



등록특허 10-2722949



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월28일

(11) 등록번호 10-2722949

(24) 등록일자 2024년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/192 (2006.01) *A61K 31/216* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/192 (2023.05)
A61K 31/216 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7001054
(22) 출원일자(국제) 2016년06월15일
심사청구일자 2021년06월14일
(85) 번역문제출일자 2018년01월11일
(65) 공개번호 10-2018-0012858
(43) 공개일자 2018년02월06일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2016/050186
(87) 국제공개번호 WO 2016/202341
국제공개일자 2016년12월22일
(30) 우선권주장
62/175,590 2015년06월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02002092087 A1
W02011133920 A1

(73) 특허권자
엔엠디 파마 에이/에스
덴마크, 8200 오르후스 엔, 팔레 줄-엔센스 블러
마드 82
(72) 발명자
홀름 페데르센 토마스
덴마크, 8240 리스코브, 세지르스 알레 4에이
브로호-립스 마틴
덴마크, 8541 스코어스트로프, 맨브제르그베지 94
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 14 항

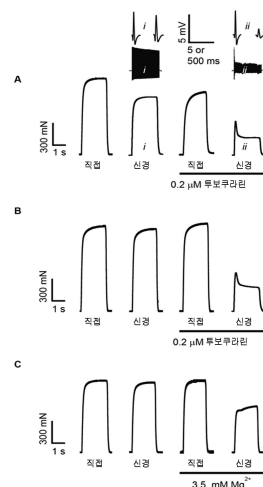
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **신경근 장애의 치료에 사용하기 위한 화합물**

(57) 요약

본 발명은 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 정의된 화합물은 CIC-1 이온 채널을 바람직하게 저해한다. 추가로 본 발명은, 상기 조성물을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계에 의한 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

(72) 발명자

엘스보르그 올센 클라우스

덴마크, 8230 아비호그, 린시에스베지 18

라벨르 마크

미국, 뉴저지 07920, 배스킹 릿지, 10 멜버른 웨이

맥크가드 닐슨 올레

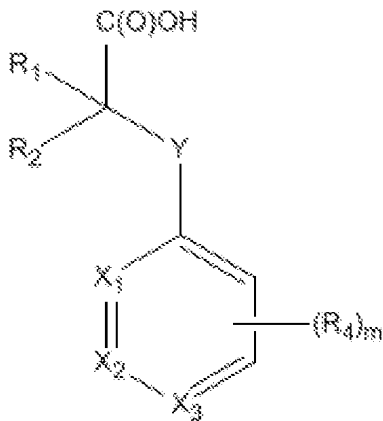
덴마크, 8250 예가, 브레드크애르 그론느베지 8

명세서

청구범위

청구항 1

신경근 장애의 치료, 완화, 또는 예방, 또는 수술 후 신경근 차단 역전 또는 완화에 사용하기 위한 것이고, 여기서 신경근 장애가 중증 근무력증(myasthenia gravis), 자가면역 중증 근무력증(autoimmune myasthenia gravis), 선천성 중증 근무력증(congenital myasthenia gravis), 람베르트-이튼 증후군(Lambert-Eaton syndrome), 중대 질병 근병증(CIM: critical illness myopathy), 근위축성 측삭 경화증(ALS: amyotrophic lateral sclerosis), 척수성 근위축증(SMA: spinal muscular atrophy), 역전 당뇨병성 다발신경병증(reversal diabetic polyneuropathy), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 소아마비(poliomyelitis), 소아마비 후 증후군(post-polio syndrome), 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome) 또는 중대 질병 다발신경병증(critical illness polyneuropathy)인, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체를 포함하는 약제학적 조성물:



화학식 (II)

상기 식에서,

- m은 0, 1, 또는 2이고;
- Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- X₁, X₂, 및 X₃는 CH이고;
- R₁은 H이고;
- R₂는 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, 및 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)-SO₂-R₁₂, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- R₄는 H, 할로, 시아노, -CHO, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, 할로-C₁₋₄-알킬, 할로-C₁₋₄-알케닐, -O-C₁₋₄-알킬, 및 -O-C₁₋₄-알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 독립적으로 선택되며;
- R₁₂는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 선택되고;
- R₁₃은 C₁₋₄-알칸디일, C₁₋₄-알켄디일, C₁₋₄-알킨디일, C₃₋₆-사이클로알칸디일, 및 C₃₋₆-사이클로알켄디일 중에서 선

택된다.

청구항 2

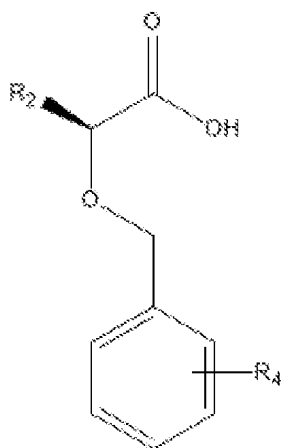
제1항에 있어서, R_1 이 H이고, R_2 가 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 아미노- C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기서 상기 C_{1-4} -알킬 및 C_{3-6} -사이클로알킬은 $O-R_{11}$ 으로 치환될 수 있고, 여기서 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{1-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬 및 C_{3-6} -사이클로알케닐 중에서 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1 이 H이고, R_2 가 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (V)의 것인, 약제학적 조성물:



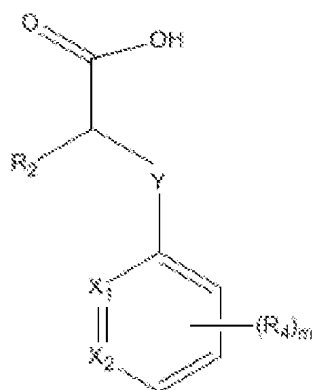
화학식 (V)

상기 식에서,

- R_2 는 H, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, 및 C_{3-6} -사이클로알킬, C_{3-6} -사이클로알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})-SO_2-R_{12}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- R_4 는 H, 할로, 시아노, $-CHO$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, 할로- C_{1-4} -알킬, 할로- C_{1-4} -알케닐, $-O-C_{1-4}$ -알킬, 및 $-O-C_{1-4}$ -알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{1-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐 중에서 독립적으로 선택되며;
- R_{12} 는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{1-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐 중에서 선택되고;
- R_{13} 은 C_{1-4} -알칸디일, C_{1-4} -알켄디일, C_{1-4} -알킨디일, C_{3-6} -사이클로알칸디일, 및 C_{3-6} -사이클로알켄디일 중에서 선택된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (VII)의 것 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체인, 약제학적 조성물:



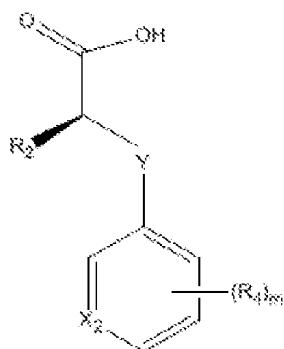
화학식 (VII)

상기 식에서,

- m 은 2이고;
- Y 는 O , NH , N-CH_3 , CH_2 , $\text{CH}_2\text{-O}$, S , 및 SO_2 로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- X_1 및 X_2 는 독립적으로 CH 로부터 선택되고;
- R_2 는 H , C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기서 상기 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐은 $-\text{NR}_9\text{-CO-R}_{10}$, $-\text{N(R}_{10})\text{-SO}_2\text{-R}_{12}$, $-\text{R}_{13}\text{-O-R}_{11}$, $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, 시아노, $-\text{O-R}_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- R_4 는 H , 할로, 시아노, $-\text{CHO}$, C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, 할로- C_{1-4} -알킬, 할로- C_{1-4} -알케닐, $-\text{O-C}_{1-4}$ -알킬, 및 $-\text{O-C}_{1-4}$ -알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H , C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{1-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐 중에서 독립적으로 선택되며;
- R_{12} 는 C_{1-4} -알킬, C_{1-4} -알케닐, C_{1-4} -알키닐, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알케닐 중에서 선택되고;
- R_{13} 은 C_{1-4} -알칸디일, C_{1-4} -알켄디일, C_{1-4} -알킨디일, C_{3-6} -사이클로알칸디일, 및 C_{3-6} -사이클로알켄디일 중에서 선택된다.

청구항 6

제5항에 있어서, 화합물이 화학식 (VIII)의 것 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체인, 약제학적 조성물:



화학식 (VIII)

상기 식에서,

- m 은 2이고;

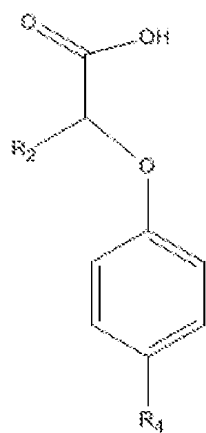
- Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- X₂는 CH로부터 선택되고;
- R₂는 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)-SO₂-R₁₂, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- R₄는 H, 할로, 시아노, -CHO, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, 할로-C₁₋₄-알킬, 할로-C₁₋₄-알케닐, -O-C₁₋₄-알킬, 및 -O-C₁₋₄-알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 독립적으로 선택되며;
- R₁₂는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 선택되고;
- R₁₃은 C₁₋₄-알칸디일, C₁₋₄-알켄디일, C₁₋₄-알킨디일, C₃₋₆-사이클로알칸디일, 및 C₃₋₆-사이클로알켄디일 중에서 선택된다.

청구항 7

제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R₄가 H, -CH₃, 및 할로겐으로 구성된 그룹 중에서 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (X)의 것 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체인, 약제학적 조성물:



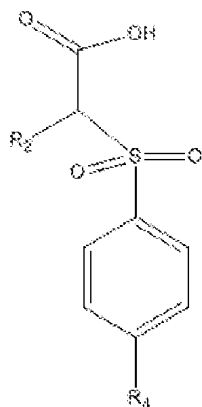
화학식 (X)

상기 식에서,

R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-NH-CO-CH₃, -CH₂-NH-SO₂-CH₃, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

청구항 9

제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (XXXII)의 것 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체인, 약제학적 조성물:



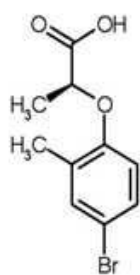
화학식 (XXXII)

상기 식에서,

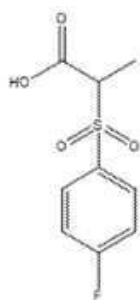
R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

청구항 10

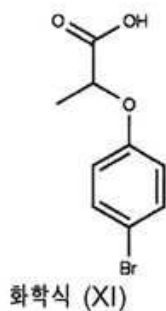
제1항에 있어서, 화합물이 화학식 (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXXIII), (XXXVI), (XXXIX), (XLII), (XLIII), (LII), (LIII), (LV), 및 (LVI) 중 하나의 것인, 약제학적 조성물:



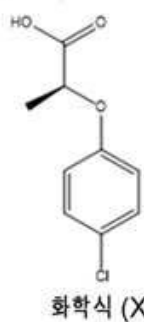
화학식 (IX)



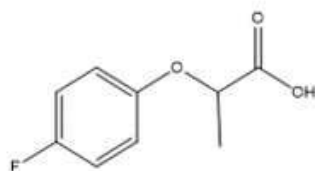
화학식 (XXXIII)



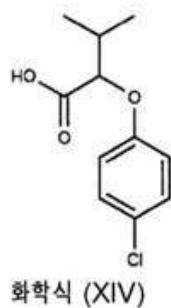
화학식 (XI)



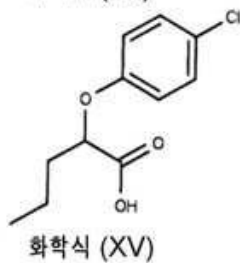
화학식 (XII)



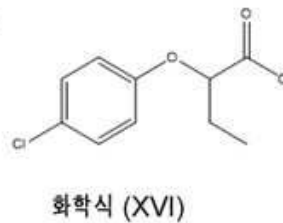
화학식 (XIII)



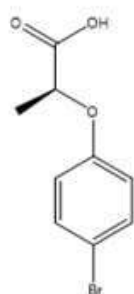
화학식 (XIV)



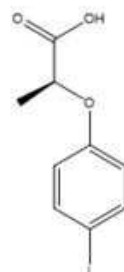
화학식 (XV)



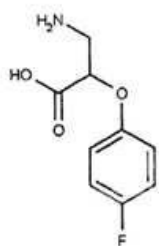
화학식 (XVI)



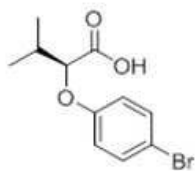
화학식 (XVIII)



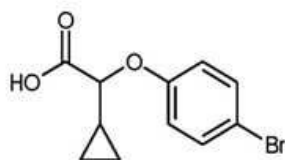
화학식 (XIX)



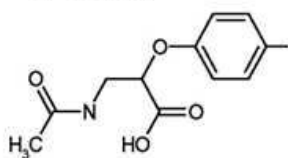
화학식 (XX)



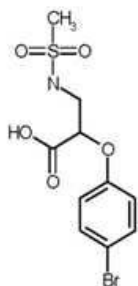
화학식 (XXI)



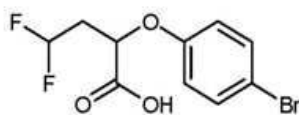
화학식 (XXII)



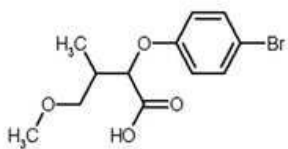
화학식 (XXIII)



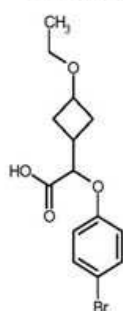
화학식 (XXIV)



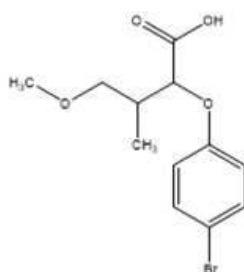
화학식 (XXV)



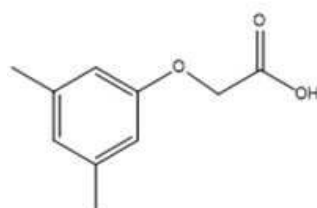
화학식 (XXVI)



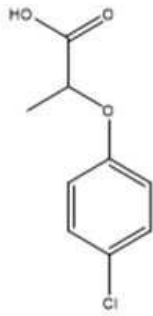
화학식 (XXVII)



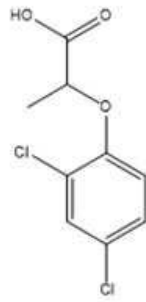
화학식 (XXVIII)



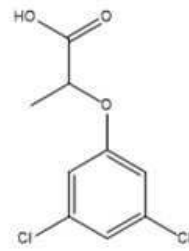
화학식 (XXXVI)



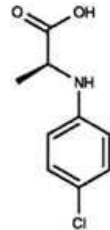
화학식 (XXXIX)



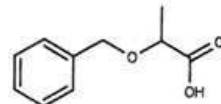
화학식 (XLII)



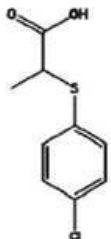
화학식 (XLIII)



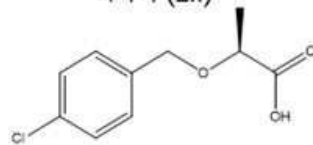
화학식 (LII)



화학식 (LIII)



화학식 (LV)



화학식 (LVI)

청구항 11

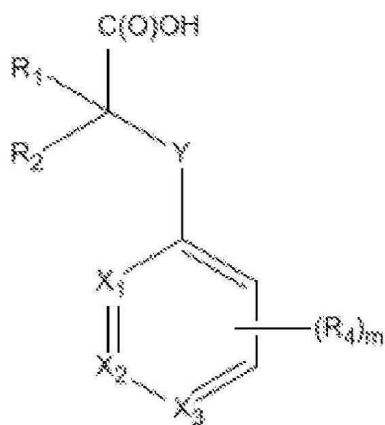
제1항에 있어서, 신경근 장애가 신경근 차단제에 의해 유도된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 슈가마텍스, 티라셈티브, 3,4-아미노피리딘, 델타9-테트라하이드로카나비놀, 카바메이트, 피소스티그민, 네오스티그민, 피리도스티그민, 암베노늄, 데메카륨, 리바스티그민, 페난트렌, 갈란타민, 카페인, 피페리딘, 도네페질, 타크린, 에드로포늄, 후페르진, 라도스티길, 운게레민, 및 락투코피크린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는, 적어도 하나의 활성 제제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

신경근 전달의 회복에 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 호변체를 포함하는 약제학적 조성물:



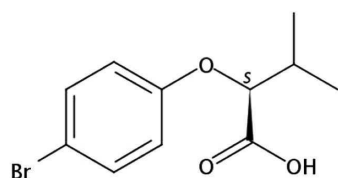
화학식 (II)

상기 식에서,

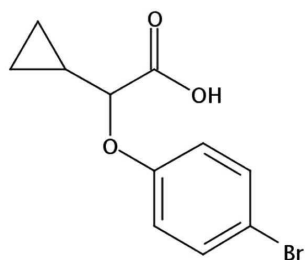
- m은 0, 1, 또는 2이고;
- Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- X₁, X₂, 및 X₃는 CH이고;
- R₁은 H이고;
- R₂는 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, 및 C₃₋₆-사이클로알킬, C₃₋₆-사이클로알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기서 상기 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)-SO₂-R₁₂, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- R₄는 H, 할로, 시아노, -CHO, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, 할로-C₁₋₄-알킬, 할로-C₁₋₄-알케닐, -O-C₁₋₄-알킬, 및 -O-C₁₋₄-알케닐로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 H, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 독립적으로 선택되며;
- R₁₂는 C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알케닐, C₁₋₄-알키닐, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 C₃₋₆-사이클로알케닐 중에서 선택되고;
- R₁₃은 C₁₋₄-알칸디일, C₁₋₄-알켄디일, C₁₋₄-알킨디일, C₃₋₆-사이클로알칸디일, 및 C₃₋₆-사이클로알켄디일 중에서 선택된다.

청구항 14

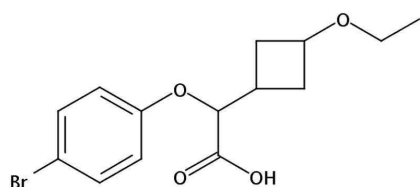
화학식 (XXI), (XXII), (XXVII), (XXVIII), (XXIII), 및 (XXIV)로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물:



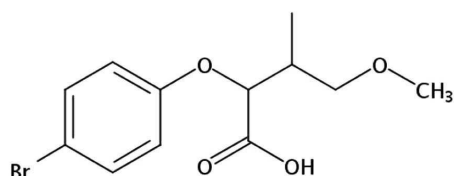
화학식 (XXI)



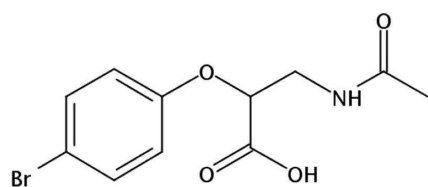
화학식 (XXII)



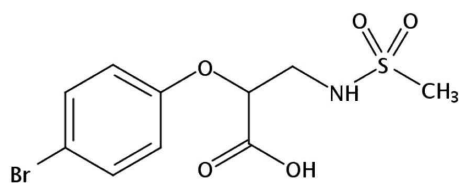
화학식 (XXVII)



화학식 (XXVIII)



화학식 (XXIII)



화학식 (XXIV)

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 정의된 화합물은 CIC-1 이온 채널을 바람직하게 저해한다. 추가로 본 발명은, 상기 조성물을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계에 의한 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보행, 호흡, 및 안구 운동은 골격근의 수축 활성화에 의해 작동하는 필수 일상 생리학적 활성화의 예이다. 골격근은 내재적으로 안정 상태이며 수축 활성화는 오직 중추신경계로부터의 명령에 반응하여 일어난다. 이러한 신경 명령은 뇌로부터 근섬유까지 몇몇 단계로 이행하는 활동 전위의 형태를 취한다. 신경근 접합부(NMJ: neuromuscular junction)는 운동 신경원이 근섬유와 밀접하게 접촉되는 근섬유 상의 고도로 특화된 막 영역이며, NMJ에서 시냅스 전달을 통해 1 대 1 양상으로 신경 활동 전위가 근육 활동 전위로 전달된다.

[0003] 신경근 전달은 NMJ에서의 세포 이벤트의 순서를 지칭하며, 이에 의해 하위 운동 신경원 내의 활동 전위가 상응하는 근섬유 내의 활동 전위로 전달된다¹: 신경 활동 전위가 시냅스-전 말단에 도달하면 그것은 신경 말단 막 내의 전압 개폐 P/Q-유형 Ca^{2+} 채널을 통해 Ca^{2+} 의 유입을 촉발한다. 이러한 유입은 신경 말단 내의 세포질 Ca^{2+} 의 상승을 야기하고, 이는 아세틸콜린(ACh)의 세포외유출을 촉발한다. 방출된 ACh는 그 다음에 시냅스 간극을 가로질러 확산되어 시냅스-후 근섬유 막 내의 니코틴성 ACh 수용체를 활성화한다. 활성화시에, ACh 수용체는 Na^{+} 의 흥분성 전류 흐름을 근섬유 내로 전달하며, 이는 종말판 전위(EPP: endplate potential)라고 공지된 NMJ에서의 근섬유의 국소적 탈분극을 유발한다. EPP가 충분히 큰 경우, 근섬유 내의 전압 개폐 Na^{+} 채널이 활성화될 것이고 근섬유 내의 활동 전위가 발생할 것이다. 이어서, 이러한 활동 전위는 NMJ로부터 근섬유 전체에 걸쳐 전파되고 근소포체로부터의 Ca^{2+} 방출을 촉발한다. 방출된 Ca^{2+} 는 근섬유 내의 수축성 단백질을 활성화함으로써 섬유의 수축을 유발한다.

[0004] 신경근 전달의 부전은 시냅스-전 기능장애(람베르트 이튼 증후군(Lambert Eaton syndrome)², 근위축성 측삭 경

화증¹¹, 척수성 근위축증¹²) 및 중증 근무력증에서 일어나는 바와 같은 시냅스-후 기능장애의 결과 양자 모두로부터 발생할 수 있다³. 근육 내의 활동 전위의 흥분 및/또는 전파의 부전은 중대 질병 근병증(CIM: critical illness myopathy)⁴에서와 같이 감소된 근육 흥분성으로부터 또한 발생할 수 있다. 램베르트 이튼 증후군에서는, 시냅스-전 P/Q-유형 Ca^{2+} 채널에 대한 자가면역 공격이 시냅스-전 활동 전위 중의 신경 말단 내로의 Ca^{2+} 유입의 현저한 감소, 및 결과적으로 시냅스 간극 내로의 ACh 방출의 감소를 유발한다. 중증 근무력증에서 가장 공통적인 발견은 근섬유 막 내의 니코틴성 ACh 수용체 또는 musk-수용체에 대한 시냅스-후 막 상에서의 자가면역 공격이다³. 선천적 형태의 근무력증 또한 공지되어 있다⁵. 신경근 전달 부전을 동반하는 장애(램베르트 이튼 증후군, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근위축증, 및 중증 근무력증)에서 공통점은 ACh 수용체 활성화에 의해 생성된 전류 흐름이 현저하게 감소되므로 EPP가 근섬유 활동 전위를 촉발하기에 불충분해진다는 것이다. 신경근 차단제는 또한 ACh 수용체에 길항작용을 함으로써 EPP를 감소시킨다. 감소된 근육 흥분성을 동반하는 CIM에서, EPP는 정상적 진폭의 것일 수 있지만, 근섬유 내의 전압 개폐 Na^{+} 채널의 기능 손실로 인해 활동 전위 흥분을 위한 막 전위 역치가 더 탈분극되었기 때문에 그들은 근섬유 활동 전위를 촉발하기에 여전히 불충분하다.

[0005] ACh 방출(램베르트 이튼, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근위축증), ACh 수용체 기능(중증 근무력증, 신경근 차단), 및 전압 개폐 Na^{+} 채널(CIM)의 기능이 NMJ에서의 시냅스 전달에 있어서 필수 구성요소이지만, EPP의 크기는 또한 근섬유의 NMJ 부위 내에 흐르는 저해성 전류에 의해 영향을 받는다. 이러한 전류는 ACh 수용체를 통한 흥분성 전류를 압도하는 경향이 있으며, 이에 의해 그들이 EPP 진폭을 감소시키는 경향이 있을 것으로 예상된다. 근섬유 내에서 이러한 저해성 막 전류를 운반하기 위해 가장 중요한 이온 채널은 근육-특이적 CIC-1 Cl^{-} 이온 채널이다⁶⁻⁸.

[0006] 중증 근무력증의 치료에는 전통적으로 ACh 에스테라제(AChE) 저해제가 사용된다. 이러한 치료는 대부분의 환자에서 개선을 유발하지만, 그것은 부작용과 연계되어 있으며, 이들 중 일부는 심각하다⁹: ACh는 자율 신경계에서 중요한 신경전달물질이므로, 그의 분해를 지연시키는 것은 위부 불쾌감, 설사, 타액분비, 및 근육 경련을 유발할 수 있다. 과잉투여는 심각한 우려인데, 이는 그것이 통상적으로 콜린성 위기라고 지칭되는 상황인 근육 마비 및 호흡 부전을 유발할 수 있기 때문이다. AChE 저해제의 심각한 부작용에도 불구하고, 이들 약물은 현재 신경근 장애를 포함하는 다수의 장애에 대해 선택되는 치료이다. 피리도스티그민(부교감신경흥분성이며 가역적인 AChE 저해제)이 불충분한 환자에서는, 코르티코스테로이드 치료(프레드니손) 및 면역억제 치료(아자티오프린)가 사용된다. 혈장 교환을 사용하여 신속하지만 일시적인 개선을 얻을 수 있다⁹.

[0007] 불행히도, 현재 채용되는 중증 근무력증 약물 요법은 모두 유해한 장기 예후와 연계되어 있다. 부가적으로, 그 밖에는 안전한 항감염제, 심혈관 약물, 항콜린제, 항경련제, 항류머티즘제 등과 같은 통상적 약물의 사용이 중증 근무력증 환자의 증상을 악화시키는 것으로 보고된 바 있다¹⁰.

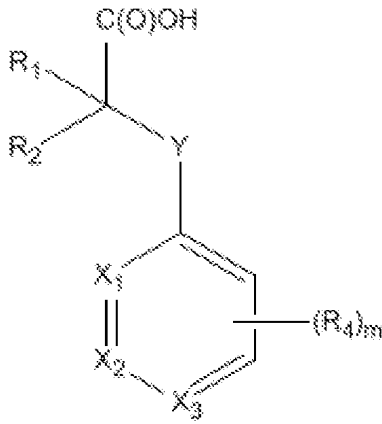
발명의 내용

[0008] 본 발명자들은 CIC-1 채널의 저해를 통해 신경근 접합부 장애를 경감시키는 화합물의 그룹을 동정하였다.

[0009] 따라서, CIC-1 이온 채널을 저해하는 화합물이 신경근 전달을 회복시킬 수 있다는 것이 최초로 확인되었다. 따라서 이들 화합물은 질환에 의해, 또는 신경근 차단제에 의해 야기되는 신경근 접합부 장애에서 근육 약화 및 근육 피로를 치료하거나 완화하기 위해 사용할 수 있는 새로운 약물의 그룹을 구성한다.

[0010] 따라서 본 발명은 신경계에 의한 근육 활성화가 훼손되고 약화 및 피로의 증상이 현저한 다양한 병태의 치료에 있어서 CIC-1 이온 채널 저해제의 사용에 관한 것이다.

[0011] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방, 및/또는 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화에 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물에 관한 것이다:



화학식 (II)

- [0012]
- [0013] 상기 식에서,
- [0014] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;
- [0015] - Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0016] - X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0017] - R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 또는 할로-C₃₋₆-사이클로알크(엔)일을 형성하며;
- [0018] - R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- [0019] - R⁵는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;
- [0020] - R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0021] - R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;
- [0022] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0023] 일 태양에서 본 발명은 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 명세서에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화, 및/또는 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화를 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0025] 일 태양에서 본 발명은, 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 명세서에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 전달의 회복을 위한 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 명세서에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 전달의 회복에 사용하기 위한, 본 명세서에 정의된 조성물에 관한 것이다.

[0028] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 전달의 회복을 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0029] **도 1.** 신경근 전달을 훼손하는 실험 방법, 및 운동 신경의 자극을 통하거나 랫트 근섬유를 직접 흥분시킴으로써 선택적으로 수축을 활성화하기 위해 채용되는 접근법. 3 가지 상이한 방법을 사용하여 가자미근을 수축하도록 자극하였다: 패널 A에서는, 0.2 ms 지속기간의 펄스를 이용하는 장 자극(field stimulation)을 사용하여 직접적으로, 또는 흡입 전극(suction electrode)을 사용하는 신경의 자극을 통해 간접적으로, 근육을 수축하도록 자극하였다. 패널 B 및 C에서는, 상기 기재된 바와 같이 직접적으로, 또는 0.02 ms의 짧은 펄스를 이용하는 장 자극을 사용하여 신경을 통해 간접적으로, 근육을 자극하였다. 신경근 전달을 훼손하는 2 가지 상이한 방법을 적용하였다: 패널 A 및 B에서는, 최대하(sub-maximal) 농도의 투보쿠라린(0.2 μ M)을 사용하여 시냅스-후 근섬유막에서 ACh 수용체를 저해하였다. 패널 C에서는, 세포의 Mg^{2+} 를 3.5 mM까지 상승시킴으로써 신경근 전달을 감소시켰다. 흡입 전극을 사용하여 신경-자극을 수행한 실험에서, 근육의 전기 활동은 M-파로서 기록될 수 있다(패널 A 내의 삽입도). 전체 M-파 트레인을 위에 확대된 트레인 내의 최초 및 최종 M-파와 함께 나타낸다.

도 2. 투보쿠라린 또는 상승된 세포의 Mg^{2+} 에 노출된 랫트 가자미근에서 9-AC를 이용한 CIC-1 채널 저해의 신경-자극 힘(nerve-stimulated force)에 대한 효과. 흡입 전극을 사용하는 운동 신경의 활성화에 의해 근육을 수축하도록 자극하였다. 실험 중에, 근육은 60 Hz 자극에 반응하여 10 min 마다 2 s 동안 수축하였다. A)는 먼저 대조군 조건에서 수축하고, 이어서 투보쿠라린을 이용하는 전배양 중에 수축하고, 최종적으로, 투보쿠라린 및 9-AC 양자 모두의 존재 하에 수축한, 주령 4 주의 동물로부터의 가자미근으로부터의 테타니의 대표적인 기록을 나타낸다. 실험의 종료점에서, 수축력의 완전한 회복을 보장하기 위해 투보쿠라린을 세척해냈다. *i*, *ii*, 및 *iii*에 의해 표시된 힘 반응에 대해 근육으로부터의 M-파 기록이 포함되었다. 전체 M-파 트레인을 위에 확대된 트레인 내의 최초 및 최종 M-파와 함께 나타낸다. 9-AC에 의한 확연한 CIC-1 채널 저해를 동반하는 임의의 근긴장을 억제하기 위해, 10 nM TTX를 투보쿠라린과 함께 첨가하였다. B)는 먼저 대조군 조건에서 수축하고, 이어서 3.5 mM Mg^{2+} 를 이용하는 전배양 중에 수축하고, 최종적으로, 9-AC의 존재 하에 3.5 mM Mg^{2+} 에서 수축한, 주령 4 주의 동물로부터의 가자미근으로부터의 테타니의 대표적인 기록을 나타낸다. 1.2 mM의 정상적인 세포의 Mg^{2+} 로 복귀할 경우, 완전한 수축력이 발생하였다. A에 기재된 바와 같이, *i*, *ii*, 및 *iii*에 의해 표시된 힘 반응에 대해 근육으로부터의 M-파 기록이 포함되었다.

도 3. 150 nM 투보쿠라린에 노출된 근육에서 클로피브르산 유도체, C8에 의한 신경-자극 힘의 회복의 예. 짧은 폭의 펄스를 사용하는 30 Hz 장 자극으로 10 min 마다 2 s 동안 운동 신경을 자극하였다. A)는 2개의 근육으로부터의 힘 기록을 나타내며, C8의 효과를 명확하게 예시하기 위해 트레이스들이 중첩되어 있다. 투보쿠라린 첨가 전, 투보쿠라린이 있는 상태로 40 min 후, 및 투보쿠라린이 있는 상태로 110 min 후의 트레이스를 나타낸다. 투보쿠라린이 있는 상태로 40 min 후에, 50 μ M의 C8을 근육에 첨가하였으며, 이는 흑색 트레이스에 의해 제공되어 있다. B)는 C8로 처리한 5개의 근육 및 투보쿠라린에만 노출된 5개의 대조군 근육으로부터의 평균 관찰값을 나타낸다. 점선은 C8로 처리한 근육에서의 신경-자극 힘의 회복을 투보쿠라린이 있는 상태로 40 min 후의 그들의 힘 생성에 비교하여 표시한다. 이러한 힘의 회복을 표 1에 사용하였다.

도 4. 3-전극 기술을 사용하여 안정 막 전도도, G_m 에 대한 클로피브르산 유도체의 효과를 결정하였다. 3개의 전극을 동일한 근섬유 내로 삽입하여 3개의 전극간 거리(dist1<dist2<dist3)에서 스퀘어 전류 펄스(square current pulse)의 주입에 대한 막 전위 반응의 기록을 가능하게 하였다. A)는 3개 전극간 거리에서 대조군 근섬유 내의 전압 반응 및 10 μ M C8에 노출된 섬유 내의 전압 반응을 나타낸다. B) G_m 을 결정하기 위해 3개의 전극간 거리 각각에서 막 전위의 정상 상태 편향(steady state deflection)을 측정하였다. 그 다음에 이들 정상 상태 편향의 크기를 전극간 거리에 대해 플로팅하고, 데이터를 2-파라미터 지수 함수(선)에 적합시켰다. 이들 파라미터로부터 섬유 길이 상수 및 입력 저항을 얻어 G_m 을 계산할 수 있었다. C)는 소정 범위의 C8 농도에서의 G_m 을 나타낸다. 시그모이드 함수를 이 데이터에 적합시킴으로써 G_m 을 50 % 만큼 감소시킨 C8의 농도를 얻었으며, 이를 표 3에 제공하였다.

도 5. 가자미근에서 신경-자극 힘을 감소시키기 위해 필요한 투보쿠라린 농도에 대한 C8 및 네오스티그민의 효

과, 장 자극에서 짧은 폭의 펄스로 운동 신경을 활성화함으로써 주령 4 주의 랫트로부터의 근육을 수축하도록 자극하였다. 근육은 30 Hz 자극에 반응하여 10 min 마다 2 s 동안 수축하였다. 4 가지의 상이한 실험 조건을 사용하였다. 따라서, *i*) 대조군 조건에서, *ii*) 50 μ M C8이 있는 상태에서, *iii*) 10 nM 네오스티그민의 존재 하에, 또는 *iv*) 네오스티그민과 C8의 조합이 있는 상태에서, 근육을 초기에 30 min 동안 배양하였다. 이러한 전 배양 후에, 증가하는 농도의 투보쿠라린을 수조 용액에 첨가하였으며, 투보쿠라린의 각각의 증가 사이는 60 min(6회 수축에 상응함)이었다. A)는 대조군 근육에서 상이한 농도의 투보쿠라린에서의 대표적인 힘의 기록을 나타낸다. B)는 A)와 유사하나, 이 근육은 C8과 함께 전배양되었다. C)는 A)와 유사하나, 이 근육은 네오스티그민과 함께 전배양되었다. D)는 A)와 유사하나, 이 근육은 C8과 네오스티그민의 조합과 함께 전배양되었다. 각각의 투보쿠라린 농도에서 힘 적분값(AUC)을 결정하였다. 각각의 근육에 대해 이러한 AUC 결정값을 투보쿠라린 농도에 대해 플로팅하였다. E)는 A-D)의 근육에 대한 이러한 AUC의 플롯을 나타낸다. 기호를 연결하는 선은 데이터를 시그모이드 함수에 적합시킨 것이며, 이로부터 AUC를 50%까지 감소시키기 위해 필요한 투보쿠라린 농도를 얻을 수 있었다(Tub_{50}). 4개 그룹의 근육에서의 Tub_{50} 의 평균이 표 4에 제공되어 있다.

도 6. 가자미근에서 신경-자극 힘을 감소시키기 위해 필요한 세포의 Mg^{2+} 농도에 대한 C8 및 3,4-AP의 효과. 장 자극에서 짧은 폭의 펄스로 운동 신경을 활성화함으로써 주령 4 주의 랫트로부터의 근육을 수축하도록 자극하였다. 근육은 30 Hz 자극에 반응하여 10 min 마다 2 s 동안 수축하였다. 4 가지의 상이한 실험 조건을 사용하였다. 따라서, *i*) 대조군 조건에서, *ii*) 50 μ M C8이 있는 상태에서, *iii*) 10 nM 3,4-AP의 존재 하에, 또는 *iv*) 3,4-AP와 C8의 조합이 있는 상태에서, 근육을 초기에 30 min 동안 배양하였다. 이러한 전배양 후에, 수조 용액 내의 세포의 Mg^{2+} 를 60 min 마다 점진적으로 증가시켜 세포의 Mg^{2+} 의 각각의 증가 사이에 6회의 수축을 유발하였다. A)는 대조군 근육에서 상이한 농도의 Mg^{2+} 에서의 대표적인 힘의 기록을 나타낸다. B)는 A)와 유사하나, 이 근육은 C8과 함께 전배양되었다. C)는 A)와 유사하나, 이 근육은 3,4-AP와 함께 전배양되었다. B)는 A)와 유사하나, 이 근육은 C8과 3,4-AP의 조합과 함께 전배양되었다. 각각의 세포의 Mg^{2+} 농도에서 힘 적분값(AUC)을 결정하였다. AUC를 Mg^{2+} 농도에 대해 플로팅하고 데이터를 시그모이드 함수에 적합시켰다. 이는 4 가지의 상이한 조건 하에 신경-자극 힘을 50%까지 감소시키기 위해 필요한 세포의 Mg^{2+} 농도(Mg_{50})를 제공하였다(표 5 참조).

도 7. 랫트 가자미근에서 EPP 진폭에 대한 C8의 효과. 근육 내의 가시적인 신경 분지 부근에 세포내 전극을 삽입하였다. 용액은 NaV1.4를 차단하기 위한 1 μ M μ -코노톡신 GiiB를 함유하였다. 이러한 조건 하에 신경-자극은 섬유 내의 EPP 형성을 유발했을 뿐이며 그것이 근섬유 활동 전위를 촉발하지 않았다. A)는 대조군 조건 하의, 그리고 2 가지 농도의 C8이 있는 상태의, 대표적인 EPP를 나타낸다. B)는 섬유 내의 평균 EPP 진폭을 나타낸다. *는 스튜던트-t-검정을 사용하여 평가한 바와 같이 대조군으로부터 유의적으로 상이함을 표시한다.

도 8. 상승된 세포의 K^{+} 및 저용량의 TTX에 의해 억제된 인간 근육에서 수축력에 대한 C8의 효과. A)는 K^{+} 가 상승되고 TTX가 있는 근육에서 힘에 대한 150 μ M C8의 첨가의 효과를 나타낸다. B)는 C8의 존재 또는 부재 하에 상승된 K^{+} 에서의 평균 힘을 나타낸다. *는 단측 스튜던트 t-검정을 사용하여 평가한 유의적 차이를 표시한다.

도 9. 투보쿠라린(0.13 mg/kg)의 I.P. 주사 후에 랫트의 주력(running performance)에 대한 I.P. C8 주사(20 mg/kg)의 효과. A)는 실험의 설계를 예시한다. 제1일 전에 2 일에 걸쳐 분배된 3회의 훈련 세션에서 동물을 회전원통에 적응시켰다. B)는 제1일 및 제2일에 투보쿠라린 주사 후 21-26 min에 랫트가 이동한 거리를 나타낸다. C)는 제1일에서의 성과에 비교할 때 제2일에서의 성과의 증가를 나타낸다. D)는 제1일에서의 성과에 비교하여 제2일에 100% 초과된 증가된 성과를 나타낸 동물의 수를 나타낸다.

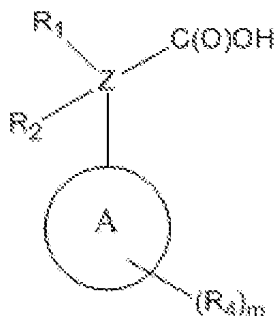
도 10. MAB35 단클론 항체를 사용하여 랫트에서 수동 중증 근무력증을 유도한 후의 주력에 대한 C8의 효과. MAB35의 I.P. 주사 전에 2 일에 걸쳐 분배된 3회의 훈련 세션에서 동물을 회전원통에 적응시켰다. MAB35의 I.P. 주사 후에 동물의 주력을 규칙적으로 모니터링하였으며, 성과의 안정적인 감소가 발생했을 경우, 동물에 sham, 20 mg/kg C8, 또는 30 mg/kg C8이 제공되었다. 이러한 치료 후에 2 시간 마다 성과를 모니터링하였다. *는 스튜던트-t-검정을 사용하여 평가한 유의적 차이를 표시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

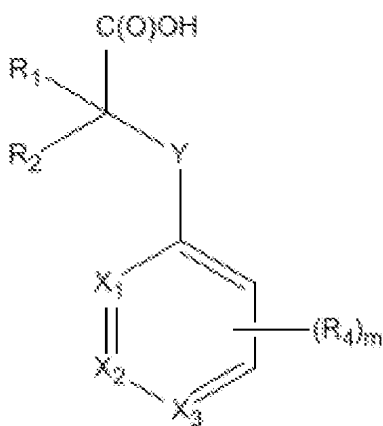
[0030]

- [0031] 용어 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 의미한다. "할로"는 할로젠을 의미한다.
- [0032] 용어 " C_{1-8} -알크(엔/인)일"은 C_{1-8} -알킬, C_{2-8} -알케닐, 또는 C_{2-6} -알키닐을 의미하며; 여기에서:
- [0033] - 용어 " C_{1-8} -알킬"은 메틸, 에틸, 프로프-1-일, 프로프-2-일, 2-메틸-프로프-1-일, 2-메틸-프로프-2-일, 2,2-디메틸-프로프-1-일, 부트-1-일, 부트-2-일, 3-메틸-부트-1-일, 3-메틸-부트-2-일, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 헥스-1-일, 헥스-2-일, 헥스-3-일, 2-메틸-4,4-디메틸-펜트-1-일, 및 헵트-1-일을 포함하나 이로 제한되지 않는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 분지형 또는 비분지형 알킬 기를 지칭하고;
- [0034] - 용어 " C_{2-8} -알케닐"은 에테닐, 프로페닐, 및 부테닐을 포함하나 이로 제한되지 않는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 1개의 이중 결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 알케닐 기를 지칭하며;
- [0035] - 용어 " C_{2-8} -알키닐"은 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함하나 이로 제한되지 않는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 1개의 삼중 결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 알키닐 기를 지칭한다.
- [0036] 용어 " C_{3-6} -사이클로알크(엔)일"은 C_{3-6} -사이클로알킬 또는 C_{3-6} -사이클로알케닐을 의미하며, 여기에서:
- [0037] - 용어 " C_{3-6} -사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로프로필메틸, 및 사이클로헥실을 포함하나 이로 제한되지 않는, 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 포함하는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭하고;
- [0038] - 용어 " C_{3-6} -사이클로알케닐"은 사이클로부테닐메틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐을 포함하나 이로 제한되지 않는, 3 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클을 포함하는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 기를 지칭한다.
- [0039] **조성물**
- [0040] 신경근 기능이 감소됨을 특징으로 하는 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한 조성물을 제공하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, CIC-1의 저해는 의외로 신경근 기능을 개선하거나 회복시킨다. 본 발명의 조성물은 CIC-1 채널을 저해함으로써 신경근 기능을 개선하거나 회복시킬 수 있는 화합물을 포함한다.
- [0041] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물에 관한 것이다:



- [0042] 상기 식에서,
- [0043] - A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;
- [0044] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;
- [0045] - Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, $NC(O)R_3$, S, $S(O)R_5$, 및 $S(O)_2R_5$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R_1 및 R_2 로 임의로 치환되며;

- [0047] 여기에서
- [0048] - R_1 및 R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$, 또는 R_3 로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하고;
- [0049] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0050] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- [0051] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0052] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;
- [0053] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔/인)디일 중에서 선택된다.
- [0054] 일 실시양태에서 A는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 또는 헤테로방향족 환이다. A는 예를 들어 5 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 모노사이클릭 환 또는 8 내지 10개의 C-원자를 포함하는 비사이클릭 환일 수 있다. 일 실시양태에서 A는 5-원 또는 6-원 방향족 환이다. A는 또한 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 환일 수 있다. 바람직한 실시양태에서 A는 페닐 또는 나프틸이다.
- [0055] 헤테로방향족 환은 예를 들어 S, O, 또는 N 원자를 포함할 수 있다. 일 실시양태에서 A는 적어도 하나의 N을 포함하는 5 또는 6-원 방향족 환이다. 일 실시양태에서 A는 S 및 4개의 C 원자를 포함하는 5-원 헤테로방향족 환이다. 다른 실시양태에서 A는 O 및 4개의 C 원자를 포함하는 5-원 헤테로방향족 환이다.
- [0056] 일 실시양태에서 본 발명은, 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물에 관한 것이다:



[0057] 화학식 (II)

- [0058] 상기 식에서,
- [0059] - Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0060] - X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- [0061] - R_1 및 R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$, 또는 R_3 로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며,

여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-6} -사이클로알크(엔)일을 형성하며;

- [0062] $-R_4$ 는 하기 번호화 단락 1에 정의된 바와 같고;
- [0063] $-m$ 은 하기 번호화 단락 1에 정의된 바와 같으며;
- [0064] $-R_5$ 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0065] R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0066] Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 따라서 Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 또는 SO₂일 수 있다. 바람직한 일 실시양태에서 Y는 O, NH, CH₂, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 특정 실시양태에서 Y는 O이다.
- [0067] X_1 , X_2 , 및 X_3 는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 일 실시양태에서는 X_1 이 N이거나, X_2 가 N이거나, X_3 가 N이다. 다른 바람직한 실시양태에서 X_1 은 N이다. 특정 실시양태에서 X_2 는 N이다.
- [0068] R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0069] 일 실시양태에서 R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 그의 실시양태에서 R_4 는 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서, H, C_{1-4} -알크(엔)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서, 또는 H, C_{1-4} -알킬, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 일 실시양태에서 R_4 는 H 및 C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0070] 다른 실시양태에서 R_4 는 NR_9-CO-R_{10} , $-NR_{10}-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , 또는 $O-R_{11}$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다. R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 예를 들어 H 및 C_{1-4} -알킬 중에서, 또는 H 및 C_{1-3} -알킬로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 일 실시양태에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H 및 -CH₃ 중에서 독립적으로 선택된다.
- [0071] 다른 실시양태에서 R_4 는 시아노, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 일 실시양태에서 R_4 는 Cl, Br, I, 또는 F로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 일 실시양태에서 R_4 는 Cl 및 Br로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0072] R_4 는 Y에 대해 오르토-, 메타, 또는 파라-위치에 위치할 수 있다.
- [0073] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5일 수 있다. 일 실시양태에서 m 은 0, 1, 2, 3, 또는 4, 예컨대 0, 1, 2, 또는 3, 또는 예컨대 0, 1, 또는 2이다. 다른 실시양태에서 m 은 0 또는 1이다.

- [0074] 일 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$ 으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서
- [0075] - R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, O- R_{11} , 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- [0076] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, O- R_{11} , 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- [0077] - R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0078] 일 실시양태에서 R_3 및/또는 R_5 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 다른 실시양태에서 R_3 는 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 또 다른 실시양태에서 R_3 는 H, C_{1-6} -알킬로 구성된 그룹 중에서, 예컨대 H 및 C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 다른 실시양태에서 R_3 는 H 및 CH_3 로 구성된 그룹 중에서 선택된다.
- [0079] 다른 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, O- R_{11} , 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있다.
- [0080] R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0081] R_1 은 R_2 와 상이하다는 것이 인정된다.
- [0082] 바람직한 실시양태에서 R_1 은 H 및 $-CH_3$ 로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 더욱 바람직한 실시양태에서 R_1 은 H이다.
- [0083] 일 실시양태에서 R_1 은 H이고, R_2 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택된다. C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, O- R_{11} , 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 은 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0084] 다른 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-4} -알크(엔)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, O- R_{11} , 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.
- [0085] 또 다른 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 아미노- C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에

서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알킬 및 C_{3-6} -사이클로알킬은 $O-R_{11}$ 으로 치환될 수 있고, 여기에서 R_{11} 은 상기 정의된 바와 같다. 특이적 실시양태에서 R_{11} 은 $-CH_3$ 이다.

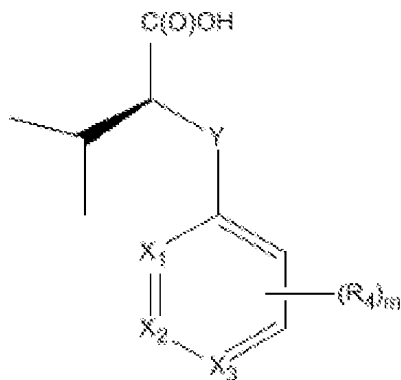
[0086] 일 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 H 및 CH_3 로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 바람직한 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 예를 들어, R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-4} -알킬, 및 C_{3-5} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 추가의 바람직한 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 특정 실시양태에서, R_1 은 H이고 R_2 는 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 그의 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0087] 특이적 실시양태에서 R_2 는 $-CH(CH_3)CH_2-O-CH_3$ 이다. 특히, R_1 은 H이고 R_2 는 $-CH(CH_3)CH_2-O-CH_3$ 이다.

[0088] 바람직한 실시양태에서 화합물은 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체이다.

[0089] 일 실시양태에서는 R_1 및 R_2 가 연결되어 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-6} -사이클로알크(엔)일을 형성한다. 특정 일 실시양태에서는 R_1 및 R_2 가 연결되어 C_{3-5} -사이클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-5} -사이클로알크(엔)일을 형성한다. 다른 실시양태에서는 R_1 및 R_2 가 연결되어 C_{3-4} -사이클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-4} -사이클로알크(엔)일을 형성한다. 바람직한 실시양태에서는 R_1 및 R_2 가 연결되어 사이클로프로필 또는 할로-사이클로프로필을 형성한다. 더욱 바람직한 실시양태에서는 R_1 및 R_2 가 연결되어 사이클로프로필을 형성한다.

[0090] 화학식 (III)에 나타난 바와 같이, 특정 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이며, 여기에서 상기 화합물은 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체이다:



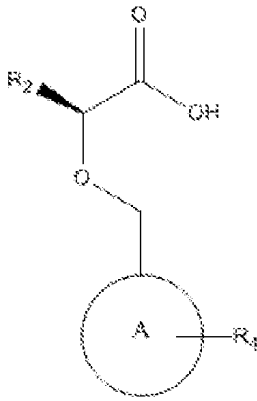
[0091] 화학식 (III)

[0092] 상기 식에서,

[0093] m , Y , X_1 , X_2 및 X_3 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어 X_1 이 N이거나, X_2 가 N이거나, X_3 가 N이다. 다른 실시양태에서 X_1 , X_2 , 및 X_3 는 C이다. R_4 는 예를 들어 H, 할로, 시아노, $-CHO$, C_{1-4} -알크(엔)일, 할로- C_{1-4} -알크(엔)일, $-O-C_{1-4}$ -알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0094] 바람직한 실시양태에서 m 은 0, 1, 또는 2이다. 일 실시양태에서 m 은 0 또는 1이다. 예를 들어 m 은 1이다.

[0095] 본 발명의 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

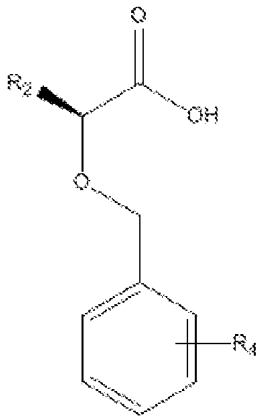


화학식 (IV)

상기 식에서,

A, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다. 일 실시양태에서 R₂는 C₁₋₆-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬이다. 예를 들어 A는 페닐과 같은 모노사이클릭 환이다. R₄가 오르토- 또는 메타 위치에 있는 것이 바람직하다.

따라서, 그의 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)에 의해 추가로 정의된다:

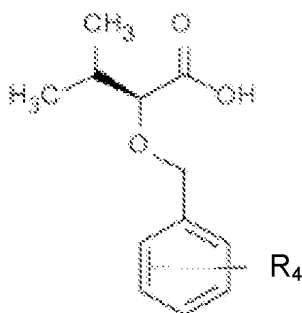


화학식 (V)

상기 식에서,

R₂ 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다.

그의 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VI)에 의해 추가로 정의된다:

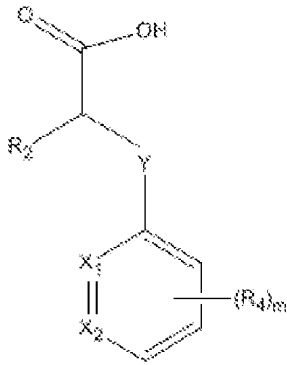


화학식 (VI):

상기 식에서,

R₄는 상기 정의된 바와 같다. R₄는 오르토- 또는 메타 위치에 있는 것이 바람직하다.

본 발명의 다른 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매 화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

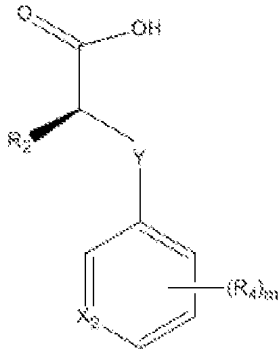


[0108] 화학식 (VII)

[0109] 상기 식에서,

[0110] m은 2이고, X₁, X₂, Y, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다.

[0111] 그의 일 실시양태에서 화학식 (VII)은 화학식 (VIII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

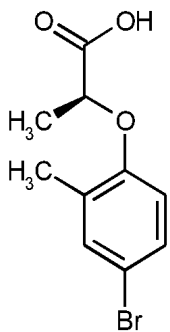


[0112] 화학식 (VIII)

[0113] 상기 식에서,

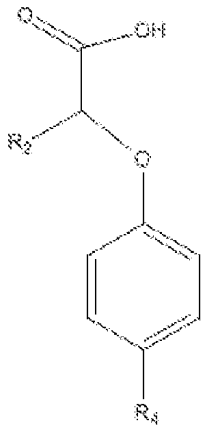
[0114] m, X₂, Y, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어, 바람직한 실시양태에서 Y는 O이다. 추가로, R₂는 H 및 C₁₋₄-알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것이 바람직하다. 일 실시양태에서 R₄는 H, -CH₃, 및 할로겐으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0115] 특이적 실시양태에서 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (IX)에 의해 추가로 정의된다:



[0116] 화학식 (IX)

[0117] 본 발명의 일 실시양태에서 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (X) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:



화학식 (X)

[0118]

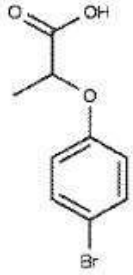
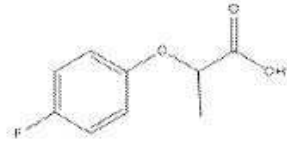
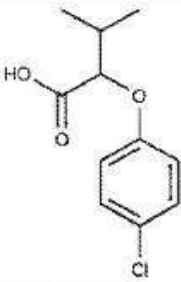
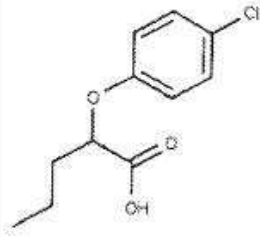
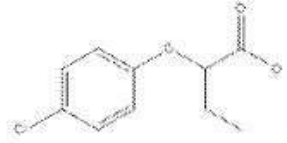
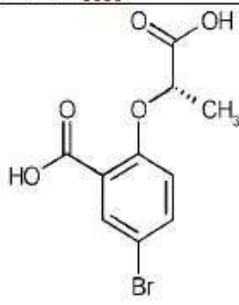
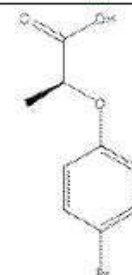
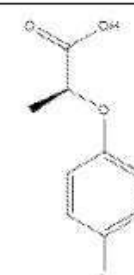
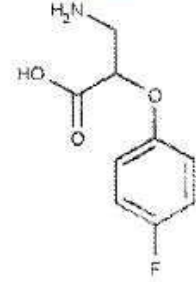
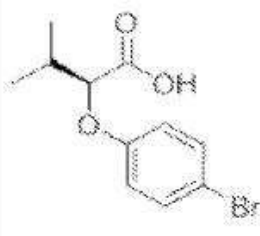
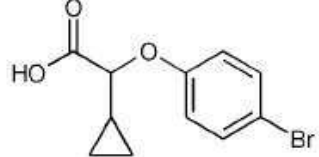
[0119]

상기 식에서,

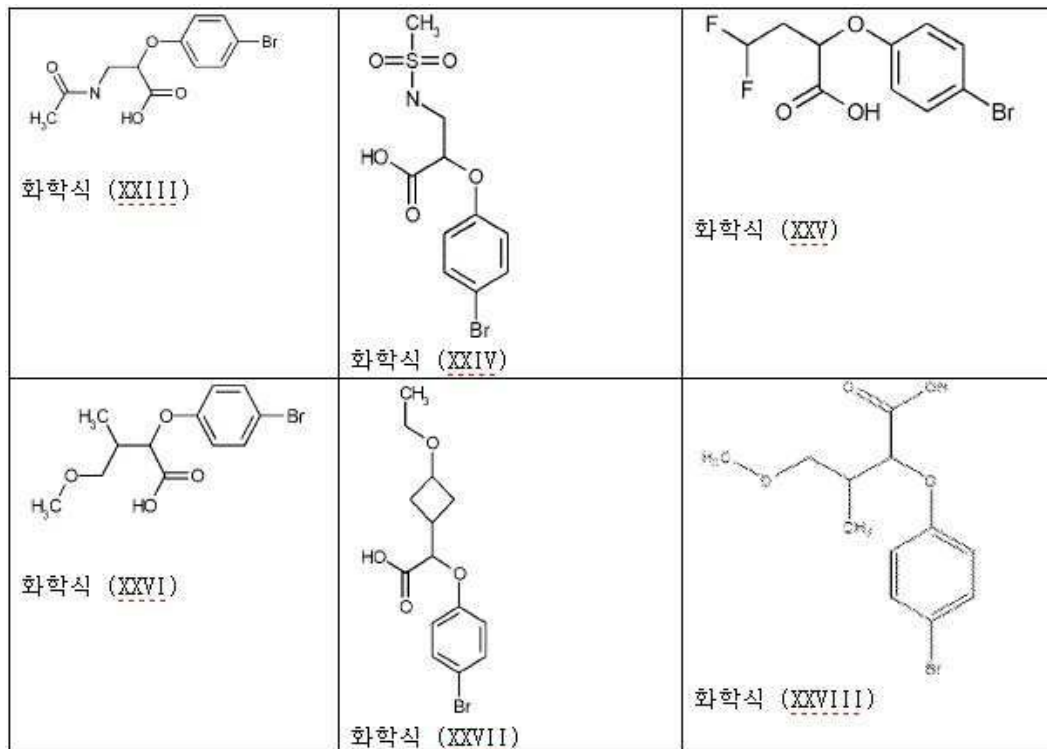
[0120]

R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-NH-CO-CH_3$ 및 $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$ 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 바람직한 실시양태에서 R_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이고; R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 특히, R_2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이고 R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0121] 특이적 실시양태에서 화학식 (VII)은 화학식 (XI) 내지 (XXVIII) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의된다:

 화학식 (XI)	 화학식 (XII)	 화학식 (XIII)
 화학식 (XIV)	 화학식 (XV)	 화학식 (XVI)
 화학식 (XVII)	 화학식 (XVIII)	 화학식 (XIX)
 화학식 (XX)	 화학식 (XXI)	 화학식 (XXII)

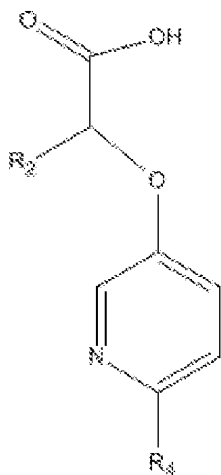
[0122]



[0123]

[0124]

본 발명의 다른 실시양태에서 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (XXIX) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:



[0125]

화학식 (XXIX)

[0126]

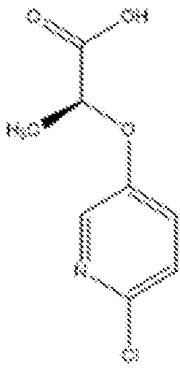
상기 식에서,

[0127]

R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 바람직한 실시양태에서 R_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이고; R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 다른 바람직한 실시양태에서 R_2 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이고, R_4 는 H, Br, Cl, 및 F로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 화학식 (X)의 화합물이 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체인 것이 추가로 바람직하다. 이러한 실시양태는 R_2 가 $-CH_3$ 이고 R_4 가 Cl 또는 Br인 화학식 (XXIII) 및 (XXIV)에 의해 예시된다.

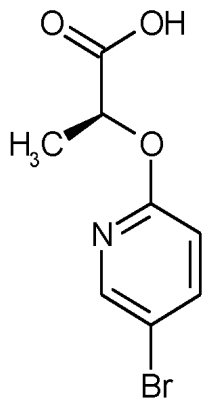
[0128]

따라서, 일 실시양태에서 화학식 (XXIX)의 화합물은 화학식 (XXX)에 의해 추가로 정의된다:



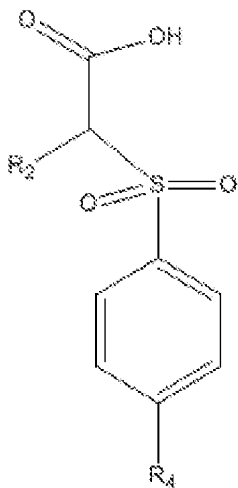
[0129] 화학식 (XXX)

[0130] 다른 특이적 실시양태에서 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (XXXI)에 의해 추가로 정의된다:



[0131] 화학식 (XXXI)

[0132] 본 발명의 일 실시양태에서 Y는 SO₂이다. 특히, 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (XXXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의될 수 있다:

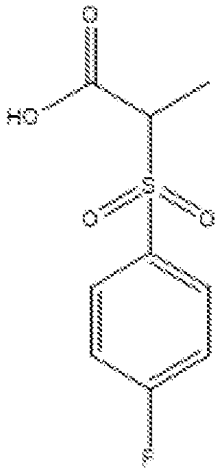


[0133] 화학식 (XXXII)

[0134] 상기 식에서,

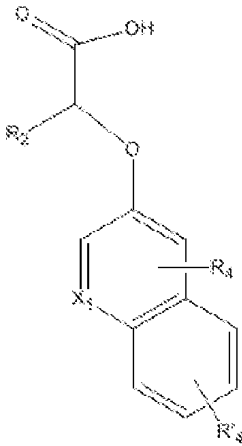
[0135] R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 바람직한 실시양태에서 R₂는 -CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂이고; R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 다른 바람직한 실시양태에서 R₂는 -CH₃ 또는 -CH(CH₃)₂이고, R₄는 H, Br, Cl, 및 F로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0136] 특이적 실시양태에서 화학식 (XXXII)의 화합물은 화학식 (XXXIII)에 의해 정의된다:



화학식 (XXXIII)

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 일 실시양태에서 A는 나프틸일 수 있다. 일 실시양태에서 Y는 O이다. 따라서, 본 발명의 바람직한 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XXXIV) 또는 그의 염 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

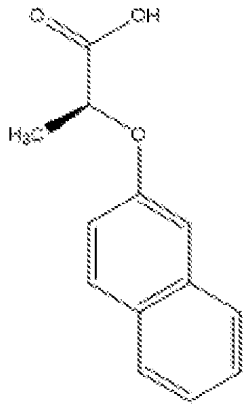


화학식 (XXXIV)

상기 식에서,

R_2 및 X_1 은 상기 정의된 바와 같고; R_4 및 R'_4 는 H, 할로, 시아노, 하이드록시, $-CHO$, C_{1-6} -알크(엔/인)일, 할로- C_{1-6} -알크(엔/인)일, $O-C_{1-6}$ -알크(엔/인)일로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. 바람직한 실시양태에서 R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 바람직하게 R_2 는 CH_3 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. R_4 및 R'_4 가 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 개별적으로 선택되는 것이 바람직하다. 다른 바람직한 실시양태에서 R_4 및/또는 R'_4 는 H이다. X_1 이 N 또는 C인 것이 추가로 바람직하다.

특정 실시양태에서 R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, X_1 은 N 또는 C이며; R_4 및 R'_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 개별적으로 선택된다. 특정 실시양태에서 화학식 (XXXIV)는 화학식 (XXXV)에 의해 추가로 정의된다:



[0143]

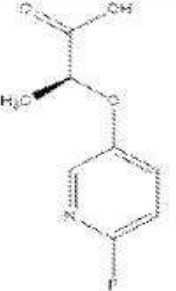
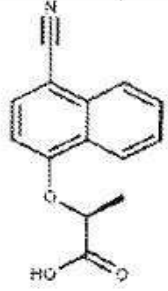
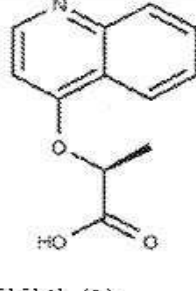
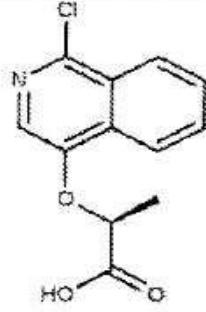
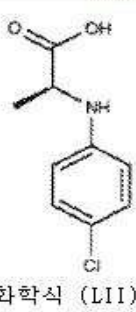
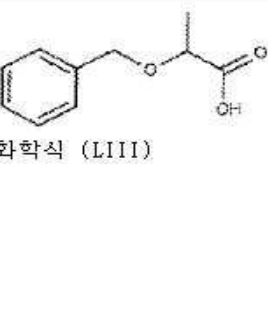
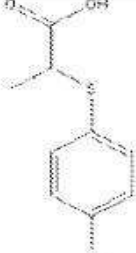
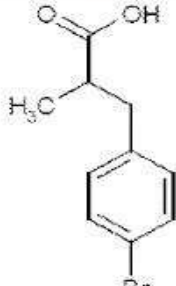
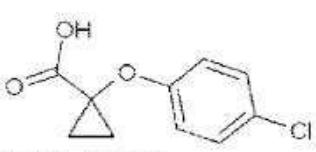
화학식 (XXXV)

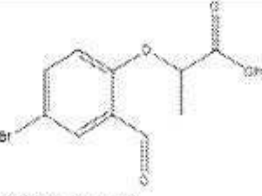
[0144]

본 발명의 특이적 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XXXVI) 내지 (LIX) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의된다:

화학식 (XXXVI)	화학식 (XXXVII)	화학식 (XXXVIII)
화학식 (XXXIX)	화학식 (XL)	화학식 (XLII)
화학식 (XLIII)	화학식 (XLIV)	
화학식 (XLV)	화학식 (XLVI)	화학식 (XLVII)

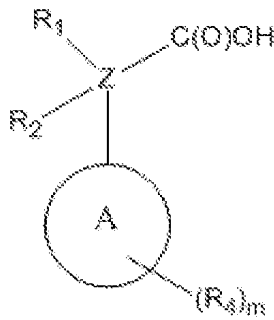
[0145]

 화학식 (XLVIII)	 화학식 (XLIX)	 화학식 (L)
 화학식 (LI)	 화학식 (LII)	 화학식 (LIII)
 화학식 (LIV)	 화학식 (LV)	
 화학식 (LVI)	 화학식 (LVII)	 화학식 (LVIII)

 화학식 (LIX)		
--	--	--

화합물

본 발명의 다른 태양은 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호 변체에 관한 것이다:



화학식 (I)

[0150]

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

[0155]

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0161]

[0162]

[0163]

상기 식에서,

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

- Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

여기에서

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

- R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

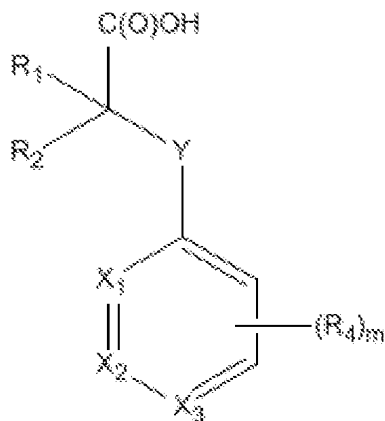
- R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

- R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

- R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

그의 일 실시양태에서, A는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 또는 헤테로방향족 환이다. 예를 들어, A는 5-원 또는 6-원 방향족 환일 수 있다. 일 실시양태에서 A는 페닐, 또는 나프틸이다.

본 발명의 다른 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은, 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (II) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:



화학식 (II)

[0164]

상기 식에서,

[0165]

- Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0166]

- X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

[0167]

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 또는 할로-C₃₋₆-사이클로알크(엔)일을 형성하며;

[0168]

- R₄는 하기 번호화 단락 1에 정의된 바와 같고;

[0169]

- m은 하기 번호화 단락 1에 정의된 바와 같으며;

[0170]

- R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0171]

R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 H, C₁₋₄-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.

[0172]

바람직한 실시양태에서 R₁은 H 및 -CH₃로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 특정 실시양태에서 R₁은 H이다.

[0173]

따라서, 일 실시양태에서 R₁은 H이고 R₂는 H, C₁₋₄-알크(엔)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기에서 R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 H, C₁₋₄-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택된다.

[0174]

따라서, 다른 실시양태에서 R₁은 H이고 R₂는 H, C₁₋₄-알킬, C₃₋₆-사이클로알킬, 및 아미노-C₁₋₄-알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₄-알킬 및 C₃₋₆-사이클로알킬은 O-R₁₁으로 치환될 수 있고, 여기에서 R₁₁은 상기 정의된 바와 같다. 일 실시양태에서 R₁₁은 -CH₃이다. 다른 실시양태에서 R₂는 -CH(CH₃)CH₂-O-CH₃이다.

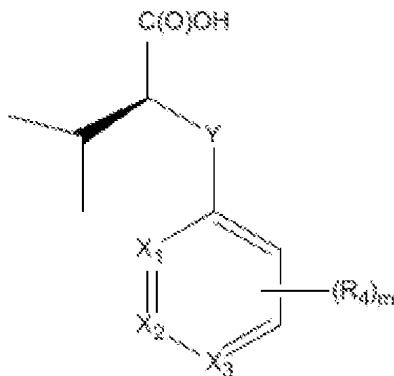
[0175]

[0176] 본 발명의 바람직한 실시양태에서 R_1 은 H이고 R_2 는 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 예를 들어, R_1 은 H이고 R_2 는 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 특정 실시양태에서, R_1 은 H이고 R_2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이다.

[0177] R_1 은 R_2 와 상이한 것이 바람직하다.

[0178] 본 명세서에 정의된 화합물은 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체임이 인정된다.

[0179] 화학식 (III)에 나타낸 바와 같이, 그의 일 실시양태에서, R_1 은 H이고 R_2 는 C_{1-6} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이며, 여기에서 상기 화합물은 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체이다:



[0180] 화학식 (III)

[0181] 상기 식에서,

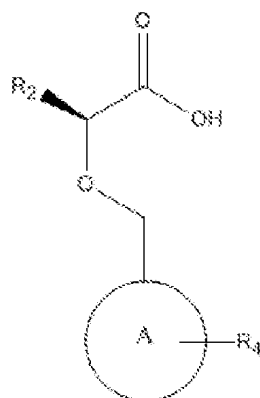
[0182] Y, X_1 , X_2 및 X_3 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0183] 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서, R_4 는 H, 할로, 시아노, $-CHO$, C_{1-4} -알크(엔)일, 할로- C_{1-4} -알크(엔)일, $-O-C_{1-4}$ -알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0184] 일 실시양태에서 m은 0, 1, 또는 2이다. 예를 들어 m은 1이다.

[0185] 본 발명의 일 실시양태에서는 X_1 가 N이거나, X_2 가 N이거나, X_3 가 N이다. 다른 실시양태에서 X_1 , X_2 , 및 X_3 는 C이다.

[0186] 일 실시양태에서 화합물은 화학식 (I)에 의해 정의될 수 있으며, 이는 화학식 (IV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

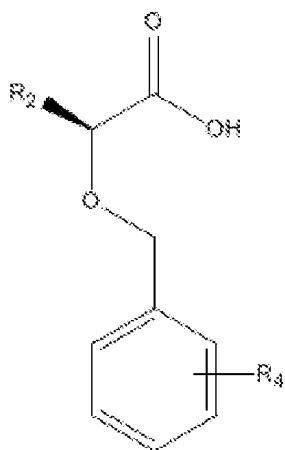


[0187] 화학식 (IV)

[0188] 상기 식에서,

[0189] A, R_2 , 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0190] 또한, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)에 의해 추가로 정의될 수 있다:

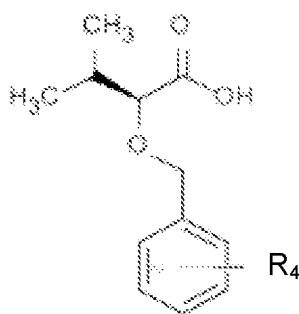


[0191] 화학식 (V)

[0192] 상기 식에서,

[0193] R_2 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다. R_2 는 C_{1-6} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬인 것이 바람직하다.

[0194] 그의 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VI)에 의해 추가로 정의된다:

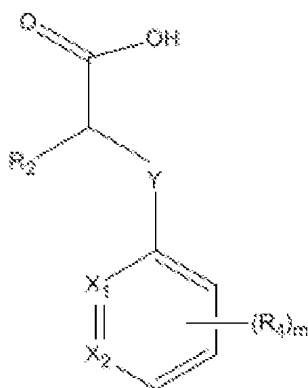


[0195] 화학식 (VI)

[0196] 상기 식에서,

[0197] R_4 는 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게 R_4 는 오르토- 또는 메타 위치에 있다.

[0198] 본 발명의 일 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

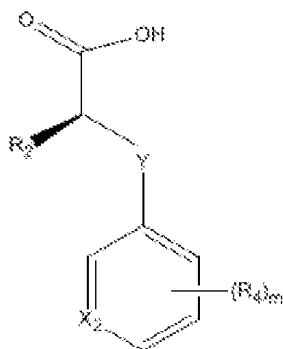


[0199] 화학식 (VII)

[0200] 상기 식에서,

[0201] m 은 2이고 X_1 , X_2 , Y , R_2 , 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0202] 그의 실시양태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

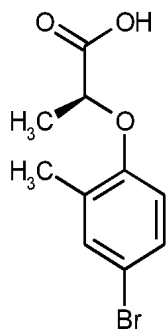


화학식 (VIII)

상기 식에서,

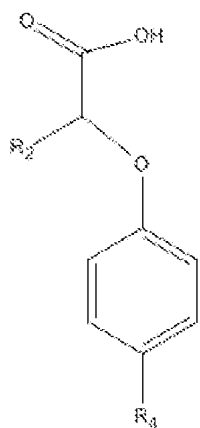
m, X₂, Y, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다.

바람직한 일 실시양태에서 Y는 O이다. R₂는 H 및 C₁₋₄-알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것이 추가로 바람직하다. 바람직하게 R₄는 H, -CH₃, 및 할로겐으로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 따라서, 일 실시양태에서 화합물은 화학식 (IX)에 의해 추가로 정의된다:



화학식 (IX)

일 실시양태에서 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (X) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:



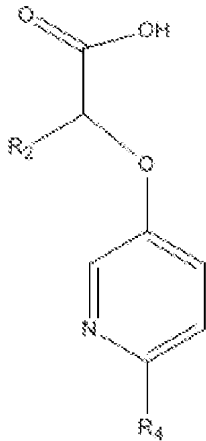
화학식 (X)

상기 식에서,

R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-NH-CO-CH₃ 및 -CH₂-NH-SO₂-CH₃ 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

특이적 실시양태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 본 명세서에 정의된 화학식 (XI) 내지 (XXVIII) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의된다.

[0213] 본 발명의 다른 실시양태는 화학식 (XXIX)에 의해 추가로 정의되는 화학식 (VII)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 관한 것이다:

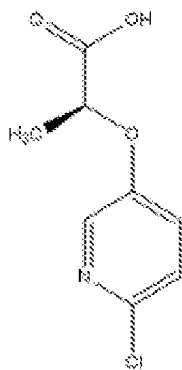


[0214] 화학식 (XXIX)

[0215] 상기 식에서,

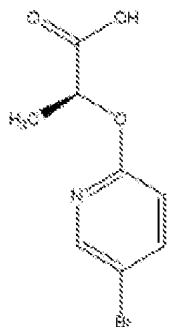
[0216] R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0217] 특히, 화학식 (XXIX)의 화합물은 화학식 (XXX)에 의해 추가로 정의된다:



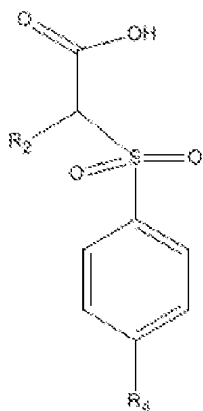
[0218] 화학식 (XXX)

[0219] 일 실시양태에서, 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (XXXI)에 의해 추가로 정의된다:



[0220] 화학식 (XXXI)

[0221] 또한, 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (XXXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의될 수 있다:

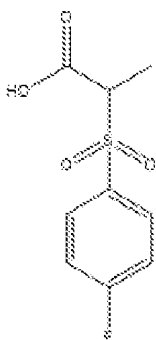


화학식 (XXXII)

상기 식에서,

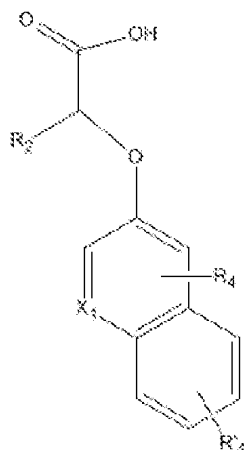
R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

바람직하게 화학식 (XXXII)의 화합물은 화학식 (XXXIII)에 의해 추가로 정의된다:



화학식 (XXXIII)

본 발명의 다른 실시양태에서 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XXXIV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의된다:

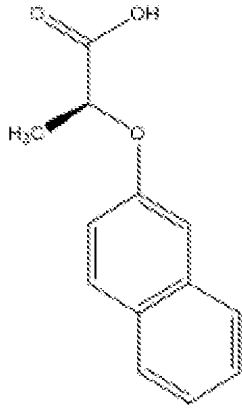


화학식 (XXXIV)

상기 식에서,

R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고; X₁은 N 또는 C이며; R₄ 및 R'₄은 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 개별적으로 선택된다.

특히, 화학식 (XXXIV)는 화학식 (XXXV)에 의해 추가로 정의될 수 있다:



[0232] 화학식 (XXXV)

[0233] 본 발명의 특이적 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XXXVI) 내지 (LIX) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의된다.

[0234] **신경근 장애**

[0235] 본 발명의 조성물은 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용된다.

[0236] 본 발명의 발명자들은 CIC-1 채널의 저해가 신경근 전달을 회복시킨다는 것을 입증하였다. 그러므로 CIC-1 기능은 훼손된 신경근 전달의 병태에서 근육 약화에 기여할 수 있다.

[0237] 따라서, 본 발명의 일 실시양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 조성물은 CIC-1 채널을 저해한다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 CIC-1 채널을 저해한다는 것이 인정된다.

[0238] 신경근 장애는 또한 신경근 기능장애를 포함할 수 있다.

[0239] 신경근 장애는 예를 들어 근육 약화 및 피로의 증상을 동반하는 장애를 포함한다. 이러한 장애는 감소된 신경근 전달 안전 계수(safety factor)를 동반하는 병태를 포함할 수 있다. 일 실시양태에서 신경근 장애는 운동 신경원 장애이다. 운동 신경원 장애는 신경근 전달에서 감소된 안전성을 동반하는 장애이다. 일 실시양태에서 운동 신경원 장애는 근위축성 측삭 경화증¹¹(ALS: amyotrophic lateral sclerosis), 척수성 근위축증¹²(SMA: spinal muscular atrophy), X-염색체 연관(X-linked) 척수성 및 연수성 근위축증¹³, 케네디 장애(Kennedy's disorder)¹⁴, 다초점 운동 신경병증¹⁵, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)¹⁶, 소아마비¹⁷, 및 소아마비 후 증후군¹⁸으로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0240] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서 신경근 장애는 ALS이다. 다른 바람직한 실시양태에서 신경근 장애는 SMA이다.

[0241] 상기 언급된 바와 같이 신경근 장애는 예를 들어 근육 약화 및 피로의 증상을 동반하는 장애를 포함한다. 이러한 장애는 예를 들어 당뇨병을 포함한다¹⁹.

[0242] 일 실시양태에서 본 발명의 조성물은 신경근 장애를 예방하기 위해 사용된다. 조성물은 예를 들어 근육 약화 및 피로의 증상을 야기하는 것으로 공지된 신경 가스에 대해 예방적으로 사용될 수 있다²⁰.

[0243] 다른 실시양태에서 신경근 장애는 만성 피로 증후군이다. 만성 피로 증후군²¹(CFS: chronic fatigue syndrome)은, 성인에서 최소 6 개월 동안 지속되는 피로를 포함하는, 쇠약 증상을 특징으로 하는 의학적 병태에 대한 통칭이다. CFS는 또한 전신성 활동 불내성 장애(SEID: systemic exertion intolerance disorder), 근육통성 뇌척수염(ME: myalgic encephalomyelitis), 바이러스성 질환후 피로 증후군(PVFS: post-viral fatigue syndrome), 만성 피로 면역 기능장애 증후군(CFIDS: chronic fatigue immune dysfunction syndrome), 또는 몇몇 다른 용어에 의해 지칭될 수 있다. CFS의 증상은 과로후 불안(malaise after exertion); 개운하지 않은 수면, 광범위한 근육 및 관절 통증, 신체적 탈진, 및 근육 약화를 포함한다.

[0244] 추가의 실시양태에서 신경근 장애는 중대 질병 다발신경병증²² 또는 CIM⁴이다. 중대 질병 다발신경병증 및 CIM은 중대 질병 환자에서 발생하는 광범위한 근육 약화 및 신경학적 기능장애의 중복 증후군이다.

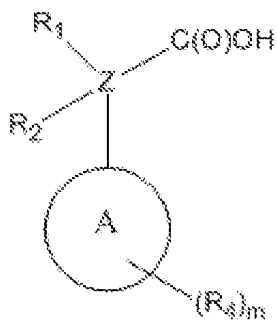
[0245] 신경근 장애는 또한 대사성 근병증²³ 및 미토콘드리아 근병증²⁴을 포함할 수 있다. 대사성 근병증은 근육에 주로 영향을 주는 생화학적 대사작용의 결함으로부터 기인한다. 이들은 글리코겐 저장 장애, 지질 저장 장애, 및 3-포스포크레아틴 저장 장애를 포함할 수 있다. 미토콘드리아 근병증은 미토콘드리아 장애와 연계된 근병증의 유형이다. 미토콘드리아 근병증의 증상은 근육 약화, 운동 불내성, 청각 손실, 및 균형 및 협응의 곤란과 같은 근육 및 신경학적 문제를 포함한다.

[0246] 바람직한 실시양태에서 신경근 장애는 근무력 병태이다. 근무력 병태는 근육 약화 및 신경근 전달 부전을 특징으로 한다. 선천성 중증 근무력증⁵은 신경근 접합부에서의 몇몇 유형의 결함에 의해 야기되는 유전성 신경근 장애이다.

[0247] 중증 근무력증³ 및 램베르트-이튼² 증후군 또한 근무력 병태의 예이다. 중증 근무력증은 변동성 근육 약화 및 피로를 유발하는 자가면역 또는 선천성 신경근 장애이다. 가장 통상적인 경우에, 근육 약화는 시냅스후 신경근 접합부에서 ACh 수용체를 차단하여 신경근 접합부에서 니코틴성 ACh-수용체에 대한 신경전달물질 ACh의 흥분성 효과를 저해하는 순환 항체에 의해 야기된다. 램베르트-이튼 근무력 증후군(LEMS, 램베르트-이튼 증후군, 또는 이튼-램베르트 증후군이라고도 공지됨)은 사지의 근육 약화를 특징으로 하는 희귀 자가면역 장애이다. 이는 신경근 접합부에서 시냅스전 전압-개폐 칼슘 채널, 및 마찬가지로 다른 신경 말단 단백질에 대해 항체가 형성되는 자가면역 반응의 결과이다.

[0248] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시양태에서 신경근 장애는 중증 근무력증이다. 다른 바람직한 실시양태에서 신경근 장애는 램베르트-이튼 증후군이다.

[0249] 신경근 차단은 전신 마취 하의 수술과 관련되어 사용된다. 이러한 차단 후에 근육 기능의 더 신속하고 안전한 회복을 위해 역전제가 사용된다. 수술 중의 차단 후의 과도한 근육 약화를 동반하는 합병증은 인공 호흡 중단, 지연 및 수술 후 호흡기 합병증을 유발할 수 있다. 이러한 합병증은 수술의 성과 및 환자의 향후 삶의 질에 지대한 영향을 주므로, 개선된 역전제에 대한 필요성이 존재한다²⁵. 따라서 바람직한 실시양태에서 신경근 장애는 수술 후 신경근 차단에 의해 야기된 근육 약화이다. 본 발명의 다른 바람직한 실시양태에서는 수술 후 신경근 차단, 역전 및/또는 완화를 위해 조성물을 사용한다. 따라서 본 발명의 일 태양은, 수술 후 신경근 차단, 역전 및/또는 완화에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물에 관한 것이다:



[0250] 화학식 (I)

[0251] 상기 식에서,

[0252] - A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0253] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0254] - Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

[0255] 여기에서

[0256] - R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고,

여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하고;

[0257] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0258] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, NR_9R_{10} , $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, 시아노, $O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0259] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

[0260] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

[0261] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0262] 본 발명의 다른 태양은 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 본 명세서의 번호화 단락 중 어느 하나에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0263] 또 다른 태양에서 본 발명은, 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화를 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0264] 조합 요법

[0265] 본 발명의 조성물은 조성물의 효율을 증가시키기 위한 추가의 활성 성분/제제 또는 다른 구성요소를 포함할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서 조성물은 적어도 하나의 추가의 활성 제제를 추가로 포함한다. 활성 제제는 상기 신경근 장애의 치료, 예방, 또는 완화에 적합하다는 것이 인정된다.

[0266] 바람직한 실시양태에서 활성 제제는 아세틸콜린 에스테라제 저해제이다. 상기 아세틸콜린 에스테라제 저해제는 예를 들어 델타-9-테트라하이드로카나비놀, 카바메이트, 피소스티그민, 네오스티그민, 피리도스티그민, 암베노늄, 데메카륨, 리바스티그민, 페난트렌 유도체, 갈란타민, 카페인 - 비경쟁적, 피페리딘, 도네페질, 타크린, 에드로포늄, 후페르진, 라도스티길, 운게레민, 및 락투코피크린으로 구성된 그룹 중에서 선택될 수 있다.

[0267] 바람직하게 아세틸콜린 에스테라제 저해제는 네오스티그민, 피소스티그민, 및 피리도스티그민으로 구성된 그룹 중에서 선택된다. 아세틸콜린 에스테라제 저해제는 네오스티그민 또는 피리도스티그민인 것이 바람직하다.

[0268] 활성 제제는 또한 면역억제 약물일 수 있다. 면역억제 약물은 신체의 면역 시스템의 강도를 억제하거나 감소시키는 약물이다. 그들은 항-거부반응 약물로도 공지되어 있다. 면역억제 약물은 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드, 세포증식 억제제, 이뮤노필린에 작용하는 항체 및 약물을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 일 실시양태에서 활성 제제는 프레드니손이다.

[0269] 활성 제제는 또한 항-근긴장 치료(anti-myotonic treatment)에 사용되는 제제일 수 있다. 이러한 제제는 예를 들어 전압 개폐 Na^+ 채널의 차단제, 및 아미노글리코시드를 포함한다.

[0270] 활성 제제는 또한 수술 후 신경근 차단 역전을 위한 제제일 수 있다. 이러한 제제는 예를 들어 네오스티그민 또는 슈가마텍스를 포함한다.

[0271] 활성 제제는 또한 근육 내의 수축성 필라멘트의 Ca^{2+} 감수성을 증가시키기 위한 제제일 수 있다. 이러한 제제는 티라셈티브를 포함한다.

[0272] 활성 제제는 또한 시냅스-전 말단에서 전압 개폐 K^+ 채널을 차단함으로써 ACh 방출을 증가시키기 위한 제제일 수

있다. 이러한 제제는 3,4-아미노피리딘을 포함한다. 실시예 5에 예시된 바와 같이, C8 및 3,4-디아미노피리딘을 사용하는 조합 요법은 신경근 전달의 회복에 대한 의외의 상승적 효과를 유발했다.

[0273] **약제학적 제형**

[0274] 본 발명에 따른 조성물은 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 화합물은 약제학적으로 허용되는 것이 바람직하다. 일 실시양태에서 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적 제형의 형태이다.

[0275] 따라서 본 발명은, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염 또는 본 명세서에 정의된 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제형을 추가로 제공한다. 따라서, 일 실시양태에서 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 약제학적 제형은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins]에 기재된 바와 같은 관용적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0276] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분제, 정제, 환제, 캡슐, 카세, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 방부제, 습윤제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 재료로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 부형제일 수 있다.

[0277] 사용 직전에 경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제 또한 포함된다. 이러한 액체형은 액제, 현탁액, 및 유탁액을 포함한다. 이들 제제는, 활성 구성요소에 부가하여, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0278] 본 발명의 조성물은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있으며, 임의로 첨가된 방부제와 함께, 앰플, 사전-충전 주사기, 소량 주입(small volume infusion) 또는 다중-용량 용기 내에, 단위 용량형으로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 액제, 또는 유탁액, 예를 들어 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 액제와 같은 형태를 취할 수 있다. 유성 또는 비-수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물유(예를 들어, 올리브유), 및 주사용 유기 에스테르(예를 들어, 에틸 올레에이트)를 포함하며, 보존제, 습윤제, 유화제 또는 현탁화제, 안정화제, 및/또는 분산제와 같은 제제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열성물질 제거수를 이용하는 사용 전 조제를 위해 멸균 고체의 무균적 단리에 의하거나 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 분제 형태일 수 있다.

[0279] 바람직한 실시양태에서 본 발명의 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 경구 투여 형태는 분제, 정제, 점적액, 캡슐, 카세, 로젠지, 및 분산성 과립을 포함하는 고체형 제제를 포함한다. 경구 투여에 적합한 다른 형태는 유탁액, 시럽, 엘릭시르, 수성 액제, 수성 현탁액, 치약, 젤 치마제, 츄잉 껌을 포함하는 액체형 제제, 또는 사용 직전에 액제, 현탁액, 및 유탁액과 같은 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제를 포함할 수 있다. 분제에서, 담체는 미분된 활성 구성요소와의 혼합물인 미분된 고체이다.

[0280] 바람직한 실시양태에서 본 명세서에 기재된 조성물은 정제 또는 캡슐로 제형화된다. 정제에서, 활성 구성요소는 필요한 결합능을 나타내는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적하는 형상 및 크기로 압축된다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스(low melting wax), 코코아 버터 등이다.

[0281] 본 발명에 따른 점적액은 멸균 또는 비-멸균 수성 또는 유성 액제 또는 현탁액을 포함할 수 있으며, 임의로 항균제 및/또는 항진균제 및/또는 임의의 다른 적합한 방부제를 포함하고, 임의로 표면 활성제를 포함하는 적합한 수용액에 활성 성분을 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 유성 액제의 제조에 적합한 용매는 글리세롤, 희석 알코올, 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0282] 유탁액은 수성 프로필렌 글리콜 용액 중의 액제로 제조될 수 있거나 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트, 또는 아카시아와 같은 유화제를 함유할 수 있다. 수성 액제는 활성 구성요소를 물에 용해시키고 적합한 착색제, 향료, 안정화제, 및 증점제를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 수성 현탁액은 천연 또는 합성 감, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 주지의 현탁화제와 같은 점성 재료와 함께 미분된 활성 구성요소를 물에 분산시킴으로써 제조할 수 있다.

[0283] 본 발명의 조성물은 또한 매우 다양한 비경구 투여용 제형으로 제형화될 수 있다.

[0284] 주사 및 주입을 위해 제형은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 액제, 또는 유탁액, 예를 들어 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 액제와 같은 형태를 취할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균 발열

성물질 제거수를 이용하는 사용 전 조제를 위해 멸균 고체의 무균적 단리에 의하거나 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 분제 형태일 수 있다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플, 바이알, 사전-충전 주사기, 주입 백 내에 제공될 수 있거나, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 멸균 분제, 과립, 및 정제로부터 즉석 주사(extemporaneous injection) 액제 및 현탁액을 제조할 수 있다.

[0285] 유성 또는 비-수성 담체, 희석제, 용매, 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물유, 및 주사용 유기 에스테르를 포함하며, 방부제, 습윤제, 유화제 또는 현탁화제, 안정화제, 및/또는 분산제와 같은 제형화제(formulatory agent)를 함유할 수 있다.

[0286] 주사용 제형은 전형적으로 약 0.5 내지 약 25 중량%의 활성 성분을 액제 내에 함유할 것이다.

[0287] 국소 전달

[0288] 화합물은 또한 국소적으로 투여될 수 있다. 국소 투여를 위한 부위는 피부 표면, 및 또한 질, 직장, 코, 입, 및 인후의 점막 조직을 포함한다.

[0289] 국소 조성물은 전형적으로 국소 투여를 위해 조정된 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 것이다. 따라서, 조성물은 예를 들어 현탁액, 액제, 연고, 로션, 섹스 윤활제, 크림, 폼, 에어로졸, 스프레이, 좌제, 임플란트, 흡입제, 정제, 캡슐, 건성 분제(dry powder), 시럽, 밤(balm), 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물의 제조 방법은 약제 산업에 주지되어 있다.

[0290] 본 발명의 화합물은 상피에 대한 국소 투여를 위해 연고, 크림, 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 제형화될 수 있다. 단독으로 또는 수성 또는 비-수성 유체 중의 용액 또는 현탁액 중에 미분되거나 분말화된 형태의 활성 성분을 적합한 기계장치의 도움으로 유지성 또는 비-유지성 기체와 혼합함으로써 그들을 제조할 수 있다. 기체는 경질, 연질, 또는 유동 파라핀(liquid paraffin), 글리세롤, 밀랍, 금속 비누; 고무폴(mucilage); 천연 기원의 오일 또는 지방산과 같은 하이드로카본을 포함할 수 있다. 제형은 임의의 적합한 표면 활성제, 예컨대 음이온성, 양이온성, 또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 소르비탄 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체를 포함할 수 있다. 현탁화제, 예컨대 천연 검, 셀룰로스 유도체 또는 무기 재료, 예컨대 규산질 실리카(siliceous silica), 및 다른 성분, 예컨대 라놀린 또한 포함될 수 있다.

[0291] 본 발명에 따른 로션은 또한 눈에 적용하기에 적합한 것들을 포함한다. 눈 로션은 항균제를 임의로 함유하는 멸균 수성 액제를 포함할 수 있다.

[0292] 코, 폐, 및 기관지 투여

[0293] 에어로졸화 용량이 비도(nasal passage), 기관지관(bronchial tract), 또는 허파의 점막에 실제로 도달하는 것을 보장하기 위해, 코, 폐, 및/또는 기관지 투여에 사용하기 위한 제형은 통상적으로 에어로졸로서 투여된다. 본 명세서에서 용어 "에어로졸 입자"는 코, 기관지, 또는 폐 투여에 적합한, 즉, 점막에 도달할, 액체 또는 고체 입자를 기재하기 위해 사용된다.

[0294] 전형적으로 에어로졸은, 연무기, 정량 흡입기, 및 분제 흡입기를 포함하나 이로 제한되지 않는, 폐 및/또는 기관지 전달을 위해 설계된 기계 장치의 사용에 의해 투여된다. 전달 장치의 제작에 관하여, 액체 제형의 스프레이 보틀, 연무화, 무화, 또는 펌프 에어로졸화, 및 건성 분제 제형의 에어로졸화를 포함하나 이로 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 형태의 에어로졸화를 사용할 수 있다.

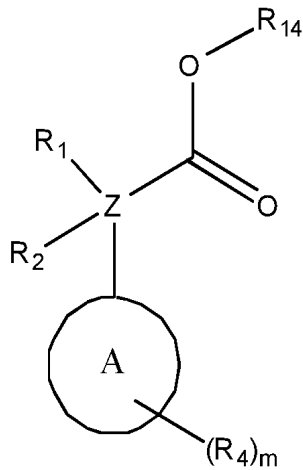
[0295] 액체 에어로졸 제형은 일반적으로 약제학적으로 허용되는 희석제 중의 본 발명의 화합물을 함유한다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 멸균수, 식염수, 완충 식염수, 텍스트로스 용액 등을 포함하나 이로 제한되지 않는다.

[0296] 분제 흡입기 장치로부터의 분주를 위한 제형은 통상적으로 본 발명의 약제학적 조성물(또는 유도체)을 함유하는 미분된 건성 분제를 포함할 것이며, 장치로부터의 분제의 분산을 용이하게 하는 양으로 락토스, 소르비톨, 수크로스, 또는 만니톨과 같은 증량제 또한 포함할 수 있다. 흡입을 위한 건성 분제 제형은 또한 분제-충전 캡슐, 특히 그의 재료가 합성 플라스틱 중에서 선택되는 캡슐을 사용하여 제형화할 수 있다.

[0297] 제형은 채용되는 장치의 유형에 따라 제형화되며, 요법에 유용하고 당업자에게 공지된 통상의 희석제, 보조제, 및/또는 담체에 부가하여 적절한 추진제 재료의 사용을 포함할 수 있다. 추진제는 당업계에서 일반적으로 사용되는 임의의 추진제일 수 있다. 이러한 유용한 추진제의 특이적인 비-제한적 예는 클로로플루오로카본, 하이드로플루오로카본, 하이드로클로로플루오로카본, 또는 하이드로카본이다.

- [0298] 본 실시양태의 제형은 또한 pH 유지, 용액 안정화, 또는 삼투압의 조절에 유용한 다른 제제를 포함할 수 있다.
- [0299] 본 실시양태의 제형은 또한 pH 유지, 용액 안정화, 또는 삼투압의 조절에 유용한 다른 제제를 포함할 수 있다.
- [0300] 경피 전달
- [0301] 본 명세서에 기재된 약제학적 제제-화학 개질제 복합체는 경피 투여될 수 있다. 경피 투여는 전형적으로 환자의 전신 순환 내로의 약물의 경피 통과를 위한 약제학적 제제의 전달을 포함한다. 피부 자리는 약물의 경피 투여를 위한 해부학적 부위를 포함하며, 전완, 복부, 흉부, 배부, 둔부, 유양 돌기(mastoidal area) 등을 포함한다.
- [0302] 경피 전달은 복합체의 공급원을 환자의 피부에 연장된 기간 동안 노출시킴으로써 이루어진다. 경피 패치는 신체에 대한 약제학적 제제-화학 개질제 복합체의 제어 전달을 제공하는 추가의 이점을 나타낸다. 이러한 투여형은 탄성중합체성 매트릭스 재료와 같은 적당한 매질에 약제학적 제제-화학 개질제 복합체를 용해시키거나, 분산시키거나, 다른 방법으로 포함시킴으로써 제조할 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 흡수 촉진제 또한 사용할 수 있다. 이러한 유동의 속도는 속도-제어 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 제어할 수 있다. 예를 들어, 배킹(backing) 재료 및 아크릴레이트 접착제로부터 단순한 접착성 패치를 제조할 수 있다.
- [0303] 투여 형태
- [0304] 본 명세서에 상기 기재된 바와 같이 투여 형태는 경구, 비경구, 국소, 장관, 직장, 또는 협측 투여를 포함하나 이로 제한되지 않는다.
- [0305] 일 실시양태에서 조성물은 장관, 국소, 비경구, 또는 서방성 임플란트의 일부로서 투여되거나 이러한 투여를 위해 조정된다.
- [0306] 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 피하, 근육내, 두개내, 또는 복강내 투여일 수 있다. 바람직한 실시양태에서 비경구 투여는 근육내 투여이다. 장관 투여는 경구, 직장, 또는 협측 투여를 포함한다. 일 실시양태에서 국소 투여는 피부 (dermal), 겔피부(epicutaneous), 질, 방광내, 폐, 비내, 기관내, 또는 점안 투여이다.
- [0307] 다른 실시양태에서 조성물은 피하 또는 정맥내 투여되거나 이러한 투여를 위해 조정된다.
- [0308] 본 발명의 조성물은 적어도 30 중량%의 화합물, 예컨대 적어도 25 중량%의 화합물, 예를 들어 적어도 20 중량%의 화합물, 적어도 15 중량%의 화합물, 예컨대 적어도 25 중량%의 화합물, 예를 들어 적어도 20 중량%의 화합물, 적어도 15 중량%의 화합물, 예컨대 적어도 10 중량%의 화합물, 예를 들어 적어도 8 중량%의 화합물, 적어도 5 중량%의 화합물, 예컨대 적어도 4 중량%의 화합물, 예를 들어 적어도 3 중량%의 화합물, 적어도 2 중량%의 화합물, 예컨대 적어도 1 중량%의 화합물, 예를 들어 적어도 0,5 중량%의 화합물, 또는 적어도 0,5 중량%의 화합물을 포함하는 것이 인정된다. 중량%는 중량 퍼센트에 대한 약어이다.
- [0309] 화합물은 화학식 (I)에 의해 정의된 임의의 화합물이다. 따라서, 활성 성분은 본 명세서에 제공된 화학식 또는 실시양태에 의해 정의된 화합물 중 임의의 것일 수 있다.
- [0310] 일 실시양태에서 본 명세서에 기재된 화합물은 1 $\mu\text{g/kg}$ - 30,000 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 7,500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 5,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 2,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 1,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 700 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 5 $\mu\text{g/kg}$ - 500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중의 투여량으로 투여되어야 한다.
- [0311] 다른 실시양태에서 본 명세서에 기재된 화합물은 1 $\mu\text{g/kg}$ -1,000 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 250 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 100 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 50 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 10 $\mu\text{g/kg}$ 체중의 투여량으로 투여되어야 한다.
- [0312] 또 다른 실시양태에서 본 명세서에 기재된 화합물은 10 $\mu\text{g/kg}$ - 30,000 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 7,500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 5,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 2,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 1,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 700 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ - 500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중의 투여량으로 투여되어야 한다.
- [0313] 일 실시양태에서 본 명세서에 기재된 조성물의 투여는 적어도 매주 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 반복된다.
- [0314] 다른 실시양태에서 투여는 적어도 매주 1-3회, 예컨대 매주 2-5회, 예컨대 매주 3-6회 반복된다.

- [0315] 추가의 실시양태에서 투여는 매일 반복된다. 조성물의 투여는 예를 들어 매일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 반복될 수 있다. 일 실시양태에서 투여는 매일 1 내지 8회, 예컨대 매일 2 내지 5회 반복된다.
- [0316] 본 명세서에 정의된 화합물은 환자에게 투여될 경우에 그의 반감기, 특히 그의 혈장 반감기를 증가시키기 위해 개질될 수 있다.
- [0317] 본 명세서에 사용되는 용어 "반감기"는 화합물이 그의 약리학적 활성의 절반을 상실하는 데에 걸리는 시간이다. 용어 "혈장 반감기"는 화합물이 혈장 내에서 그의 약리학적 활성의 절반을 상실하는 데에 걸리는 시간이다.
- [0318] 화합물의 반감기를 증가시키기 위한 그의 개질은 예를 들어 화합물의 반감기를 증가시키는 모이어티(moiety)의 접합을 포함할 수 있다. 따라서, 소정의 실시양태에서 화합물은 상기 화합물에 접합된 모이어티를 추가로 포함하며, 따라서 모이어티-접합된 화합물이 생성된다. 모이어티-접합된 화합물은 모이어티-접합되지 않은 화합물의 혈장 및/또는 혈청 반감기보다 더 긴 혈장 및/또는 혈청 반감기를 나타내는 것이 바람직하다.
- [0319] 화합물에 접합된 모이어티는 예를 들어 알부민, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아실화 기, 항체, 및 항체 단편으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 유형(들)의 모이어티일 수 있다.
- [0320] **방법**
- [0321] 일 태양에서 본 발명은, 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 명세서에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0322] 이를 필요로 하는 사람은 신경근 장애를 나타내는 사람 또는 신경근 장애가 발생할 위험이 있는 사람 또는 근육 약화 및/또는 피로의 증상을 나타내는 사람일 수 있다. 다른 실시양태에서 이를 필요로 하는 사람은 신경근 차단 후 장기적 회복에 의해 감소된 신경근 전달 안전성을 가진 사람이다. 신경근 장애의 유형은 본 명세서에 상기 정의되어 있다. 바람직한 실시양태에서 그 사람은 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근위축증, 중증 근무력증, 또는 람베르트-이튼 증후군을 나타낸다.
- [0323] 치료적 유효량은 그것을 받는 사람에서 치료 반응 또는 목적하는 효과를 생성하는 양이다. 투여 형태 및 투여량은 본 명세서에 상기 정의된 바와 같다.
- [0324] 치료 방법은 신경근 장애를 치료, 예방, 및/또는 완화하는 것으로 공지된 다른 방법과 조합될 수 있다. 치료 방법은 예를 들어 본 명세서에 상기 언급된 제제 중 임의의 것의 투여와 조합될 수 있다. 일 실시양태에서 치료는 예를 들어 네오스티그민 또는 피리도스티그민과 같은 아세틸콜린 에스테라제 저해제의 투여와 조합된다.
- [0325] 본 발명의 다른 태양은, 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화를 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0326] 다른 태양은 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화를 위한 의약 또는 역전제의 제조를 위한, 본 명세서에 정의된 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0327] **전구약물**
- [0328] 분포, 효능의 지속기간, 또는 다른 특성을 개질하기 위해 화학식 (I)의 화합물을 전구약물로서 투여할 수 있다. 에틸 에스테르를 형성하기 위해 에탄올을 사용하여 화학식 (I)의 화합물의 카복실산 기를 에스테르로 전환하는 것은 이러한 전구약물의 예이다. 바람직한 알코올은 저분자량 알코올, 페놀 및 다른 방향족 알코올, 및 플루오르화 알코올을 포함한다. 일부 경우에, 알코올로서 엔올, 예를 들어 4-하이드록시-펜트-3-엔-2-온을 사용하는 것이 바람직하다. 대안적으로, 전구약물은 상응하는 알데하이드, 또는 그의 이민일 수 있다. 다시, 이들 전구체는 생체내에서 카복실산으로 변환될 것으로 예상할 수 있다. 전구약물은 화학식 (I)의 화합물과 동일한 제형을 사용하여 동일한 투여량 범위로 투여된다.
- [0329] 일 태양에서, 상기 전구약물은 화학식 (LX) 또는 그의 호변체의 염에 의해 정의된다:



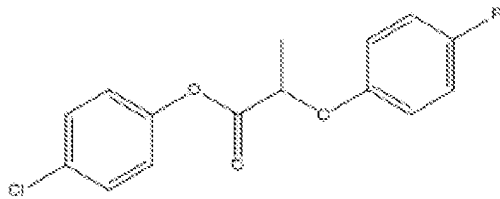
[0330] 화학식 (LX)

[0331] 상기 식에서,

[0332] m, A, Z, R₁, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같고, 여기에서 R₁₄은 페닐, 피리미딜, 피리디닐, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 퀴놀릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이며, 모든 방향족 및 헤테로방향족 기는 하나 이상의 R₄에 의해 임의로 치환된다.

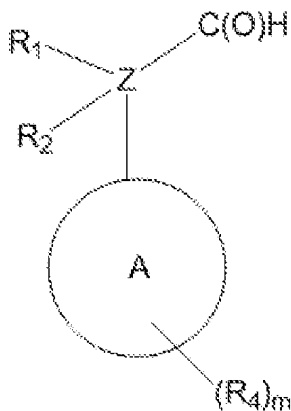
[0333] 일 실시양태에서 R₁₄은 메톡시, 니트로, 시아노, Cl, Br, I, 및/또는 F로 치환된 페닐이다.

[0334] 일 실시양태에서 화학식 (LX)는 화학식 (LXI)에 의해 추가로 정의된다:



[0335] 화학식 (LXI)

[0336] 본 발명의 다른 실시양태에서 전구약물은 화학식 (LXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 정의된다:

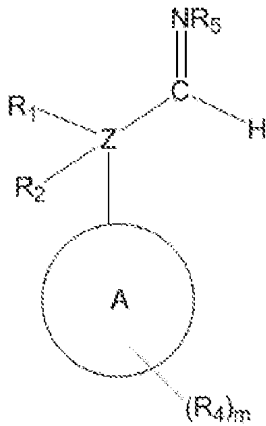


[0337] 화학식 (LXII)

[0338] 상기 식에서,

[0339] m, A, Z, R₁, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다.

[0340] 전구약물은 또한 화학식 (LXIII)에 의해 정의될 수 있다:



화학식 (LXIII)

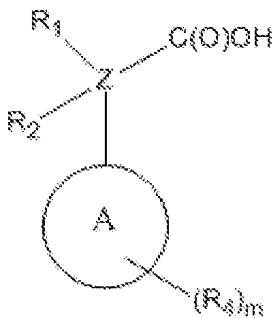
상기 식에서

m, A, Z, R₁, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같고, B는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릭이다.

단락

본 출원은 하기 번호화 단락에 의해 기재된 바와 같은 실시양태를 제공한다:

1. 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물:



화학식 (I)

상기 식에서,

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

- Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

여기에서

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀,

$-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0355] $-R_5$ 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0356] R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

[0357] R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

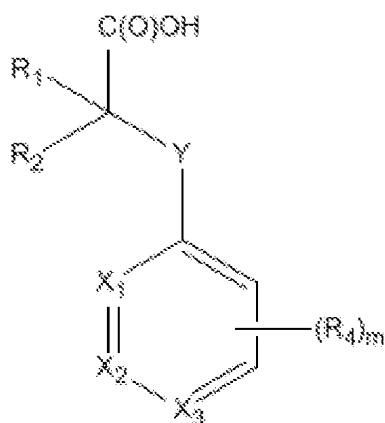
[0358] R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0359] 2. 단락 1에 있어서, A가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 또는 헤테로방향족 환인 조성물.

[0360] 3. 단락 1 또는 단락 2에 있어서, A가 5-원 또는 6-원 방향족 환인 조성물.

[0361] 4. 단락 1 내지 단락 3 중 어느 한 단락에 있어서, A가 페닐 또는 나프틸인 조성물.

[0362] 5. 단락 1 내지 단락 4 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체인, 신경근 장애의 치료, 완화, 및/또는 예방에 사용하기 위한 조성물:



[0363] 화학식 (II)

[0364] 상기 식에서,

[0365] m 은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

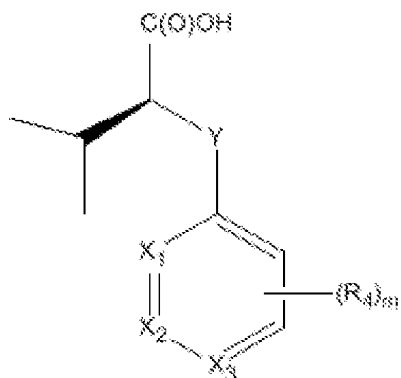
[0366] Y 는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0367] X_1 , X_2 , 및 X_3 는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

[0368] R_1 및 R_2 는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 또는 할로- C_{3-6} -사이클로알크(엔)일을 형성하며;

[0369] R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

- [0370] - R^5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하고;
- [0371] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0372] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;
- [0373] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0374] 6. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H 및 $-CH_3$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.
- [0375] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H인 조성물.
- [0376] 8. 단락 1 내지 단락 7 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-4} -알크(엔)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되는 조성물.
- [0377] 9. 단락 1 내지 단락 8 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 아미노- C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알킬 및 C_{3-6} -사이클로알킬은 $O-R_{11}$ 으로 치환될 수 있고, 여기에서 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되는 조성물.
- [0378] 10. 단락 9에 있어서, R_{11} 이 $-CH_3$ 인 조성물.
- [0379] 11. 단락 9에 있어서, R_2 가 $-CH(CH_3)CH_2-O-CH_3$ 인 조성물.
- [0380] 12. 단락 1 내지 단락 7 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.
- [0381] 13. 단락 1 내지 단락 12 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.
- [0382] 14. 단락 1 내지 단락 13 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 $-CH(CH_3)_2$ 인 조성물.
- [0383] 15. 단락 1 내지 단락 14 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 R_2 와 상이한 조성물.
- [0384] 16. 단락 1 내지 단락 15 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 화합물이 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체인 조성물.
- [0385] 17. 단락 1 내지 단락 16 중 어느 한 단락에 있어서, 화학식 (III)에 나타낸 바와 같이 R_1 이 H이고 R_2 가 C_{1-6} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이며, 여기에서 상기 화합물은 R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체인 조성물:



[0386] 화학식 (III)

[0387] - 상기 식에서 Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

[0388] - X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0389] - R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0390] 18. 단락 1 내지 단락 17 중 어느 한 단락에 있어서, R₄가 H, 할로, 시아노, -CHO, C₁₋₄-알크(엔)일, 할로-C₁₋₄-알크(엔)일, -O-C₁₋₄-알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.

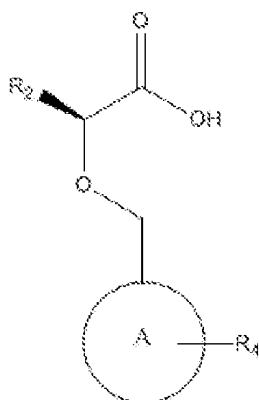
[0391] 19. 단락 1 내지 단락 18 중 어느 한 단락에 있어서, m이 0, 1, 또는 2인 조성물.

[0392] 20. 단락 1 내지 단락 19 중 어느 한 단락에 있어서, m이 1인 조성물.

[0393] 21. 어느 한 단락에 있어서, X₁이 N이거나, X₂가 N이거나, X₃가 N인 조성물.

[0394] 22. 단락 5 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, X₁, X₂, 및 X₃가 C인 조성물.

[0395] 23. 단락 1 내지 단락 4 중 어느 한 단락에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:



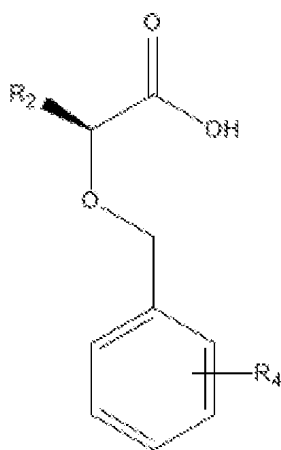
[0396] 화학식 (IV)

[0397] - 상기 식에서 A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0398] - R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서

선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하며;

- [0399] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- [0400] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0401] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0402] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;
- [0403] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0404] 24. 단락 23에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물이 화학식 (V)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



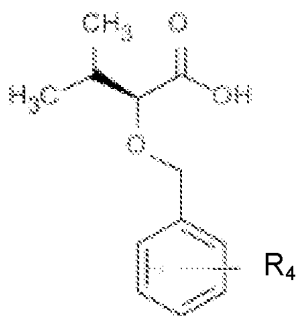
화학식 (V)

- [0405] .
- [0406] 상기 식에서,
- [0407] - R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$, 또는 R_3 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하고;
- [0408] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0409] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- [0410] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0411] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

[0412] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0413] 25. 단락 23에 있어서, R₂가 C₁₋₆-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬인 조성물.

[0414] 26. 단락 25에 있어서, 화학식 (V)의 화합물이 화학식 (VI)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0415] 화학식 (VI)

[0416] 상기 식에서,

[0417] R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

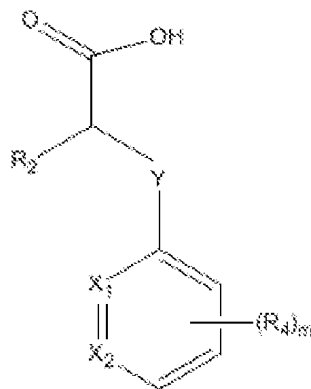
[0418] - R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;

[0419] - R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;

[0420] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0421] 27. 단락 24 내지 단락 26 중 어느 한 단락에 있어서, R₄가 오르토- 또는 메타 위치에 있는 조성물.

[0422] 28. 단락 1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (VII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0423] 화학식 (VII)

[0424] 상기 식에서,

[0425] - m은 2이고;

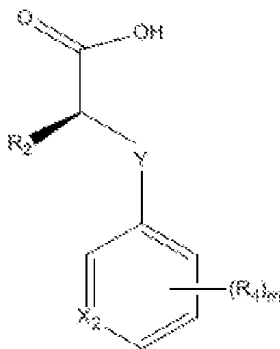
[0426] - Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0427] - X₁ 및 X₂는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

[0428] - R₂는 -OR₃, -SR₅, -S(O)R₅, -S(O)₂R₅, -NR₃, -NR₃C(O)R₉, 또는 -R₃로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하며;

- [0429] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- [0430] R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$, 또는 R_3 로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하며;
- [0431] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;
- [0432] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;
- [0433] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;
- [0434] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0435] 29. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (VIII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0436] 화학식 (VIII)

- [0437] 상기 식에서,
- [0438] - m 은 2이고;
- [0439] - Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0440] - X₂는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 선택되고;
- [0441] - R_2 는 $-OR_3$, $-SR_5$, $-S(O)R_5$, $-S(O)_2R_5$, $-NR_3$, $-NR_3C(O)R_9$, 또는 $-R_3$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하며;
- [0442] - R_4 는 H, C_{1-6} -알크(엔/인)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

[0443] R_2 는 OR_3 , SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, NR_3 , $NR_3C(O)R_9$, 또는 R_3 로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R_3 는 H, C_{1-8} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하며;

[0444] - R_5 는 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C_{1-8} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0445] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

[0446] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

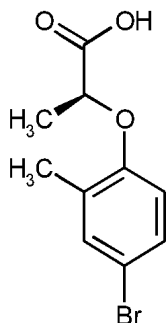
[0447] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0448] 30. 단락 5 내지 단락 29 중 어느 한 단락에 있어서, Y가 O인 조성물.

[0449] 31. 단락 28 내지 단락 30 중 어느 한 단락에 있어서, R_2 가 H 및 C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.

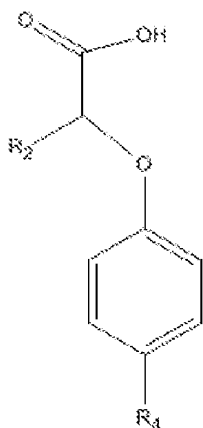
[0450] 32. 단락 28 내지 단락 31 중 어느 한 단락에 있어서, R_4 가 H, $-CH_3$, 및 할로겐으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.

[0451] 33. 단락 32에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (IX)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0452] 화학식 (IX)

[0453] 34. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (X) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0454] 화학식 (X)

[0455]

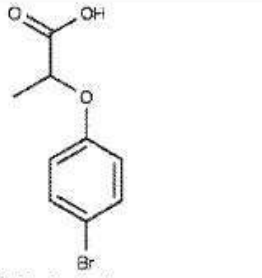
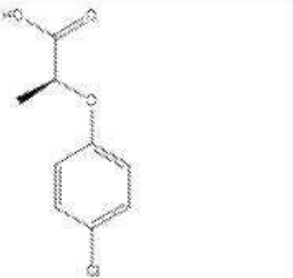
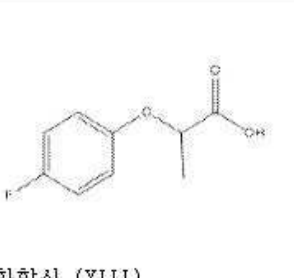
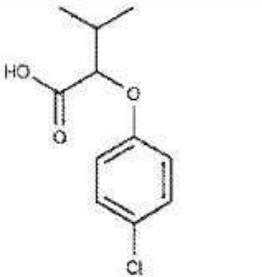
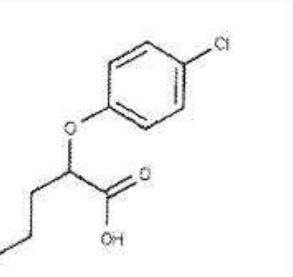
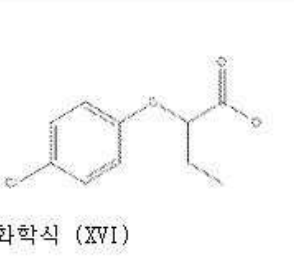
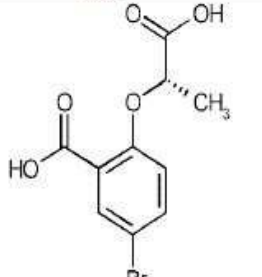
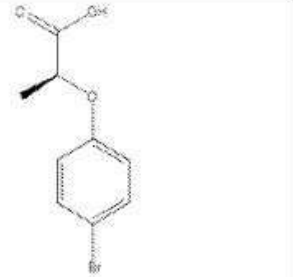
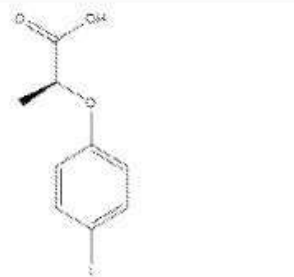
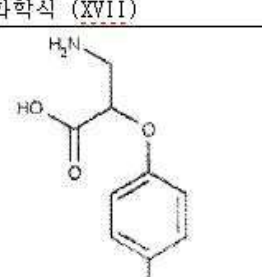
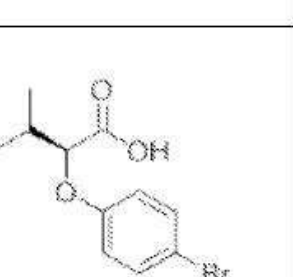
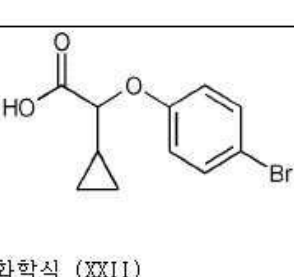
상기 식에서,

[0456]

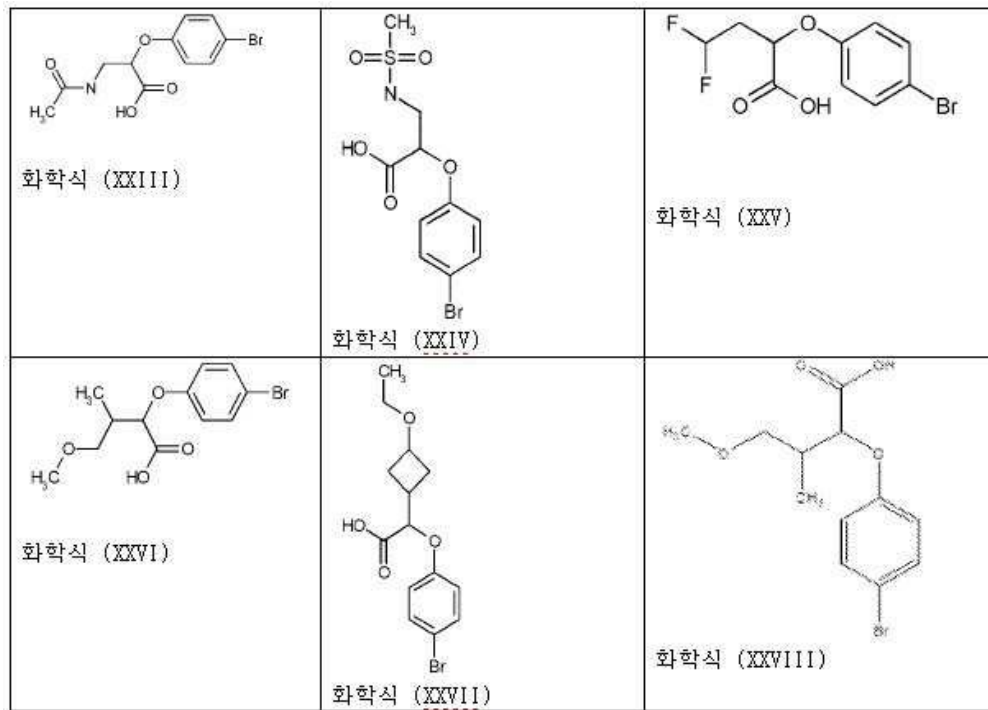
R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-NH-CO-CH_3$ 및 $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$ 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0457]

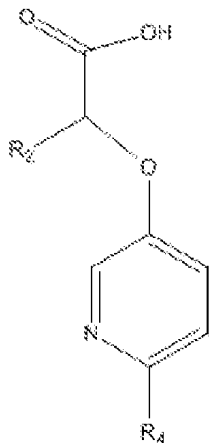
35. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XI) 내지 (XXVIII) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의되는 조성물:

 화학식 (XI)	 화학식 (XII)	 화학식 (XIII)
 화학식 (XIV)	 화학식 (XV)	 화학식 (XVI)
 화학식 (XVII)	 화학식 (XVIII)	 화학식 (XIX)
 화학식 (XX)	 화학식 (XXI)	 화학식 (XXII)

[0458]



36. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXIX) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:

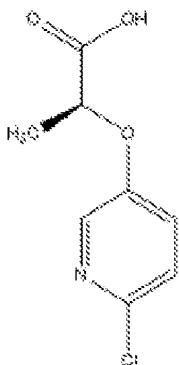


화학식 (XXIX)

상기 식에서,

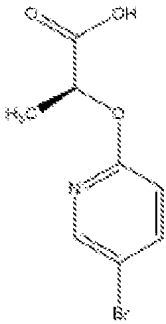
R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

37. 단락 36에 있어서, 화학식 (XXIX)의 화합물이 화학식 (XXX)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



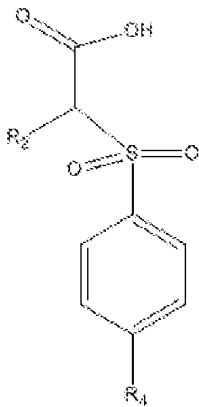
화학식 (XXX)

[0466] 38. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXXI)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0467] 화학식 (XXXI)

[0468] 39. 단락 28에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:

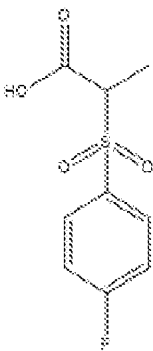


[0469] 화학식 (XXXII)

[0470] 상기 식에서,

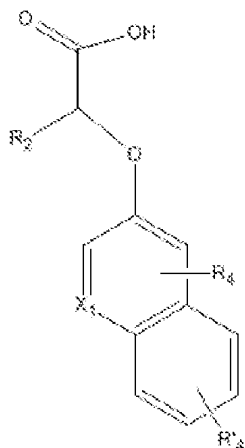
[0471] R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0472] 40. 단락 39에 있어서, 화학식 (XXXII)의 화합물이 화학식 (XXXIII)에 의해 추가로 정의되는 조성물:



[0473] 화학식 (XXXIII)

[0474] 41. 단락 1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (XXXIV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 조성물:

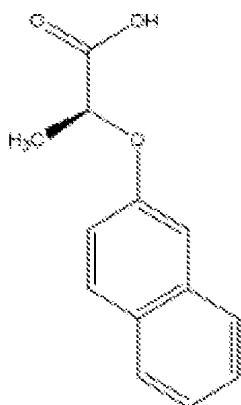


[0475] 화학식 (XXXIV)

[0476] 상기 식에서,

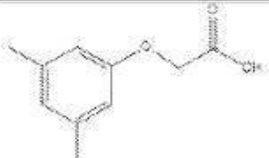
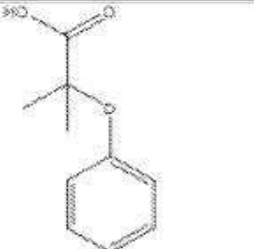
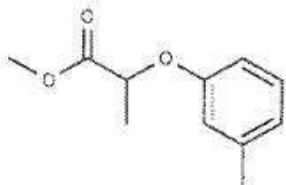
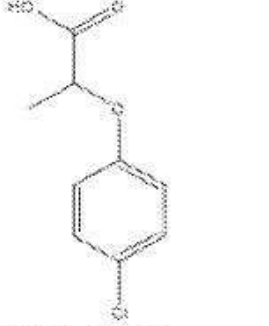
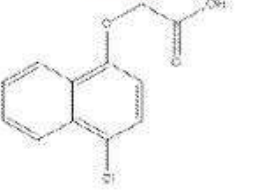
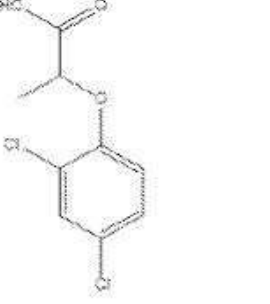
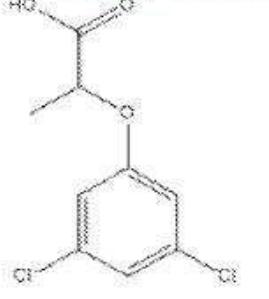
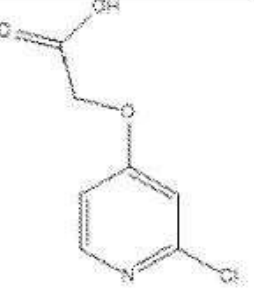
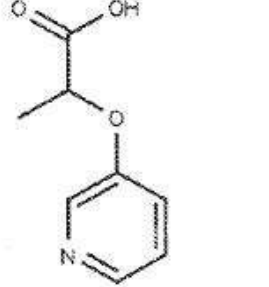
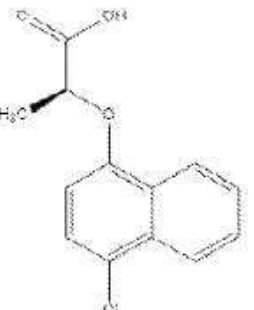
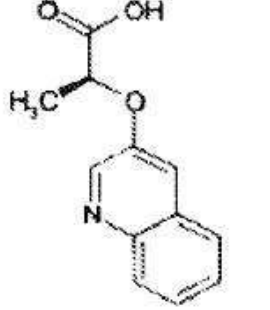
[0477] R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, 및 $-CH_2-NH_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고; X_1 은 N 또는 C이며; R_4 및 R'_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0478] 42. 단락 41에 있어서, 화학식 (XXXIV)가 화학식 (XXXV)에 의해 추가로 정의되는 조성물:

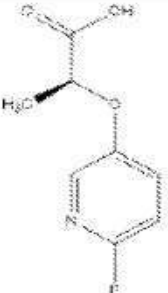
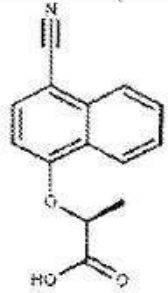
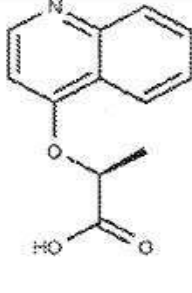
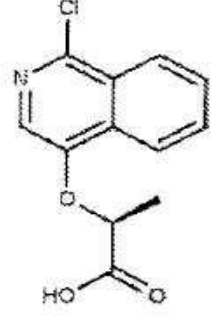
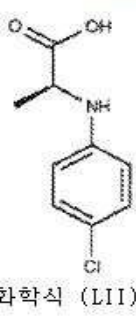
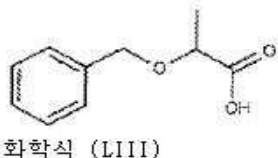
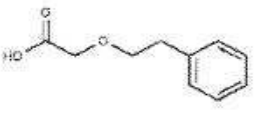
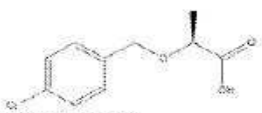
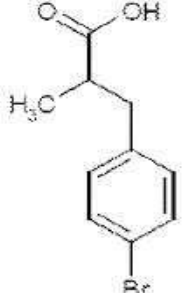
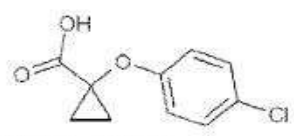


[0479] 화학식 (XXXV)

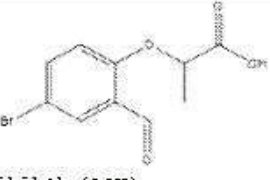
[0480] 43. 단락 1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (XXXVI) 내지 (LIX) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의되는 조성물:

 화학식 (XXXVI)	 화학식 (XXXVII)	 화학식 (XXXVIII)
 화학식 (XXXIX)	 화학식 (XL)	 화학식 (XLII)
 화학식 (XLIII)	 화학식 (XLIV)	
 화학식 (XLV)	 화학식 (XLVI)	 화학식 (XLVII)

[0481]

 화학식 (XLVIII)	 화학식 (XLIX)	 화학식 (L)
 화학식 (LI)	 화학식 (LII)	 화학식 (LIII)
 화학식 (LIV)	 화학식 (LV)	
 화학식 (LVI)	 화학식 (LVII)	 화학식 (LVIII)

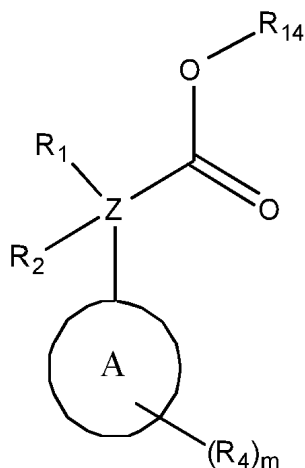
[0482]

 화학식 (LIX)		
--	--	--

[0483]

[0484]

44. 단락 1 내지 단락 43 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 전구약물이 화학식 (LX) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 정의되는 조성물:



화학식 (LX)

[0485]

상기 식에서,

[0486]

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0487]

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0488]

- Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

[0489]

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0490]

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며; R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0491]

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0492]

- R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0493]

- R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

[0494]

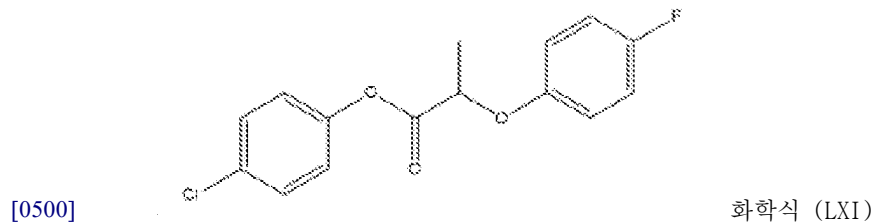
[0495] - R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며;

[0496] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택되며;

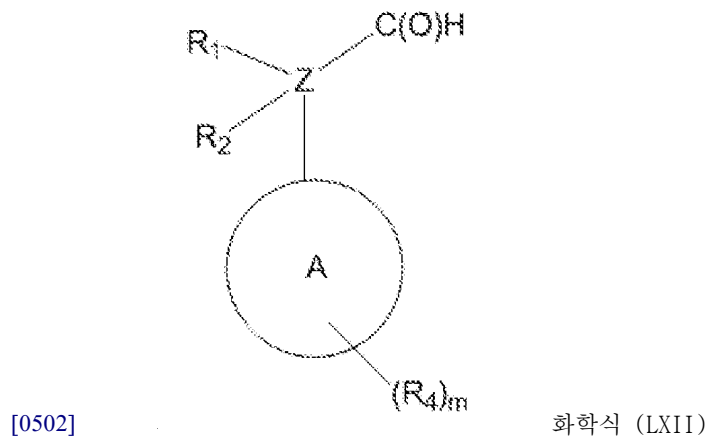
[0497] - R₁₄은 페닐, 피리미딜, 피리디닐, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 퀴놀릴로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고, 모든 방향족 및 헤테로방향족 기는 하나 이상의 R₄에 의해 임의로 치환된다.

[0498] 45. 단락 44에 있어서, R₁₄이 메톡시, 니트로, 시아노, Cl, Br, I, 및/또는 F로 치환된 페닐인 전구약물.

[0499] 46. 단락 44에 있어서, 화학식 (LX)이 화학식 (LXI)에 의해 추가로 정의되는 전구약물:



[0501] 47. 단락 1 내지 단락 43 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 전구약물이 화학식 (LXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 정의되는 조성물:



[0503] 상기 식에서,

[0504] - A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0505] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

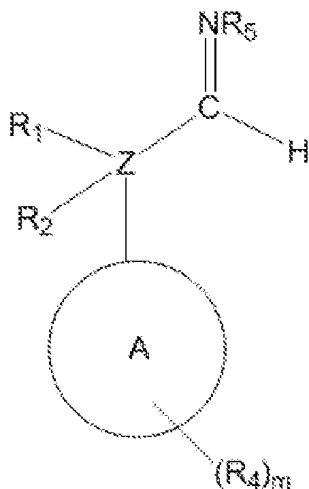
[0506] - Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

[0507] - R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0508] - R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀,

$-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C_{1-3} , 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0509] 48. 단락 1 내지 단락 43 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 전구약물이 화학식 (LXIII)에 의해 정의되는 조성물:



화학식 (LXIII)

상기 식에서,

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

- Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, $-NR_9-CO-R_{10}$, $-NR_{10}-SO_2-R_{11}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, 시아노, $O-R^{11}$, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

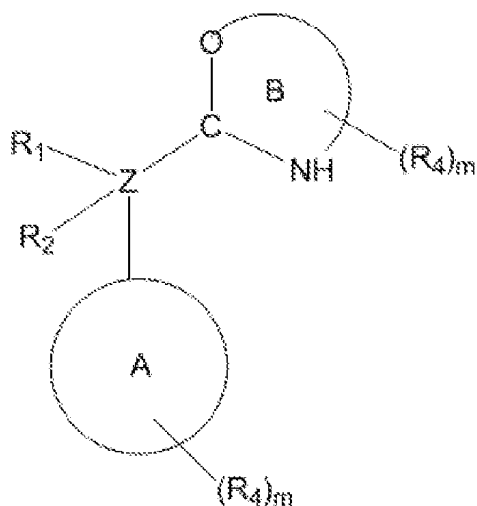
- R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 $-NR_9-CO-R_{10}$, $-N(R_{10})_2-SO_2-R_{12}$, $-CO-NR_9R_{10}$, $-SO_2-NR_9R_{10}$, $-R_{13}-O-R_{11}$, $-NR_9R_{10}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, 시아노, $-O-R_{11}$, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있고;

- R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;

- R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;

- R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

49. 단락 1 내지 단락 43 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 전구약물이 화학식 (LXIV)에 의해 정의되는 조성물:



화학식 (LXIV)

[0522]

[0523]

상기 식에서,

[0524]

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0525]

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;

[0526]

- Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;

[0527]

- R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0528]

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0529]

- B는 5- 내지 7-원 헤테로사이클릭이다.

[0530]

50. 단락 1 내지 단락 49 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 중증 근무력증인 조성물.

[0531]

51. 단락 1 내지 단락 50 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 자가면역 중증 근무력증인 조성물.

[0532]

52. 단락 1 내지 단락 51 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 선천성 중증 근무력증인 조성물.

[0533]

53. 단락 1 내지 단락 52 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 람베르트-이튼 증후군인 조성물.

[0534]

54. 단락 1 내지 단락 53 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 중대 질병 근병증인 조성물.

[0535]

55. 단락 1 내지 단락 54 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 근위축성 측삭 경화증(ALS)인 조성물.

[0536]

56. 단락 1 내지 단락 55 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 척수성 근위축증(SMA)인 조성물.

[0537]

57. 단락 1 내지 단락 56 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 중대 질병 근병증(CIM)인 조성물.

[0538]

58. 단락 1 내지 단락 57 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 역전 당뇨병성 다발신경병증(reversal diabetic polyneuropathy)인 조성물.

[0539]

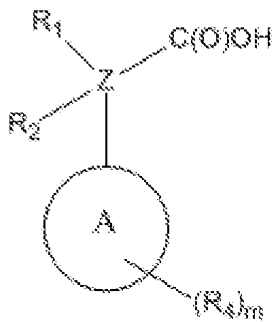
59. 단락 1 내지 단락 58 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 길랑-바레 증후군, 소아마비, 소아마비후

증후군, 만성 피로 증후군, 및 중대 질병 다발신경병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.

- [0540] 60. 단락 1 내지 단락 59 중 어느 한 단락에 있어서, 중증 근무력증(예컨대 자가면역 및 선천성 중증 근무력증), 램베르트-이튼 증후군, 중대 질병 근병증, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 척수성 근위축증(SMA), 중대 질병 근병증(CIM), 역전 당뇨병성 다발신경병증, 길랑-바레 증후군, 소아마비, 소아마비후 증후군, 만성 피로 증후군, 및 중대 질병 다발신경병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 적응증의 증상의 치료에 사용하기 위한 조성물.
- [0541] 61. 단락 1 내지 단락 60 중 어느 한 단락에 있어서, 신경근 장애가 신경근 차단제에 의해 유도되는 조성물.
- [0542] 62. 단락 1 내지 단락 61 중 어느 한 단락에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.
- [0543] 63. 단락 1 내지 단락 62 중 어느 한 단락에 있어서, 적어도 하나의 추가의 활성 제제를 추가로 포함하는 조성물.
- [0544] 64. 단락 1 내지 단락 63 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가의 활성 제제가 상기 신경근 장애의 치료, 예방, 또는 완화에 적합한 조성물.
- [0545] 65. 단락 1 내지 단락 64 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가의 활성 제제가 아세틸콜린 에스테라제 저해제인 조성물.
- [0546] 66. 단락 65에 있어서, 상기 아세틸콜린 에스테라제 저해제가 델타-9-테트라하이드로카나비놀, 카바메이트, 피소스티그민, 네오스티그민, 피리도스티그민, 암페노늄, 데메카륨, 리바스티그민, 페난트렌 유도체, 갈란타민, 카페인 - 비경쟁적, 피페리딘, 도네페질, 타크린, 에드로포늄, 후페르진, 라도스티길, 운게레민, 및 락투코피크린으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 조성물.
- [0547] 67. 단락 65에 있어서, 상기 아세틸콜린 에스테라제 저해제가 네오스티그민 또는 피리도스티그민인 조성물.
- [0548] 68. 단락 1 내지 단락 67 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가의 활성 제제가 슈가마텍스인 조성물.
- [0549] 69. 단락 1 내지 단락 68 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가의 활성 제제가 티라셈티브인 조성물.
- [0550] 70. 단락 1 내지 단락 69 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 추가의 활성 제제가 3,4-아미노피리딘인 조성물.
- [0551] 71. 단락 1 내지 단락 70 중 어느 한 단락에 있어서, 장관, 국소, 비경구, 또는 서방성 임플란트의 일부로서 투여되거나 이러한 투여를 위해 조정되는 조성물.
- [0552] 72. 단락 1 내지 단락 71 중 어느 한 단락에 있어서, 비경구 투여가 정맥내, 피하, 근육내, 두개내, 또는 복강내 투여인 조성물.
- [0553] 73. 단락 1 내지 단락 72 중 어느 한 단락에 있어서, 장관 투여가 경구, 직장, 또는 협측 투여인 조성물.
- [0554] 74. 단락 1 내지 단락 73 중 어느 한 단락에 있어서, 국소 투여가 피부, 결피부, 질, 방광내, 폐, 비내, 기관내, 또는 점안 투여인 조성물.
- [0555] 75. 단락 1 내지 단락 74 중 어느 한 단락에 있어서, 피하 또는 정맥내 투여되거나 이러한 투여를 위해 조정되는 조성물.
- [0556] 76. 단락 1 내지 단락 75 중 어느 한 단락에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는 조성물.
- [0557] 77. 단락 1 내지 단락 76 중 어느 한 단락에 있어서, 정제 또는 캡슐로 제형화되는 조성물.
- [0558] 78. 단락 1 내지 단락 77 중 어느 한 단락에 있어서, 1 $\mu\text{g/kg}$ - 10,000 $\mu\text{g/kg}$ 체중, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 7,500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 5,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 2,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 1,000 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 1 $\mu\text{g/kg}$ - 700 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 5 $\mu\text{g/kg}$ - 500 $\mu\text{g/kg}$, 예컨대 10 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 $\mu\text{g/kg}$ 체중의 투여량으로 투여되는 조성물.
- [0559] 79. 단락 1 내지 단락 78 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 투여가 매일 반복되는 조성물.
- [0560] 80. 단락 1 내지 단락 79 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 투여가 적어도 매주 1-3회, 예컨대 매주 2-5회, 예컨대 매주 3-6회 반복되는 조성물.
- [0561] 81. 단락 1 내지 단락 80 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 투여가 매일 1 내지 8회, 예컨대 매일 2 내지 5회 반

복되는 조성물.

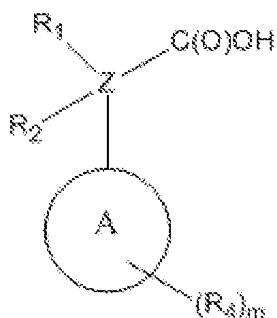
- [0562] 82. 단락 1 내지 단락 81 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 화합물이 환자에게 투여될 경우에 그의 반감기, 특히 그의 혈장 반감기를 증가시키기 위해 추가로 개질되는 조성물.
- [0563] 83. 단락 1 내지 단락 82 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 화합물이 상기 화합물에 접합된 모이어티를 추가로 포함함으로써 모이어티-접합된 화합물을 생성하는 조성물.
- [0564] 84. 단락 1 내지 단락 83 중 어느 한 단락에 있어서, 모이어티-접합된 화합물이 모이어티-접합되지 않은 화합물의 혈장 및/또는 혈청 반감기보다 더 긴 혈장 및/또는 혈청 반감기를 나타내는 조성물.
- [0565] 85. 단락 1 내지 단락 84 중 어느 한 단락에 있어서, 화합물에 접합된 모이어티가 알부민, 지방산, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 아실화 기, 항체, 및 항체 단편으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 유형(들)의 모이어티인 조성물.
- [0566] 86. 단락 1 내지 단락 85 중 어느 한 단락에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화 방법.
- [0567] 87. 신경근 장애의 치료, 예방, 및/또는 완화를 위한 의학의 제조를 위한, 단락 1 내지 단락 85 중 어느 한 단락에 정의된 조성물의 용도.
- [0568] 88. 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화에 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체를 포함하는 조성물:



[0569] 화학식 (I)

- [0570] 상기 식에서,
- [0571] - A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;
- [0572] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;
- [0573] - Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;
- [0574] 여기에서
- [0575] - R₁ 및 R₂는 -OR₃, -SR₅, -S(O)R₅, -S(O)₂R₅, -NR₃, -NR₃C(O)R₉, 또는 -R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 -H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하며;
- [0576] - R₄는 -H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, -O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

- [0577] - R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있고;
- [0578] - R₉, R₁₀, R₁₁은 -H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0579] - R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;
- [0580] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0581] 89. 단락 88에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 수술 후 신경근 차단 역전 및/또는 완화 방법.
- [0582] 90. 단락 88에 정의된 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 사람에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경근 전달의 회복을 위한 방법.
- [0583] 91. 신경근 전달의 회복을 위한 의약의 제조를 위한, 단락 88에 정의된 조성물의 용도.
- [0584] 92. 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체:



- [0585] 화학식 (I)
- [0586] 상기 식에서,
- [0587] - A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;
- [0588] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이며;
- [0589] - Z는 적어도 하나의 탄소 원자 및 임의로 하나의 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자를 포함하는 2-5 원자 사슬이고, 여기에서 헤테로원자 또는 치환된 헤테로원자는 O, N, NC(O)R₃, S, S(O)R₅, 및 S(O)₂R₅로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 2-5 원자 사슬의 각각의 원자는 R₁ 및 R₂로 임의로 치환되며;
- [0590] 여기에서
- [0591] - R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;
- [0592] - R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, -O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며;
- [0593] - R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크

(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0594] - R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고;

[0595] - R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며

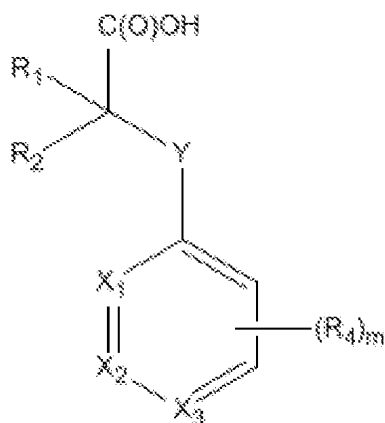
[0596] - R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0597] 93. 단락 92에 있어서, A가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 또는 헤테로방향족 환인 화합물.

[0598] 94. 단락 92 또는 단락 93에 있어서, A가 5-원 또는 6-원 방향족 환인 화합물.

[0599] 95. 단락 92 또는 단락 93에 있어서, A가 페닐 또는 나프틸인 화합물.

[0600] 96. 단락 92 내지 단락 95 중 어느 한 단락에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체인 화합물:



화학식 (II)

[0601] 상기 식에서,

[0602] - m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0603] - Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

[0604] - X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

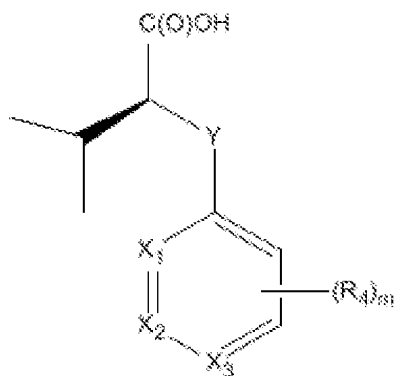
[0605] - R₁ 및 R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 또는 할로-C₃₋₆-사이클로알크(엔)일을 형성하며;

[0606] - R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고;

[0607] - R⁵는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는

최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R_1 및 R_2 가 연결되어 환을 형성하고;

- [0609] - R_9 , R_{10} , R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;
- [0610] - R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;
- [0611] - R_{13} 은 C_{1-4} -알크(안/엔/인)디일 및 C_{3-6} -사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.
- [0612] 97. 단락 92 내지 단락 96 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 -H 및 -CH₃로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.
- [0613] 98. 단락 92 내지 단락 96 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H인 화합물.
- [0614] 99. 단락 92 내지 단락 98 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-4} -알크(엔)일, C_{3-6} -사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)₂R₁₂, S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C_{1-3} -알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 2개의 치환체로 치환될 수 있고, 여기에서 R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 H, C_{1-4} -알크(엔/인)일, 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되는 반면에, R_{12} 는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되는 화합물.
- [0615] 100. 단락 92 내지 단락 98 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-4} -알킬, C_{3-6} -사이클로알킬, 및 아미노- C_{1-4} -알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C_{1-4} -알킬 및 C_{3-6} -사이클로알킬은 O-R₁₁으로 치환될 수 있고, 여기에서 R_{11} 은 H 또는 C_{1-4} -알크(엔/인)일 및 C_{3-6} -사이클로알크(엔)일 중에서 선택되는 화합물.
- [0616] 101. 단락 100에 있어서, R_{11} 이 -CH₃인 화합물.
- [0617] 102. 단락 100에 있어서, R_2 가 -CH(CH₃)CH₂-O-CH₃인 화합물.
- [0618] 103. 단락 92 내지 단락 102 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, C_{1-6} -알킬, 및 C_{3-7} -사이클로알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.
- [0619] 104. 단락 92 내지 단락 102 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.
- [0620] 105. 단락 92 내지 단락 104 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 H이고 R_2 가 -CH(CH₃)₂인 화합물.
- [0621] 106. 단락 92 내지 단락 105 중 어느 한 단락에 있어서, R_1 이 R_2 와 상이한 화합물.
- [0622] 107. 단락 92 내지 단락 106 중 어느 한 단락에 있어서, R_2 이 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체인 화합물.
- [0623] 108. 단락 92 내지 단락 107 중 어느 한 단락에 있어서, 화학식 (III)에 나타낸 바와 같이 R_1 이 H이고 R_2 가 C_{1-6} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬이며, R_2 가 결합된 C-원자에 대해 S-거울상이성체 또는 약제학적으로 허용되는 그 의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체인 화합물:



화학식 (III)

상기 식에서,

- m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

- Y는 O, NH, N-CH₃, CH₂, CH₂-O, S, 및 SO₂로 구성된 그룹 중에서 선택되며;

- X₁, X₂, 및 X₃는 CH 및 N으로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되고; R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되며 R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택되고;

- R⁵는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

- R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;

- R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;

- R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

109. 단락 92 내지 단락 108 중 어느 한 단락에 있어서, R₄가 H, 할로, 시아노, -CHO, C₁₋₄-알크(엔)일, 할로-C₁₋₄-알크(엔)일, -O-C₁₋₄-알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.

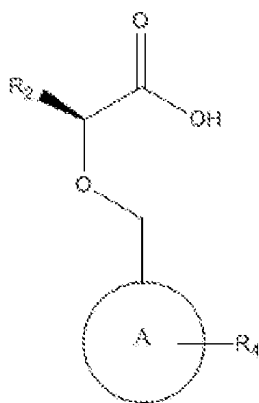
110. 단락 92 내지 단락 109 중 어느 한 단락에 있어서, m이 0, 1, 또는 2인 화합물.

111. 단락 92 내지 단락 110 중 어느 한 단락에 있어서, m이 1인 화합물.

112. 단락 92 내지 단락 111 중 어느 한 단락에 있어서, X₁이 N이거나, X₂가 N이거나, X₃가 N인 화합물.

113. 단락 92 내지 단락 111 중 어느 한 단락에 있어서, X₁, X₂, 및 X₃가 C인 화합물.

114. 단락 92 내지 단락 113 중 어느 한 단락에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (IV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:



화학식 (IV)

[0640]

상기 식에서,

[0641]

- A는 페닐, 나프틸, 비페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라질, 및 피리다지닐로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방향족 또는 헤테로방향족 환이고;

[0642]

- R₂는 OR₃, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, NR₃, NR₃C(O)R₉, 또는 R₃로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 R₃는 H, C₁₋₈-알크(엔/인)일, 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂-SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃-알킬, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하며;

[0643]

- R₄는 H, C₁₋₆-알크(엔/인)일, C₃₋₆-사이클로알크(엔)일, -NR₉-CO-R₁₀, -NR₁₀-SO₂-R₁₁, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, 시아노, O-R¹¹, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되고, 여기에서 R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며; R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고, R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택되며;

[0644]

- R₅는 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일로 구성된 그룹 중에서 선택되며, 여기에서 상기 C₁₋₈-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일은 -NR₉-CO-R₁₀, -N(R₁₀)₂SO₂-R₁₂, -CO-NR₉R₁₀, -SO₂-NR₉R₁₀, -R₁₃-O-R₁₁, -NR₉R₁₀, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, 시아노, -O-R₁₁, 플루오르화 C₁₋₃, 니트로, 및 할로로 구성된 그룹 중에서 선택되는 최대 3개의 치환체로 치환될 수 있거나; R₁ 및 R₂가 연결되어 환을 형성하고;

[0645]

- R₉, R₁₀, R₁₁은 H 또는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 독립적으로 선택되며;

[0646]

- R₁₂는 C₁₋₄-알크(엔/인)일 및 C₃₋₆-사이클로알크(엔)일 중에서 선택되고;

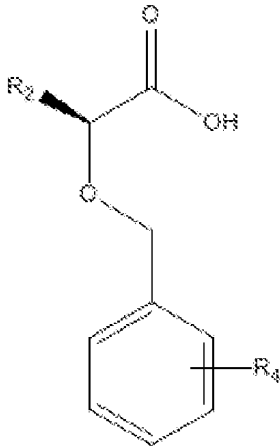
[0647]

- R₁₃은 C₁₋₄-알크(안/엔/인)디일 및 C₃₋₆-사이클로알크(안/엔)디일 중에서 선택된다.

[0648]

115. 단락 114에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물이 화학식 (V)에 의해 추가로 정의되는 화합물:

[0649]



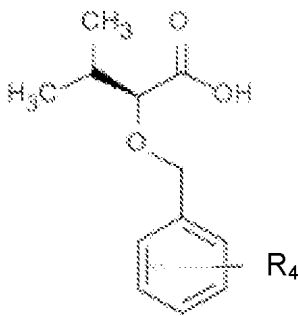
[0650] 화학식 (V)

[0651] 상기 식에서,

[0652] R_2 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0653] 116. 단락 114 또는 단락 115에 있어서, R_2 가 C_{1-6} -알킬 또는 C_{3-7} -사이클로알킬인 화합물.

[0654] 117. 단락 115에 있어서, 화학식 (V)의 화합물이 화학식 (VI)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



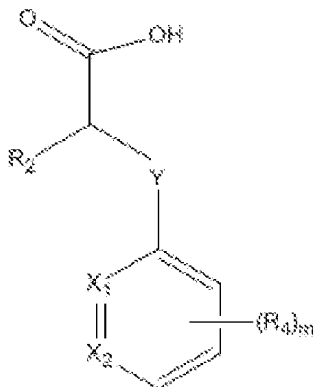
[0655] 화학식 (VI)

[0656] 상기 식에서,

[0657] R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

[0658] 118. 단락 115 내지 단락 117 중 어느 한 단락에 있어서, R_4 가 오르토- 또는 메타 위치에 있는 화합물.

[0659] 119. 단락 92에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (VII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:

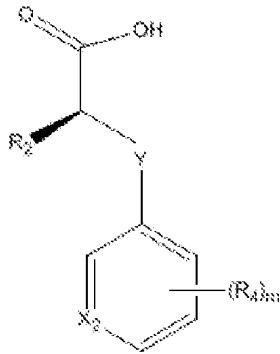


[0660] 화학식 (VII)

[0661] 상기 식에서,

[0662] m 은 2이고, X_1 , X_2 , Y , R_2 , 및 R_4 는 상기 정의된 바와 같다.

- [0663] 120. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (VIII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:



[0664] 화학식 (VIII)

[0665] 상기 식에서,

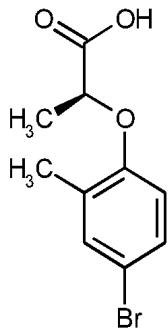
[0666] m, X₂, Y, R₂, 및 R₄는 상기 정의된 바와 같다.

[0667] 121. 단락 92 내지 단락 120 중 어느 한 단락에 있어서, Y가 O인 화합물.

[0668] 122. 단락 92 내지 단락 121 중 어느 한 단락에 있어서, R₂가 H 및 C₁₋₄-알킬로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.

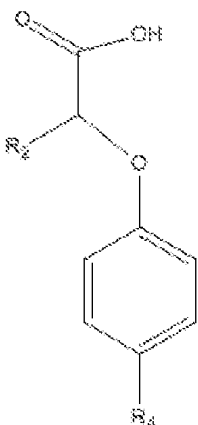
[0669] 123. 단락 92 내지 단락 122 중 어느 한 단락에 있어서, R₄가 H, -CH₃, 및 할로겐으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 화합물.

[0670] 124. 단락 92 내지 단락 123 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 화합물이 화학식 (IX)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



[0671] 화학식 (IX)

[0672] 125. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (X) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:



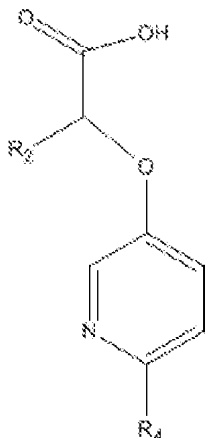
[0673] 화학식 (X)

[0674] 상기 식에서,

[0675] R_2 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 및 사이클로프로필로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0676] 126. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 단락 35에 정의된 화학식 (XI) 내지 (XXVIII) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의되는 화합물.

[0677] 127. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXIX) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:

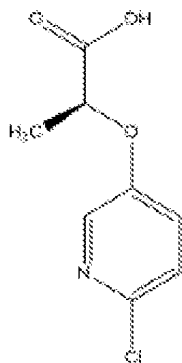


[0678] 화학식 (XXIX)

[0679] 상기 식에서,

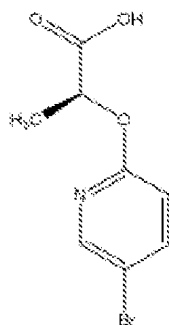
[0680] R_2 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ 로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R_4 는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

[0681] 128. 단락 127에 있어서, 화학식 (XXIX)의 화합물이 화학식 (XXX)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



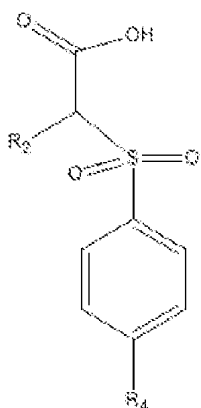
[0682] 화학식 (XXX)

[0683] 129. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXXI)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



[0684] 화학식 (XXXI)

- [0685] 130. 단락 119에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물이 화학식 (XXXII) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매 화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:

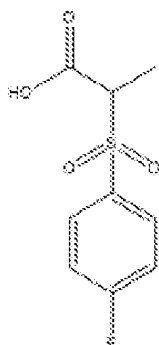


[0686] 화학식 (XXXII)

[0687] 상기 식에서,

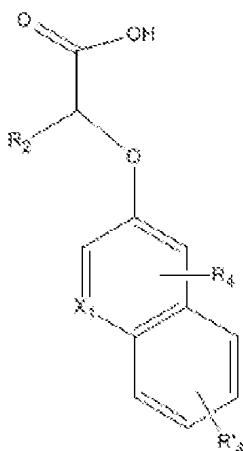
[0688] R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고, R₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 선택된다.

- [0689] 131. 단락 130에 있어서, 화학식 (XXXII)의 화합물이 화학식 (XXXIII)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



[0690] 화학식 (XXXIII)

- [0691] 132. 단락 92에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (XXXIV) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 용매 화물, 다형체, 또는 호변체에 의해 추가로 정의되는 화합물:

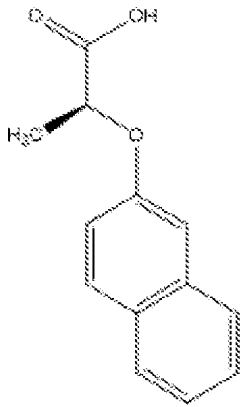


[0692] 화학식 (XXXIV)

[0693] 상기 식에서,

[0694] R₂는 -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-CH₃, 및 -CH₂-NH₂로 구성된 그룹 중에서 선택되고; X₁은 N 또는 C이며; R₄ 및 R'₄는 H, Br, Cl, F, 및 I로 구성된 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

[0695] 133. 단락 132에 있어서, 화학식 (XXXIV)가 화학식 (XXXV)에 의해 추가로 정의되는 화합물:



[0696] 화학식 (XXXV)

[0697] 134. 단락 92에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 단락 43에 정의된 화학식 (XXXVI) 내지 (LIX) 중 어느 하나에 의해 추가로 정의되는 화합물.

[0698] 실시예

[0699] 재료 및 방법

[0700] 랫트 및 인간으로부터의 근육의 단리, 윤리적 승인, 근육의 해부, 용액, 및 화합물질

[0701] 어린 위스타(Wistar) 랫트(주령 4 주) 또는 성체 위스타 랫트(주령 12-14 주)로부터의 랫트 가자미근을 사용하여 실험을 수행하였다. 동물 취급, 살해, 및 근육의 단리는 다른 곳에 기재되어 있다²⁶. 모든 실험은 정상 크랩스-링거(normal Krebs-Ringer) 비카보네이트 용액²⁶(NKR)을 사용하여 수행하였다. 상승된 Mg^{2+} 를 가진 용액에서는, $MgCl_2$ 를 NKR-용액에 첨가하여 삼투성 및 이온 강도에 약간의 증가를 야기하였다. 상승된 K^+ 를 가진 용액에서는, NKR에서 4 mM NaCl이 4 mM KCl에 의해 대체되었다.

[0702] 인간 복근을 사용하여 수행한 실험의 경우, 환자에 대한 상세사항, 승인, 및 단리, 운송, 및 실험을 위한 접근법은 다른 곳에서 입수가능하다²⁷.

[0703] 전기 자극, 수축력, 및 M-파

[0704] 모든 수축 실험에서, 힘 반응의 적분값(AUC)을 측정함으로써 등장력 생성을 결정하고 수축 중에 생성되는 힘을 정량화하였다. 자극 및 힘 기록은 다른 곳에 기재되어 있다²⁶. 약술하면, 근육을 3 가지 상이한 방식으로 수축하도록 자극하였다(도 1): i) 장 자극(25-30 V/cm) 및 0.2 ms의 지속기간을 가진 펄스를 사용하는 경우, 기능하는 운동 신경이 필요 없이 근육을 직접 자극할 수 있었다. ii) 장 자극에 사용된 펄스의 지속기간이 0.02 ms에 불과한 경우, 니코틴성 ACh 수용체 길항제 투보쿠라민에 의해 수축력이 완전히 억제될 수 있었다. 이는 짧은 펄스에 의한 자극은 부착된 운동 신경의 자극을 통해 근육을 간접적으로 활성화함을 나타낸다. iii) 운동 신경을 유리 모세관 내로 흡인한 후에 자극을 운동 신경에 격리할 수 있었다. 이들 후자의 실험에서는, 자극 아티팩트(artefact)와의 일시적 중복 없이 활동 전위(M-파)의 세포외 기록을 측정할 수 있었다.

[0705] 케이블 특성(Cable property) 및 종말판 전위

[0706] 성체 랫트 또는 인간 복근 조체물로부터 단리된 가자미근을 챔버에 넣고 다른 곳에 상세하게 기재된 전기생리학 적 기술을 사용하여 개별적인 섬유에서 안정 막 전도도(G_m)를 측정하였다(도 4)²⁸. G_m 은 안정 막 전위에서 개방되는 이온 채널의 기능을 반영한다. 골격근에서, G_m 은 CIC-1 Cl^- 채널이 지배하며, 이러한 이유로 G_m 에 대한 화합물의 효과는 주로 CIC-1 기능의 변경을 반영한다. 화합물이 실제로 CIC-1 기능에 영향을 주었음을 보장하기 위해, 일부 경우에는 CIC-1 저해제 9-AC(100 μM)의 존재 하에 기록을 반복하여 K^+ 채널에 대한 화합물의 효과를 정량화하였다. 특정 화합물에 대한 CIC-1 채널의 친화도를 결정하기 위해, G_m 을 화합물 농도에 대해 플로팅하고 볼츠만(Boltzmann) 시그모이드 함수를 데이터에 적합시켜 화합물의 K_d 를 얻었다(표 3).

- [0707] 중말판 전위(EPP)를 측정하기 위해, 성체 랫트로부터의 가자미근을 챔버에 넣고 운동 신경을 자극하였다. EPP 만을 측정하기 위해, 1 μ M의 μ -코노톡신 GiiiB를 용액에 첨가하였다. -80 mV를 표준으로 사용하여 안정 막 전 위의 변동에 대해 모든 기록을 보정하였다²⁹.
- [0708] *중증 근무력증의 랫트 모델에서 C8의 약동학적 분석 및 시험*
- [0709] 어린 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 랫트(주령 4 주)에서 C8(10 mg/kg)의 복강내(I.P.) 단일 용량의 약동학적 분석을 연구하였다. 이 부분의 연구는 파이프라인 바이오테크 A/S(Pipeline Biotech A/S)(덴마크 스포에링 소재)에 의해 수행되었다. 24 마리의 동물에 C8을 주사하고 주사 후 15 min, 30 min, 1 hr, 2 hr, 4 hr, 6 hr, 8 hr, 24 hr의 시간에 3 마리의 동물을 희생시키고, 액체 크로마토그래피 질량 분석법(LC-MS: Liquid Chromatography Mass Spectrometry)을 사용하여 C8의 혈장 농도를 결정하였다. 혈장 농도(유리 및 결합)는 온 타겟 케미스트리(OnTarget Chemistry)(스웨덴 옅살라 소재, 프로젝트 No.: PB243-001)에 의해 결정되었다.
- [0710] C8을 이용하여 2 세트의 생체내 실험을 수행하였다: 제1 시리즈의 실험에서는 I.P. 투보쿠라린(0.13 mg/kg)을 사용하여 근무력증 유사 표현형을 유도한 반면에, 제2 시리즈의 실험에서는 중증 근무력증의 수동 면역 모델을 사용하였으며, 여기에서는 신경근 중말판에서의 아세틸콜린 수용체에 대한 단클론 항체(MAB35, GTX14187, 제네 텍스, 0.4-0.6 mg/kg)를 랫트에 I.P. 주사하였다. 양자 모두의 시리즈의 실험에서, 5 min의 기간에 걸쳐 점진적 으로 원통을 가속하고 원통에서 떨어지기 전에 이동한 거리 및 주행시간을 측정하는 프로토콜을 사용하여, 회전 원통 상에서 주력을 시험하였다. 동물을 회전원통에 적응시키기 위해, 연이은 2 일에 동물을 3회 시험하였으며, 적응화 기간의 최종일에 5 min의 주행을 완료하지 못한 동물은 실험에 사용하지 않았다.
- [0711] 2 일에 걸쳐 투보쿠라린으로 실험을 실행하였으며, 각각의 날에 주력에 대한 투보쿠라린의 효과를 시험하였다. 제1일에는 투보쿠라린 만을 주사하였다. 투보쿠라린에 반응하지 못한 동물은 다음 날의 실험에 사용하지 않았다. 제2일에는, 먼저 동물을 회전원통 상에서 주행시켰으며, 모든 동물이 정상적으로 수행하였다. 이는 전 날에 주사했던 투보쿠라린의 효과가 완전히 소멸되었음을 나타낸다. 이어서, 동물을 2개의 그룹으로 분할하였다: 1개의 그룹에는 20 mg/kg의 C8을 주사한 반면에, 다른 그룹은 삼 치료를 받았다. C8 또는 삼 주사 후 2 hr에, 투보쿠라린의 제2 주사를 투여하고 회전원통 상의 동물 주력을 시험하였다. 2개 그룹(C8 또는 삼) 내로의 동물의 배정은 무작위였으며 실험자에게 공지하지 않았다(맹검법 설계).
- [0712] MAB35를 이용한 실험에서는, 연이은 2 일에 걸쳐 동물을 먼저 회전원통에 적응시킨 후, MAB35를 I.P. 주사하였 다. 주사 후에, 연이은 2 일에 걸쳐 규칙적으로 회전원통 성과를 다시 모니터링하였다. 일반적으로 MAB35 주사 후 21-43 hr 이내에 성과가 쇠퇴하기 시작하였으며, 성과의 안정적인 감소가 얻어진 경우, C8 또는 삼을 동물에 투여하였다. 그러나, 상당수의 동물이 빈사 상태가 되어 보행하지 못하였으며, 그들은 변경된 호흡(빠름) 및 확 연한 안검하수를 나타냈다. 이들 동물은 실험에 포함되지 않았다. 성과의 안정적인 감소를 동반하는 동물에 C8(20 또는 30 mg/kg)을 주사하거나 삼 치료하였으며, C8 또는 삼 주사 후 2, 4, 및 6 hr에 그들의 성과를 다시 모니터링하였다.
- [0713] *화합물질*
- [0714] 시험을 위한 화합물은 엔아민(Enamine), 비타스(Vitas), 및 캔앰 바이오리서치(CanAm BioResearch)를 포함하는 상이한 공급업체로부터 입수하였다. 특정 화합물의 합성에 대해서는 하기를 참조하기 바란다.
- [0715] *통계*
- [0716] 모든 데이터는 SEM을 동반하는 평균으로서 표현된다. 그룹 사이의 유의적 차이는 스튜던트 t-검정(반대측 근육 에 대해 쌍을 이룸)을 사용하여 확인하였다. 시그마플롯(Sigmaplot) 12.0을 사용하여, 표 3-5의 Kd 값을 얻기 위한 4 파라미터 시그모이드 함수로의 데이터 적합(도 4c, 도 5e, 도 6e)을 포함하는 통계적 분석을 수행하였다. 범주형 데이터는 피셔 정확성 검정(Fishers Exact test)을 사용하여 시험하였다. P-값 < 0.05인 경 우에 그룹은 유의적으로 상이한 것으로 간주되었다.

[0717]

화합물의 합성

실시예 번호	IUPAC 명칭	제조 방법	NMR
C1	(2S)-2-(4-클로로페 녹시) 프로파노산	A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 13.2 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 4.85 (q, 1H), 1.45 (d, 3H).
C2	(2S)-2-[(4-클로로페 닐)아미노]프로파노 산	B	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 7.15 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 3.95 (q, 1H), 1.35 (d, 3H).
C3	2-(벤질옥시)프로파 노산	B	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9.8 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 4.7 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.05 (q, 1H), 1.47 (d, 3H).
C4	2-(4- 플루오로페녹시)프로 파노산	A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.68 (s, 1H), 6.9 (m, 4H), 4.68 (q, 1H), 1.62 (d, 3H).
C5	(2S)-2-(벤질옥시)프 로파노산	B	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 11.3 (bs, 1H), 7.4 (m, 5H), 4.71 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.08 (q, 1H), 1.47 (d, 3H).
C6	2-(4-플루오로벤젠 포닐)프로파노산	D	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 13.4 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 4.38 (q, 1H), 1.35 (d, 3H).
C7	2-(4-클로로페녹시) 부타노산	A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 12.72 (bs, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.05 (m, 3H).
C8	(2S)-2-(4-브로모페 녹시)프로파노산	A	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 8.42 (bs, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 1.62 (d, 3H).
C9	3-아미노-2-(4-플루 오로페녹시)프로파노 산 하이드로클로라이 드	E	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 13.7 (bs, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 5.05 (q, 1H), 3.15 (bs, 2H).
C10	(2S)-2-[(4-클로로나 프탈렌-1-일)옥시]프 로파노산	A	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 13.2 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.98 (q, 1H), 1.58 (d, 3H).
C11	4-클로로페닐 2-(4- 클로로페녹시) 프로 파노에이트	F	¹ H-NMR (300MHz, DMSO/CCl ₄): δ 7.41 (m, 2H), 7.08 (m, 6H), 5.14 (m, 1H), 1.71 (d, 3H).
C12	(2S)-2-(5-브로모피 리미딘-2-일)-3-메틸 부타노산	C	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 9.65 (bs, 1H), 8.42 (m, 2H), 5.05 (dd, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.2 (m, 6H).
C13	2-[(1S)-1-(4-클로로 페녹시)에틸]-1,3-옥 사졸리딘	H	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 7.24 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 1.4 (m, 3H).
C14	2-(4- 브로모페녹시)-2-사 이클로프로필락트산	B	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 13.1 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 4.08 (d, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.5 (m, 4H).

[0718]

C15	2-(4-브로모페녹시)-3-아세트아미도프로파노산	B	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 13.3 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.70 (q, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.72 (s, 3H).
C16	2-(4-브로모페녹시)-3-메탄설향아미도프로파노산	B	¹ H-NMR (500MHz, DMSO-d ₆): δ 13.4 (bs, 1H), 7.5 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.35 (m, 1H) 2.9 (s, 3H).
C17	(2S)-2-(4-클로로페녹시) 프로파날	G	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 9.7 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 4.61 (q, 1H), 1.45 (m, 3H).
C18	4-니트로페닐 (2S)-2-(4-클로로페녹시) 프로파노에이트	F	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 8.28 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 1.82 (m, 3H).
C19	4-메톡시페닐 (2S)-2-(4-클로로페녹시) 프로파노에이트	F	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ 7.3 (m, 2H), 6.92 (m, 6H), 4.9 (q, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.78 (dd, 3H).
C20	2-(4-브로모페녹시)-2-(3-메톡시사이클로부틸) 아세트산	B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 13.1 (bs, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 4.65 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 0.9 (dd, 3H).
C21	2-(4-브로모페녹시)-4-메톡시-3-메틸부타노산	B	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 13.1 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.31 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).
C22	(2S)-2-(4-브로모페녹시)-3-메틸부타노산	A	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ 7.41 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 2.38 (q, 1H), 1.11 (d, 6H).

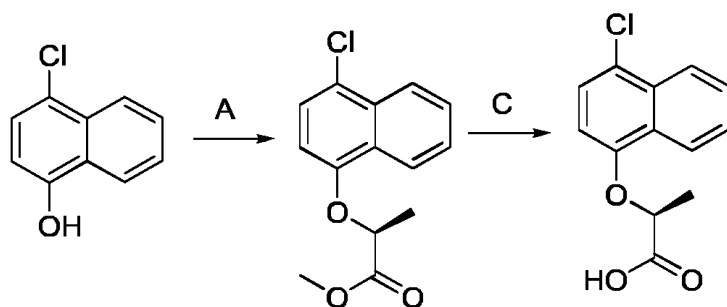
[0719]

[0720]

화학식 (I)의 화합물은 하기 방법 중 하나에 의해 합성될 수 있다:

[0721]

합성 방법 A, 미츠노부 커플링, (2S)-2-[(4-클로로나프탈렌-1-일)옥시]프로파노산에 의해 예시:



[0722]

[0723]

단계 A에 대한 절차

[0724]

DCM과 같은 용매 중의 시작 화합물 Ph₃P 및 ((R)-메틸 2-하이드록시프로파노에이트의 용액에 DEAD를 0 °C에서 첨가하였다. 실온에서 1 내지 24 h 동안 교반한 후, 샘플의 NMR 시험에 의해 반응 완결을 관찰하였다. 수성 워크업을 수행하였다. 크로마토그래피에 의해 화합물을 정제하였다.

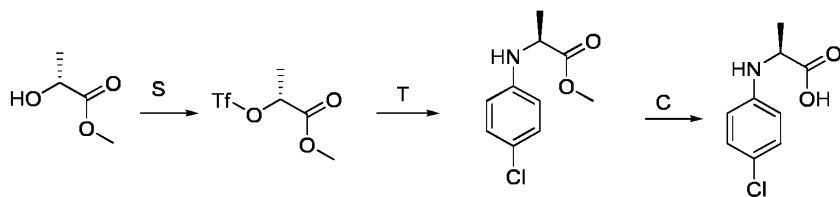
[0725]

단계 C에 대한 절차

[0726]

에탄올 중의 단계 A의 산물의 용액에 KOH와 같은 알칼리의 수용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 1-12 h 동안 환류시키고, TLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 반응의 종료점에서, DCM 또는 에테르와 같은 용매를 사용하여 혼합물에 수성/산성 워크업을 적용하였다. 필요한 경우에 크로마토그래피에 의해 화합물을 정제하였다.

[0727] 합성 방법 B, 치환 커플링, (2S)-2-[(4-클로로페닐)아미노]프로파노산에 의해 예시:



[0728]

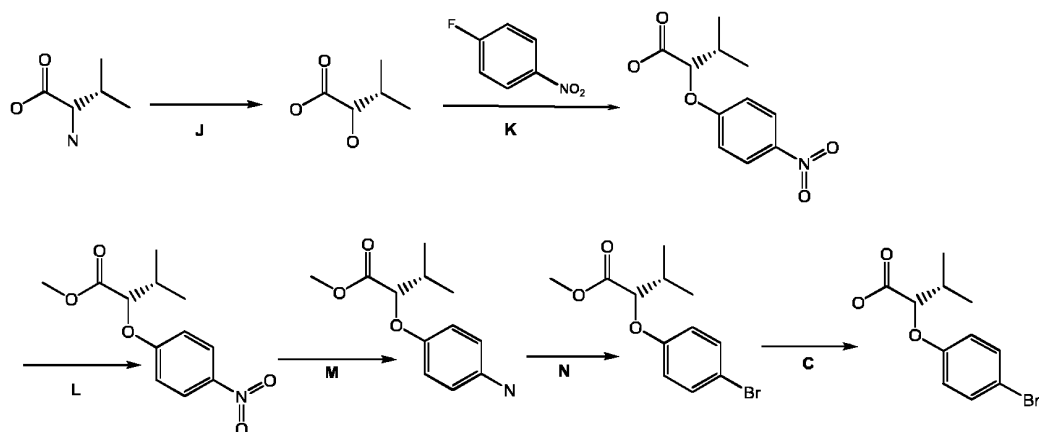
[0729] 단계 S

[0730] DCM과 같은 용매 중의 피리딘의 차가운 용액에 트라이플루오로메탄설폰산 무수물을 0 °C 미만에서 첨가하였다. 5-60 min 동안 교반한 후, (R)-메틸 2-하이드록시프로파노에이트를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1-10 h 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 부분적으로 증발시켰다.

[0731] 단계 T

[0732] 4-클로로아닐린, TEA와 같은 염기, 및 DCM 또는 DMF와 같은 용매의 혼합물에 새로 제조된 단계 S의 화합물을 0-5 °C에서 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 35 °C에서 4 h 동안 교반하고, 물로 희석하고, 상이 분리되지 않을 경우 DCM으로 추출하였다. 용매를 제거하여 화합물을 수득하였다.

[0733] 합성 방법 C, SN_{Ar} 치환 커플링, (2S)-2-(4-브로모페녹시)-3-메틸부타노산에 의해 예시:



[0734]

[0735] 단계 J

[0736] 1N H_2SO_4 중의 산 아미노산의 용액에 최소량의 물 중의 $NaNO_2$ 의 용액을 냉각 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1-3 일 동안 교반하고, Na_2SO_4 로 포화시키고, 메틸-tert-부틸 에테르 또는 DCM과 같은 용매로 추출하였다. 유기 층을 증발시켰다.

[0737] 단계 K

[0738] DMF 중의 NaH의 현탁액에 DMF 중의 단계 J의 산물의 용액을 첨가하였다. 교반 후, p-플루오로니트로벤젠 또는 목적하는 친전자체를 첨가하고 100 °C에서 3-48 h 동안 교반을 계속하였다. 실온에서 혼합물을 NH_4Cl 및 K_2CO_3 의 용액으로 희석하고, 메틸-tert-부틸 에테르 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매로 추출하였다. 물 층을 3N HCl로 산성화하고 메틸-tert-부틸 에테르 또는 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 증발시켰다.

[0739] 단계 L

[0740] 메탄올 중의 단계 K의 산물의 0 °C 용액에, 촉매량의 아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 3-9 h 동안 가열하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메틸-tert-부틸 에테르 또는 DCM과 같은 용매로 추출하였다. 유기 층을 증발시켰다.

[0741] 단계 M

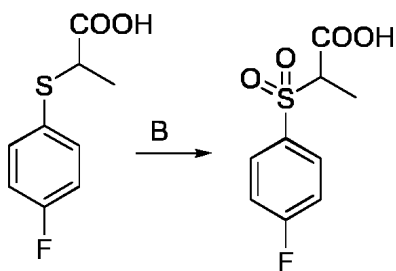
[0742] 메탄올 중의 단계 L의 산물의 용액에, 10% Pd/C를 첨가하고 주위 압력 하에 24 h 동안 수소화하였다. 실리카 겔

을 통해 혼합물을 여과하고 증발시켰다.

단계 N

아세토니트릴 중의 $t\text{-BuNO}_2$ 의 용액에 CuBr_2 를 첨가하였다. 반응 혼합물에 아세토니트릴 중의 단계 M의 산물을 첨가하고 환류 하에 2-9 h 동안 혼합물을 가열하였다. 실온 혼합물에, 20% aq. HCl을 첨가한 후에 메틸-tert-부틸 에테르 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고 증발시켰다. 유성 잔류물에 크로마토그래피를 적용하였다.

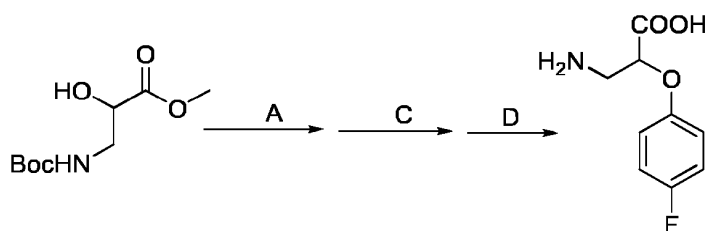
합성 방법 D, 2-(4-플루오로벤젠설폰일)프로파노산에 의해 예시:



단계 B

DCM 또는 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매 중의, 방법 A 또는 B에 의해 얻어진 티오에테르를 실온에서 1-48 h 동안 m-CPBA 또는 다른 과산으로 처리하고 TLC에 의해 반응을 모니터링하였다. 수성 워크업 후에, 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하였다.

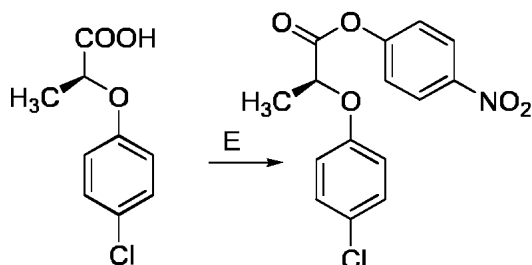
합성 방법 E, 3-아미노-2-(4-플루오로페녹시)프로파노산 하이드로클로라이드에 의해 예시:



단계 D

DCM과 같은 적합한 용매 중의, 단계 C로부터 얻어진 보호된 화합물을 실온에서 1-18 h 동안 TFA로 처리하였다. 증발 후에, HCl 함유 용출액을 이용하는 역상 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하였다.

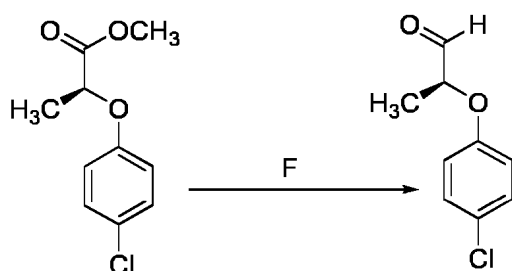
합성 방법 F, 4-니트로페닐 (2S)-2-(4-클로로페녹시) 프로파노에이트에 의해 예시:



단계 E

DCM 또는 아세토니트릴과 같은 적합한 용매 중의, 이전 방법에 의해 얻어진 산을 실온에서 1-48 h 동안 DMAP와 같은 적합한 촉매와 함께 DCC 및 목적하는 페놀, 예컨대 p-니트로페놀로 처리하였다. 산성 pH에서의 수성 워크업 후에, 고속 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하였다.

[0757] 합성 방법 G, (2S)-2-(4-클로로페녹시)프로파날에 의해 예시

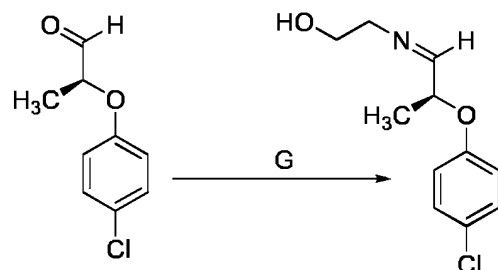


[0758]

[0759] 단계 F

[0760] 톨루엔과 같은 적합한 용매 중의, 이전 방법에 의해 얻어진 에스테르를 -78 °C에서 1 h 동안 DIBAL-H로 처리하였다. 수성 워크업 후에, 고속 크로마토그래피에 의해 산물을 정제하였다.

[0761] 합성 방법 H, [(2S)-2-(4-클로로페녹시)프로필리덴]아미노]에탄-1-올에 의해 예시



[0762]

[0763] 단계 G

[0764] DCM과 같은 적합한 용매 중의, 단계 F에 의해 얻어진 알데히드를 실온에서 2-아미노에탄올과 같은 목적하는 1차 아민으로 처리하였다. 증발, DCM에 의한 재희석, 및 재증발에 의해 목적하는 산물을 수득하였다.

[0765] 실시예 1: 화합물 시험을 위한 실험적 접근법

[0766] 훼손된 신경근 전달에 의해 피로가 야기되는 병태를 포함하는 피로의 병태 하에 CIC-1 채널의 저해에 의해 신경-자극 힘을 회복시킬 수 있는 화합물을 발견하는 것을 목적으로 하였다. 신경근 전달 기능장애는 장애와 연결된 시냅스-전 및/또는 시냅스-후 합병증 양자 모두로 인해, 또는 수술 중/수술 후 신경근 차단 of 일부로서 발생할 수 있다. 약물 시험의 초기 시리즈에서는, 최대하 ACh 수용체 길항제 투보쿠라린의 존재 하에 단리된 근육으로 실험을 수행하였다. 투보쿠라린의 포함은 신경근 전달의 부분적 손실을 야기했으므로, 이 실험은 중증 근무력증^{3,5} 및 신경근 차단²⁵에서의 병태를 모방한다. 시냅스-전 합병증(람베르트 이튼 증후군², 운동 신경원 장애^{11,12}, 다발신경병증¹⁹)을 동반하는 병태를 모방하기 위해 온전한 신경-근육 조제물을 상승된 세포의 Mg²⁺에서 배양하였으며, 이는 운동 신경원의 신경 말단으로부터 ACh의 방출을 억제하는 것으로 공지되어 있다^{31,32}.

[0767] 투보쿠라린 및 상승된 세포의 Mg²⁺는 근섬유가 힘을 생성하는 능력에 영향을 주지 않으면서 신경근 전달을 특이적으로 억제한다는 것을 확인하기 위해, 도 1에 나타낸 실험을 수행하였다. 실험은 또한 짧은 폭의 펄스(0.02 대 0.2 ms)를 사용한 경우에 전체 신경-근육 조제물의 장 자극이 운동 신경을 선택적으로 활성화한다는 것을 예시한다. 도 1a에서는 장 자극을 통하거나 흡입 전극을 사용하는 신경-자극을 통해 조제물을 자극하였다. 흡입 전극으로는 신경 만을 자극할 수 있었다. 최대하 농도의 ACh 수용체 길항제 투보쿠라린(0.2 μM)에 노출된 경우, 자극 중에 피크 힘의 명확한 하락 및 힘의 추가 쇠퇴(또는 페이딩(fading))가 발생했다. 피크 힘의 쇠퇴 및 페이딩은 근육의 직접 자극으로는 관찰되지 않았으므로, 이러한 힘의 하락은 훼손된 신경근 전달을 명확하게 반영하였다. 도 1a에서 근육 내의 M-파의 기록은 투보쿠라린이 자극 중에 M-파 신호의 현저한 쇠퇴를 야기했음을 나타낸다(도 1a 내의 삽입도 i 및 ii 비교). 따라서, 투보쿠라린에 의한 M-파 및 힘의 손실은 신경근 기능의 부분적 차단을 반영했다. 이러한 자극 중의 힘 및 M-파의 페이딩은 중증 근무력증 및 수술과 연계된 신경근 차단 양자 모두의 임상적 특징을 나타낸다. 도 1b에서는, 정상(0.2 ms) 및 짧은 폭의(0.02 ms) 펄스에 의한 관찰

을 비교하였다. 짧은 폭의 펄스에 의해서만 투보쿠라린이 피크 힘의 쇠퇴 및 페이딩을 야기했음을 알 수 있다 (도 1b). 이는 장 자극에서 짧은 폭의 펄스를 특이적 신경-자극으로 사용할 수 있음을 확인한다. 도 1c는 상승된 세포의 Mg^{2+} 또한 신경-자극 힘에 주로 영향을 준 반면에, 근육을 직접 자극했을 경우에는 그것이 힘에 영향을 주지 않았음을 나타낸다. 따라서 상승된 세포의 Mg^{2+} 는 신경근 전달을 부분적으로 차단하기 위해 사용할 수 있으며, 따라서 훼손된 시냅스-전 기능(람베르트 이튼 증후군, 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근위축증)을 동반하는 병태의 모델로서 사용할 수 있다.

[0768] **실시예 2: 신경근 장애를 모방하는 병태에서 CIC-1 저해가 신경근 전달의 손실을 극복할 수 있다는 개념의 증명**

[0769] 신경근 전달이 감소된 근육에서 CIC-1 이온 채널의 저해를 사용하여 수축력을 회복시킬 수 있다는 것을 초기에 확인하기 위해, 단리된 신경-근육 조제물을 먼저 투보쿠라린(도 2a) 또는 상승된 Mg^{2+} (도 2b)에 노출시킨 후에 특이적 CIC-1 저해제(9-AC)를 첨가하였다. CIC-1 저해는 양자 모두의 조건에서 힘 및 M-파 신호 양자 모두의 현저한 회복을 야기했음을 알 수 있다. 이는 CIC-1 채널 저해가 훼손된 신경근 전달에 의해 유도된 힘의 손실을 경감시킬 수 있다는 신규 개념을 입증한다. 어린 랫트 및 성체 랫트 양자 모두로부터 EDL 및 횡격막근에서 유사한 관찰이 있었다(데이터는 나타내지 않음). 9-AC는 의약품으로서 사용될 가능성이 없다.

[0770] **실시예 3: 신경근 전달의 개선에 유용한 화합물의 동정**

[0771] 신경근 장애의 치료에 사용할 수 있는 CIC-1 저해제를 동정하기 위해, 본 발명자들은 도 2a에 나타난 실험을 반복하였으나, 9-AC를 첨가하는 대신에 본 발명자들은 관심 화합물을 10 내지 500 μM 의 범위 내의 상이한 농도로 첨가하였다. CIC-1 저해제를 발견하기 위한 시작점은 CIC-1 저해 작용을 가진 것으로 나타난 클로피브레이트의 유도체였다³³(표 1). 도 3a는 투보쿠라린에 대한 노출 전 및 노출 중에 이러한 실험 중의 2개의 근육에서 대표적인 신경-자극 힘을 나타낸다. 근육 중 하나에서(흑색 트레이스), 투보쿠라린 중의 40 min 후에 50 μM 의 시험 화합물(C8)을 첨가하였다. 투보쿠라린에만 노출된 근육(회색 트레이스)과의 비교를 위해, 2개의 트레이스를 중첩시켰다. C8 첨가 전에 투보쿠라린은 2 개의 근육에 동일하게 영향을 주었지만(중간 트레이스), C8을 받은 근육은 C8 첨가 전의 그의 힘에 비교할 경우, 그리고 특히 C8을 받지 않은 다른 근육(우측 트레이스)에 비교할 경우, 현저하게 회복되었음을 알 수 있다. C8과 같은 화합물에 의한 힘의 회복을 정량화하기 위해, 실험 중에 각각의 수축에 대한 힘 적분값(AUC)을 결정하고 이들 AUC 값을 투보쿠라린 첨가 전의 AUC에 관련시켰다. 도 3b는 투보쿠라린에서 근육이 C8에 노출된 실험 중의 힘의 평균 AUC 관찰값을 나타낸다. 비교를 위해, 투보쿠라린에만 노출된 근육이 포함되었다. 점선은 C8의 첨가 전의 힘 생성에 비교할 경우의 C8에 의한 힘의 회복을 표시한다. 이 값은 힘의 회복에 있어서 상이한 화합물의 효능의 평가를 위해 표 1에 사용되었다. 투보쿠라린에만 노출된 근육에 의해 생성되는 힘은 다른 그룹의 근육에 C8이 첨가된 후에 계속 하락했음에 유의하기 바란다. 이는 점진적으로 더 강해지는 투보쿠라린의 억제 작용에도 불구하고 C8이 힘을 회복시킬 수 있음을 나타낸다.

표 1

[0772] 최대 투보쿠라린 농도에 노출된 단리된 랫트 가자미근에서 일부 화합물에 의한 신경-자극 힘의 회복. 투보쿠라린 중의 40 min 후에 AUC 힘을 먼저 결정하고(컬럼 3) 투보쿠라린의 첨가 전의 신경-자극 힘에 관련시켰다. 화합물의 상이한 농도에서의 AUC(컬럼 4-6)는 첨가 전의 AUC(컬럼 3)에 비교한 AUC의 % 변화이다.

	IUPAC	화합물 첨가 전의 힘 대조군의 %	50 μM 첨가 후의 % 변화	150 μM 첨가 후의 % 변화	500 μM 첨가 후의 % 변화	n
C5	(2S)-2-(벤질옥시)프로파노산	24	-7	1	42	2
C6	2-(4-플루오로벤젠설폰일)프로파노산	39	-11	-8	9	5
C7	2-(4-클로로페녹시)부타노산	41	-12	0	40	2
C8	(2S)-2-(4-브로모페녹시)프로파노산	36	16	23	NT	10
C9	3-아미노-2-(4-플루오로페녹시)프로파노산 하이드로클로라이드	57	-14	-13	5	2
C11	4-클로로페닐 2-(4-플루오로페녹시)프로파노에이트	38	46	54	NT	4
C21	2-(4-브로모페녹시)-4-메톡시-3-메틸부타노산	54	-3	7	36	2

C22	(2S)-2-(4-브로모페녹시)-3메틸 부타노산	42	16	NT	NT	2
NT: 시험하지 않음						

[0773] 8개의 단리된 랫트 가자미근을 이용한 분리된 시리즈의 실험에서는, 임상적으로 사용되는 신경근 차단제인 2 μ M 로쿠로늄을 사용하여 ACh 수용체를 저해하였다. 이러한 조건 하에 신경-자극 힘은 로쿠로늄 전의 힘의 $51 \pm 5\%$ 까지 감소되었다. 이어서 50 μ M C8을 첨가했을 경우, 신경-자극 수축력은 로쿠로늄 전의 힘의 $81 \pm 4\%$ 까지 유의적으로 회복되었다($p < 0.01$). 이는 이들 화합물이 역전제로 사용될 가능성을 예시한다.

[0774] 다음 시리즈의 실험은 투보쿠라린의 존재 하에 신경-자극 힘을 회복시킨 화합물이 상승된 세포의 Mg^{2+} 에서도 신경-자극 힘을 회복시킬 수 있는지를 결정하였다. 이를 실행하기 위해 도 2b에 도시된 실험을 C8으로 반복하였다. 도 3에서와 같이, 각각의 수축에 대해 AUC를 정량화하였으며, 화합물의 적용 직전의 AUC에 비교한 AUC의 회복으로부터 상승된 Mg^{2+} 에서 힘을 회복시키는 C8의 능력을 평가하였다(표 2).

표 2

[0775] 3.5 mM Mg^{2+} 에 노출된 단리된 랫트 가자미근에서 화합물에 의한 신경-자극 힘의 회복. 상승된 세포의 Mg^{2+} 에서 70 min 후에 AUC 힘을 먼저 결정하고(컬럼 3) 부가적인 Mg^{2+} 의 첨가 전의 신경-자극 힘에 관련시켰다. 화합물의 상이한 농도에서의 AUC(컬럼 4 및 5)는 Mg^{2+} 상승 전의 AUC에 비교한 AUC의 % 변화이다(컬럼 3). 투보쿠라린을 이용한 실험에서와 같이, 상승된 Mg^{2+} 에만 노출된 근육에서 힘이 계속 하락하였음에 유의하기 바란다.

	IUPAC	화합물 첨가 전 의 힘 대조군의 %	50 μ M 첨가 후의 % 변 화	100 μ M 첨가 후의 % 변 화	n
C8	(2S)-2-(4-브로모페녹시)프로파 노산	38 ± 6	13 ± 4	26 ± 5	2

[0776] 실시예 4: CIC-1 채널에 대한 화합물의 효과 - 표적 검증

[0777] 다른 곳에 기재된 전기생리학적 기술을 사용하여³¹ 성체 랫트로부터의 근육에서 CIC-1 이온 채널에 대한 화합물의 효과를 결정하였다. 이 기술에서는, 동일한 근섬유 내에 3개의 전극을 위치시키고 2개의 전극을 통해 작은 전류 펄스를 주입함으로써 3개의 전극간 거리에서 이 전류 주입에 대한 전압 반응을 얻는 것이 가능하였다. 대조군 섬유 및 10 μ M C8에서의 섬유 내의 3개의 전극간 거리에서의 전압 반응의 예는 도 4a에 제공되어 있다. 전압 반응의 정상 상태 편향을 전극간 거리에 대해 플로팅함으로써, 2-파라미터 지수 함수에 대한 데이터의 적합으로부터 G_m 을 결정할 수 있다(도 4b). 도 4b에서 데이터 지점들을 연결하는 선은 2-파라미터 지수 함수에 대한 데이터의 적합을 나타낸다. 관련 화합물에 대해 소정 범위의 화합물 농도에서 이러한 기록을 수행하였으며, C8의 상이한 농도에서의 G_m 의 관찰값을 도 4c에 플로팅하였다. 도 4c 내의 G_m 의 데이터를 시그모이드 함수(도 4c 내의 선)에 적합시킴으로써 특정 화합물에 대한 Kd를 얻었다. 관련 화합물에 대해 이러한 Kd 값이 표 3에 포함되었다. 표 3 내의 관찰값은 훼손된 신경근 전달을 동반하는 근육에서 신경-자극 힘의 회복에 특히 효과적인 화합물(표 1 및 2)이 또한 G_m 의 강력한 저해제(표 3)임을 나타낸다.

[0778] 랫트 근육에서와 동일한 접근법을 사용하여 인간 근육에서 시험한 경우의 화합물에 대한 Kd 값 또한 포함되었다.

표 3

[0779]

단리된 랫트 및 인간 근육에서 G_m 에 대한 상이한 화합물의 효과.

	G_m 화합물 없음	C1C-1 저해에 대한 K_d
C8 랫트	642 ± 25 , n=33	9 μM
C8 인간	430 ± 41 , n=5	5.5 μM
C22 랫트	642 ± 25 , n=33	4.1 μM

[0780]

실시예 5: 조합 치료

[0781]

C1C-1은 신경근 합병증의 치료에서 신규 표적이므로, 증상 치료를 위한 이 접근법을 기존의 증상 치료 접근법과 조합하여 사용할 수 있는지를 탐색하였다. 단리된 근육에서 투보쿠라린에 의해 모방된 중증 근무력증에서, 근육 피로의 증상은 가장 통상적으로 아세틸콜린에스테라제의 저해제³로 치료하며, 그의 예는 네오스티그민 및 피리도스티그민이다. 또한, 네오스티그민은 가장 통상적으로 사용되는 수술 후 신경근 차단 역전제이다²⁵. C1C-1 저해제와 네오스티그민 또는 피리도스티그민을 조합하여 사용할 수 있는지를 시험하기 위해, 신경-자극 힘을 50% 만큼 억제하기 위해 필요한 투보쿠라린 농도(K_d, tub)를 4 가지 실험 조건에서 결정하였다: *i*) 대조군 조건, *ii*) C1C-1 저해제만 있는 상태, *iii*) 네오스티그민 또는 피리도스티그민만 있는 상태, 및 *iv*) 네오스티그민 또는 피리도스티그민 및 C1C-1 저해제가 함께 있는 상태. 도 5a-d는 4 가지 실험 조건 하에 시험한 경우에 상이한 투보쿠라린 농도에서의 신경-자극 힘 생성의 기록을 나타낸다. C8(도 5b) 및 네오스티그민(도 5c) 양자 모두가 대조군(도 5a)에 비교할 때 상승된 신경-자극 힘을 유발한 것을 알 수 있다. 그러나, 네오스티그민 및 C8 양자 모두를 사용한 경우에 힘이 최상으로 유지되었다(도 5d). 투보쿠라린 감수성에 대한 화합물의 효과를 정량화하기 위해, 상이한 투보쿠라린 농도에서 힘을 결정하였다. 투보쿠라린 농도에 대한 신경-자극 힘의 플롯에서(도 5e) 4 파라미터 시그모이드 함수를 데이터에 적합시킴으로써 K_d, tub 를 결정하였으며, 상이한 화합물에 대한 K_d, tub 가 표 4에 수집되어 있다.

표 4

[0782]

네오스티그민, 피리도스티그민, C1C-1 저해제, 및 네오스티그민 또는 피리도스티그민과 C1C-1 저해제의 조합의 K_d, tub 에 대한 효과. *는 대조군으로부터 유의적으로 상이함을 표시한다. ** 네오스티그민과 화합물의 조합으로부터 유의적으로 상이함.

화합물	대조군	네오스티그민 (10 nM)	피리도스티그민 (100 nM)	화합물 (50 μM)	화합물 (50 μM) + 네오스티그민 (10 nM)	화합물 (50 μM) + 피리도스티그민 (100 nM)
C8	118 ± 5 nM	166 ± 13 nM*, **		177 ± 7 nM*, **	218 ± 18 nM*	
C8	118 ± 5 nM		127 ± 15 nM	177 ± 7 nM*, **		186 ± 5 nM*

[0783]

투보쿠라린의 사용은 시냅스-후 기능장애(중증 근무력증, 신경근 차단)로 인해 감소된 신경근 전달을 동반하는 병태를 모방하는 반면에, 상승된 세포의 Mg^{2+} 를 이용하는 실험은 램베르트 이튼 증후군²⁶, 운동 신경원 장애⁶⁻⁹, 및 다발신경병증^{18,19}을 포함하는 다양한 신경근 장애와 유사한 시냅스-전 기능장애를 동반하는 병태를 모방한다. 램베르트 이튼 증후군을 가진 환자는 통상적으로 3,4-디아미노피리딘(3,4-AP)과 같은 전압 개폐 K^+ 채널의 저해제로 치료한다. 이를 기초로 상승된 세포의 Mg^{2+} 에서 C1C-1 저해 화합물에 의한 신경-자극 힘의 회복을 3,4-AP에 의한 힘 회복에 첨가할 수 있는지를 결정하였다. 4 가지 실험 조건에서 신경-자극 힘을 50% 만큼 억제하기 위해

필요한 Mg^{2+} 의 농도(K_d, Mg^{2+})를 결정함으로써 이를 실행하였다: *i)* 대조군 조건에서, *ii)* 3,4-AP만 있는 상태, *iii)* C8만 있는 상태, 및 *iv)* 3,4-AP 및 C8이 함께 있는 상태. 도 6a-d는 이들 4 가지 실험 조건 하에 시험한 경우에 상이한 Mg^{2+} 농도에서의 신경-자극 힘 생성의 기록을 나타낸다. 상승된 Mg^{2+} 에서의 신경-자극 힘은 3,4-AP 및 CIC-1 저해제 양자 모두에 의해 대조군에 비교하여 상승된 채로 유지되었음을 알 수 있다. 그러나 3,4-AP 및 CIC-1 저해제 양자 모두의 조합을 사용했을 경우에 힘이 최상으로 유지되었다. Mg^{2+} 감수성에 대한 화합물의 효과를 정량화하기 위해, 상이한 Mg^{2+} 농도에서의 힘을 결정하였다. Mg^{2+} 농도에 대한 신경-자극 힘의 플롯(도 6e)에서 4 파라미터 시그모이드 함수를 데이터에 적합시킴으로써 K_d, Mg^{2+} 를 결정하였다. 상이한 화합물에 대한 K_d, Mg^{2+} 가 표 5에 수집되어 있다.

표 5

[0784] 3,4-AP, CIC-1 저해제, 및 3,4-AP와 CIC-1 저해제의 조합의 K_d, Mg^{2+} 에 대한 효과. *는 대조군으로부터 유의적으로 상이함을 표시한다. ** 3,4-AP와 화합물의 조합으로부터 유의적으로 상이함.

화합물	IUPAC	대조군	3,4-AP (10 μ M)	화합물 (50 μ M)	화합물 (50 μ M) + 3,4-AP (10 μ M)
C8	(2S)-2-(4-브로모페녹시)프로판산	3.5 ± 0.1 mM <i>n</i> =6	5.8 ± 0.3 mM*, ** <i>n</i> =3	4.0 ± 0.1 mM*, ** <i>n</i> =7	7.8 ± 0.5 mM* <i>n</i> =4

[0785] 표 5에 예시된 바와 같이, C8 및 3,4-디아미노피리딘을 사용하는 조합 요법은 신경근 전달의 회복에 의외의 상승적 효과를 유발한다.

[0786] 실시예 6: 종말판 전위(EPP)에 대한 CIC-1 저해제의 효과

[0787] 랫트 가자미근 내의 가시적인 신경 부근에 삽입된 세포내 전극을 이용하는 실험은 신경 자극시의 EPP의 기록을 가능하게 했다. 신경 자극시의 활동 전위 개시를 방지하기 위해, μ -코노톡신 GiiIB(1 μ M)를 배양 용액에 포함시켜 근섬유 내의 전압 개폐 Na^+ 채널(NaV1.4)을 저해하였다. 도 7a에서 대표적인 기록에 의해 나타낸 바와 같이, C8을 사용하여 CIC-1 채널을 저해한 경우에 EPP 진폭이 더 커졌다. 도 7b는 모든 섬유로부터 요약된 데이터를 나타낸다. 10 및 25 μ M C8은 양자 모두 대조군 조건에 비교하여 유의적으로 더 큰 EPP를 야기했다.

[0788] 실시예 7: 중대 질병 근병증을 모방하는 조건 하에 인간 근육에서 CIC-1 저해는 수축력을 회복시킬 수 있다

[0789] 중대 질병 근병증(CIM)은 중환자실 내의 중환자 중 약 30%에서 발생하는 병태이다⁴. 이 병태는 복합 근육 활동 전위의 감소로부터 평가되는 근육 흥분성의 손실로부터 진단된다. 연계된 근육 약화는 환자가 인공 호흡을 중단하지 못하게 하므로 중환자실 체류를 증가시킨다. 세포 수준에서, CIM은 NaV1.4 기능의 손실과 연계되며 근섬유가 탈분극된다⁴. 이러한 병태에서 CIC-1 저해가 근육 기능을 회복시킬 수 있는지를 평가하기 위해, 단리된 인간 근육을 이용한 실험에서 CIM에서의 탈분극 및 NaV1.4 기능의 손실을 모방하였다. 상승된 세포외 K^+ 에 의해 섬유를 탈분극시켰고 소용량의 NaV1.4 저해제 TTX에 의해 NaV1.4 기능의 손실을 유도하였다. 도 8에 나타낸 바와 같이, 상승된 K^+ 및 TTX의 도입시에 수축력이 쇠퇴하였다. 그러나, C8의 첨가시에 수축력이 현저하게 회복되었다. 이는 C8과 같이 CIC-1을 저해하는 화합물은 탈분극 및 NaV1.4 기능 손실(CIM의 기저를 이루는 기전)로 인한 힘의 손실을 방지할 수 있음을 확인한다.

[0790] 실시예 8: 랫트에서의 C8의 약동학적 분석 및 중증 근무력증의 동물 모델에서의 CIC-1 저해의 효과

[0791] 중증 근무력증의 동물 모델을 이용한 생체내 실험을 수행하기 전에, C8에 대해 1-볼루스 I.P. 주사에 반응하는 일부 약동학적 상세사항을 얻었다. 이들 실험으로부터의 상세사항은 표 6에 요약되어 있다:

표 6

[0792]

랫트에서 시험한 C8에 대한 PK 파라미터.

파라미터	단위	값
t _{1/2}	h	3.70
T _{max}	h	0.5
C _{max}	ng/ml	44600
C ₀	ng/ml	24533
AUC 0-t	ng/ml*h	203635
AUC 0-inf_obs	ng/ml*h	205381
AUC 0-t/0-inf_obs		0.9915
VD_obs	ml	259.62
Cl_obs	ml/h	48.69

[0793]

제1 시리즈의 생체내 실험에서는, 회전원통 상에서의 주행에 적응시킨 동물에 투보쿠라린(0.13 mg/kg)을 I.P. 주사함으로써 중증 근무력증을 단순히 모방하였다. 연이은 2 일 중 제1일에, 투보쿠라린을 I.P. 주사하고 이러한 주사 후 21 분에 동물의 주력을 시험하였다. 실험의 제2일에, 동물은 먼저 시험 주행을 수행하여 전날에 주사된 투보쿠라린에 의해 그들이 더 이상 영향을 받지 않음을 보장하였다. 이어서, C8(20 mg/kg) 또는 삼 치료를 I.P. 주사하고 2 hr 동안 활동하도록 허용한 후에 다시 투보쿠라린을 주사하였다. 이러한 제2 투보쿠라린 치료 후 21 분에 동물을 다시 시험하였다. 이러한 실험 설계는 제2일에서의 삼 또는 C8 주사가 투보쿠라린에 대한 동물의 반응을 변경했는지의 쌍 분석을 가능하게 했다. 어느 동물에 C8 또는 삼 치료가 제공되었는지 실험자에게 공지되지 않았음에 또한 유의해야 한다. 실험의 설계는 도 9a에 예시되었고, 실험으로부터의 결과는 도 9b-d에 예시되어 있다. 도 9b로부터 알 수 있는 바와 같이, 삼-치료를 투여한 동물은 제1일 및 제2일에 거의 동일한 거리를 이동했다. 그러나 C8 치료 동물은 제1일의 그들 자신의 성과에 비교하여 제2일에 회전원통 상에서 유의적으로 더 긴 거리를 이동할 수 있었다. 따라서, C8 치료 동물은 제2일에 약 150% 더 길게 달렸으며(도 9c) 이는 삼-치료 동물이 단지 약 2% 더 길게 달린 것과 명확하게 대조된다. C8 투여시의 현저한 개선은 동물의 일반적 반응이었으며 단지 몇몇 동물에서의 드문 관찰이 아니었음을 입증하기 위해, 도 9d는 제2일에 적어도 100%의 성과 증가를 나타낸 2개의 그룹(삼 및 C8) 내의 동물의 수를 나타낸다.

[0794]

최종 시리즈의 실험에서는, 근섬유 내의 니코틴성 ACh 수용체에 대한 단클론 항체를 사용하여 근섬유의 운동 종말판에 대한 면역 반응을 유도함으로써 랫트에서 중증 근무력증을 모방하였다. 다시 동물을 회전원통에 적응시킨 후에 MAB35를 주사하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, MAB35의 주사 후 21-43 hr에 감소된 성과의 증상이 발생하였다. 성과의 안정적인 감소가 관찰되었을 경우, C8 또는 삼을 동물에 투여하였다. 도 10으로부터 삼 치료 주사시에 성과가 추가로 쇠퇴했음을 알 수 있다. 이러한 쇠퇴는 20 mg/kg C8을 주사했을 경우에 감소되었고, 더 큰 용량의 C8(30 mg/kg)에 의해 성과의 명확한 회복이 있었다. 삼 또는 C8 주사 전에는 3개 그룹의 동물들 사이에 성과의 차이가 없었으나, 주사 후에는 C8로 치료한 동물의 그룹에서의 성과가 삼-치료 동물보다 유의적으로 더 양호했다.

[0795]

참고문헌:

[0796]

1. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. Prog Neurobiol. 2001 Jul;64(4):393-429.

[0797]

2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2011 Dec;10(12):1098-107.

[0798]

3. Le Panse R1, Berrih-Aknin S. Autoimmune myasthenia gravis: autoantibody mechanisms and new developments on immune regulation. Curr Opin Neurol. 2013 Oct;26(5):569-76.

[0799]

4. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol. 2011 10(10):931-41.

[0800]

5. Finlayson S1, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. Pract Neurol. 2013 Apr;13(2):80-91.

[0801]

6. Kwiecinski H, Lehmann-Horn F, Rudel R. Membrane currents in human intercostal muscle at varied extracellular potassium. Muscle Nerve. 1984 Jul-Aug;7(6):465-9.

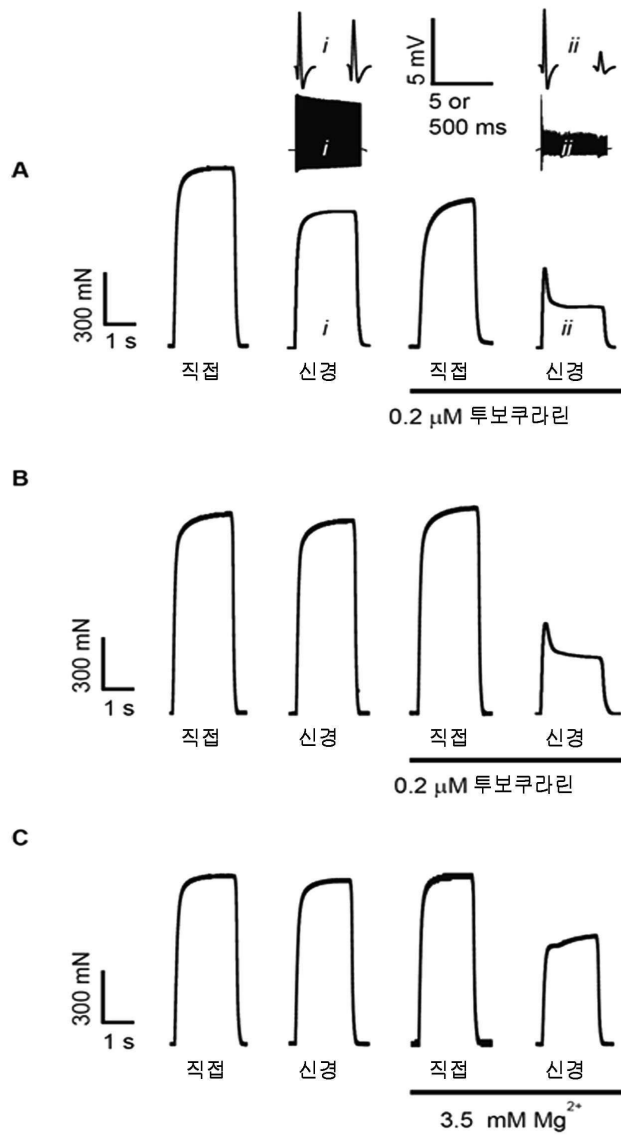
- [0802] 7. Kwiecinski H1, Lehmann-Horn F, Rudel R. Drug-induced myotonia in human intercostal muscle. *Muscle Nerve*. 1988 Jun;11(6):576-81.
- [0803] 8. Pedersen, T.H., F. de Paoli, and O.B. Nielsen. 2005. Increased excitability of acidified skeletal muscle: role of chloride conductance. *J. Gen. Physiol.* 125:237-246.
- [0804] 9. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13;10:
- [0805] 10. Wittbrodt, Drugs and myasthenia gravis. An update. *Arch. Intern. Med.*, 157, 399-408, 1997.
- [0806] 11. Killian JM1, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve*. 1994 Jul;17(7):747-54.
- [0807] 12. Wadman RI1, Vrancken AF, van den Berg LH, van der Pol WL. Dysfunction of the neuromuscular junction in spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2050-5.
- [0808] 13. Yamada, M.ab, Inaba, A.a, Shiojiri, T.a. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy with myasthenic symptoms (Article) *Journal of the Neurological Sciences*. Volume 146, Issue 2, 10 March 1997, Pages 183-185
- [0809] 14. Stevic, Z.a, Peric, S.a , Pavlovic, S.b, Basta, I.a, Lavrnic, D.a. Myasthenic symptoms in a patient with Kennedy's disorder *Acta Neurologica Belgica* (Letter) Volume 114, Issue 1, March 2014, Pages 71-73
- [0810] 15. Roberts M1, Willison HJ, Vincent A, Newsom-Davis J. Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. *Ann Neurol*. 1995 Jul;38(1):111-8.
- [0811] 16. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barre Syndrome. *Prim Care*. 2015 Jun;42(2):189-193.Birk TJ1. Poliomyelitis and the post-polio syndrome: exercise capacities and adaptation--current research, future directions, and widespread applicability. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Apr;25(4):466-72.
- [0812] 17. Trojan DA1, Gendron D, Cashman NR. Electrophysiology and electrodiagnosis of the post-polio motor unit. *Orthopedics*. 1991 Dec;14(12):1353-61.
- [0813] 18. Garcia CC, Potian JG, Hognason K, Thyagarajan B, Sultatos LG, Souayah N, Routh VH, McArdle JJ. Acetylcholinesterase deficiency contributes to neuromuscular junction dysfunction in type 1 diabetic neuropathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Aug 15;303(4):E551-61.
- [0814] 19. Burton A. Take your pyridostigmine: that's an (ethical?) order! *Lancet Neurol*. 2003 May;2(5):268.
- [0815] 20. Kawamura Y, Kihara M, Nishimoto K, Taki M. Efficacy of a half dose of oral pyridostigmine in the treatment of chronic fatigue syndrome: three case reports. *Pathophysiology*. 2003 May;9(3):189-194
- [0816] 21. Fletcher SN1, Kennedy DD, Ghosh IR, Misra VP, Kiff K, Coakley JH, Hinds CJ. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1012-6.
- [0817] 22. Angelini C. Spectrum of metabolic myopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1852(4):615-621.
- [0818] 23. Milone M1, Wong LJ. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep-Oct;110(1-2):35-41.
- [0819] 24. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009 103(1):115-29.
- [0820] 25. Overgaard K, Nielsen OB. Activity-induced recovery of excitability in K(+)-depressed rat soleus muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jan;280(1):R48-55.
- [0821] 26. Skov M, De Paoli FV, Lausten J, Nielsen OB, Pedersen TH. Extracellular magnesium and calcium reduce myotonia in isolated ClC-1 chloride channel-inhibited human muscle. *Muscle Nerve*. 2015

Jan;51(1):65-71.

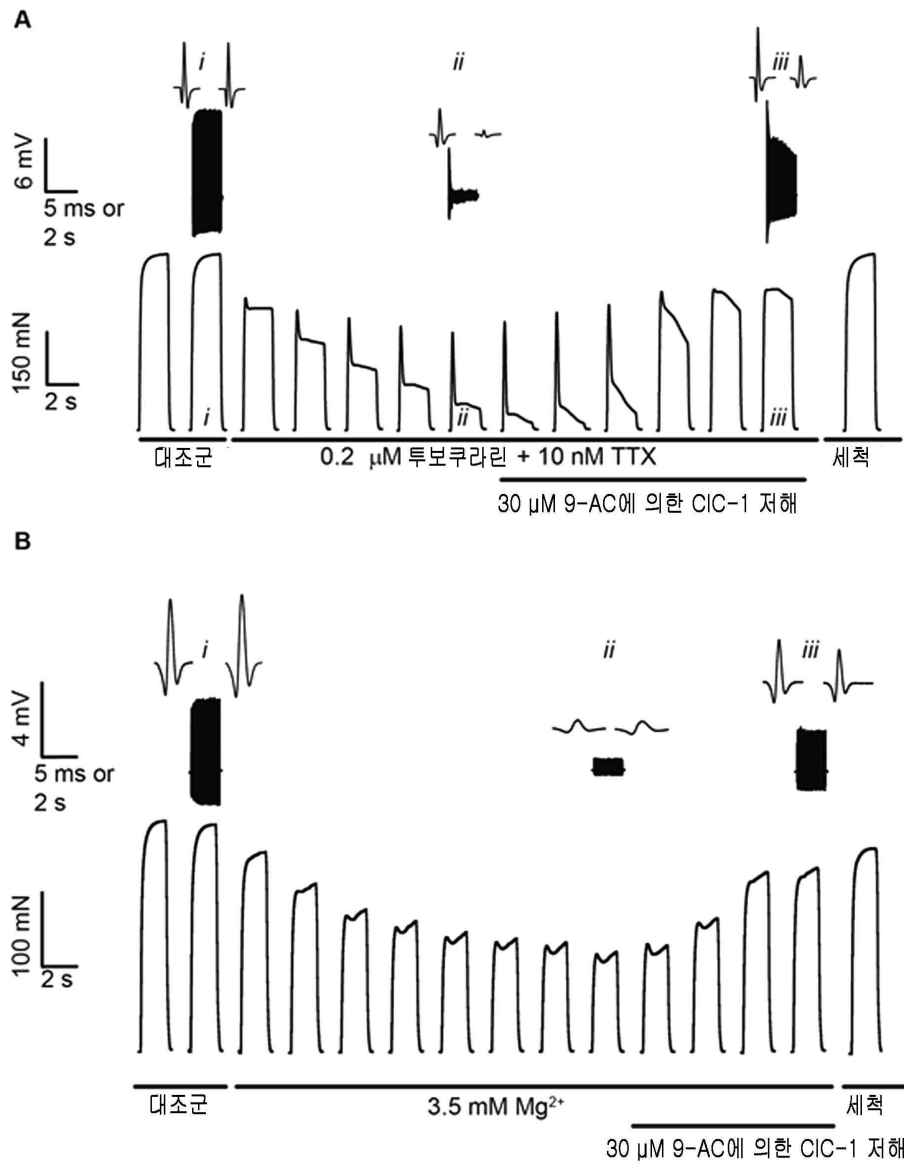
- [0822] **27.** Riisager A, Duehmke R, Nielsen OB, Huang CL, Pedersen TH. Determination of cable parameters in skeletal muscle fibres during repetitive firing of action potentials. *J Physiol.* 2014 Oct 15;592(Pt 20):4417-29.
- [0823] **28.** Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, Verschuuren JJ. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp Neurol.* 2015. *Ahead of print.*
- [0824] **29.** Howard JF Jr1. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol.* 1990 Mar;10(1):89-102.
- [0825] **30.** Giniatullin RA, Khazipov RN, Oranska TI, Nikolsky EE, Voronin VA, Vyskocil F. The effect of non-quantal acetylcholine release on quantal miniature currents at mouse diaphragm. *J Physiol.* 1993 Jul;466:105-14.
- [0826] **31.** Liantonio A, Accardi A, Carbonara G, Fracchiolla G, Loiodice F, Tortorella P, Traverso S, Guida P, Pierno S, De Luca A, Camerino DC, Pusch M. Molecular requisites for drug binding to muscle CLC-1 and renal CLC-K channel revealed by the use of phenoxy-alkyl derivatives of 2-(p-chlorophenoxy)propionic acid. *Mol Pharmacol.* 2002 Aug;62(2):265-71.

도면

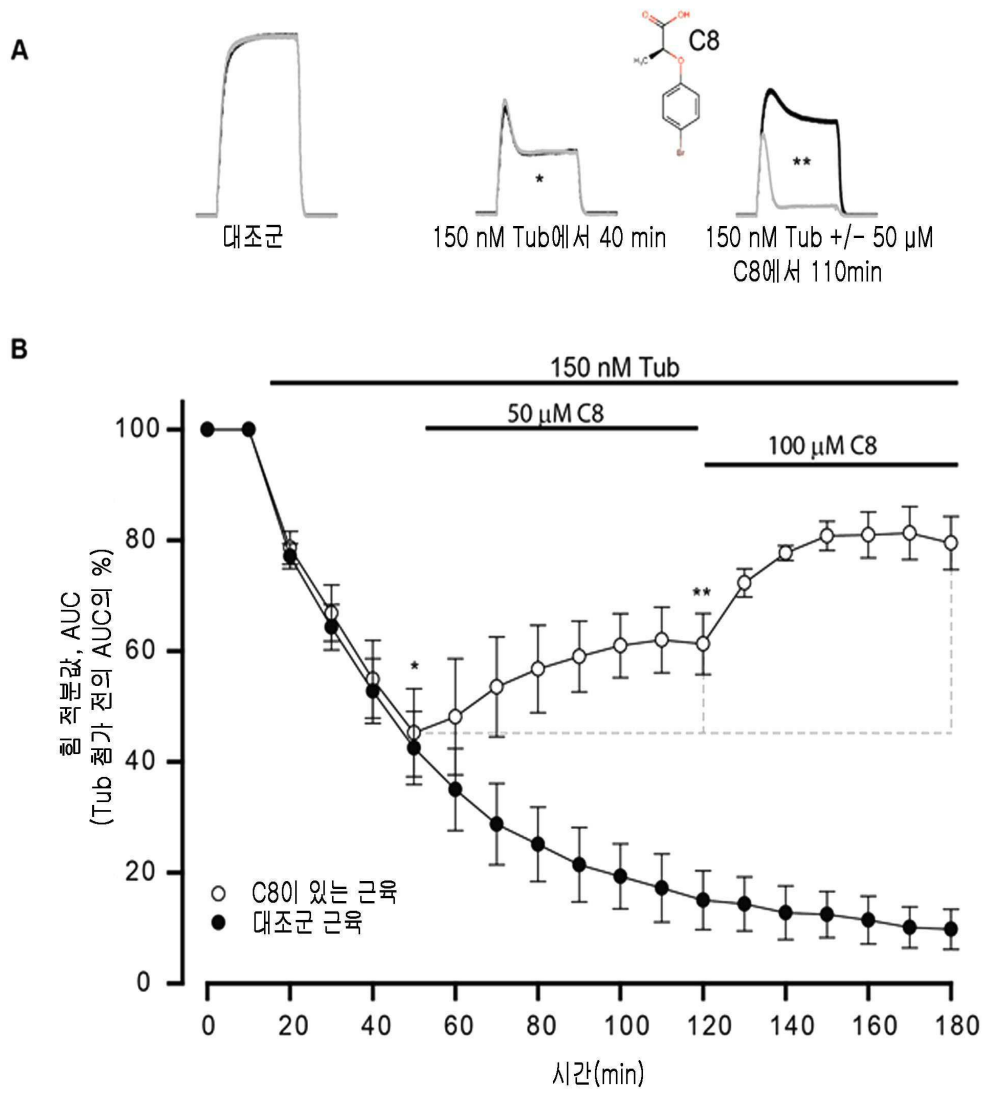
도면1



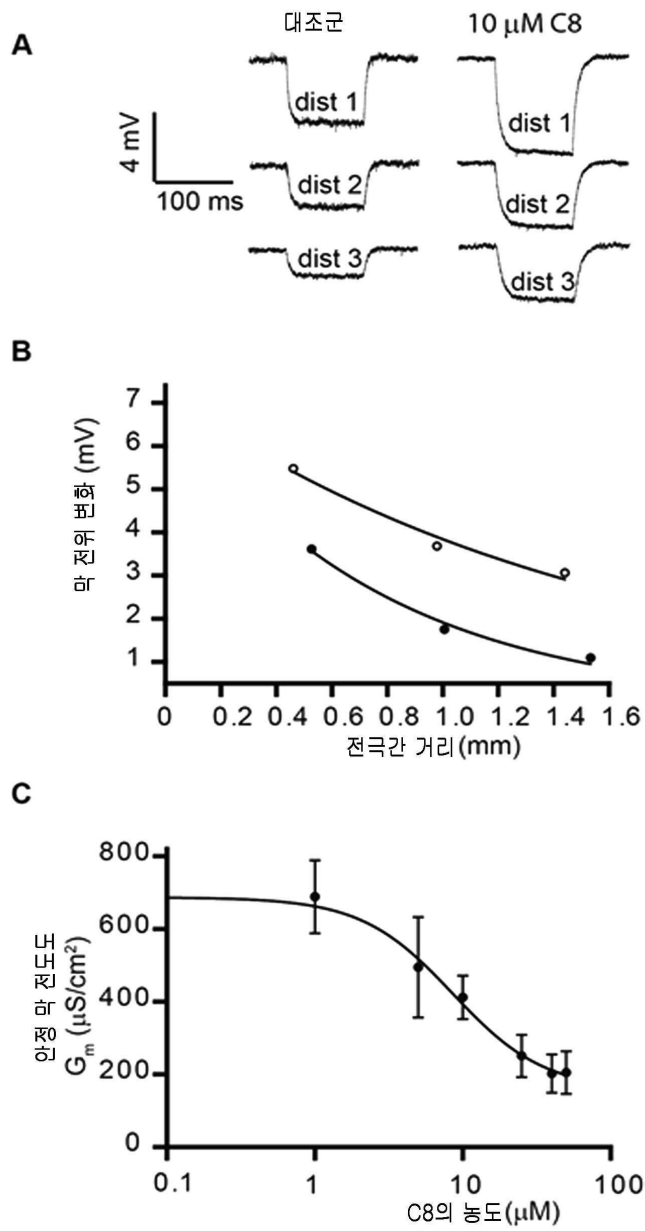
도면2



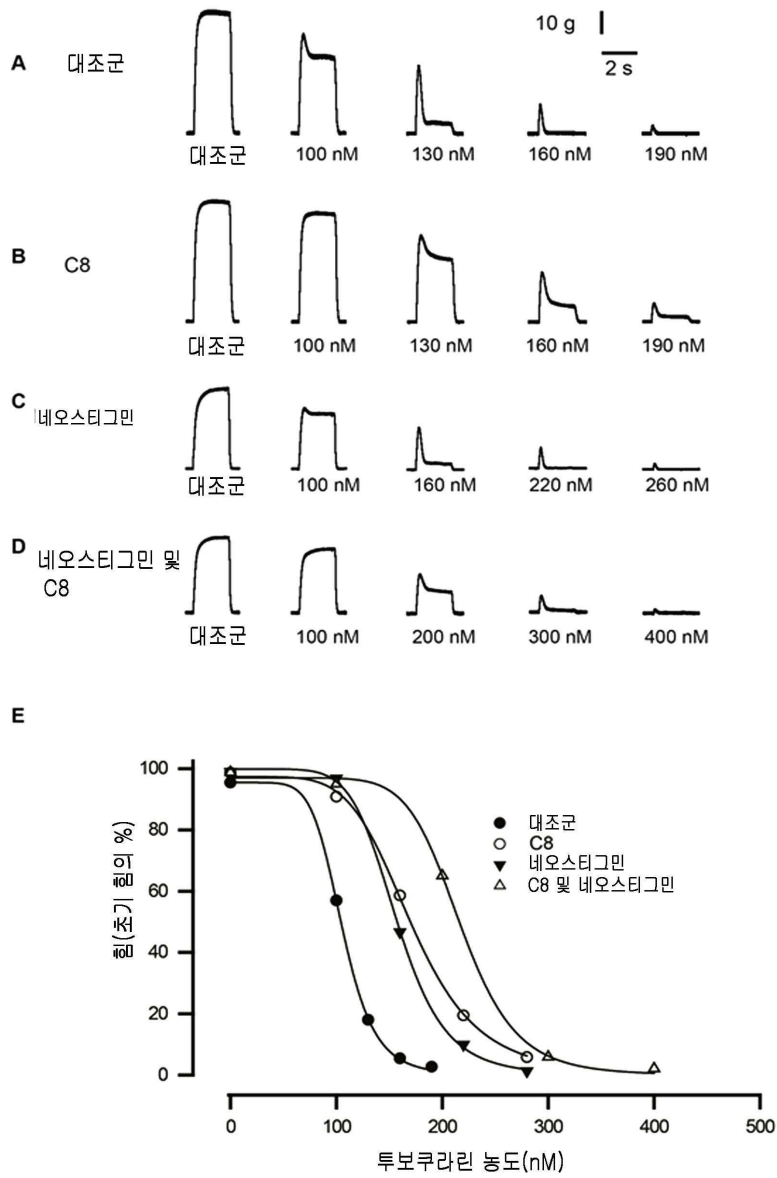
도면3



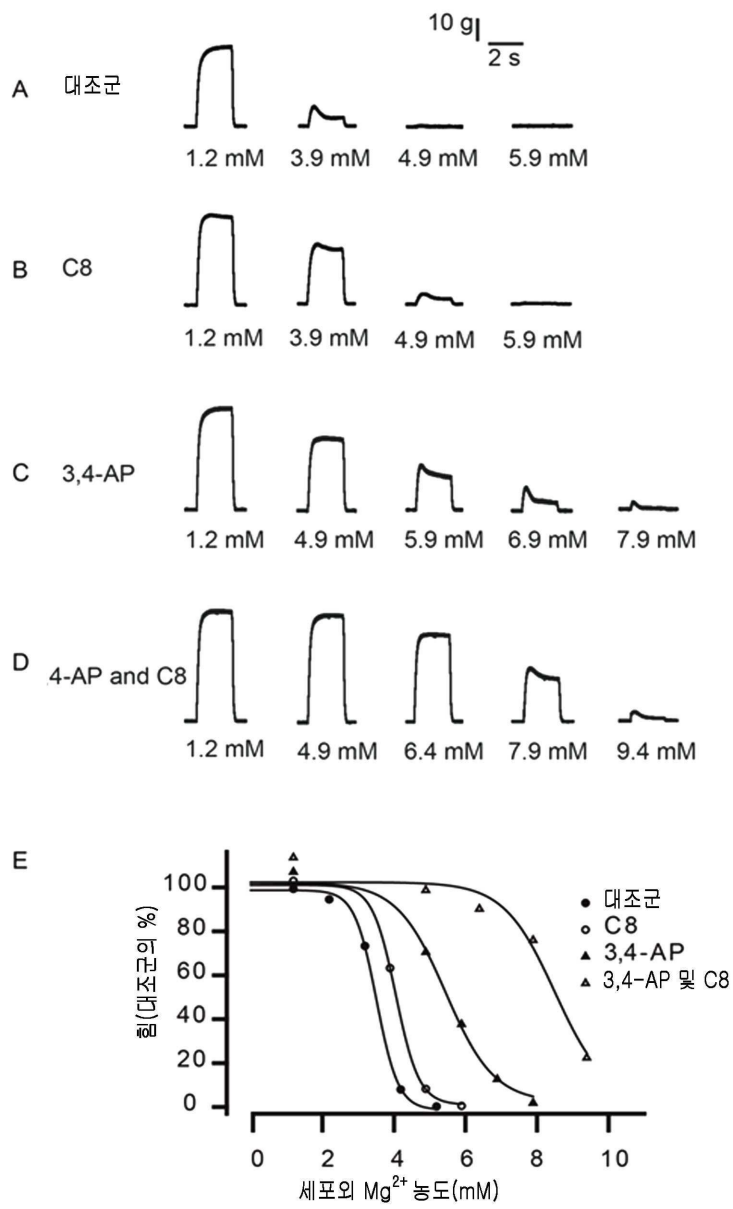
도면4



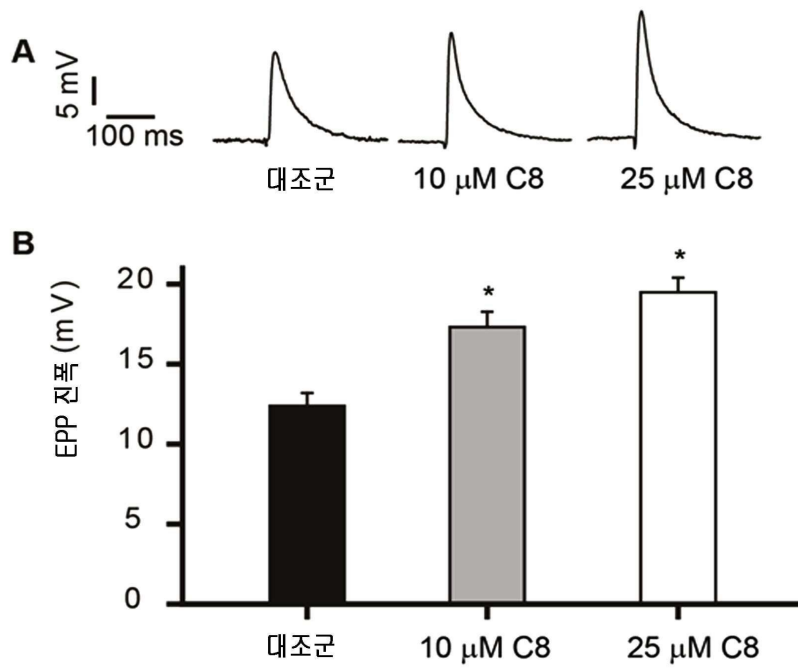
도면5



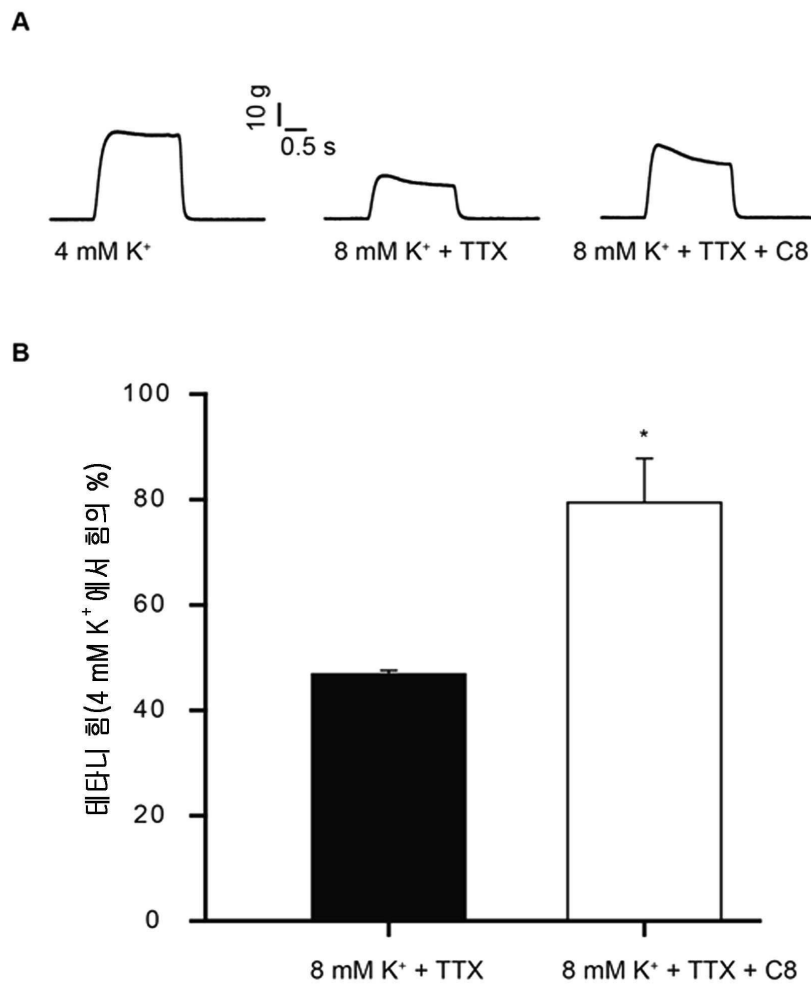
도면6



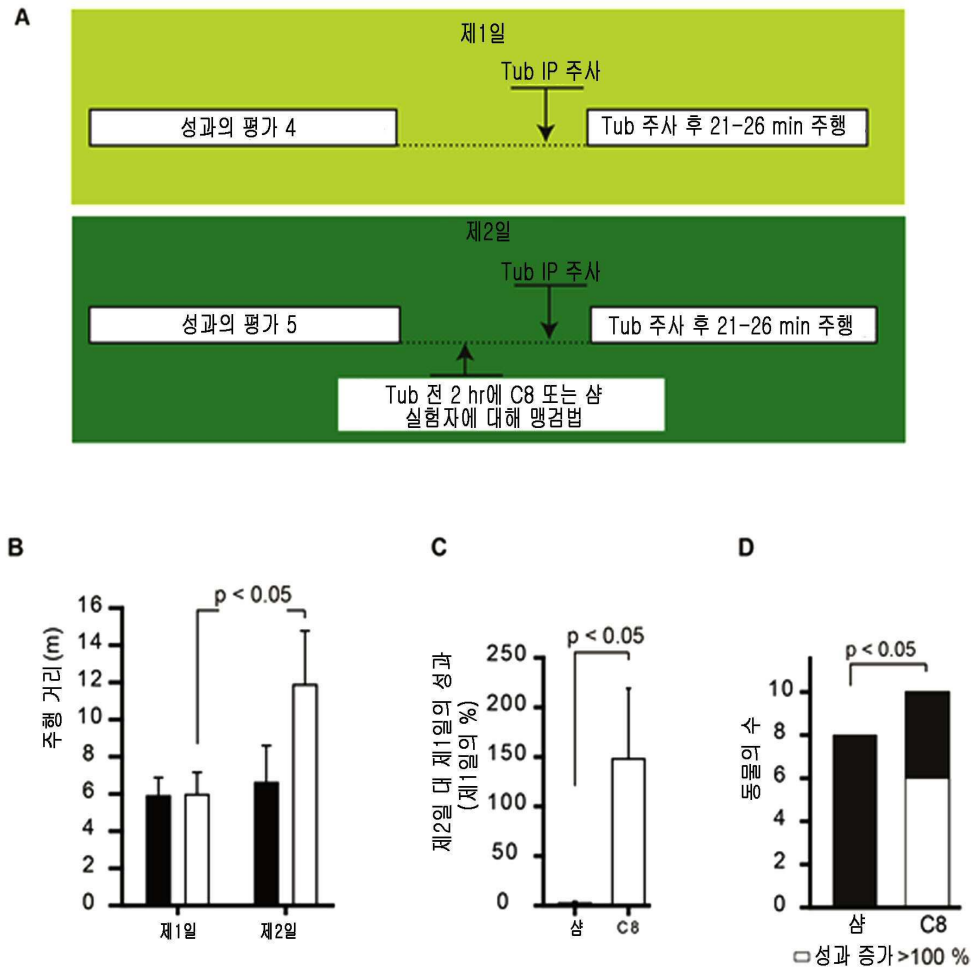
도면7



도면8



도면9



도면10

