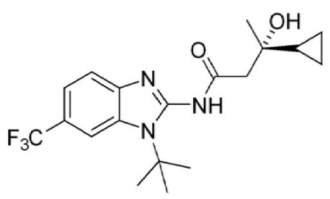
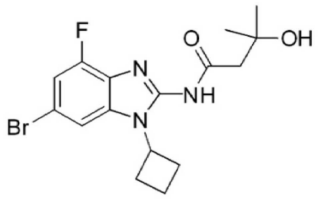
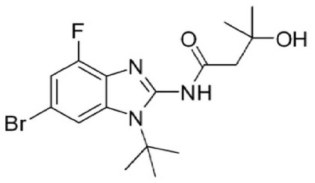
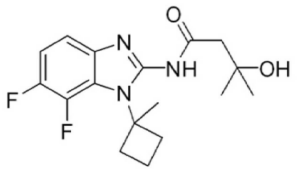
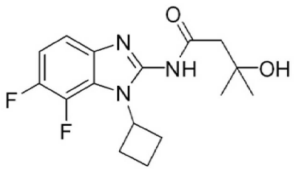
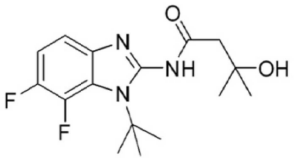
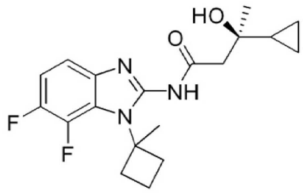
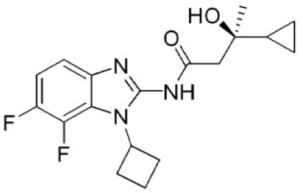
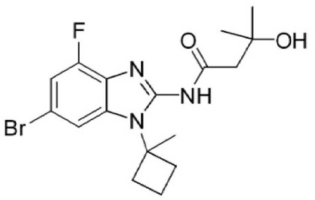
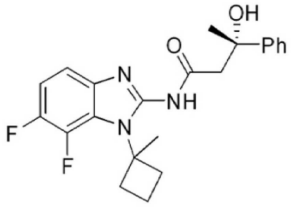
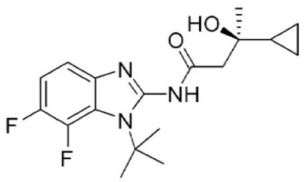
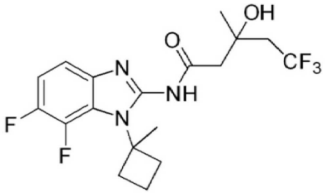
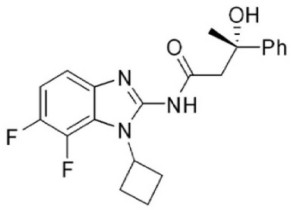
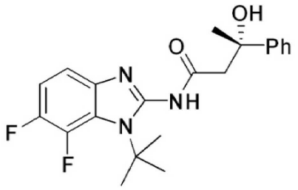
,

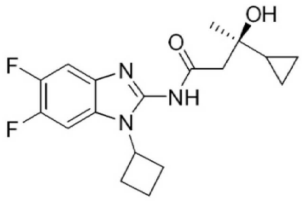
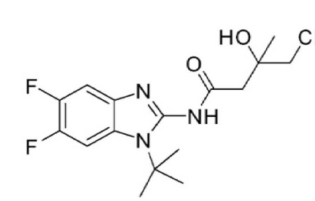
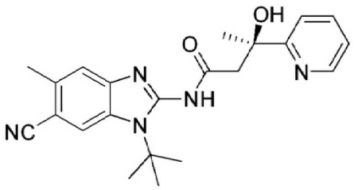

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

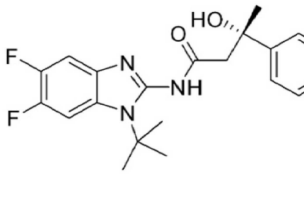
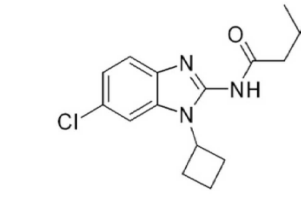
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

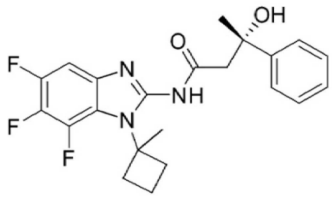
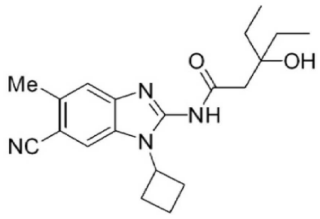
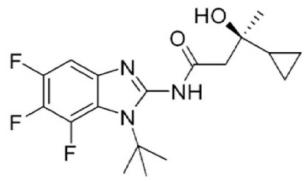
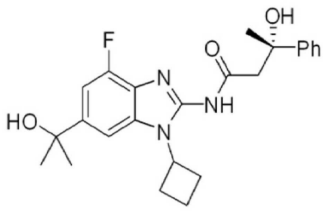
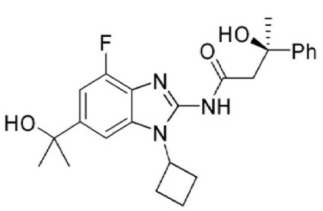
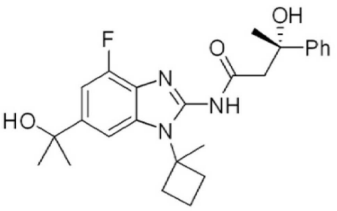
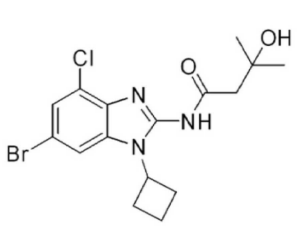
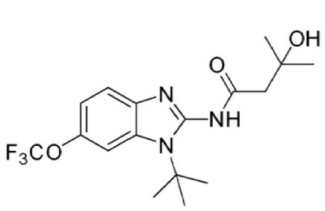
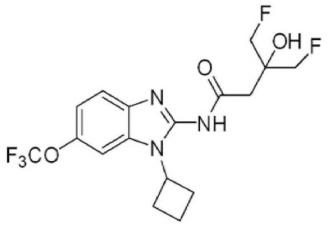
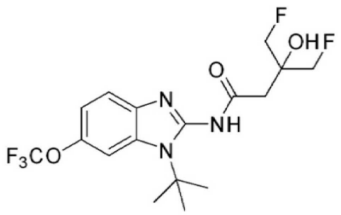
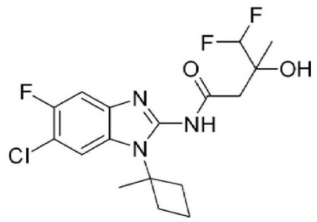
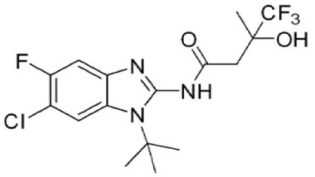
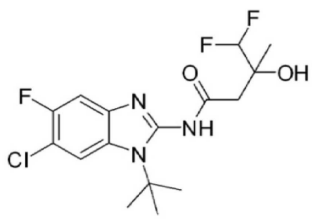
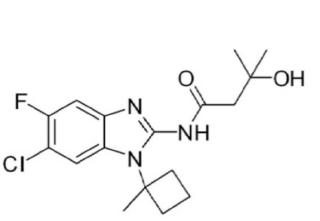
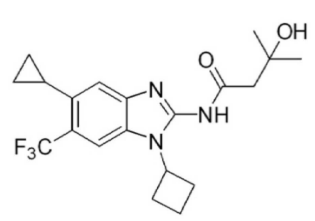
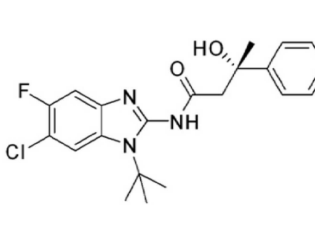
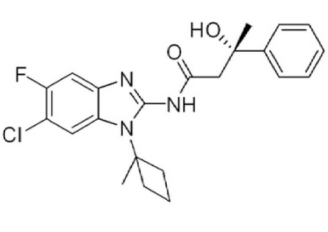
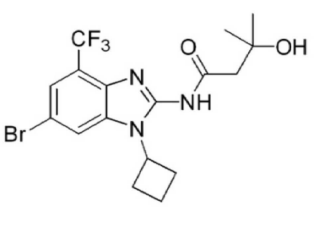
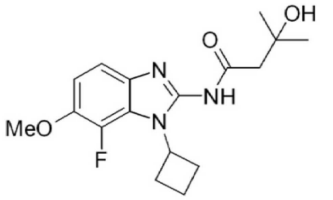
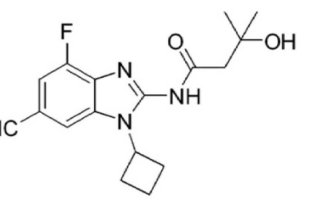
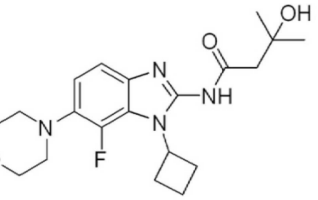
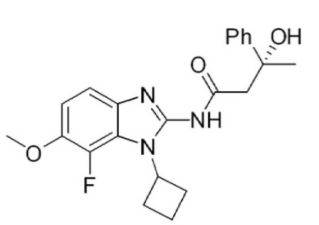
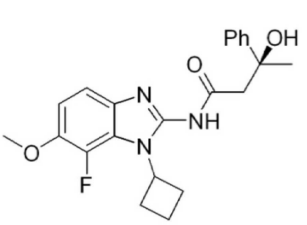
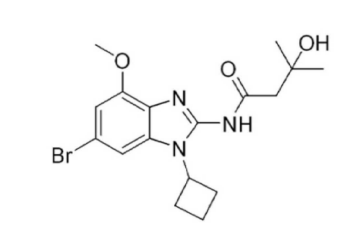
,

,

,

,

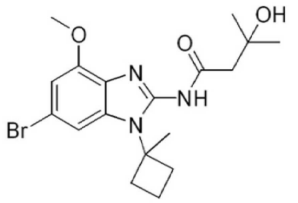
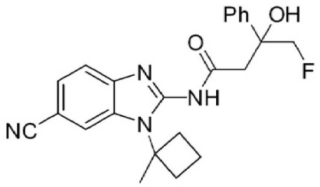
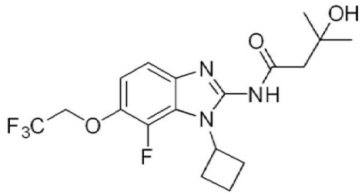
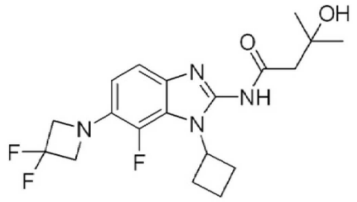
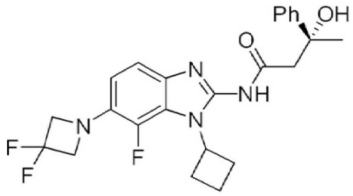
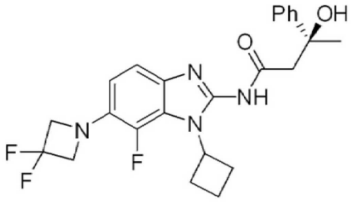
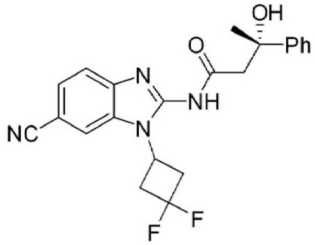
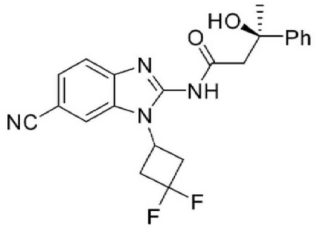
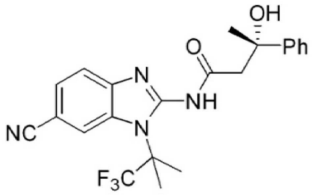
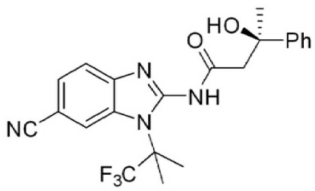
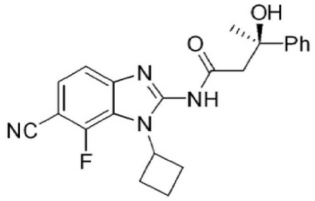
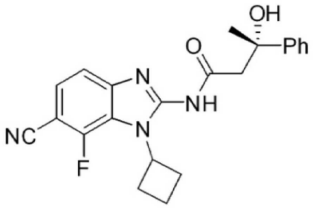
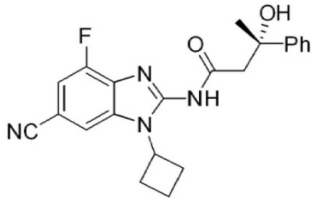
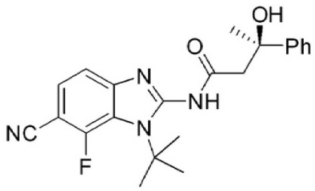
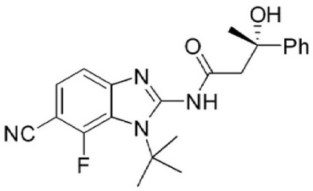
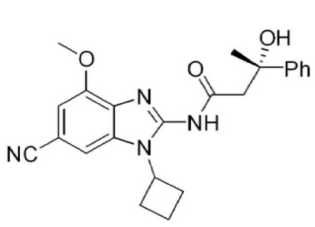
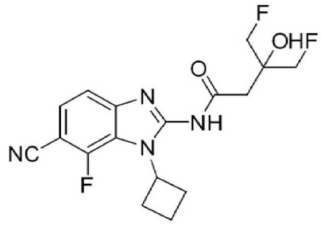
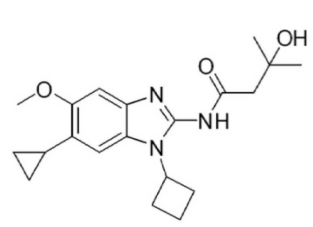
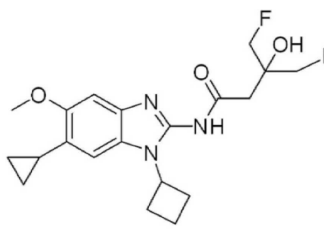
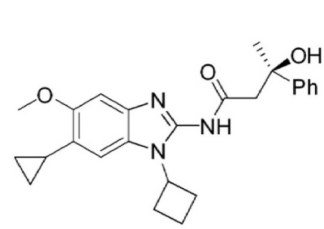
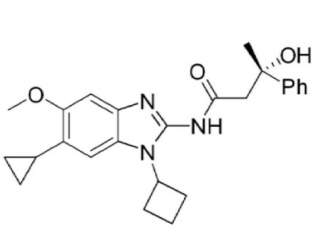
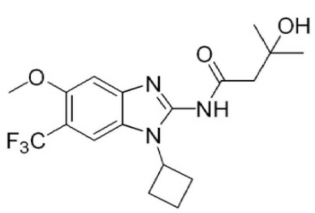
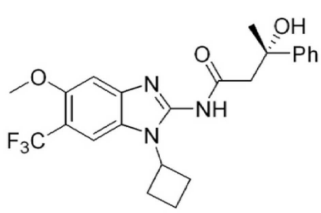
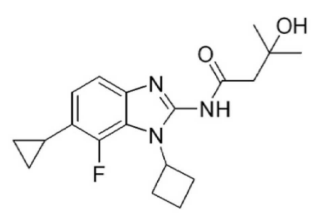
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

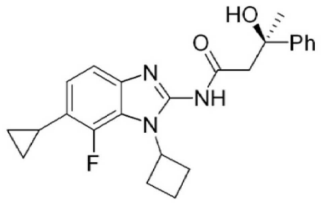
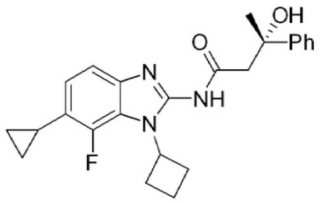
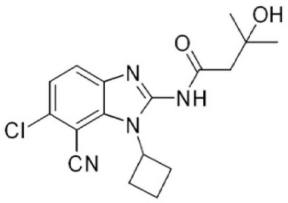
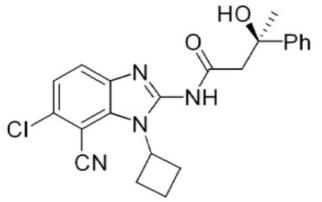
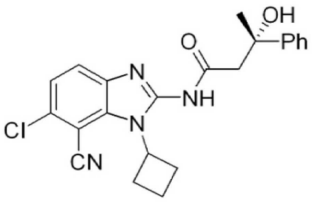
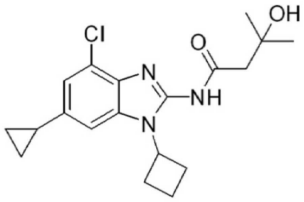
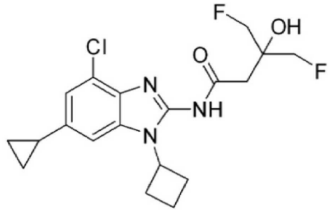
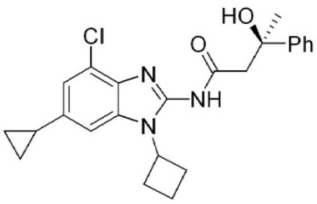
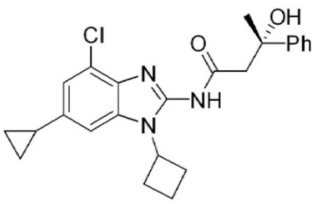
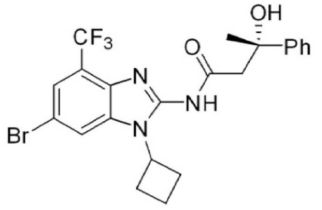
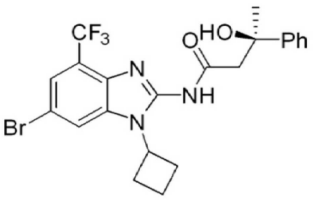
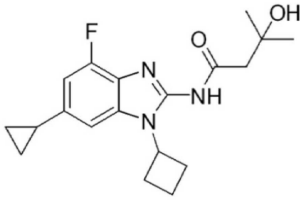
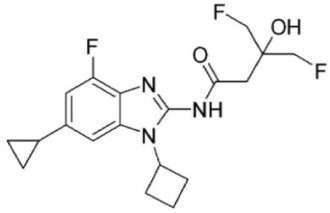
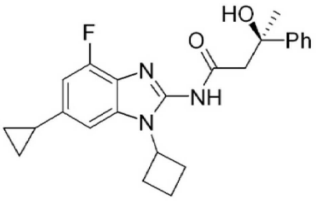
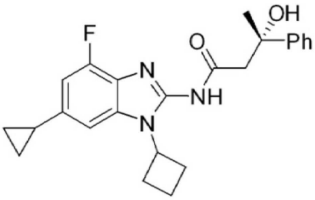
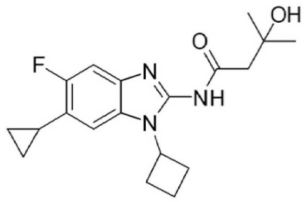
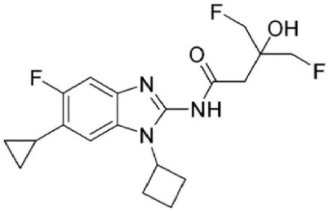
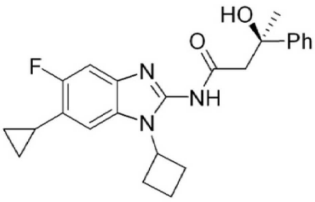
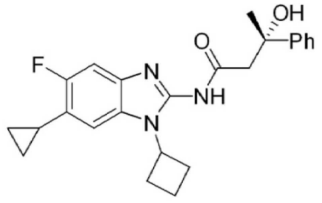
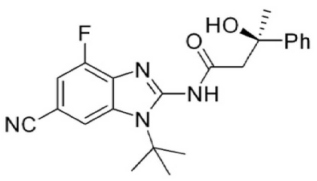
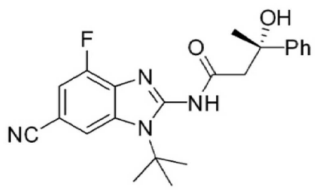
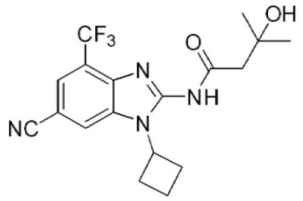
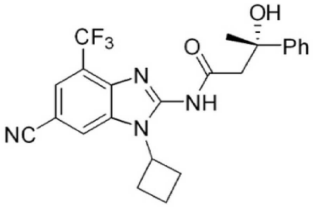
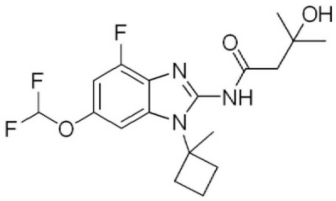
,

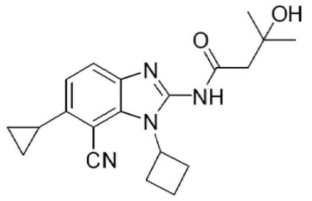
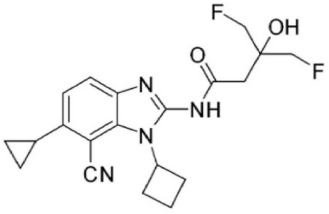
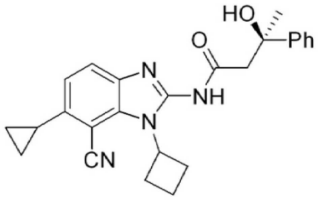
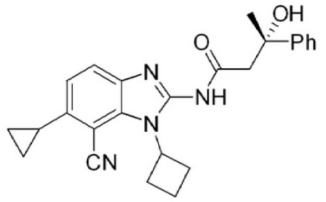
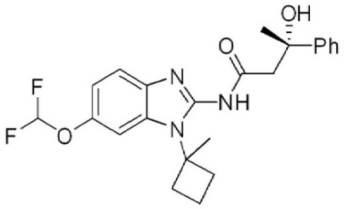
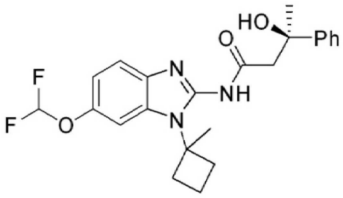
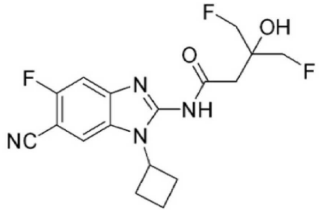
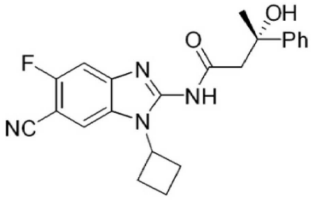
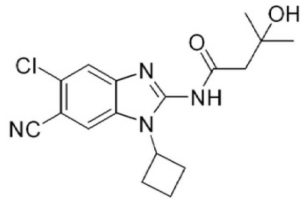
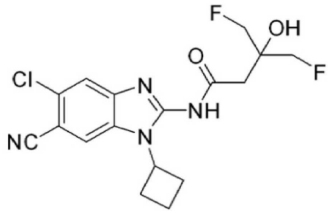
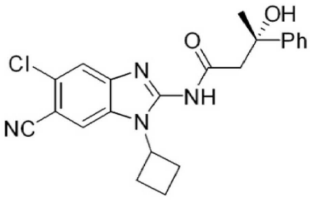
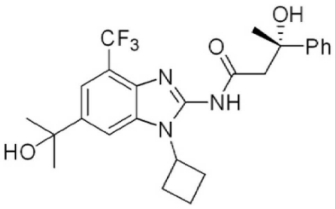
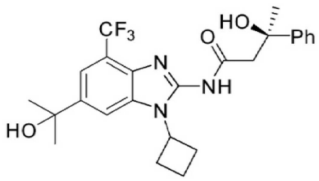
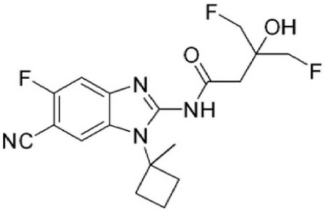
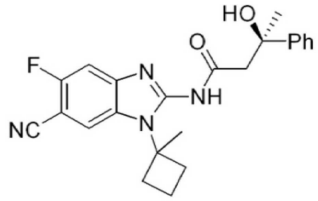
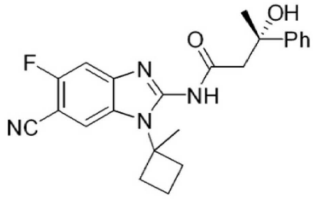
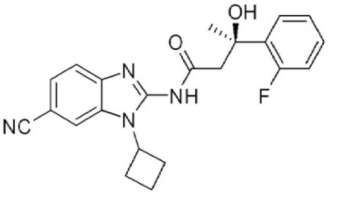
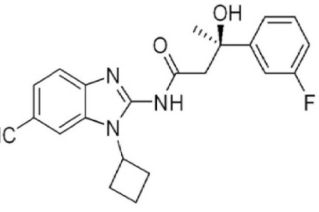
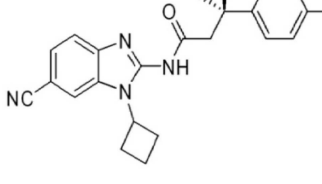
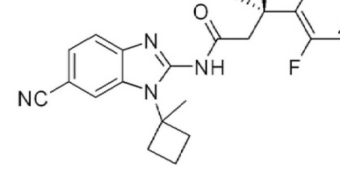
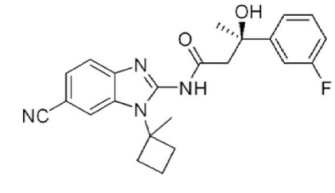
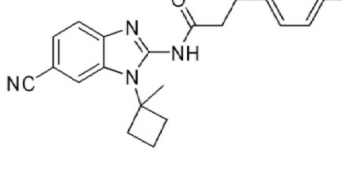
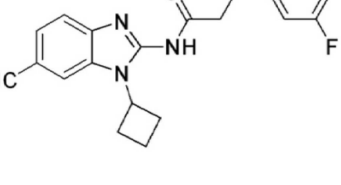
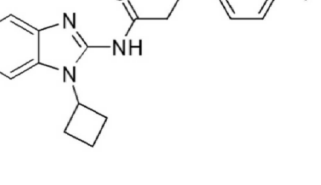

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

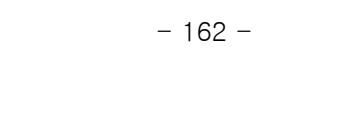
,

,

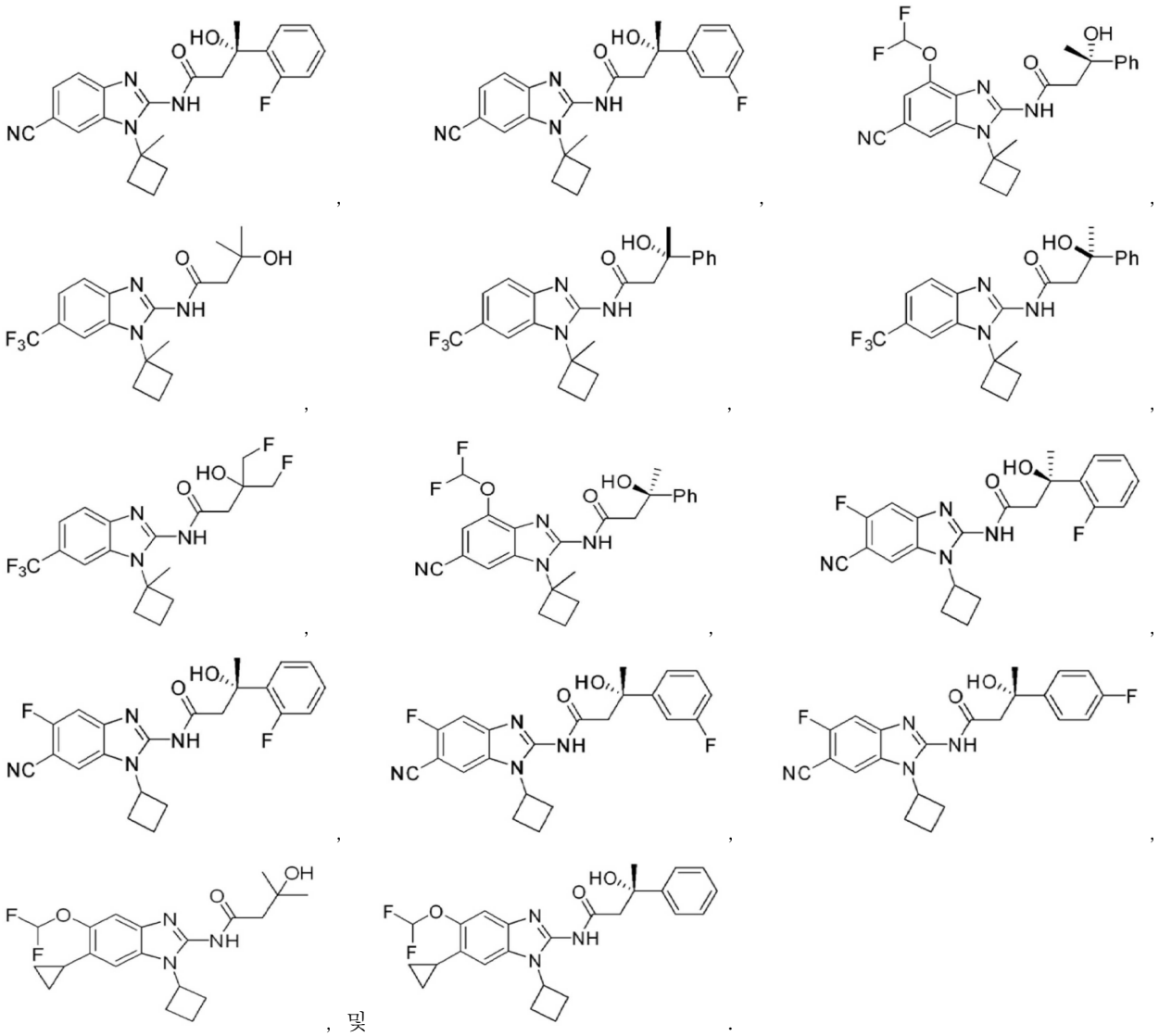
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[0631] 본원에 개시된 화합물은 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 9,650,376 및 9,481,653에 개시된 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0632] 본원에 기재된 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량은 약 0.1mg/일 내지 약 3,000mg/일일 수 있다. 다양한 방법의 이러한 구현에서, 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 적어도 약 50mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있고, 일부 구현에서, 이러한 약학 조성물은 적어도 약 75mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1의 화합물, 적어도 약 100mg의 화학식 A-1 내지 A-44의 화합물 또는 B-1 내지 B-7, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 150mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 200mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 250mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 300mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 500mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 600mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 적어도 약 750mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 적어도 약 1000mg의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.

[0633] 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 다양한 방법의 약학적 조성물이 제조, 포장, 대량 판매, 단일 단위 투여량 또는 다중 단위 투여량으로 판매 될 수 있으며, 이들이 활성인 임의의 경로에 의해 통상적인 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 경구, 안과적으로(opthalmically), 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 척수강 내

(intrathecally), 심실내(intraventricularly), 경피, 피하, 복강 내, 소포 내(intravesicularly), 비강 내, 장내, 국소, 설하, 흡입에 의해, 데포 주사(depot injection)에 의해, 또는 임플란트에 의해 또는 질 크림의 사용에 의해 직장으로(rectally), 좌약, 페서리(pessaries), 질 링, 항문 좌약, 자궁 내 장치 및 패치 및 크림과 같은 경피 형태로 투여될 수 있다. 특정 투여 모드는 적응증(indication)에 따라 다르다. 특정 투여 경로 및 투여량 요법(dose regimen)의 선택은 최적의 임상 반응을 얻기 위해 알려진 방법에 따라 임상의에 의해 조정되거나 적정(titrated)될 수 있다. 본원에 기재된 모든 방법은 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 본원에 기재된 임의의 투여 경로에 의해 투여함으로써 수행될 수 있다. 추가로, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 전체 복용량 요법(dosage regimen)에 대한 임의의 이러한 투여 경로를 사용하여 전달될 수 있다.

[0634] 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는, 고체 복용량(solid dosage)의, 약학 조성물은 정제, 캡슐, 카세제(cachets), 펠릿, 알약(pills), 분말, 및 과립; 용액, 분말, 유체 에멀젼, 유체 현탁액, 반고체, 연고, 페이스트, 크림, 겔 및 젤리, 및 폼(foams)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 국소 투여 형태; 및 용액, 현탁액, 에멀젼 및 건조 분말을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비경구 투여 형태를 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 유효량의 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 활성 성분이 약학적으로 허용되는 희석제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 보존제 등과 함께 이러한 제형에 포함될 수 있음은 당업계에 알려져 있다. 투여 수단 및 방법은 당 업계에 공지되어 있으며 당업자는 지침(guidance)을 위해 다양한 약리학적 참고 문헌을 참조할 수 있다. 예를 들어, *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); and *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980)을 참조할 수 있다.

[0635] 경구 투여의 경우, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 이들 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 당업계에 널리 알려진 제약상 허용되는 담체와 함께 조합하여 용이하게 제제화할 수 있다. 이러한 담체는 상기 다양한 방법의 화합물이 치료될 대상자에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약(pills), 당의정(dragees), 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화 될 수 있도록 한다. 경구용 약학적 제제는 고체 부형제(excipients)를 첨가하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 필요한 경우 적절한 보조제(auxiliaries)를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득 될 수 있다. 적합한 부형제는 락토오스, 수크로오스, 만니톨 및 소르비톨을 포함하나 이에 제한되지 않는 당과 같은 충전제(충전제); 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 셀룰로스 제제를 포함한다. 필요한 경우, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 아가(agar), 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 이의 염과 같은 붕해제가 첨가될 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0636] 다양한 방법의 일부 구현에서, 약학 조성물은 예를 들어 고체 경구 투여 형태 또는 캡슐과 같이 경구 투여에 적합할 수 있고, 특정 구현에서 조성물은 정제일 수 있다. 이러한 정제는 예를 들어 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 표면 활성제, 하나 이상의 분산제, 하나 이상의 착색제 등과 같은 임의의 수의 첨가제를 포함할 수 있다. 이러한 정제는 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 조성물의 성분을 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태로 압축하여 제조할 수 있으며, 성형 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제에 적신(moistened) 분말 화합물의 혼합물을 성형(molding)하여 제조할 수 있다. 일부 구현의 정제는 코팅되지 않을 수 있고, 다른 구현에서 이들은 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0637] 경구 투여를 위해 준비된 다양한 방법의 다른 구현에서, 상기 다양한 방법의 약학 조성물은 적합한 코팅이 있는 당의정 코어(dragee cores)로 제공 될 수 있다. 이러한 구현에서, 당의정 코어는 선택적으로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리 돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커(lacquer) 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 당 용액을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 구현에서, 염료 또는 안료는 식별을 위해 또는 활성 화합물 투여량의 상이한 조합을 특징짓기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다. 또 다른 구현에서, 경구 투여용으로 제조된 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 젤라틴으로 만든 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제와 젤라틴으로 만든 부드럽고 밀봉된 캡슐을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 상기 푸쉬-핏 캡슐은 예를 들어 락토오스와 같은 충전제, 예를 들어 전분과 같은

결합제 및/또는 예를 들어 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 지방유(fatty oils), 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정제가 추가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다.

[0638] 정제 및 당의정 코어가 코팅되는 다양한 방법의 구현에서, 상기 코팅은 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 추가로, 이러한 코팅은, 미리 결정된 패턴으로, 예를 들어, 방출조절제형(controlled release formulation)를 획득하기 위해, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 방출용으로 개조되거나, 또는 예를 들어 장용성 코팅을 포함함으로써 위를 통과한 후까지 활성화합물을 방출하지 않도록 개조될 수 있다. 이러한 구현에 포함되는 적합한 코팅은 당 코팅, 필름 코팅, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸-셀룰로스, 메틸히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 아크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 또는 장용성 코팅, 예를 들어 메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락(shellac) 및/또는 에틸셀룰로오스를 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 예를 들어 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 일부 구현의 코팅에 포함될 수 있다. 또 다른 구현에서, 고체 정제 조성물은 예를 들어 활성 약물 물질의 방출 전 화학적 분해를 감소시키기 위해 원하지 않는 화학적 변화로부터 조성물을 보호하도록 개조된 코팅을 포함할 수 있다.

[0639] 다양한 방법의 구현에 포함되는 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 치료학적 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있고, 추가로 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 안료 또는 착색제, 하나 이상의 젤라틴, 하나 이상의 가소제 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현에서, 정제는 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약 20 중량% 내지 약 50%의 희석제, 약 10중량% 내지 약 30중량%의 제 2 희석제, 약 2중량% 내지 약 6중량%의 붕해제, 및 약 0.01중량% 내지 약 2중량%의 윤활제를 포함할 수 있으며, 특정 구현에서, 이러한 정제는 유효량의 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약 20중량% 내지 약 50중량%의 미세결정질 셀룰로스, 약 10중량% 내지 약 30중량%의 만니톨, 약 2중량% 내지 약 6중량%의 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스, 및 약 0.01중량% 내지 약 2중량%의 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다. 추가 구현에서, 상기 약학 조성물은 미세결정질 셀룰로오스, 만니톨, 나트륨, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 마그네슘 스테아레이트, 또는 이들의 임의 조합의 임의의 양 또는 조합을 포함할 수 있다.

[0640] 다양한 방법의 일부 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 현탁액, 용액, 또는 주사에 적합한 유성 또는 수성 비히클의 에멀젼으로 제조될 수 있다. 이러한 구현에서, 이러한 액체 제형은 비경구 투여용으로 제형화된 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형제(formulatory agents)를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 주사 가능한 제형은 예를 들어 피하, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 볼루스 주사(bolus injection) 또는 연속 주입(continuous infusion)을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있으며, 주사 가능한 제형이 연속 주입에 의해 투여되는 구현에서, 예를 들어 주입은 약 15분 내지 약 24시간 동안 수행될 수 있다. 특정 구현에서, 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-투여량 용기(multi-dose containers)로 제공될 수 있다.

[0641] 다양한 방법의 다른 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 데포 제제로 제형화 될 수 있으며, 이러한 장기 작용 제형은 예를 들어 피하 또는 근육 내 이식과 같은 이식 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 데포 주사는 약 1개월 내지 6개월 또는 그 이상의 간격으로 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질과 함께, 예를 들어 허용가능한 오일 내 에멀젼 형태로, 또는 이온교환수지와 함께, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체로, 예를 들어 난용성 염으로 제제화될 수 있다.

[0642] 또 다른 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 협측(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여용으로 제형화 될 수 있다. 이러한 구현에서, 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 통상적인 방식으로 제제화된 츄어블 정제, 플래시 멜트(flash melts) 또는 로젠지(lozenges)로서 제조될 수 있다.

[0643] 또 다른 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포

함하는 약학 조성물은 흡입(inhalation) 투여용으로 제제화될 수 있다. 이러한 구현에서, 다양한 방법에 따른 약학적 조성물은 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스와 같은 적합한 추진제(propellant)를 사용하여 가압된 팩 또는 분무기(nebulizer)로부터 에어로졸 스프레이 형태로 전달 될 수 있다. 가압 에어로졸 팩의 경우, 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 복용량 단위를 결정할 수 있다. 예를 들어, 흡입기(inhaler) 또는 취입기(insufflator)에서 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물의 분말 혼합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 베이스를 함유하여 제형화 될 수 있다.

[0644] 추가 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 좌약 또는 정체관장(retention enemas)과 같은 직장(rectal) 조성물로, 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세 라이드와 같은 종래 좌약 베이스를 포함하여 제제화될 수 있다.

[0645] 일부 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 경피투여용으로 제제화될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 예를 들어 깁스에 적용하거나 대상자에게 공급되는 경피적, 치료적 시스템에 의해 적용되도록 제조될 수 있다. 다른 구현에서, 경피 투여를 위한 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 및 치료학적 조성물은 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체와 같은 적합한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0646] 일부 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 단일 치료제로서 단독으로 투여될 수 있다. 다른 구현에서, 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 예를 들어, 보조제, 프로테아제 억제제, 또는 이러한 조합이 본원에 기재된 방법의 원하는 효과를 달성하는 데 바람직하거나 유리한 것으로 보이는 기타 호환 가능한 약물 또는 화합물과 같은 하나 이상의 다른 활성 성분과 조합하여 투여될 수 있다.

[0647] 구현에서, 상기 방법은 추가로 화학식 A-1 내지 A-44 또는 B-1 내지 B-7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것과 동시에 또는 함께 하나 이상의 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 구현에서, 하나 이상의 활성제는 덱스프라미펙솔, 릴루졸(Riluzole), 바클로펜, 티자니딘 또는 에다라본이다. 릴루졸은 이들의 비활성 상태에서 나트륨 채널을 차단하는 신경 보호제이다. 릴루졸은 ALS를 가진 t 대상자에서 생존을 연장하는 것으로 나타났습니다. 구현 예에서, 릴루 졸은 1일 1회 또는 2회 50mg으로 투여된다. 구현에서, 덱스프라미펙솔(Dexpramipexole)은 150mg으로 300mg 또는 600mg의 총 일일 투여량으로 투여된다. 구현에서, 바클로펜(baclofen)은 0.05mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 5mg, 10mg 또는 20mg으로 투여된다. 구현에서, 티자니딘(tizanidine)은 2mg, 4mg 또는 6mg으로 투여된다. 구현에서, 에다라본(edaravone)은 30mg으로 투여된다. 구현에서, 하나 이상의 활성제는 덱스프라미펙솔이다. 구현에서, 하나 이상의 활성제는 릴루졸이다.

[0648] 구현에서, 하나 이상의 활성제는 FP-0011, 메만틴, N-아세틸화-a-연결된 산성 디 펩티다아제(NAALADase) 억제제, 니모디핀, 또는 이들의 조합과 같은 항-글루타메이트성 또는 이온채널 차단제이지만 이에 제한되는 것은 아니다. 과도한 글루타메이트 수준은 뉴런에 독성이 있는 것으로 나타났으며, 증거에 따르면 직접 및 간접 글루타메이트 독성 모두 ALS와 같은 질병에서 운동 뉴런 변성의 병인에 기여할 수 있다. FP0011은 시냅스전(presynaptic) 글루타메이트 수치를 감소시킬 수 있는 항글루타메이트성 화합물이며 강력한 신경보호 특성을 나타낸다. 메만틴(Memantine)은 NMDA(N-methyl-d-aspartate) 수용체 길항제로서 NMDA 또는 글루타메이트-유도된 독성으로부터 신경세포를 시험관내 및 신경 퇴행성 질환의 동물 모델에서 보호하는 것으로 나타났습니다. 구현에서, 메만틴은 2mg, 5mg, 7mg, 10mg, 14mg, 21mg 또는 28mg으로 투여된다. NAALADase(N-Acetylated-Alpha-Linked-Acidic-Dipeptidase)는 신경 손상 동안 N-아세틸-아스파틸-글루타메이트를 글루타메이트로 전환하고 신경퇴행성 장애의 치료에서 정상적인 뇌 기능을 방해하지 않으면서도 과도한 글루타메이트의 방출을 차단하는 새로운 접근법을 나타낼 수 있다. 니모디핀(Nimodipine)은 디하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제로서 흥분성 아미노산 수용체 활성화를 길항하여 손상된 뉴런으로의 칼슘 유입을 감소시키고 ALS를 늦추거나 역전시키는 데 도움을 줄 수 있다. 구현에서, 니모디핀은 30mg 또는 60mg으로 투여된다.

[0649] 구현에서, 하나 이상의 활성제는 레스베라트롤, 크레아틴, 에리트로포이에틴, 콜레스트-4-엔-3-원, 옥심(TRO-19622) 및 이들의 조합과 같지만 이에 제한되지 않는 미토콘드리아 에너지 촉진제이다. 레스베라트롤은 적포도의 껍질에서 발견되는 강력한 항산화제로서 글루타메이트-유도된 세포 독성과 관련된 세포로의 칼슘 유입을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 구현에서, 레스베라트롤은 100mg, 500mg, 1000mg 또는 1500mg으로 투여된다. 크레아틴

은 체내 세포 에너지의 주요 원천 인 ATP의 형성을 돕고, 미토콘드리아 기능을 개선하여 운동 신경 세포의 죽음을 줄일 수 있는 세포막과 미토콘드리아 에너지 전달 복합체를 안정화시켜 신경 퇴행성 장애에 대한 보호 메커니즘을 제공하는 것으로 나타났다. 크레아틴은 또한 산화 스트레스를 줄이고 글루타메이트 흡수를 증가시킬 수 있으며 ALS 환자의 근력 손실을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 구현에서, 크레아틴은 약 750mg 내지 약 5g으로 투여된다. 에리스로포이에틴(EPO)은 적혈구신생(erythropoiesis), 적혈구 생성을 조절하는 당 단백질 호르몬으로, 최근 염증 감소, 생존 신호 향상, 및 신경 세포 사멸 방지 등을 포함하는 다양한 신경 보호 효과를 가진 사이토카인으로 확인되었다. TRO-19622(Cholest-4-en-3-one, 옥심)는 미토콘드리아 투과성 전이 기공(transition pore)의 단백질 성분과 상호 작용하여 운동 신경 세포의 생존과 성장을 향상시키고 악소노미(axonomy)-유도 생체 내 세포 사멸로부터 운동 신경 세포체를 구제할 수 있는 저분자량 화합물이다. 구현에서, 하나 이상의 활성제는 크레아틴이다.