



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0109240
(43) 공개일자 2024년07월10일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 231/56</i> (2006.01) <i>A61K 31/404</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/416</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 209/34</i> (2006.01) <i>C07D 215/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 215/233</i> (2006.01) <i>C07D 239/42</i> (2006.01)
 <i>C07D 239/74</i> (2006.01) <i>C07D 403/12</i> (2006.01)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 231/56</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/404</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7012785
 (22) 출원일자(국제) 2022년09월22일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년04월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2022/044437
 (87) 국제공개번호 WO 2023/049290
 국제공개일자 2023년03월30일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/247,727 2021년09월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드
 미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인터스트리얼 로드</p> <p>(72) 발명자
 유 지아신
 미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인터스트리얼 로드, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드</p> <p>포드 안토니 피.
 미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인터스트리얼 로드, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드</p> <p>첸 웨이
 미국, 캘리포니아 94070, 샌 카를로스, 733 인터스트리얼 로드, 씨/오 큐라센 테라퓨틱스, 인코포레이티드</p> <p>(74) 대리인
 특허법인한얼</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **베타 아드레날린 작용제 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 화학적 화합물 및 아드레날린 수용체와 연관된 질환의 치료에서의 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 본원에 제공된 화합물의 이점은 베타-아드레날린 수용체의 조정으로 일관된 광범위한 범위의 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 개시내용은 신경변성 질환 및 장애를 비제한적으로 포함하는 아드레날린 수용체와 연관된 질환의 치료를 위해 본원에 기술된 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/416 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

C07D 209/34 (2013.01)

C07D 215/14 (2013.01)

C07D 215/233 (2013.01)

C07D 239/42 (2022.08)

C07D 239/74 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

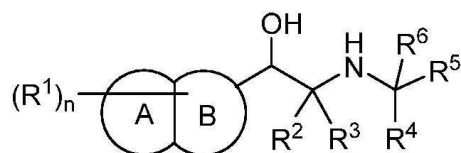
C07D 471/04 (2022.08)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I-a에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



I-a

상기 식에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, R^A , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRCO_2R$, 또는 $-CO_2R$ 이고;

각각의 R 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^A 는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이거나;

R^2 및 R^3 은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^5 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이고;

R^6 은 C_{2-9} 지방족, 페닐 C_{0-3} 알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릭 C_{0-3} 알킬, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아르 C_{0-3} 알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이고;

고리 A 및 고리 B는 독립적으로 벤조, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테

로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되는 융합된 고리이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 및 R^3 은 각각 수소인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^6 은 C_{2-9} 지방족 및 페닐 C_{0-3} 알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기인, 화합물.

청구항 4

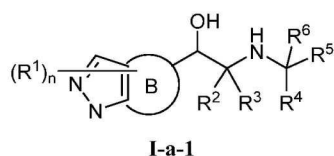
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물.

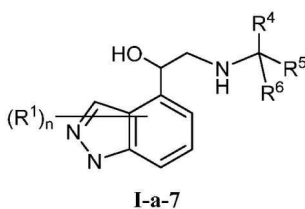
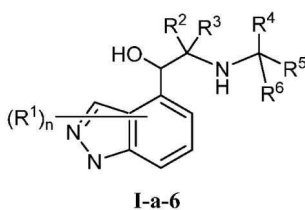
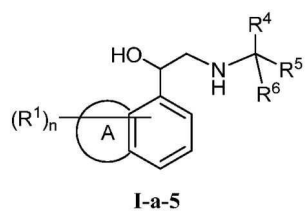
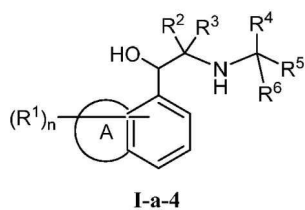
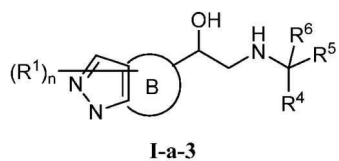
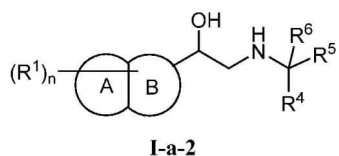
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 벤조 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 중 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 화합물:



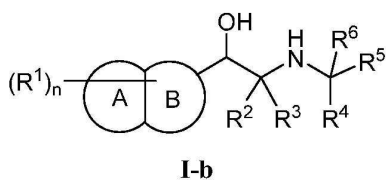


청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 표 1A의 화합물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 8

화학식 I-b의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



상기 식에서, 각각의 R¹은 독립적으로 수소, 할로젠, R^A, -CN, -NO₂, -SF₅, -OR, -N(R)₂, -SO₂R, -C(O)R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRCO₂R, 또는 -CO₂R이고;

각각의 R은 독립적으로 수소 또는 C₁-6 지방족, 페닐, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지

3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

각각의 R^A는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 지방족이거나;

R² 및 R³은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 지방족이거나;

R⁴ 및 R⁵는 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R⁶은 C₁₋₉ 지방족, 페닐C₀₋₃알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릴C₀₋₃알킬, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아르C₀₋₃알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이고;

고리 A 및 고리 B는 독립적으로 벤조, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되는 융합된 고리이고;

n은 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

고리 A가 융합된 5원 헤테로사이클릭 고리일 때, 이는 하나의 질소를 함유하는 5원 헤테로사이클릭 고리가 아닌, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R² 및 R³은 각각 수소인, 화합물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물.

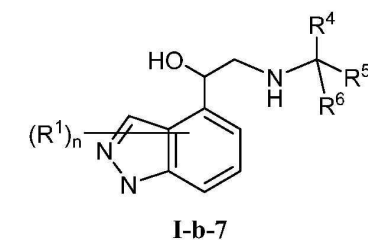
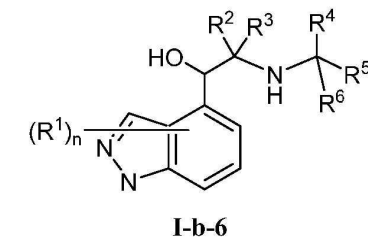
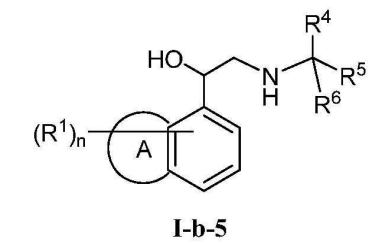
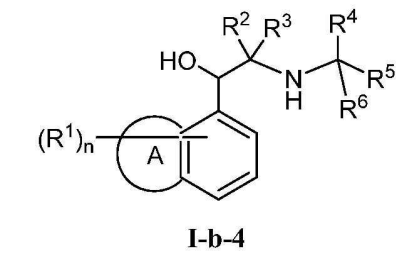
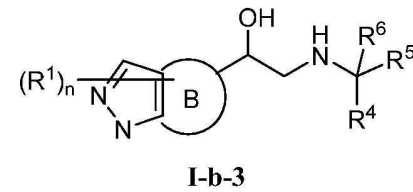
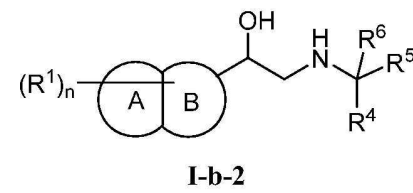
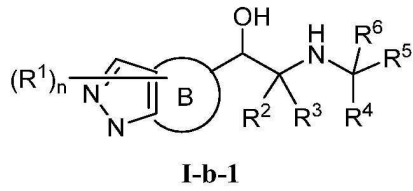
청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B는 벤조 또는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되

는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 융합된 5 내지 6원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 다음 화학식 중 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 표 1B의 화합물로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

표 1C의 화합물로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 아드레날린 수용체의 작용제, 부분 작용제, 또는 길항제인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체 작용제, β 2-아드레날린 수용체 작용제, 또는 비-선택적인 β 1/ β 2-아드레날린 수용체 작용제인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 β 1-아드레날린 수용체 작용제인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 β 2-아드레날린 수용체 작용제인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 비-선택적인 β 1/ β 2-아드레날린 작용제인, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아주반트(adjuvant), 또는 비히클(vehicle)을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

대상체 또는 생물학적 샘플에서의 아드레날린 수용체의 조정 방법으로서, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 상기 대상체에 투여하거나, 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

대상체에서 아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태는 신경변성 질환인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 질환은 MCI(경도 인지 장애), aMCI(기억상실형 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두 치매; 피크병), HD(헌팅턴 질환), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저핵 변성), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래커 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍), 정상압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(결절성 경화증), 프리온 관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과잉 활동 장애), 알츠하

이머병(AD), 초기 AD, 및 다운 증후군(DS)으로부터 선택되는 하나 이상인, 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 경구, 장내, 국소, 흡입, 경점막, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 비강내, 경막외, 뇌내, 뇌실내, 표피(epicutaneous), 양막외, 동맥내, 관절내, 심장내, 해면내, 피내(intradermal), 병변내, 안구내, 골내 주입, 복강내, 척수강내, 자궁내, 질내, 방광내, 유리체강내, 경피(transdermal), 혈관주위, 구강, 질, 설하, 또는 직장 경로를 통해 대상체에 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2021년 9월 23일자로 출원된 미국 가출원 63/247,727호의 우선권의 이익을 주장한다. 선행 출원의 개시내용은 이의 일부로 간주되며, 그 전체 내용이 본 출원의 개시내용에 인용되어 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 화학적 화합물 및 일부 실시형태에서 베타-아드레날린 작용제 및 아드레날린 수용체와 연관된 질환의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] PCT 출원 공개 번호 WO 2017/197324호는 "아드레날린 수용체 조정 화합물 및 대상 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 아드레날린 수용체와 연관된 질환 또는 병태에 대한 대상체의 치료 방법"을 개시하고 있다.

[0006] 미국 특허 출원 공개 번호 2013/0096126호는 " β 1-아드레날린 수용체 작용제, 부분 작용제 또는 수용체 작용제인 적어도 하나의 화합물 또는 이의 염을 포유동물의 학습 또는 기억 또는 둘 모두를 개선하기 위한 유효량으로 투여하는 단계를 수반하는 신경변경 장애로부터 손상된 학습 또는 기억 또는 둘 모두를 갖는 포유동물에서 학습 또는 기억 또는 둘 모두를 향상시키기 위한 방법"을 개시하고 있다.

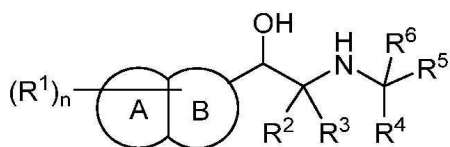
[0007] 미국 특허 출원 공개 번호 2014/0235726호는 "하나 이상의 β 2 아드레날린 수용체 작용제를 맥락 학습 시험에 의해 측정된 환자의 인지를 개선하기에 유효한 양 및 빈도로 환자에게 투여하는 단계를 수반하는 다운 증후군을 갖는 환자의 인지 개선 방법"을 개시하고 있다.

[0008] 미국 특허 출원 공개 번호 2016/0184241호는 "하나 이상의 β 2-ADR 작용제 또는 어느 하나 또는 둘 모두의 약학적으로 허용 가능한 염을 맥락 학습 시험에 의해 측정된 환자의 인지를 개선하기에 유효한 양 및 빈도로 환자에게 비강내 투여하는 단계를 수반하는 다운 증후군을 갖는 환자의 인지 개선 방법"을 개시하고 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 아드레날린 수용체를 조정하는 소분자 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 의학적 요법에서의 이들의 용도에 관한 것이다. 특히 본 개시내용은 베타-아드레날린 작용제로의 유용성이 있는 화합물을 제공한다. 본원에 제공된 화합물의 한 가지 이점은 베타-아드레날린 수용체의 조정으로 일관된 광범위한 범위의 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 개시내용은 아드레날린 수용체와 연관된 질환의 치료를 위한 본원에 기술된 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0010] 본 개시내용의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 베타-아드레날린 작용제로서 유용함을 현재 발견하였다. 본 개시내용의 이러한 화합물은 하기 일반식 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 가지며:



상기 식에서, 각각의 변수는 본원에 정의되고 기술된다.

본 개시내용의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비정상적인 베타-아드레날린 수용체 활성화와 연관된 다양한 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용하다. 이러한 질환, 장애, 또는 병태는 본원에 기재된 것들을 포함한다.

본 개시내용에 의해 제공된 화합물은 또한 생물학적 및 병리학적인 현상에서 베타-아드레날린 수용체의 연구 및 신규 베타-아드레날린 수용체 또는 베타-아드레날린 수용체의 다른 조절제, 신호 전달 경로, 및 시험관내 또는 생체내 신경전달물질 수준의 비교 평가에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

다음 개시내용에서, 특정 구체적인 상세 내용이 다양한 실시형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 당업자는 본원에 기재된 방법 및 용도가 이들 상세 내용 없이 실행될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우, 잘 알려진 구조는 개시내용의 불필요하게 이해하기 힘든 설명을 피하기 위해 상세 내용에 나타내거나 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되는 않는 한, 이어지는 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다(comprise)" 및 이의 변형, 예컨대 "포함하다(comprises)" 및 포함하는(comprising)"은 개방형의 포괄적 의미, 즉, "포함하지만, 이로 제한되지는 않는다"로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 제목은 오직 편의를 위한 것이며, 본원의 개시내용의 범주 또는 의미를 설명하지는 않는다.

본 명세서 전반에 걸친 "일 실시형태" 또는 "일부 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 연관되어 기재된 특정 특성, 구조, 또는 특징이 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 문구 "일부 실시형태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것이 아니다. 또한, 특정 특성, 구조, 또는 특징은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 실시형태 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥상 달리 분명하게 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 용어 "또는"은 일반적으로 문맥상 달리 분명하게 지시하지 않는 한, "및/또는"을 포함하는 이의 의미로 이용됨을 또한 유의해야 한다.

정의

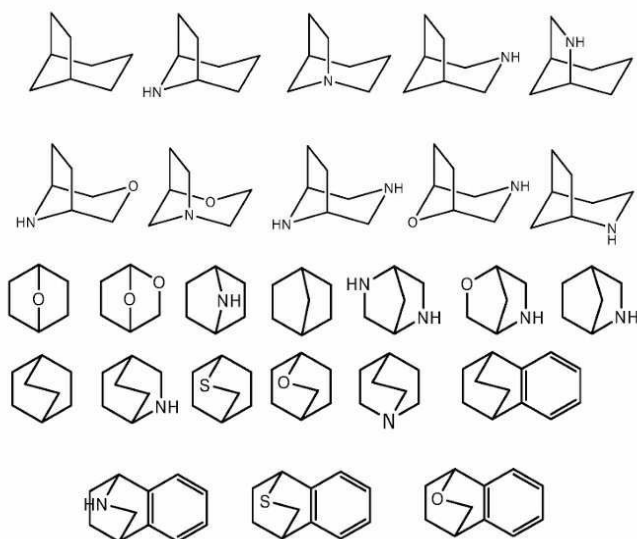
본 개시내용의 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 것들을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위 부류, 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 다음 정의가 달리 명시되지 않는 한, 적용될 것이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed에 따라 식별된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리는 "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다.

본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기"는 분자의 나머지에 단일 부착 지점을 갖는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄형(즉, 비분지형) 또는 분지형 치환 또는 비치환된 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하되, 방향족이 아닌 모노사이클릭 탄화수소 또는 바이사이클릭 탄화수소("카보사이클", "사이클로지방족", 또는 "사이클로알킬"로도 본원에 지칭됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족 기는 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 지방족 기는 1 내지 5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시형태에서, 지방족 기는 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 지방족 기는 1 내지 3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시형태에서, 지방족 기는 1 내지 2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, "사이클로지방족"(또는 "카보사이클" 또는 "사이클로알킬")은 분자의 나머지에 단일 부착 지점을 갖는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 갖되, 방향족이 아닌 모노사이클릭 C₃-C₆ 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형

치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐기, 및 이들의 하이브리드, 예컨대(사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬, 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0020]

본원에 사용된 용어 "가교된 바이사이클릭(bridged bicyclic)"은 임의의 바이사이클릭 고리 시스템, 즉, 적어도 하나의 가교를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭을 지칭한다. IUPAC에 의해 정의된 바와 같이, "가교"는 2개의 다리목(bridgehead)을 연결하는 원자들 또는 원자 또는 원자가 결합의 비분지형 사슬이며, "다리목"은 3개 이상의 골격 원자(수소 제외)에 결합되는 고리 시스템의 임의의 골격 원자이다. 일부 실시형태에서, 가교된 바이사이클릭 기는 7 내지 12개의 고리 구성원 및 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 가교된 바이사이클릭 기는 당업계에서 잘 알려져 있고, 하기 제시되는 이들 기를 포함하며, 각각의 기는 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 달리 명시되지 않는 한, 가교된 바이사이클릭 기는 지방족 기에 대해 제시된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 가교된 바이사이클릭 기의 임의의 치환 가능한 질소는 선택적으로 치환된다. 예시적인 가교된 바이사이클릭은 하기 화합물을 포함한다:



[0021]

[0022]

용어 "저급 알킬"은 C_{1-4} 직선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0023]

용어 "저급 할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} 직선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다.

[0024]

용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소(질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화 형태; 또는 헤테로사이클릭 고리의 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 원자 포함) 중 하나 이상을 의미한다.

[0025]

본원에 사용된 용어 "불포화"는 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

[0026]

본원에 사용된 용어 "2가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬"은 본원에 정의된 직선형 또는 분지형인 2가 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌을 지칭한다.

[0027]

용어 "알킬렌"은 2가 알킬기를 지칭한다. "알킬렌 사슬"은 폴리메틸렌기, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기서, n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환된 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환체로 대체된 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재되는 것들을 포함한다.

[0028]

용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 사슬은 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 대체된 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환체는 치환된 지방족 기에 대해 하기 기재되는 것들을 포함한다.



[0029] 본원에 사용된 용어 "사이클로프로필레닐"은 다음 구조의 2가 사이클로프로필기를 지칭한다:

[0030] 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.

[0031] 단독으로 또는 "아르알킬", "아르알콕시", 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 더 큰 모이어티의 일부로 사용되는 용어 "아릴"은 총 4 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 시스템에서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, 시스템에서 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시형태에서, "아릴"은 하나 이상의 치환체를 보유할 수 있는 비제한적으로 페닐, 바이페닐, 나프틸, 아트라실 등을 포함하는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 방향족 고리가 하나 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등이 본원에 사용된 용어 "아릴"의 범주 내에 또한 포함된다.

[0032] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시"의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로아르-"는 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 갖고; 사이클릭 배열에 공유된 1, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖고; 탄소 원자 외에 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. "헤테로아릴"의 맥락에서 용어 "헤테로원자"는 특히 질소, 산소, 또는 황을 포함하지만, 이로 제한되지는 않으며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태 및 염기성 질소의 임의의 4차화 형태를 포함한다. 헤테로아릴기는 제한 없이 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 아미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸라닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로지방족, 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합된 기를 포함하며, 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 존재한다. 비제한적 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴기는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환체를 포함할 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴기", 또는 "헤테로방향족"과 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 이들의 임의의 용어는 선택적으로 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하며, 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릭 라디칼", 및 "헤테로사이클릭 고리"는 상호 교환적으로 사용되며, 포화 또는 부분적으로 불포화되고, 탄소 원자 외에 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 상기 정의된 헤테로원자를 갖는 안정한 5 내지 7원 모노사이클릭 또는 7 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 모이어티를 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자에 대한 언급에서 사용될 때, 용어 "질소"는 치환된 질소를 포함한다. 일례로서, 포화 또는 부분적으로 불포화 고리는 산소, 황, 또는 질소로부터 선택되는 0 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있다.

[0034] 헤테로사이클릭 고리는 안정한 구조를 수득하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 제공된 화합물에 부착될 수 있으며, 임의의 고리 원자는 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 라디칼의 예는 제한 없이 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐, 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로사이클릴 고리", "헤테로사이클릭 기", "헤테로사이클릭 모이어티", 및 "헤테로사이클릭 라디칼"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 헤테로사이클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 사이클지방족 고리에 융합된 기, 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닐을 또한 포함한다. 헤테로사이클릴 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭일 수 있다. 헤테로사이클릭 고리는 하나 이상의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환체를 포함할 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 헤테로사이클릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하며, 알킬 및 헤테로사이클릴 부분은 독립적으로 선택적으로 치환된다.

- [0035] 본원에 사용된 용어 "부분적으로 불포화"는 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하도록 의도되지만, 본원에 정의된 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하도록 의도되지는 않는다.
- [0036] 본원에 기재된 본 개시내용의 화합물은 "치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에서 적합한 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 소정의 구조에서 하나 초과와 위치가 명시된 기로부터 선택되는 하나 초과와 치환체로 치환될 때, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시내용에 의해 고려되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물이 형성되는 것들이다. 본원에 사용되는 용어 "안정한"은 이들의 제조, 검출, 및 특정 실시 형태에서, 이들의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위해 사용되도록 하는 조건에 적용될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.
- [0037] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환체는 독립적으로는 수소, $-(CH_2)_{0-6}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-6}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-6}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-6}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}Ph$ (여기서, Ph 는 R° 로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{0-1}Ph$ (여기서, Ph 는 R° 로 치환될 수 있음); $-CH=CHPh$ (여기서, Ph 는 R° 로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜(여기서, 피리딜은 R° 로 치환될 수 있음); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-6}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-6}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-6}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-6}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-6}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-6}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-6}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-6}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-6}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-P(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(R^\circ)OR^\circ$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)O-N(R°) $_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R°) $_2$ 이며, 각각의 R° 는 하기 정의되는 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5 내지 6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R° 의 2개의 독립적인 존재는 이들의 개재 원자(들)와 함께 취하여 상기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.
- [0038] R° 상의 적합한 1가 치환체(또는 R° 의 2개의 독립적인 존재를 이들의 개재 원자와 함께 취함으로써 형성되는 고리)는 독립적으로 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR $^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이며, 여기서, 각각의 $R^\bullet$ 은 비치환되거나, "할로"가 선행되는 경우, 오직 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다. R° 의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 $=O$ 및 $=S$ 를 포함한다.
- [0039] "선택적으로 치환된" 기의 포화된 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환체는 다음을 포함하며: $=O$, $=S$, $=NNR^*$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, 또는 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 여기서, R^* 의 각각의 독립적인 존재는 수소, 하기 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는

아릴 고리로부터 선택된다. "선택적으로 치환된" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 $-O(CR_2^*)_{2-3}O-$ 를 포함하며, 여기서, R^* 의 각각의 독립적인 존재는 수소, 하기 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0040] R^* 의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$, 또는 $-NO_2$ 를 포함하며, 여기서, 각각의 $R^\bullet$ 은 비치환되거나, "할로"가 선행되는 경우, 오직 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0041] "선택적으로 치환된" 기의 치환 가능한 질소 상의 적합한 치환체는 $-R^+$, $-NR_2^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR_2^+$, $-C(S)NR_2^+$, $-C(NH)NR_2^+$, 또는 $-N(R^+)S(O)_2R^+$ 를 포함하며, 여기서, 각각의 R^+ 은 독립적으로 수소, 하기 정의되는 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환된 $-OPh$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, R^+ 의 2개의 독립적인 존재는 이들의 개재 원자(들)와 함께 취하여 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 12원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0042] R^+ 의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 독립적으로 할로젠, $-R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$, 또는 $-NO_2$ 이며, 여기서, 각각의 $R^\bullet$ 은 비치환되거나, "할로"가 선행되는 경우, 오직 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 포화, 부분적으로 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 타당한 의학적 판단의 범주 내에 있으며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 이들 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 본원에 인용되어 포함된 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에 약학적으로 허용 가능한 염을 상세하게 기술하고 있다. 본 개시내용의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능하고, 비독성의 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 과염소산에 의해, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 또는 말론산에 의해, 또는 이온 교환과 같은 당업계에 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설포에이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포에이트, 에탄설포네이트, 포름에이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글로코네이트, 헤미설포에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 퍼발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포에이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0044] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절할 때, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설포에이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알

킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 "전구약물"은 활성제를 방출하기 위해 신체 내에서 변형이 필요한 활성제의 유도체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 변형은 효소적 변형이다. 전구약물은 만드시는 아니나 흔히 활성제로 전환될 때까지 약리적으로 비활성이다. "전구모이어티"는 활성제 내의 작용기를 차폐하기 위해 사용될 때, 활성제를 전구약물로 전환시키는 보호기 형태를 지칭한다. 일부 경우, 전구모이어티는 생체내에서 효소적 또는 비-효소적 수단에 의해 분할되는 결합(들)을 통해 약물에 부착될 것이다. 대상 화합물의 임의의 편리한 전구약물 형태는 예를 들어 Rautio 등("Prodrugs: design and clinical applications", Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008))에 기술된 전략 및 방법에 따라 제조될 수 있다.

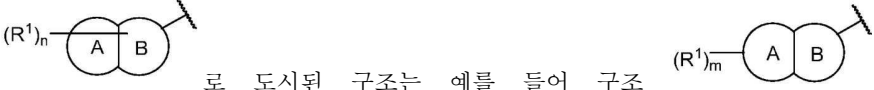
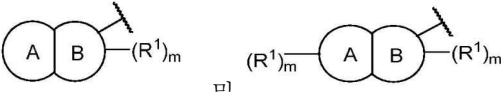
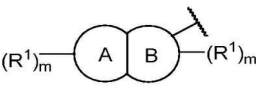
[0046] 본원에 사용된 용어 "제공된 화합물"은 본원에 개시된 임의의 속(genus), 하위 속, 및/또는 종을 지칭한다.

[0047] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태)) 형태; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 형상, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하도록 한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체 화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태) 혼합물이 본 개시내용의 범주 내에 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물의 모든 호변이성 형태는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 추가적으로, 달리 명시되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 오직 하나 이상의 동위 원소 농축된 원자의 존재가 상이한 화합물을 포함하도록 한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 구조를 갖는 화합물이 본 개시내용의 범주 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서, 또는 본 개시내용에 따른 치료제로서 유용하다.

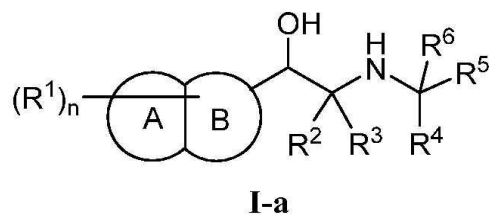
[0048] 본 개시내용의 화합물

[0049] 본 개시내용의 화합물 및 이의 조성물은 베타 아드레날린 조정제로 유용하다. 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 베타-아드레날린 수용체를 조정한다.

[0050] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 아드레날린 수용체의 작용제, 부분 작용제, 또는 길항제이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린 수용체 작용제, $\beta 2$ -아드레날린 수용체 작용제, 또는 비-선택적인 $\beta 1/\beta 2$ -아드레날린 수용체 작용제이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린 수용체 작용제이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 $\beta 2$ -아드레날린 수용체 작용제이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 비-선택적인 $\beta 1/\beta 2$ -아드레날린 작용제이다.

[0051] 본원에 기재된 바와 같이,  로 도시된 구조는 예를 들어 구조  , 및  를 포함한다.

[0052] 본 개시내용은 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며:



[0053]

[0054] 상기 식에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, R^A , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRCO}_2\text{R}$, 또는 $-\text{CO}_2\text{R}$ 이고;

[0055] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지

3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

[0056] 동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0057] 각각의 R^A는 독립적으로 C₁₋₆ 지방족, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

[0058] 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0059] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 지방족이거나;

[0060] R² 및 R³은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0061] R⁴는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고;

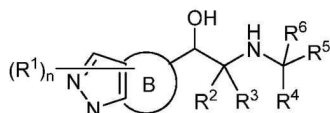
[0062] R⁵는 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 지방족이고;

[0063] R⁶은 C₂₋₉ 지방족, 페닐C₀₋₃알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릴C₀₋₃알킬, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아르C₀₋₃알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이고;

[0064] 고리 A 및 고리 B는 독립적으로 벤조, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되는 융합된 고리이고;

[0065] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0066] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 I-a의 화합물을 제공하여, 화학식 I-a-1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,

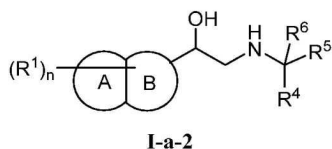


I-a-1

[0067]

[0068] 여기서, 각각의 고리 B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 도시된 바와 같이 R² 및 R³이 수소인 화학식 I-a의 화합물을 제공하여, 화학식 I-a-2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



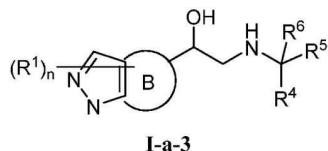
[0070]

[0071]

여기서, 각각의 고리 A, 고리 B, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0072]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐이고, R^2 및 R^3 이 수소인 화학식 **I-a**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-a-3**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



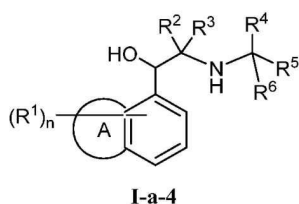
[0073]

[0074]

여기서, 각각의 고리 B, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0075]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래 도시된 바와 같이 고리 B가 벤조인 화학식 **I-a**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-a-4**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



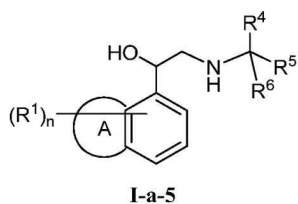
[0076]

[0077]

여기서, 각각의 고리 A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0078]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 B가 벤조이고, R^2 및 R^3 이 수소인 화학식 **I-a**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-a-5**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



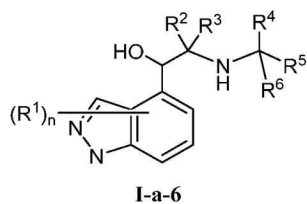
[0079]

[0080]

여기서, 각각의 고리 A, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0081]

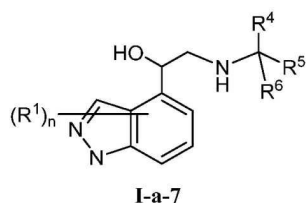
일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 **I-a**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-a-6**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0082]

[0083] 여기서, 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

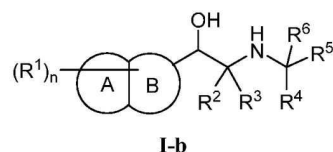
[0084] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 **I-a**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-a-7**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0085]

[0086] 여기서, 각각의 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0087] 본 개시내용은 화학식 **I-b**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0088]

[0089] 상기 식에서, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, R^A , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRCO_2R$, 또는 $-CO_2R$ 이고;

[0090] 각각의 R 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이거나;

[0091] 동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0092] 각각의 R^A 는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나;

[0093] 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0094] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이거나;

[0095] R^2 및 R^3 은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0096] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이거나;

[0097] R^4 및 R^5 는 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

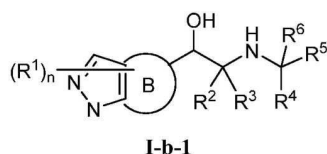
[0098] R^6 은 C_{1-9} 지방족, 페닐 C_{0-3} 알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릴 C_{0-3} 알킬, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아르 C_{0-3} 알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이고;

[0099] 고리 A 및 고리 B는 독립적으로 벤조, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되는 융합된 고리이고;

[0100] n은 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0101] 고리 A가 융합된 5원 헤테로사이클릭 고리일 때, 이는 하나의 질소를 함유하는 5원 헤테로사이클릭 고리가 아니다.

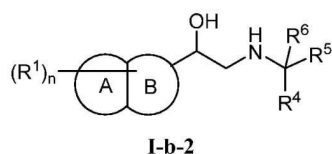
[0102] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-1**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0103]

[0104] 여기서, 각각의 고리 B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

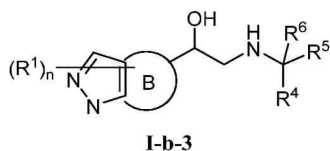
[0105] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 도시된 바와 같이 R^2 및 R^3 이 수소인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-2**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0106]

[0107] 여기서, 각각의 고리 A, 고리 B, R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

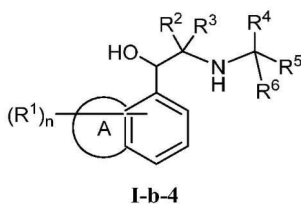
[0108] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐이고 R^2 및 R^3 이 수소인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-3**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0109]

[0110] 여기서, 각각의 고리 B, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

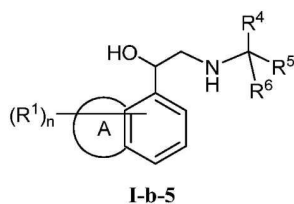
[0111] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 B가 벤조인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-4**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0112]

[0113] 여기서, 각각의 고리 A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

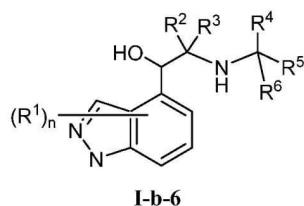
[0114] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 B가 벤조이고, R² 및 R³은 수소인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-5**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0115]

[0116] 여기서, 각각의 고리 A, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

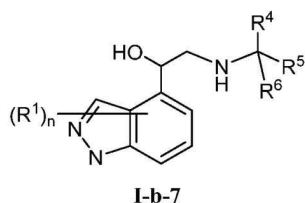
[0117] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-6**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0118]

[0119] 여기서, 각각의 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 n은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아래에 도시된 바와 같이 고리 A가 피라졸릴레닐인 화학식 **I-b**의 화합물을 제공하여, 화학식 **I-b-7**의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0121]

[0122]

여기서, 각각의 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 n 은 단독으로 그리고 조합하여 위에서 정의되고 본원의 실시형태에 기재된 바와 같다.

[0123]

상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, 할로젠, R^A , $-CN$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SO_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NRC(O)R$, $-NRCO_2R$, 또는 $-CO_2R$ 이다.

[0124]

일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 R^A 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-CN$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NO_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-SF_5$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-OR$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $N(R)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-SO_2R$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)R$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)N(R)_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NRC(O)R$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NRCO_2R$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-CO_2R$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 클로로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-OCHF_2$ 이다.

[0125]

일부 실시형태에서, R^1 은 하기 표 1A 내지 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0126]

상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, 각각의 R 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이거나, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0127]

일부 실시형태에서, R 은 수소이다. 일부 실시형태에서, R 은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R 은 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R 은 선택적으로 치환된 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 8원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R 은 질소, 산소로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 고리이다. 일부 실시형태에서, 동일한 질소 원자 상의 2개의 R 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 2개의 R 기가 부착되는 질소 원자 외에 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0128]

일부 실시형태에서, R^1 은 하기 표 1A 내지 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0129]

상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, 각각의 R^A 는 독립적으로 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤테로아릴 고리로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이거나, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A

기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로 사이클릭 고리를 형성한다.

[0130] 일부 실시형태에서, R^A 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R^A 는 선택적으로 치환된 페닐이다. 일부 실시형태에서, R^A 는 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^A 는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 4 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리이다. 일부 실시형태에서, R^A 는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아틸 고리이다. 일부 실시형태에서, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 동일한 탄소 원자 상의 2개의 R^A 기는 선택적으로 이들의 개재 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0131] 일부 실시형태에서, R^A 는 하기 표 1A 내지 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0132] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족 이거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

[0133] 일부 실시형태에서, R^2 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다.

[0134] 일부 실시형태에서, R^3 은 수소이다. 일부 실시형태에서, R^3 은 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다.

[0135] 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 고리(예를 들어, 사이클로프로필레닐, 사이클로부틸레닐 등)를 형성한다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭 고리(예를 들어, 테트라하이드로푸라닐레닐, 테트라하이드로-2H-피라닐레닐, 피롤리디닐레닐, 피페리디닐레닐 등)를 형성한다.

[0136] 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 하기 표 1A 및 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0137] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^4 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

[0138] 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 tert-부틸이다.

[0139] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^5 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족이다.

- [0140] 일부 실시형태에서, R^5 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 선택적으로 치환된 C_{1-6} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^5 는 tert-부틸이다.
- [0141] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^4 및 R^5 는 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.
- [0142] 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 선택적으로 이들이 부착되는 탄소 원자와 취해져서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.
- [0143] 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 하기 표 1A 및 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.
- [0144] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, R^6 는 C_{1-9} 지방족, 페닐 C_{0-3} 알킬, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로사이클릭 C_{0-3} 알킬, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아르 C_{0-3} 알킬로부터 선택되는 선택적으로 치환된 기이다.
- [0145] 일부 실시형태에서, R^6 는 선택적으로 치환된 C_{1-9} 지방족(예를 들어, 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 선택적으로 치환된 C_{2-9} 지방족(예를 들어, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로메틸 등)이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 선택적으로 치환된 페닐 C_{0-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릭 C_{0-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 선택적으로 치환된 헤테로아르 C_{0-3} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 tert-부틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 선택적으로 치환된 벤질이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 벤질이다. 일부 실시형태에서, R^6 는 파라-메톡시벤질이다.
- [0146] 일부 실시형태에서, R^6 는 하기 표 1A 및 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.
- [0147] 상기 정의되고 기재된 바와 같이, 고리 A 및 고리 B는 독립적으로 벤조, 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴, 및 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭으로부터 선택되는 융합된 고리이다.
- [0148] 일부 실시형태에서, 고리 A는 벤조이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릭이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 피롤리딘닐레닐이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 피라졸릴레닐이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 피리디닐레닐이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 피리미디닐레닐이다.
- [0149] 일부 실시형태에서, 고리 B는 벤조이다. 일부 실시형태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 B는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 카보사이클릭이다. 일부 실시형태에서, 고리 B는 질소, 산소, 및 황으로부터

터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 불포화 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 B는 피리디닐레닐이다.

[0150] 일부 실시형태에서, 고리 A가 융합된 5원 헤테로사이클릭 고리일 때, 이는 하나의 질소를 함유하는 5원 헤테로사이클릭 고리가 아니다.

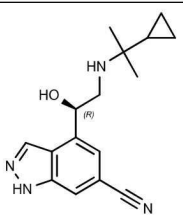
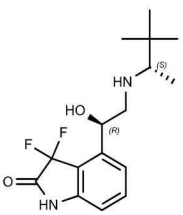
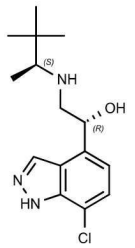
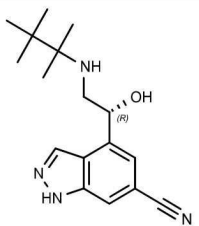
[0151] 일부 실시형태에서, 고리 A 및 고리 B는 하기 표 1A 및 표 1C에 도시된 것들로부터 선택된다.

[0152] 상기 정의되고 본원에 기재된 바와 같이, n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

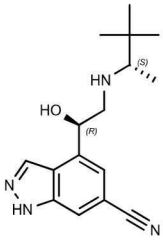
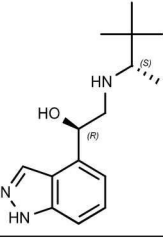
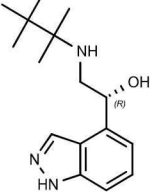
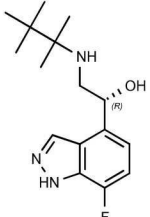
[0153] 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다. 일부 실시형태에서, n은 4이다. 일부 실시형태에서, n은 5이다. 일부 실시형태에서, n은 6이다.

[0154] 본 개시내용의 예시적인 화합물은 하기 표에 제시되어 있다.

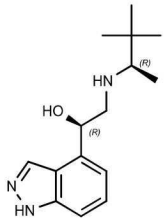
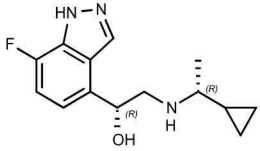
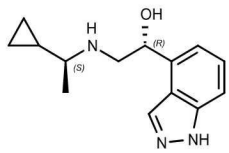
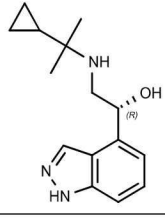
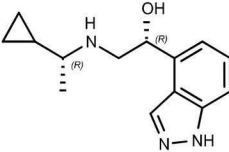
[0155] [표 1A] 예시적인 화합물

I-#	구조	MS (M + H)
I-1		285.4
I-2		313.3
I-3		296.8
I-4		301.3

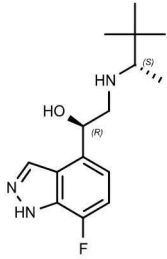
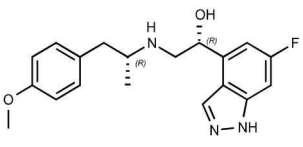
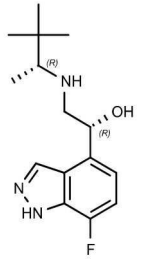
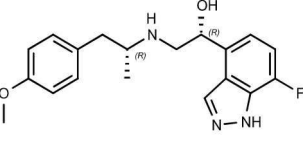
[0156]

I-#	구조	MS (M + H)
I-5		287.4
I-6		262.4
I-7		276.4
I-8		294.3

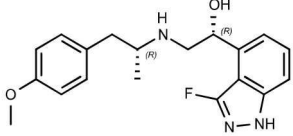
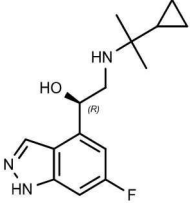
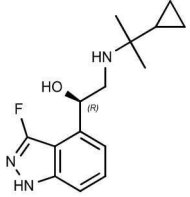
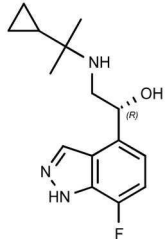
[0157]

I-#	구조	MS (M + H)
I-9		262.3
I-10		264.3
I-11		246.3
I-12		260.3
I-13		246.4

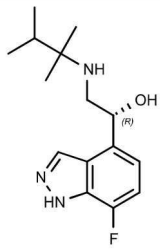
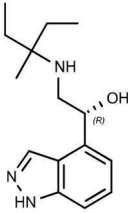
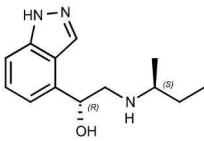
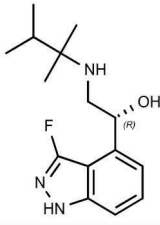
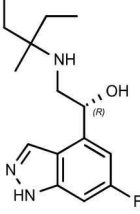
[0158]

I-#	구조	MS (M + H)
I-14		280.4
I-15		344.4
I-16		280.4
I-17		344.4

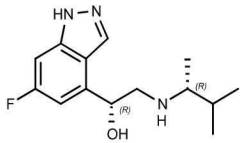
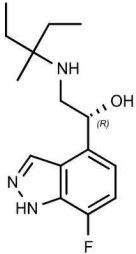
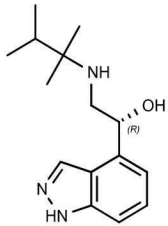
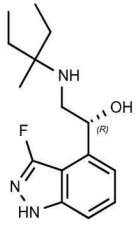
[0159]

I-#	구조	MS (M + H)
I-18		344.4
I-19		278.3
I-20		278.3
I-21		278.3

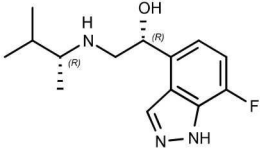
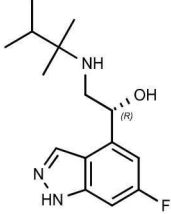
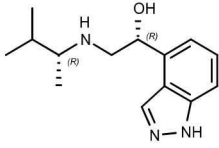
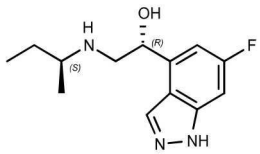
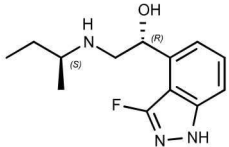
[0160]

I-#	구조	MS (M + H)
I-22		280.4
I-23		262.4
I-24		234.3
I-25		280.3
I-26		280.4

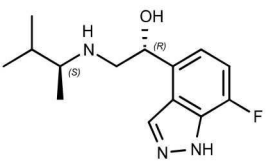
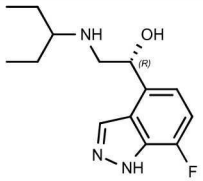
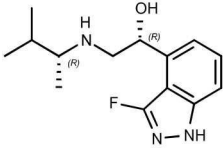
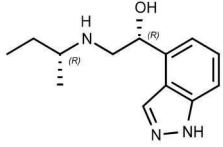
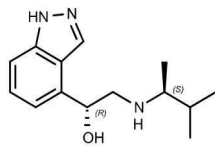
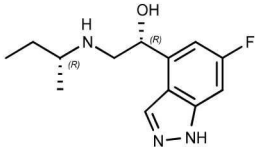
[0161]

I-#	구조	MS (M + H)
I-27		266.3
I-28		280.3
I-29		262.4
I-30		280.4

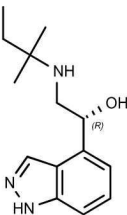
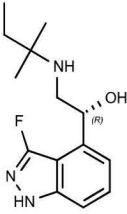
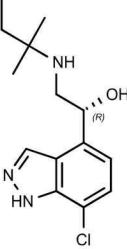
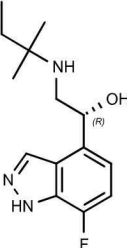
[0162]

I-#	구조	MS (M + H)
I-31		266.3
I-32		280.4
I-33		248.4
I-34		252.3
I-35		252.3

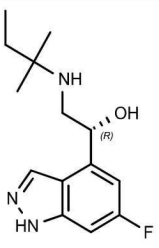
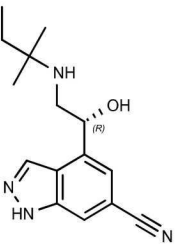
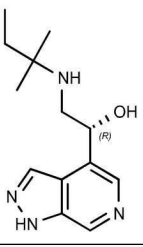
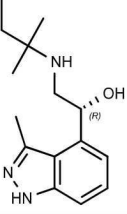
[0163]

I-#	구조	MS (M + H)
I-36		266.3
I-37		266.3
I-38		266.3
I-39		234.3
I-40		248.3
I-41		252.3

[0164]

I-#	구조	MS (M + H)
I-47		248.4
I-48		266.3
I-49		282.8
I-50		266.3

[0166]

I-#	구조	MS (M + H)
I-51		266.3
I-52		273.4
I-53		249.3
I-54		262.4

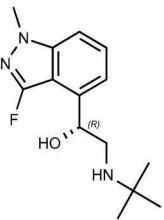
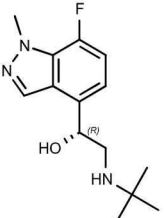
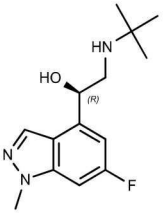
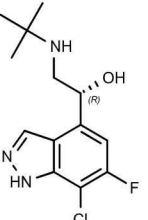
[0167]

[0168]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 표 1A에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0169]

[표 1B] 예시적인 화합물

I-#	구조	MS (M + H)
I-55		266.3
I-56		266.3
I-57		266.3
I-58		286.8

[0170]

I-#	구조	MS (M + H)
I-59		282.3
I-60		266.3
I-61		266.3
I-62		266.3

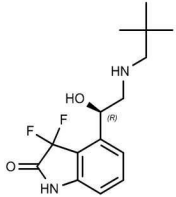
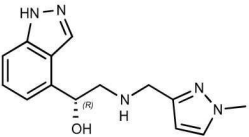
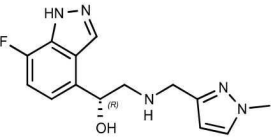
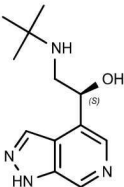
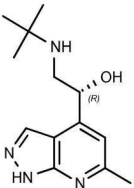
[0171]

[0172]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 표 1B에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0173]

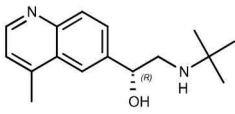
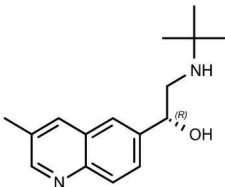
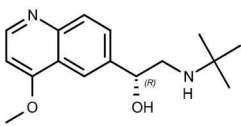
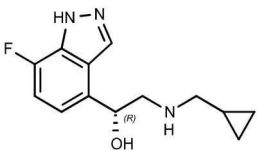
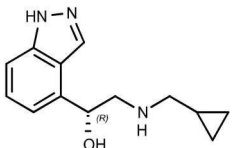
[표 1C] 예시적인 화합물

I-#	구조	MS (M + H)
I-63		299.3
I-64		272.2
I-65		290.3
I-66		235.3
I-67		249.2

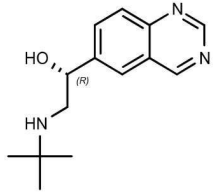
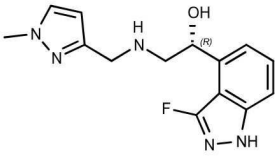
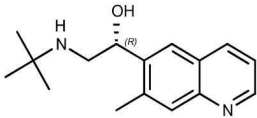
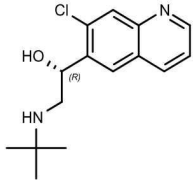
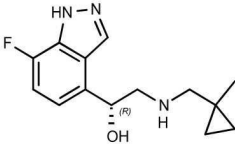
[0174]

I-#	구조	MS (M + H)
I-68		282.7
I-69		273.3
I-70		225.3
I-71		259.4

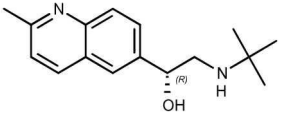
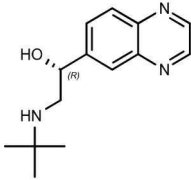
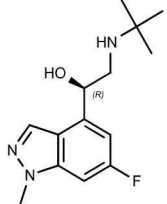
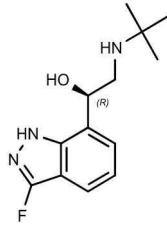
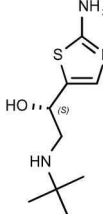
[0175]

I-#	구조	MS (M + H)
I-72		259.4
I-73		259.4
I-74		275.3
I-75		250.3
I-76		232.4

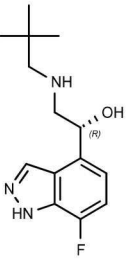
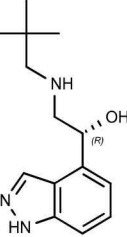
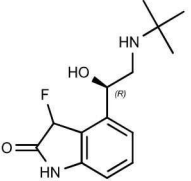
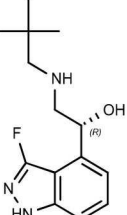
[0176]

I-#	구조	MS (M + H)
I-77		246.4
I-78		290.3
I-79		259.4
I-80		279.8
I-81		264.3

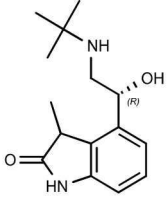
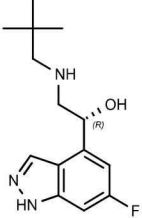
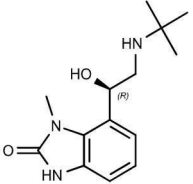
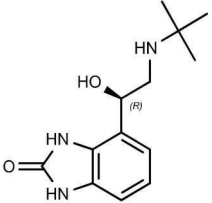
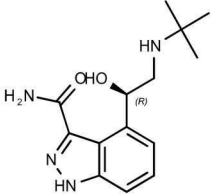
[0177]

I-#	구조	MS (M + H)
I-82		259.4
I-83		246.3
I-84		266.3
I-85		252.3
I-86		216.2

[0178]

I-#	구조	MS (M + H)
I-87		266.3
I-88		248.3
I-89		267.3
I-90		266.3

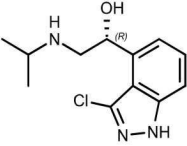
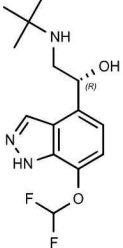
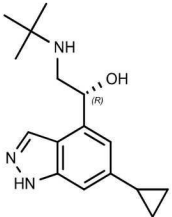
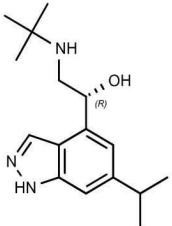
[0179]

I-#	구조	MS (M + H)
I-91		263.4
I-92		266.3
I-93		264.3
I-94		250.3
I-95		277.4

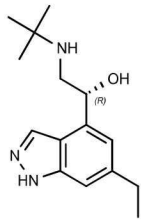
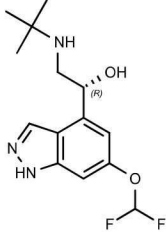
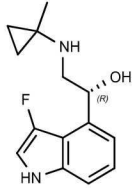
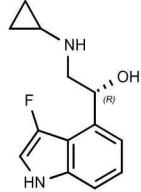
[0180]

I-#	구조	MS (M + H)
I-96		280.7
I-97		266.7
I-98		252.8
I-99		268.7
I-100		266.7

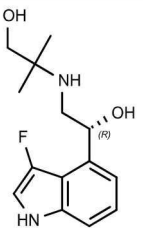
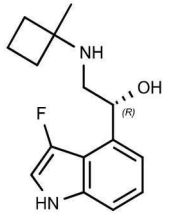
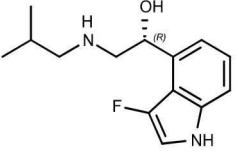
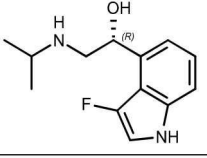
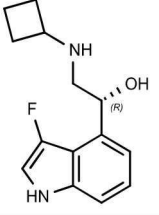
[0181]

I-#	구조	MS (M + H)
I-101		254.7
I-102		300.3
I-103		274.4
I-104		276.4

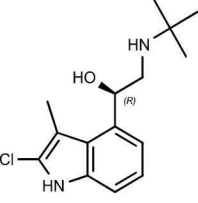
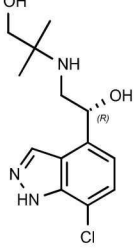
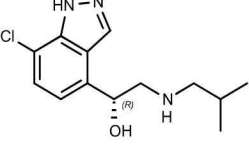
[0182]

I-#	구조	MS (M + H)
I-105		262.4
I-106		300.4
I-107		249.3
I-108		235.3

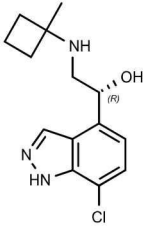
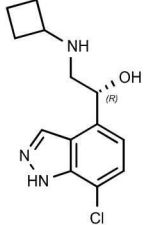
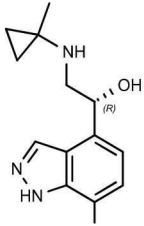
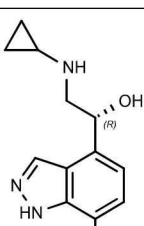
[0183]

I-#	구조	MS (M + H)
I-109		267.3
I-110		263.4
I-111		251.3
I-112		237.4
I-113		249.3

[0184]

I-#	구조	MS (M+H)
I-114		268.8
I-115		281.9
I-116		284.8
I-117		268.8

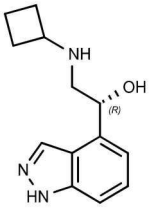
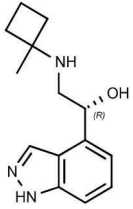
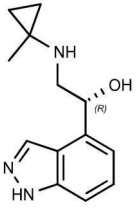
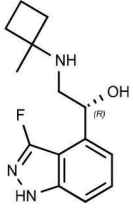
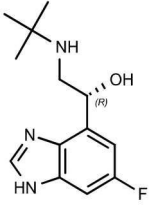
[0185]

I-#	구조	MS (M + H)
I-118		280.7
I-119		266.7
I-120		266.7
I-121		252.8

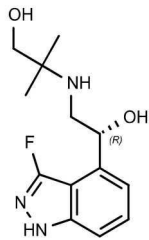
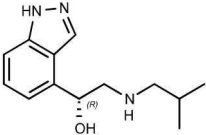
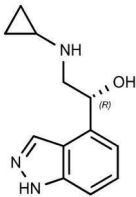
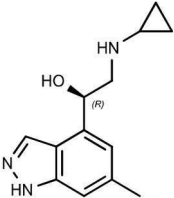
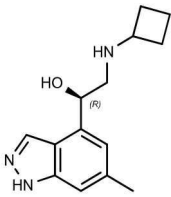
[0186]

I-#	구조	MS (M + H)
I-122		254.7
I-123		284.3
I-124		251.4
I-125		274.4
I-126		250.4

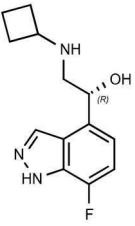
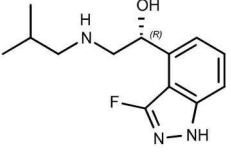
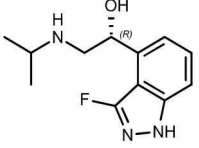
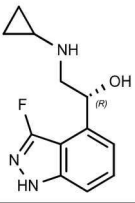
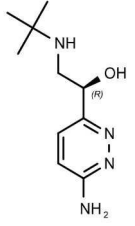
[0187]

I-#	구조	MS (M + H)
I-127		232.3
I-128		246.3
I-129		232.4
I-130		264.3
I-131		252.3

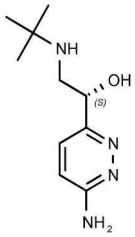
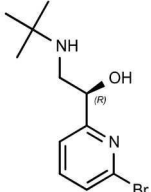
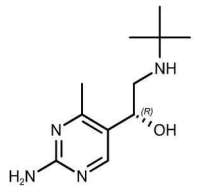
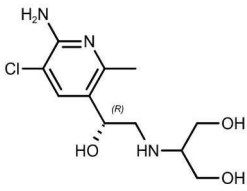
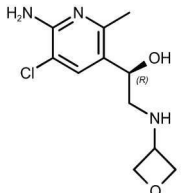
[0188]

I-#	구조	MS (M + H)
I-132		268.3
I-133		234.3
I-134		218.3
I-135		232.4
I-136		246.4

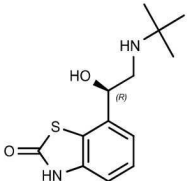
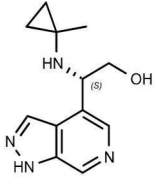
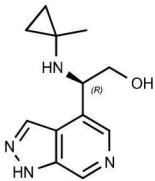
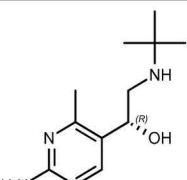
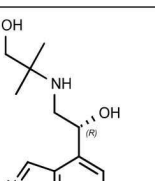
[0189]

I-#	구조	MS (M + H)
I-137		250.3
I-138		252.4
I-139		238.3
I-140		236.3
I-141		211.2

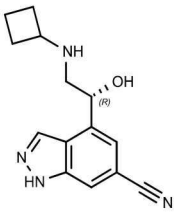
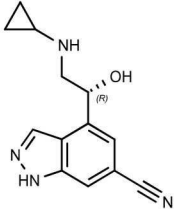
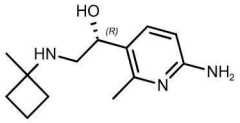
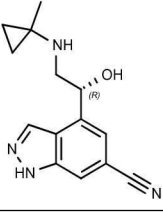
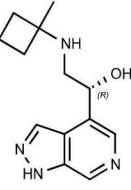
[0190]

I-#	구조	MS (M + H)
I-142		211.2
I-143		274.2
I-144		225.3
I-145		276.7
I-146		258.6

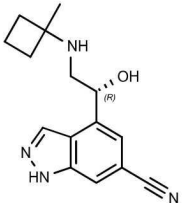
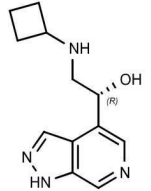
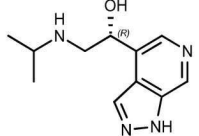
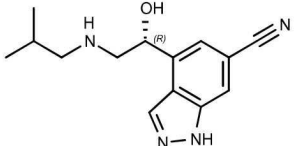
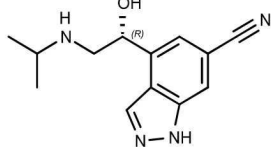
[0191]

I-#	구조	MS (M + H)
I-147		267.4
I-148		233.4
I-149		233.4
I-150		224.3
I-151		275.3

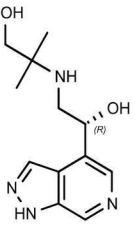
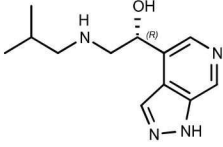
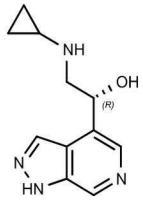
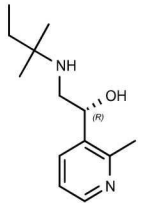
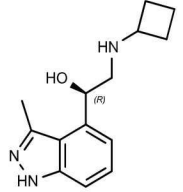
[0192]

I-#	구조	MS (M + H)
I-152		257.4
I-153		243.2
I-154		236.4
I-155		257.3
I-156		247.3

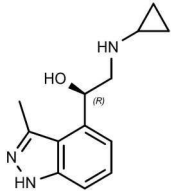
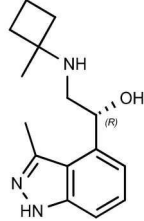
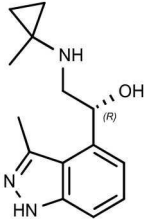
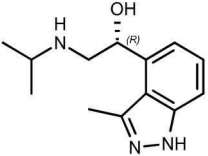
[0193]

I-#	구조	MS (M + H)
I-157		271.3
I-158		233.2
I-159		221.3
I-160		259.2
I-161		245.2

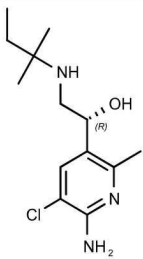
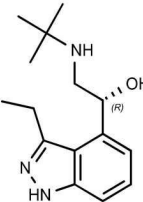
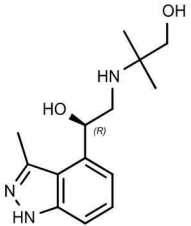
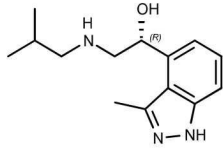
[0194]

I-#	구조	MS (M + H)
I-162		251.3
I-163		235.4
I-164		219.4
I-165		223.3
I-166		246.4

[0195]

I-#	구조	MS (M + H)
I-167		232.4
I-168		260.3
I-169		246.4
I-170		234.3

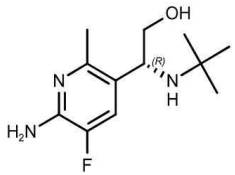
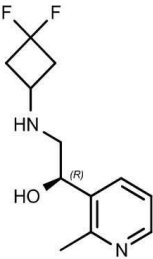
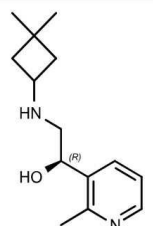
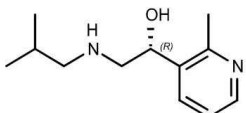
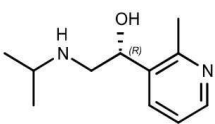
[0196]

I-#	구조	MS (M + H)
I-171		272.8
I-172		262.3
I-173		264.3
I-174		248.3

[0197]

I-#	구조	MS (M + H)
I-175		284.3
I-176		225.3
I-177		221.4
I-178		292.8
I-179		242.3

[0198]

I-#	구조	MS (M + H)
I-180		242.3
I-181		243.2
I-182		235.3
I-183		209.3
I-184		195.4

[0199]

I-#	구조	MS (M + H)
I-185		292.7
I-186		292.7
I-187		207.2
I-188		207.2
I-189		286.7

[0200]

[0201]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 표 1C에 제시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0202]

본 화합물을 제공하는 일반적인 방법

[0203]

본 개시내용의 화합물은 유사한 화합물에 대해 당업자에게 알려진 합성 및/또는 반-합성 방법 및 본원의 실시예에 상세하게 기재된 방법에 의해 일반적으로 제조 또는 분리될 수 있다.

[0204]

하기 반응식에서, 특정 보호기, 이탈기, 또는 변형 조건이 서술되는 경우, 당업자는 다른 보호기, 이탈기, 및 변형 조건이 또한 적합하고 고려될 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 기 및 변형은 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, 및 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세하게 기술되어 있으며, 이들은 본원에 인용되어 포함된다.

[0205]

본원에 사용된 문구 "산소 보호기"는 예를 들어 카보닐 보호기, 하이드록실 보호기 등을 포함한다. 하이드록실

보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세하게 기술된 것들을 포함하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다. 적합한 하이드록실 보호기의 예는 에스테르, 알릴 에테르, 에테르, 실릴 에테르, 알킬 에테르, 아릴알킬 에테르, 및 알콕시알킬 에테르를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 이러한 에스테르의 예는 포름에이트, 아세테이트, 카보네이트, 및 설포네이트를 포함한다. 구체적인 예는 포름에이트, 벤조일, 포름에이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세틸), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-벤질벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트, 카보네이트, 예컨대 메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐설포닐)에틸, 비닐, 알릴, 및 p-니트로벤질을 포함한다. 각각의 실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴, 및 기타 트리알킬실릴 에테르를 포함한다. 알킬 에테르는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 알릴, 및 알릴옥시카보닐 에테르 또는 유도체를 포함한다. 알콕시알킬 에테르는 아세탈, 예컨대 메톡시메틸, 메틸티오메틸, (2-메톡시에톡시)메틸, 벤질옥시메틸, 베타-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 및 테트라하이드로피라닐 에테르를 포함한다. 아릴알킬 에테르의 예는 벤질, p-메톡시벤질(MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 및 2- 및 4-피콜릴을 포함한다.

[0206] 아미노 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999에 상세하게 기재된 것들을 포함하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다. 적합한 아미노 보호기는 아르알킬아민, 카바메이트, 사이클릭 이미드, 알릴 아민, 아미드 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 이러한 기의 예는 t-부틸옥시카보닐(BOC), 에틸옥시카보닐, 메틸옥시카보닐, 트리클로로에틸옥시카보닐, 아릴옥시카보닐(Alloc), 벤질옥소카보닐(CBZ), 알릴, 프탈이미드, 벤질(Bn), 플루오레닐메틸카보닐(Fmoc), 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 페닐아세테르, 트리플루오로아세테르, 벤조일 등을 포함한다.

[0207] 본 개시내용의 화합물은 다양한 방식으로 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 1에 따라 제조된다:

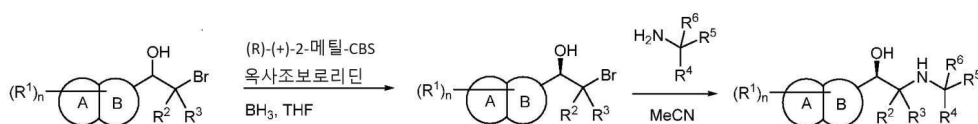
[0208] 반응식 1



[0209]

[0210] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 2에 따라 제조된다:

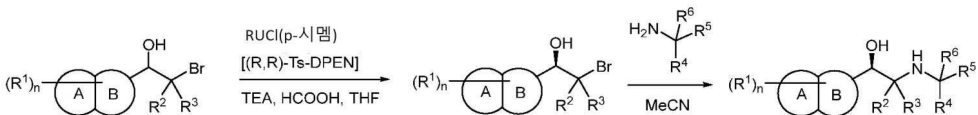
[0211] 반응식 2



[0212]

[0213] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 3에 따라 제조된다:

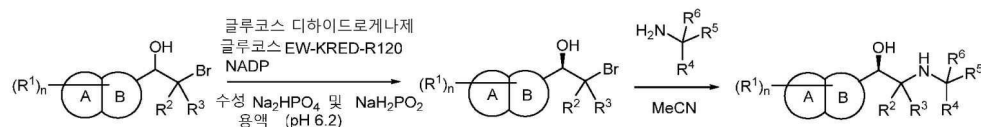
[0214] 반응식 3



[0215]

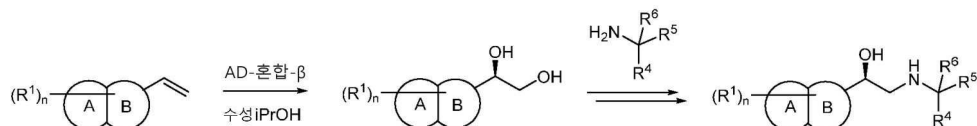
일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 4에 따라 제조된다:

반응식 4



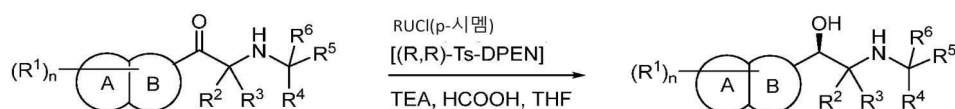
일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 5에 따라 제조된다:

반응식 5



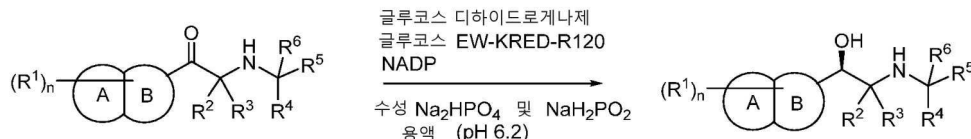
일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 6에 따라 제조된다:

반응식 6



일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 제시되는 반응식 7에 따라 제조된다:

반응식 7



당업자는 본 개시내용의 화합물에 존재하는 다양한 작용기, 예컨대 지방족 기, 알코올, 카복실산, 에스테르, 아미드, 알데히드, 할로젠, 및 니트릴이 비제한적으로 환원, 산화, 에스테르화, 가수분해, 부분적 산화, 부분적 환원, 할로젠화, 탈수, 부분적 수화, 및 수화를 포함하는 당업계에서 잘 알려진 기술에 의해 상호 전환될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001을 참조하며, 이의 각각의 전체 내용은 본원에 인용되어 포함된다. 이러한 상호 전환은 상기 언급된 하나 이상의 기술이 필요할 수 있으며, 본 개시내용의 화합물을 합성하기 위한 특정 방법은 예시에서 하기 기술되어 있다.

본 화합물의 약학적 조성물

또 다른 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥘란트(adjuvant), 또는 비히클(vehicle)을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 베타 아드레날린 수용체 또는 이의 돌연변이를 측정 가능하게 작용시키기에 유효한 양이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 중의 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 베타 아드레날린 수용체 또는 이의 돌연변이를 측정 가능하게 작용시키기에 유효한 양이다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 대상체에 투여하기 위해 제형화된다. 바람직한 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 대상체에 대한 경구 투여를 위해 제형화된다.

용어 "약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥘란트, 또는 비히클"은 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아쥘란트, 또는 비히클을 지칭한다. 본 개시내용의 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥘란트, 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 락티틴, 혈청 단백

질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염, 또는 전해질, 예컨대 프로타민 설페이트, 인산수소이나 트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 양모지를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0232] 일부 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥘란트, 또는 비히클은 하기 섹션에서 논의되는 과립, 장 용성 코팅, 캡슐, 종래의 정제, 다층 정제, 제어된 방출제, 발포제(effervescent), 경구 투여 정제, 또는 경구 투여 필름을 포함한다.

[0233] "약학적으로 허용 가능한 유도체"는 수용체에 투여 시 직접 또는 간접적으로 본 개시내용의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 개시내용의 화합물의 임의의 비-독성 염, 에스테르, 에스테르 또는 다른 유도체의 염을 의미한다.

[0234] 본원에 사용된 용어 "이의 억제 활성 대사산물 또는 잔류물"은 이의 대사산물 또는 잔류물이 또한 베타 아드레날린 수용체 또는 이의 돌연변이의 조절제임을 의미한다.

[0235] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 대상체 또는 환자, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 인간에 대한 약학적 투여를 위해 제형화된다. 이러한 약학적 조성물은 대상체에서 본원에 기재된 임의의 질환을 개선, 치료, 또는 예방하는 데 사용된다.

[0236] 본 개시내용의 제제는 대개 활성 치료제 및 다양한 다른 약학적으로 허용 가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물로 투여된다. Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1980)를 참조한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 모드 및 치료적 적용에 좌우된다. 조성물은 또한 소기의 제형에 따라 약학적으로 허용 가능한 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 이는 동물 또는 인간 투여를 위한 약학적 조성물을 제형화하는 데 일반적으로 사용되는 비히클로 정의된다. 희석제는 조합의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 생리학적인 인산염 완충 식염수, 링거액, 텍스트로스 용액, 및 헵크 용액(Hank's solution)이다. 또한, 약학적 조성물 또는 제형은 또한 다른 담체, 아쥘란트, 또는 비-독성, 비-치료적, 비-면역원성 안정화제 등을 포함할 수 있다.

[0237] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 비제한적으로 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머병, 강직성 척추염, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 천식 증상 경화증, 크론병, 대장염, 게실 피부염, 섬유근육통, 간염, 과민성 대장 증후군, 진신흡반루푸스, 신장염, 췌장성 대장염, 및 파킨슨병을 포함하는 본원에 기재된 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체(첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화된 치료적 유효량의 하나 이상의 기재된 화합물을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물을 제공한다. 기재된 화합물이 단독으로 투여될 수 있지만, 기재된 화합물을 본원에 기재된 약학적 제형(조성물)으로 투여하는 것이 바람직하다. 제공된 화합물은 다른 의약품과 유사하게 인간 또는 수의학에서 사용하기 위한 임의의 편리한 방식으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다.

[0238] 상세하게 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 약학적 조성물은 특별히 다음에 적합한 것들을 포함하는 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어 드렌치(drench)(수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 캡슐, 설하, 및 진신 흡수를 목표로 하는 것들, 환피, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제형으로서 피하, 근육내, 정맥내, 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; 예를 들어, 피부, 패, 또는 구강에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어 방출 패치 또는 스프레이로서 국소 적용; 예를 들어 페서리(pessary), 크림, 또는 폼으로서 질내 또는 직장내; 설하; 안구; 경피; 또는 비강, 패, 및 기타 점막 표면.

[0239] 습윤제, 유화제, 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 착향제(flavoring agent), 및 향제(perfuming agent), 보존제, 및 산화방지제가 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0240] 약학적으로 허용 가능한 산화방지제의 예는 다음을 포함한다: 수용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 염산염, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타바이설페이트, 나트륨 설파이트 등; 지용성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 렉시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.

- [0241] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 제형은 경구, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 직장, 질, 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 제시될 수 있으며, 제약 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 유효 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다. 단일 투약 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 유효 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생성하는 화합물의 해당 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 약 1% 내지 약 90%의 유효 성분 범위일 것이다. 일부 실시형태에서, 이 양은 약 5% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 20% 내지 약 40% 범위일 것이다.
- [0242] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 제형은 사이클로텍스트린, 리포솜, 마이셀 형성제, 예컨대 지방산, 및 중합체성 담체, 예를 들어 폴리에스테르 및 폴리산 무수물로부터 선택되는 부형제 및 제공된 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 언급된 제형은 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 경구로 생체 이용하게 만든다.
- [0243] 제공된 화합물을 포함하는 제형 또는 조성물의 제조 방법은 제공된 화합물을 담체 및 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 회합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 제공된 화합물을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 회합되도록 하고, 이어서 필요한 경우 생성물을 형상화하는 것에 의해 제조될 수 있다.
- [0244] 약학적 조성물은 예를 들어 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 멸균 주사용 조제물(preparation)의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, Tween 80과 같음) 및 현탁액을 사용하여 당업계에 알려진 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 조제물은 또한 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 비-독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 지방유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 지방유가 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 특히 이들의 폴리옥시에틸화 버전에서 천연 약학적으로 허용 가능한 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자유이기 때문에 주사용의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Pharmacopeia Helvetica에 기재된 것들, 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다. 일반적으로 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체, 또는 다른 투약 형태의 제조에 사용되는 일반적으로 사용되는 다른 계면활성제, 예컨대 Tweens, Spans, 및 기타 유화제 또는 생체 이용률 향상제가 또한 제형화의 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0245] 일부 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로써 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 낮은 물 용해도를 갖는 결정질 또는 비결정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 이어서 이의 용해 속도에 좌우되며, 결과적으로 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0246] 주사용 데포 형태는 제공된 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드-폴리글로콜라이드 중에 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리산(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 약물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획함으로써 제조된다.
- [0247] 본 개시내용의 약학적 조성물은 비제한적으로 캡슐, 정제, 및 수성 현탁액 및 용액을 포함하는 임의의 경구 허용 가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여하기 위해서, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액과 용액 및 폴리에틸렌 글리콜이 경구 투여될 때, 제공된 화합물은 유화제 및 현탁제와 조합될 수 있다. 원하는 경우, 특정 감미제 및/또는 착향제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.
- [0248] 경구 투여에 적합한 본원에 기재된 제형은 캡슐, 카세제(cachet), 알약, 정제, 로젠지(lozenge)(착향 기반, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 사용), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전, 또는 엘리시르 또는 시럽, 또는 사탕형 알약(불활성 기반, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용), 및/또는 구세액 등의 형태일 수 있으며, 각각은 유효 성분으로서 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 예정된 양을 함유한다. 제공된 화합물

은 또한 환괴, 지제, 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0249] 경구 투여를 위한 고체 투약 형태(캡슐, 정제, 알약, 드라제, 분말, 과립 등)에서, 유효 성분은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘, 또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및/또는 실리산; 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; 보습제(humectant), 예컨대 글리세롤; 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨; 용액 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 가속제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; 예를 들어 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제 및 비-이온성 계면활성제; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물; 및 착색제. 캡슐, 정제, 및 알약의 경우, 약학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물이 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서의 이러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질 껍질의 젤라틴 캡슐에서 충전제로 이용될 수 있다.

[0250] 정제는 선택적으로 하나 이상의 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면 활성제 또는 분산제를 함유하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 분말화 화합물의 혼합물이 불활성 액체 희석제로 습윤되는 적합한 기계 내에서 제조될 수 있다. 고체 담체가 사용되는 경우, 조제물은 분말 또는 펠릿 형태, 또는 트로키 또는 로렌지 형태로 경질 젤라틴 캡슐 내에 배치된 정제 형태일 수 있다. 고체 담체의 양은 예를 들어 25 내지 800 mg, 바람직하게는 약 25 mg 내지 400 mg으로 달라질 것이다. 액체 담체가 사용될 때, 조제물은 예를 들어 시럽, 에멀전, 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용 액체, 예컨대 앰플 또는 비-수성 액체 현탁액 형태일 수 있다. 조성물이 캡슐 형태인 경우, 임의의 일상적인 캡슐화는 예를 들어 경질 젤라틴 캡슐 껍질 내에 상기 언급된 담체를 사용하는 것이 적합하다.

[0251] 정제 및 기타 고체 투약 형태, 예컨대 드라지, 캡슐, 알약, 및 과립은 선택적으로 코팅 및 껍질, 예컨대 장용성 코팅 및 약학 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅으로 스코어링(score) 또는 제조될 수 있다. 이들은 대안적으로 또는 추가적으로 예를 들어 소기의 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜, 및/또는 미세구를 사용하여 그 내부의 유효 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 신속한 방출을 위해 제형화, 예를 들어 동결 건조될 수 있다. 이들은 예를 들어 세균 보유 필터를 통해 여과 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사용 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제를 혼합함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 이들은 선택적으로 지연된 방식으로 위장관의 특정 부분에서 오직 또는 우선적으로 유효 성분(들)을 방출하는 조성물의 것일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩(embedding) 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유효 성분은 또한 적절한 경우 하나 이상의 상기 기재된 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0252] 제공된 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르를 포함한다. 또한, 제공된 화합물, 액체 투약 형태는 예를 들어 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩 기름, 옥수수 오일, 배아유, 올리브 오일, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.

[0253] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 아췌반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 착향제, 착색제, 향제, 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0254] 활성 화합물 외에 현탁액은 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천, 및 트래거칸트, 및 이들의 혼합물로서의 현탁제를 함유할 수 있다.

[0255] 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 제공된 화합물을 실온에서 고체이되 직장 온도에서 액체이며, 따라서 직장에서 용해되어 활성 성분을 방출할 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

- [0256] 본 개시내용의 약학적 조성물의 국소 투여는 특히 소기의 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 수반할 때 유용하다. 피부에 국소 적용을 위해, 약학적 조성물은 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화되어야 한다. 본 개시내용의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 석유, 백색 석유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스, 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 대안적으로, 약학적 조성물은 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올, 및 물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 직장 좌약 제형에 의해 또는 적합한 관장 제형으로 하부 장관으로 국소적으로 적용될 수 있다. 국소적으로 투여된 경피 패치가 또한 본 개시내용에 포함된다.
- [0257] 본 개시내용의 약학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형 분야에 잘 알려진 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체 이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 당업계에 알려진 기타 가용화제 또는 분산제를 이용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0258] 안과 용도를 위해, 약학적 조성물은 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 마이크로화 현탁액으로서 또는 바람직하게는 보존제, 예컨대 벤질알코올 클로라이드의 유무 하에 등장성 pH 조절된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 완과 용도를 위해, 약학적 조성물은 바세린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.
- [0259] 경피 패치는 신체로의 제공된 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가 이점을 갖는다. 적절한 매질 중에 화합물을 용해 또는 분산시키는 것에 의해 이러한 투약 형태를 제조할 수 있다. 흡수 향상제가 또한 피부에 걸쳐 화합물의 유동(flux)을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도 제어막을 제공하거나, 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 화합물을 분산시키는 것에 의해 이러한 유동 속도를 제어할 수 있다.
- [0260] 본 개시내용의 약학적 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및 비-수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 렉시틴의 사용에 의해, 분산의 경우, 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0261] 이러한 조성물은 아췌반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 하나 이상의 항균제 및/또는 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함은 특정 실시형태에서 바람직할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로 등장제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 중에 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사용 약학적 제형의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함하여 일어날 수 있다.
- [0262] 특정 실시형태에서, 기재된 화합물 또는 약학적 조제물은 경구 투여된다. 다른 실시형태에서, 기재된 화합물 또는 약학적 조제물은 정맥내 투여된다. 대안적인 투여 경로는 설하, 정맥내, 및 경피 투여를 포함한다.
- [0263] 본원에 기재된 화합물이 인간 및 동물에 의약품으로 투여될 때, 이들은 그 자체로 또는 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 0.1% 내지 99.5%(보다 바람직하게는, 0.5% 내지 90%)의 유효 성분을 포함하는 약학적 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0264] 본원에 기재된 조제물은 경구, 비경구, 국소, 또는 직장으로 제공될 수 있다. 이들은 물론 관련 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 이들은 정제 또는 캡슐 형태로, 주사, 흡입, 안약, 연고, 좌약 등의 투여에 의해, 주사, 주입, 또는 흡입에 의해; 로션 또는 연고에 의해 국소적으로; 그리고 좌약에 의해 직장 투여된다. 경구 투여가 바람직하다.
- [0265] 이러한 화합물은 경구, 예를 들어 스프레이에 의한 비강, 직장, 질내, 비경구, 수조내(intracisternally), 및 협측 및 설하를 포함하는 분말, 연고, 또는 점안액으로서 국소를 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 요법을 위해 인간 및 기타 동물에 투여될 수 있다.
- [0266] 선택되는 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본원에 기재된 화합물 및/또는 본 개시내용의 약학적 조성물은 당업자에게 알려진 종래의 방법에 의해 약학적으로 허용 가능한 투약 형태로 제형화된다.
- [0267] 본 개시내용의 약학적 조성물 중의 유효 성분의 실제 투약 수준은 환자에 대한 독성 없이 특정 환자, 조성물, 및 투여 모드에 대한 소기의 치료적 반응을 달성하기에 유효한 유효 성분의 양을 얻도록 달라질 수 있다.

- [0268] 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물을 포함하는 키트가 또한 제공된다. 본 개시내용의 시스템은 대상체, 예컨대 환자에 투여하기 위해 예를 들어 헬스 케어 의사에 의해 함께 제공된 활성제의 집합을 포함한다. 이러한 시스템은 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물 및 본원에 개시된 하나 이상의 추가 활성제를 포함할 수 있다. 제공되는 아드레날린 수용체 조정 화합물을 포함하는 키트는 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물의 하나 이상의 투여량 및 선택적으로 하나 이상의 추가 활성제의 하나 이상의 투여량을 포함할 수 있다. 편리하게는, 제형은 단일 투약 형태로 제공될 수 있다. 이러한 키트에서, 제형(들), 예를 들어 단위 복용량을 보유하는 용기 이외에, 본원에 개시된 방법에서 대상 제형의 사용을 설명하는 정보 패키지 삽입물, 예를 들어 CNS 질환 병태에 대한 대상 단위 복용량의 사용을 위한 설명서가 있다. 이들 설명서는 다양한 형태로 대상 시스템 및 키트에 존재할 수 있으며, 이 중 하나 이상은 키트에 존재할 수 있다. 이들 설명서가 존재할 수 있는 한 가지 형태는 키트의 패키징, 패키지 삽입물 등 내에 적합한 매체 또는 기재 상의 인쇄된 정보, 예를 들어 정보가 인쇄된 종이 조각 또는 조각들로 존재한다. 또 다른 수단은 정보가 기록되었던 컴퓨터 판독 가능한 매체, 예를 들어 디스켓, CD 등일 것이다. 존재할 수 있는 또 다른 수단은 인터넷을 통해 사용되어 떨어진 위치에서 정보에 접근할 수 있는 웹사이트 주소이다. 임의의 편리한 수단이 키트 내에 존재할 수 있다.
- [0269] 가장 바람직하게는, 본 개시내용의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 이러한 제형은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식물 없이 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식물과 함께 투여된다.
- [0270] 단일 투약 형태의 조성물을 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 개시내용의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 내지 100 mg 화합물/(kg 체중)/일의 투여량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0271] 본 개시내용의 조성물 및 방법에 이용되는 화합물은 또한 선택적인 생물학적 특성을 향상시키기 위해 적절한 작용성을 부가함으로써 개질될 수 있다. 이러한 개질은 당업계에 알려져 있으며, 소정의 생물학적 시스템(예를 들어, 혈액, 림프계, 중추 신경계) 내의 생물학적 침입을 증가시키고, 경구 이용률을 증가시키고, 용해도를 증가시켜서 주사에 의해 투여를 가능하게 하고, 물질대사를 변경하고/하거나 배설 속도를 변경하는 것들을 포함한다.
- [0272] 임의의 특정 환자를 위한 구체적인 투약 및 치료 섭생은 이용되는 구체적인 화합물, 체중, 일반 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료하는 의사의 판단, 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 조성물 중의 본 개시내용의 화합물의 양은 또한 조성물 중의 특정 화합물에 좌우될 것이다.
- [0273] 요법에서 본 약학적 조성물 및 화합물의 용도
- [0274] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 아드레날린 수용체의 조정에 유용하다.
- [0275] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 사용된 용어 "아드레날린 수용체 매개" 장애, 질환, 및/또는 병태는 아드레날린 수용체가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 질환 또는 기타 유해한 병태를 의미한다. 따라서, 본 개시내용의 또 다른 실시형태는 아드레날린 수용체 또는 이의 돌연변이가 역할을 하는 것으로 알려진 하나 이상의 질환의 중증도를 치료 또는 경감시키는 것에 관한 것이다.
- [0276] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 방법은 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태는 베타-아드레날린 수용체와 연관된 질환이다. 일부 실시형태에서, 아드레날린 수용체-매개 장애, 질환, 및/또는 병태는 신경변성 질환이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0277] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 화합물은 아드레날린 수용체 조정 화합물(예를 들어, 아드레날린 수용체의 작용제, 부분 작용제, 또는 길항제)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 아드레날린 수용체 조정 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 표적 아드레날린 수용체의 활성을 조정하는 용도가 있을 수 있다. 대상 방법의 양태는 샘플을 유효량의 아드레날린 수용체 조정 화합물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)과 접촉시켜서 소기의 활성이 존재하는지 여부를 결정하는 것을 포함한다.
- [0278] 아드레날린 수용체(ADR)는 신체 전반에 걸쳐 광범위하게 발현된 G-단백질 결합된 수용체(GPCR)이며, 인지, 스트

레스 관련 거동, 염증, 및 평활근 수축/확장, 심장 근육 수축, 기도 반응성, 및 인지를 포함하는 다수의 생리학적 과정을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 아드레날린 수용체는 노르아드레날린(NA) 및 아드레날린의 중추 및 말초 효과를 매개한다. α -아드레날린 수용체 및 β -아드레날린 수용체를 포함하는 ADA의 다수의 하위 유형이 존재한다. 각각의 하위 유형은 별개의 패턴으로 발현되고, 상이한 생리학적 과정에 관여된다. 따라서, 하나의 하위 유형을 선택적으로 표적화하는 리간드는 상이한 ADR 하위 유형의 역할을 식별하기 위한 연구 도구로서 그리고 NA 및 아드레날린 시스템의 기능 장애와 연관된 다수의 질환에 대한 치료제로서 가치가 있다.

[0279] β -아드레날린 수용체는 추가로 3개의 하위 유형을 포함한다: β 1-아드레날린 수용체(β 1-ADR), β 2-아드레날린 수용체(β 2-ADR), 및 β 3-아드레날린 수용체(β 3-ADR). 이들 하위 유형은 별개의 패턴으로 발현되고, 상이한 생리학적 과정에 관여되기 때문에, 하나의 하위 유형을 선택적으로 표적화할 수 있는 리간드는 다수의 질환에 대한 치료적 잠재성을 갖는다. 그러나, 하위 유형-선택적인 리간드의 발견은 이들 하위 유형에 공유되는 높은 수준의 서열 상동성으로 인해 어렵게 되었다. β -아드레날린 수용체에 대한 다수의 기존 작용제는 또한 중추 신경계(CNS) 징후에 대한 약물을 발견하려는 노력에서 필요한 혈액-뇌-장벽(BBB) 침투가 매우 낮은 것으로 나타난다.

[0280] G-단백질 결합된 수용체의 한 부류로서, 아드레날린 수용체는 G 단백질- 및 β -아레스틴-의존적 경로를 통해 신호를 보낸다. G 단백질 또는 β -아레스틴 신호 전달은 상이한 생리학적 반응을 매개할 수 있다. 최근에, 작용제가 신호 전달 경로의 편향된 활성을 나타낼 수 있음이 분명해졌다. 수용체를 활성화시키고, 경로 의존적 방식으로 반응을 생성하는 리간드의 능력은 "신호 전달 편향" 또는 "작용성 선택성"이라 칭하였다. G 단백질 또는 β -아레스틴이 별개의 생리학적 과정을 매개하기 때문에, 편향된 작용제는 감소된 부작용으로 개선된 치료적 선택성을 제공할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 개선된 혈액-뇌-장벽(BBB) 침투를 갖는 β -아드레날린 수용체 하위 유형-선택적인 작용제에 관한 것이다.

[0281] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 아드레날린 수용체 조정 화합물이고, 표적 아드레날린 수용체의 작용제일 수 있다. 일부 경우, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물의 유효량은 세포에서 대조군, 예를 들어 수용체의 알려진 활성도 수준을 나타내는 대조군 세포에 대해 아드레날린 수용체와 연관된 활성을 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 심지어 200% 이상 활성화시키기에 충분한 양이다.

[0282] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 아드레날린 수용체 조정 화합물이고, 표적 아드레날린 수용체의 부분 작용제일 수 있다. 일부 경우, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물의 유효량은 세포에서 아드레날린 수용체의 부분적인 작용을 달성하기에 충분한 양이며, 예를 들어 대상 화합물이 대조군, 예를 들어 완전히 활성화된 수용체에 대해 수용체의 10% 이상의 활성, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40%, 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상을 달성한다. 부분적 작용은 임의의 편리한 방법, 예컨대 100% 활성 대조군으로 알려진 완전한 작용제를 사용하는 세포 기반 검정을 사용하여 평가될 수 있으며, 수용체의 상대적인 최대 활성은 완전한 작용제에 대해 측정될 수 있다.

[0283] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 아드레날린 수용체 조정 화합물이고, 표적 아드레날린 수용체의 길항제일 수 있다. 일부 경우, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물의 유효량은 대조군, 예를 들어 관심 화합물과 접촉되지 않은 샘플에 대해 10% 이상, 예컨대 20% 이상, 30% 이상, 40%, 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 심지어 그 초과로 샘플 내의 표적 아드레날린 수용체의 활성을 억제 또는 감소시키기에 충분한 양이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 β 2 아드레날린 수용체의 낮은 nM 부분 작용제로서 작용한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 약 1 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 15 nM 미만, 약 20 nM 미만, 25 nM 미만, 30 nM 미만, 35 nM 미만, 40 nM 미만, 45 nM 미만, 50 nM 미만, 55 nM 미만, 60 nM 미만, 65 nM 미만, 70 nM 미만, 75 nM 미만, 80 nM 미만, 85 nM 미만, 90 nM 미만, 95 nM 미만, 또는 100 nM의 EC₅₀를 갖는다. 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 β 2 아드레날린 수용체의 낮은 nM 부분 작용제로서 작용하고, 약 0.001 nM 내지 약 200 nM, 0.001 nM 내지 약 150 nM, 약 0.001 nM 내지 약 100 nM, 0.01 nM 내지 약 100 nM, 0.1 nM 내지 약 100 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 80 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 60 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 40 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 30 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 20 nM, 또는 약 0.1 nM 내지 약 10 nM의 EC₅₀를 갖는다.

[0285] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 β 2 아드레날린 수용체의 낮은 μ M 부분 작용제로서 작용한다. 예를 들어,

일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 약 0.1 μM , 약 0.5 μM 미만, 약 1.0 μM 미만, 약 1.5 μM 미만, 약 2.0 μM 미만, 약 2.5 μM 미만, 약 3.0 μM 미만, 약 3.5 μM 미만, 약 4.0 μM 미만, 약 4.5 μM 미만, 약 5.0 μM 미만, 약 5.5 μM 미만, 약 6.0 μM 미만, 약 6.5 μM 미만, 약 7.0 μM 미만, 약 7.5 μM 미만, 약 8.0 μM 미만, 약 8.5 μM 미만, 약 9.0 μM 미만, 약 9.5 μM 미만, 또는 약 10.0 μM 미만의 EC_{50} 을 갖는다.

[0286] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물은 $\beta 2$ 아드레날린 수용체의 낮은 μM 부분 작용제로서 작용하고, 약 0.01 μM 내지 약 10 μM , 약 0.01 μM 내지 약 9.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 8.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 7.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 6.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 5.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 4.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 3.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 2.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 1.0 μM , 약 0.01 μM 내지 약 9.0 μM , 약 0.1 μM 내지 약 1.0 μM 의 EC_{50} 을 갖는다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 표적 아드레날린 수용체는 $\beta 1$ -아드레날린 수용체이다. 본 방법의 일부 실시형태에서, 표적 아드레날린 수용체는 $\beta 2$ -아드레날린 수용체이다. 본 방법의 일부 실시형태에서, 표적 아드레날린 수용체는 $\beta 3$ -아드레날린 수용체이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린 수용체 및 $\beta 2$ -아드레날린 수용체 둘 모두에 대한 작용제이다. 특정 경우, 화합물은 $\beta 1$ -아드레날린 수용체에 비해 $\beta 2$ -아드레날린 수용체에 선택적이다.

[0288] 일부 실시형태에서, 표적 아드레날린 수용체는 세포에서 세포내 신호 또는 경로를 매개하는 역할을 하는 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 세포를 포함하고, 아드레날린 수용체를 조정하는 것에 의해 세포에서 생리학적 과정을 조정한다. 임의의 편리한 생리학적 과정은 대상 방법을 사용하여 세포에서 조정하도록 표적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생리학적 과정은 심장 기능에 관련된 것이고, 특정 경우, 생리학적 과정은 인지 기능에 관련된 것이다. 특정 경우, 생리학적 과정은 염증성 경로 또는 병태에 관련된 것이다. 대상 방법은 세포에서 신호 전달 분자, 예컨대 cAMP의 세포내 농도의 매개를 제공할 수 있다. 대상 방법은 샘플 내의 cAMP을 조정(예를 들어, 활성화)하는 표적 아드레날린 수용체의 부분적 또는 완전한 차단을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 세포의 β -아레스틴 경로를 조정하지는 않는다. 일부 경우, 세포는 염증성 세포이고, 세포의 기능은 조절된다. 대상 방법은 세포에서 염증성 경로의 억제를 제공할 수 있다. 일부 경우, TNF-알파는 세포에서 억제되며, 예를 들어, TNF-알파의 농도 또는 생성은 본 방법을 실행함으로써 감소된다. 본 방법의 특정 실시형태에서, 세포는 뉴런이다. 일부 실시형태에서, 아드레날린 수용체를 조정하는 것에 의해 신경 발생을 향상시킨다.

[0289] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비제한적으로 심근경색증, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머병, 파킨슨병, 게력병(근위축성 측삭 경화증), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 피질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS 관련 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛병 증후군(Tourette's syndrome), 윌슨병, 피크병, 뇌염, 뇌척수염, 수막염, 프리온 질환, 소뇌 운동실조, 소뇌변성, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 운동실조(Friedrich's ataxia), 모세혈관 확장증, 척수이상 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근긴장 이상, 근육 경직, 떨림, 색소성 망막염, 선조체 흑질 변성, 미토콘드리아 뇌근병증, 신경 세로이드 리포푸스증, 피질하 경색을 동반한 대뇌 상염색체 우성 동맥병증(CADASIL), 및 당뇨병성 망막병증을 포함하는 본원에 기재된 질환의 제어, 예방, 치료를 위한 종래의 방식으로 이용될 수 있다. 이러한 치료 방법, 이들의 투약 수준 및 요건은 이용 가능한 방법 및 기술로부터 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0290] 일부 실시형태에서, 질환은 심근경색증, 뇌졸중, 허혈, 알츠하이머병, 파킨슨병, 게력병(근위축성 측삭 경화증), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 노인성 치매, 피질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS 관련 치매, 기타 치매, 뇌혈관염, 간질, 투렛병 윌슨병, 피크병, 뇌염, 뇌척수염, 수막염, 프리온병, 소뇌실조증, 소뇌변성, 척수소뇌 변성 증후군, 프리드리히 실조증, 모세혈관 확장증, 척추 근위축증, 진행성 핵상 마비, 근긴장 이상, 근육 경직, 떨림, 색소성 망막염, 선조체 흑질 변성, 미토콘드리아 뇌근병증, 및 신경 세로이드 리포푸스증으로부터 선택된다.

[0291] 일부 실시형태에서, 질환은 CI(경도 인지 장애), aMCI(기억상실형 MCI), 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두 치매; 피크병), HD(헌팅턴 질환), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저핵 변성), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래커 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍), 정상압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(결절성 경화증), 프리온 관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), ADHD(주의력 결핍 과잉 활동 장애), 알츠하이머병(AD), 초기 AD, 및 다운 증후군(DS)으로부터 선택되는 하나 이상인 신경변성 질환이다. 일부 실시형태에

서, MCI, aMCI, 혈관성 치매, 혼합형 치매, FTD(전두측두 치매; 피크병), HD(헌팅턴 질환), 레트 증후군, PSP(진행성 핵상 마비), CBD(피질기저핵 변성), SCA(척수소뇌 실조증), MSA(다계통 위축증), SDS(샤이-드래커 증후군), 올리브교소뇌 위축증, TBI(외상성 뇌손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 뇌졸중, WKS(베르니케-코르사코프 증후군; 알코올성 치매 & 티아민 결핍), 정상압 수두증, 수면과다증/기면증, ASD(자폐 스펙트럼 장애), FXS(취약 X 증후군), TSC(결절성 경화증), 프리온 관련 질환(CJD 등), 우울 장애, DLB(루이소체 치매), PD(파킨슨병), PDD(PD 치매), 및 ADHD(주의력 결핍 과잉 활동 장애)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 신경변성 질환이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 알츠하이머병(AD)를 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 다운 증후군을 갖지 않는다.

[0292] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 베타-아드레날린 수용체 매개 장애, 질환, 및/또는 병태를 갖는 대상체의 치료 방법을 제공하며, 방법은 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 말초 작용하는 β -차단제(PABRA)를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0293] 본원에 사용된 용어 "말초 작용 β -차단제(PABRA)"는 β 아드레날린 수용체 길항제 또는 단순히 $\beta 1$ -, $\beta 2$ -, 또는 비-선택적인 β -차단제를 의미한다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있는 선택적인 말초 작용 β -차단제(PABRA)의 예는 나돌롤, 아테놀롤, 소탈롤, 및 라베탈롤을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본원의 방법에 사용될 수 있는 β -차단제는 아세부톨롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤, 및 네비볼롤로부터 선택되는 하나 이상이고; 다른 실시형태에서, 방법은 아세부톨롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 에스몰롤, 메타프롤롤, 및 네비볼롤을 β -차단제로서 사용하지 않는다.

[0294] 특정 실시형태에서, 말초 작용 β -차단제(PABRA)는 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 전에 대상체에 투여된다. 다른 실시형태에서, 말초 작용 β -차단제(PABRA)는 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여와 동시에 대상체에 투여된다.

[0295] 본원에 제공된 조성물 및 방법의 특정 실시형태에서, 하나 이상의 말초 작용 β -차단제(PABRA)는 본 개시내용의 화합물에 의한 말초 $\beta 1$ 및/또는 $\beta 2$ 아드레날린 수용체의 작용을 억제 또는 방지하기 위해, 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 전에 또는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료되는 인간에 대한 임의의 해로운 말초 신장, 대사, 또는 근육 영향을 방지하거나 적어도 최소화하기 위해, 본 개시내용의 조성물 및 방법에 따라 말초 $\beta 1$ 및/또는 $\beta 2$ 아드레날린 수용체를 차단하는 것이 바람직하다.

[0296] 본원에 제공된 방법의 일부 실시형태에서, 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 추가로 $\beta 1$ 작용제 또는 $\beta 2$ 작용제 또는 비-선택적인 $\beta 1 / \beta 2$ 작용제가 환자에게 투여된다.

[0297] 본원에 사용된 용어 " $\beta 1$ 작용제"는 $\beta 1$ -아드레날린 수용체 작용제 또는 $\beta 1$ -ADR 작용제를 의미하도록 사용된다. 특정 실시형태에서, 용어 $\beta 1$ 작용제는 주로 $\beta 1$ 작용제이되, 다른 아드레날린 수용체, 예컨대 $\beta 2$ -아드레날린 수용체에 대한 일부 말초 작용을 나타낼 수 있는 화합물을 포함하도록 이해된다. 이 출원에서, 용어 " $\beta 1$ -아드레날린 수용체 작용제", " $\beta 1$ -ADR 작용제", " $\beta 1AR$ 작용제", 및 " $\beta 1$ 작용제"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 용어 $\beta 1$ -ADR 작용제는 분명히 선택적인 작용제 및 부분 작용제뿐만 아니라 편향된 작용제 및 비-편향된 작용제 둘 모두를 포함한다. $\beta 1$ 아드레날린 작용제의 예는 예를 들어 자모테롤, 노르아드레날린, 이소프레날린, 도파민, 핀돌롤, 및 도부타민, 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. $\beta 1$ -ADR의 부분 작용제 및 리간드는 알려져 있다. 추가로, 당업자는 Ko1b 등의 방법론을 사용하되, $\beta 1$ -ADR에 대해 대신에, 구조 기반 발견에 의해 신규 리간드를 결정할 수 있었다. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 6843-648을 참조한다.

[0298] 본원에 사용된 용어 " $\beta 2$ 작용제"는 β -아드레날린 수용체 작용제 또는 $\beta 2$ -ADR 작용제를 의미하도록 사용된다. 특정 실시형태에서, 용어 $\beta 2$ 작용제는 주로 β 작용제이되, 다른 아드레날린 수용체, 예컨대 $\beta 1$ -아드레날린 수용체에 대한 일부 말초 작용을 나타낼 수 있는 화합물을 포함하도록 이해된다. 이 출원에서, 용어 " $\beta 2$ -아드레날린 수용체 작용제", " $\beta 2$ -ADR 작용제", " $\beta 2AR$ 작용제", 및 " $\beta 2$ 작용제"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 $\beta 2$ -ADR 작용제는 분명히 선택적인 작용제 및 부분 작용제 둘 모두를 포함한다. 본 개시내용의 다양한 양태 및 실시형태에 따라 사용될 수 있는 $\beta 2$ 작용제는 짧게 작용하거나, 길게 작용하거나, 아주 길게 작용할 수 있다. 사용될 수 있는 짧게 작용하는 $\beta 2$ 작용제는 살부타몰, 레보살부타몰, 테르부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테레놀, 비톨테롤 메실레이트, 오리토드린, 이소프레날린, 살메테롤, 페노테롤, 테르부탈린, 알부테롤, 및 이소에타린이다. 사용될 수 있는 길게 작용하는 $\beta 2$ 작용제의 예는 살메테롤, 밤부테롤, 포르모테롤, 및 클렌부테롤이다. 아주 길게 작용하는 $\beta 2$ 작용제는 인다카테롤, 빌란테롤, 및 울로다테롤을 포함한다.

- [0299] 놀랍게도, 본 개시내용의 화합물은 본원의 실시예 섹션에서 입증된 바와 같이 예상외의 이로운 특성을 나타냄을 발견하였다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 $\beta 2$ 아드레날린 수용체의 낮은 nM(<10 nM) 부분 작용제로 작용함을 놀랍게도 발견하였다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 예상외로 혈액뇌관문을 통과하고, 뇌 척수액에 축적되는 높은 능력을 나타낸다. 추가적으로, 본 개시내용의 화합물은 탁월한 경구 생체 이용률 및 안정성을 나타내는 동시에, 낮은 독성 및 약물-약물 상호작용에 대한 낮은 잠재성을 나타낸다.
- [0300] 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 만족스러운 약리학적 프로파일 및 유망한 생체약학적 특성, 예컨대 독물학적 프로파일, 물질대사 및 약동학 특성, 용해도, 및 투과성을 보유할 수 있는 것으로 여겨진다. 적절한 생체약학적 특성의 결정, 예를 들어 잠재적 독성을 결정하기 위한 세포 내의 세포 독성, 또는 특정 표적이나 채널의 억제의 결정은 당업자의 지식 내에 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0301] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환 또는 장애, 또는 이들의 하나 이상의 증상의 발병을 역전, 완화, 지연시키거나, 이들의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발진된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료는 증상이 없을 때 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 이병성 개체에 투여될 수 있다(예를 들어, 증상의 이력을 고려하고/하거나 유전적 또는 기타 이병성을 고려함). 치료는 또한 증상이 해소된 후에 예를 들어 이들의 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 지속될 수 있다.
- [0302] 상호 교환적으로 사용된 용어 "대상체", "개체", 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 쥐, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류를 포함하는 임의의 동물 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0303] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은 다음 중 하나 이상의 포함하는 연구자, 의사, 또는 기타 임상가가 얻고자 하는 조직, 시스템, 동물, 개체, 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다: (1) 질환의 예방; 예를 들어 질환, 병태, 또는 장애에 취약할 수 있되, 질환의 병적 측면 또는 종합적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개체의 질환, 병태, 또는 장애 예방, (2) 질환의 억제; 예를 들어 질환, 병태, 또는 장애의 병적 측면 또는 종합적 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체의 질환, 병태, 또는 장애 억제(즉, 병적 측면 및/또는 종합적 증상의 추가 발전 저지), 및 (3) 질환의 개선; 예를 들어 예를 들어 질환, 병태, 또는 장애의 병적 측면 또는 종합적 증상을 경험하거나 나타내고 있는 개체의 질환, 병태, 또는 장애 개선(즉, 병적 측면 및/또는 종합적 증상 역전).
- [0304] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 본원에 언급된 임의의 질환의 발전 위험을 예방 또는 감소시키는 데 유용하며; 예를 들어 질환, 병태, 또는 장애에 취약할 수 있되, 질환의 병적 측면 또는 종합적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 개체의 질환, 병태, 또는 장애가 발생할 위험을 예방 또는 감소시키는 데 유용하다.
- [0305] 하나 이상의 다른 치료제(들)와 공동 투여
- [0306] 치료되는 특정 병태 또는 질환에 따라, 해당 병태를 치료하기 위해 보통 투여되는 추가 치료제가 또한 본 개시내용의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 보통 투여되는 추가 치료제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적절한" 것으로 알려져 있다.
- [0307] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계 및 동시에 또는 순차적으로 유효량의 하나 이상의 추가 치료제, 예컨대 본원에 기재되는 것들을 공동 투여하는 단계를 포함하는 개시된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다.
- [0308] 본원에 사용된 용어 "병용", "병용된", 및 관련 용어는 본 개시내용에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 기재된 화합물은 별도의 단위 투약 형태로 동시에 또는 순차적으로, 또는 단일 단위 투약 형태로 함께 또 다른 치료제와 투여될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 기재된 화합물, 추가 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아췌반트, 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투약 형태를 제공한다. 전형적으로 환자 또는 개체가 동시에 둘 모두의 제제에 노출될 때, 둘 이상의 제제는 "병용하여" 투여된 것으로 간주된다. 다수의 실시형태에서, 환자 또는 개체가 동시에 특정 표적 조직 또는 샘플(예를 들어, 뇌, 혈청 내 등) 내에서 제제의 치료적으로 유의한 수준을 나타낼 때, 둘 이상의 제제는 "병용하여" 투여된 것으로 간주된다.
- [0309] 일부 실시형태에서, 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 다른 제제와 병용 요법으로 투여될 때, 이들은 순차적으로 또는 동시에 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 병용물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 병용물은 동시에 투여된다.

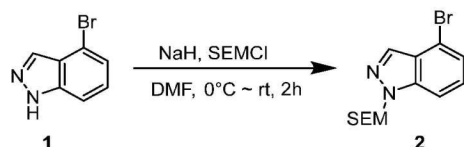
- [0310] 본 개시내용의 조성물 중에 존재하는 추가 치료제의 양은 해당 치료제를 유일한 활성제로 포함하는 조성물로 보통 투여될 양보다 적을 것이다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조성물의 추가 치료제의 양은 해당 제제를 유일한 치료적으로 활성제로 포함하는 조성물 중에 보통 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.
- [0311] 하나 이상의 다른 치료제는 다중 투약 섭생의 일부로서 본 개시내용의 화합물 또는 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 다른 치료제는 단일 조성물로 본 개시내용의 화합물과 함께 혼합된 단일 투약 형태의 일부일 수 있다. 다중 투약 섭생으로 투여될 때, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 동시에, 순차적으로, 또는 서로 일정 기간 내에, 예를 들어 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, 또는 24시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제 및 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 24시간 초과 내에 다중 투약 섭생으로 투여된다.
- [0312] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 제공된 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제는 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 제공된 화합물의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료제는 하기 추가로 상세하게 기재된다. 특정 실시형태에서, 제공된 화합물은 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간 전에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 제공된 화합물은 치료제보다 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간 후에 투여될 수 있다.
- [0313] 제공된 화합물은 다양한 치료적 적용에서 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 병용 요법에 관심있는 치료적 적용은 표적 아드레날린 수용체의 활성이 질환 진행에 원인이거나 복합 인자인 이들 적용을 포함한다. 이와 같이, 대상 화합물은 대상체에서 표적 아드레날린 수용체의 억제를 원하는 병용 요법에서 용도가 있다. 대상 화합물을 포함하는 병용 요법에 의해 치료될 수 있는 질환 병태의 예는 심장 병태 또는 질환, 신경변성 또는 신경발달 질환, 호흡기 장애, 천식, 기억 장애, 우울증, 염증 질환, 뇌졸중, 허혈성 뇌 또는 조직 손상, 및 암을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 대상 아드레날린 수용체 조정 화합물과 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 항우울제, 항정신병제, 베타 차단제, 혈관수축제, 항고혈압제, 충혈완화제, 화학요법제, 알츠하이머병에 사용되는 제제, 및 항염증제를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0314] 일부 실시형태에서, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물은 심장 병태, 예컨대 심인성 쇼크, 고혈압, 울혈성 심부전, 관상 동맥 심장 질환, 부정맥, 심근 경색, 또는 허혈성 심장 질환의 치료에 유용한 임의의 제제와 함께 사용될 수 있다. 대상 아드레날린 수용체 조정 화합물과 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 데노파민, 도부타민, 자모테를, 아세부톨, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 핀돌롤, 에스몰롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 보르티옥세틴, 카르베딜롤, 라베탈롤, 펜톨라민, 프라조신, 시라졸린, 메톡사민, 시네프린, 에틸프린, 메타라미놀, 미도드린, 및 쿠마린을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물은 신경변성 또는 신경발달 질환, 예컨대 알츠하이머병, 기억 장애, 인지 장애, 우울증, 뇌졸중 및 허혈성 뇌 또는 조직 손상, 다운 증후군 또는 자폐증의 치료에 유용한 임의의 제제와 함께 사용될 수 있다. 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물과 함께 사용될 수 있는 관심 제제는 아세프로마진을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 제공된 아드레날린 수용체 조정 화합물은 콜린스테라제 억제제 또는 NMDA 수용체 조정제와 병용하여 신경변성 또는 신경발달 질환과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있다. 관심 제제는 도네페질, 아리셉트, 갈란타민, 라자다인, 메만틴, 나멘다, 리바스티그민, 엑셀론, 타크린, 및 코그넥스를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 대상 아드레날린 수용체 조정 화합물과 함께 사용될 수 있는 다른 제제는 4-NEMD, 7-Me-마르사니딘, 아그마틴, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 칸나비게롤, 클로니딘, 데토미딘, 텍스메데토미딘, 파돌미딘, 구아나벤즈, 구안파신, 로פק시딘, 마르사니딘, 메데토미딘, 메스암페타민, 미바제롤, 릴메니딘, 로미피딘, 탈리펙솔, 티아메니딘, 티자니딘, 톨로니딘, 자일라진, 자일로메타졸린, 아리피프라졸, 아세나핀, 아티파메졸, 시라졸린, 클로자핀, 에파록산, 이다죽산, 루라시돈, 멜페론, 미안세린, 미르타자핀, 나피탄, 올란자핀, 팔리페리돈, 페녹시벤자민, 펜톨라민, 피리베딜, 라우월신, 리스페리돈, 로티고틴, 쿠에티아핀, 노르케티아핀, 세티틸린, 톨라졸린, 요힘빈, 지프라시돈, 및 조테핀을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 대상 아드레날린 수용체 조정 화합물과 함께 사용될 수 있는 다른 제제는 비톨테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 또는 이소프로테롤, 레보살부타몰 또는 레발부테롤, 오르시프레날린 또는 메타프로테롤, 피르부테롤, 프로카테롤, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, bam부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 인다카테롤, 밀메테롤, 울로다테롤, 빌안테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이

속수프린, 리토드린, 살부타몰 또는 알부테롤, 테르부탈린, 질파테롤, ICI-118,551, 및 부톡사민을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0316] 다음 실시예는 본 개시내용의 이점 및 특성을 추가로 예시하기 위해 제공되지만, 본 개시내용의 범주를 제한하도록 의도되지 않는다. 실시예는 사용될 수 있는 전형적인 것들이지만, 당업자에게 알려진 다른 절차, 방법론, 또는 기술이 대안적으로 사용될 수 있다.

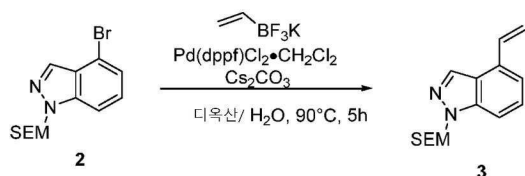
[0317] 실시예

[0318] 실시예: (R)-2-(((S)-3,3-디메틸부탄-2-일)아미노)-1-(1H-인다졸-4-일)에탄-1-올의 합성



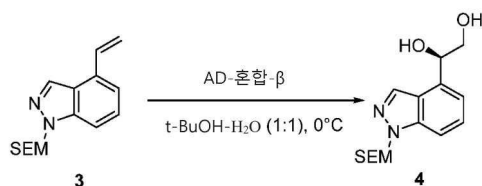
[0319]

[0320] 단계 1: DMF(4L) 중의 **1**(410 g, 2.092 mol) 용액에 0°C에서 NaH(60%, 125.5 g, 3.138 mmol)를 5시간 동안 첨가하고, 이어서 SEMCl(418.5g, 2.51mol)을 0°C에서 상기 용액에 첨가하고, 실온으로 2시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 0°C에서 물(2.5 L)로 켄칭(quench)하였다. 혼합물을 실온으로 가열하고, 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 디클로로메탄(3*10L)으로 세 차례 추출하였다. 합친 유기상을 물(2*10L) 및 브라인(10L)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 1% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **2**(377 g, 수율: 55.4%)를 제공하였다.



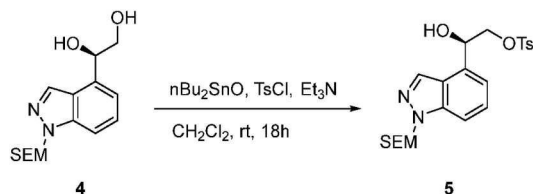
[0321]

[0322] 단계 2: 디옥산(4.7L)/H₂O(950ml) 중의 화합물 **2**(475 g, 1.45 mol)의 교반된 용액에 N₂ 하에서 칼륨 트리플루오로(비닐)보레이트(389 g, 2.90 mol), Pd(dppf)Cl₂(59.35 g, 72.56 mmol), Cs₂CO₃(1416 g, 4.354 mmol)을 첨가하고, 이어서 80°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 EtOAc(2L*4)로 추출하였다. 합친 유기상을 브라인으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 5% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **3**(351g, 수율: 88.1%)을 제공하였다.



[0323]

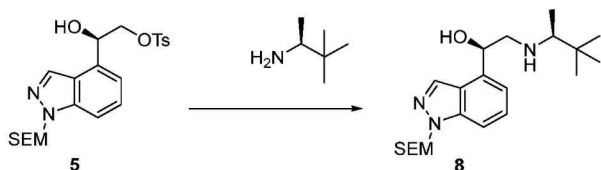
[0324] 단계 3: t-BuOH/H₂O(5508 mL/5508mL) 중의 화합물 **3**(306 g, 1.115 mmol) 용액에 0°C에서 AD-혼합-β(1563 g, 2.007 mol)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 EtOAc(2L*3)로 세정하였다. 합친 유기상을 브라인으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에서 농축하여 화합물 **4**(350 g)를 오일로서 제공하고, 다음 단계에서 직직접 사용하였다.



[0325]

[0326] 단계 4: CH₂Cl₂(3.5L) 중의 **4**(348 g, 1.128 mol) 용액에 실온에서 nBu₂SnO(14 g, 0.0564 mol), TsCl(258 g,

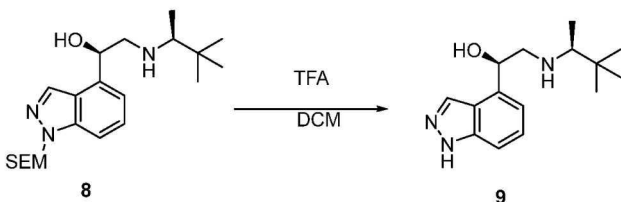
1.35 mol), Et₃N(136.7 g, 1.3 5mol)을 16시간 동안 첨가하였다. 반응 용액을 물(3L)로 켄칭하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂(1.5L*2)로 추출하였다. 합친 유기상을 브라인으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE 중의 25 % EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 5(250 g & 95 g, 수율: 57.5%)를 제공하였다.



[0327]

단계 5: 톨루엔(150 mL) 중의 화합물 5(30 g, 0.065 mol) 용액에 DIPEA(16.8 g, 0.13 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃로 64시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, EtOAc(200mL*3)로 추출하였다. 합친 유기상을 브라인으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 화합물 8(25 g)을 오일로서 제공하고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0328]



[0329]

CH₂Cl₂(125 ml) 중의 화합물 8(25 g) 용액에 0 내지 20℃에서 TFA(125 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜서 CH₂Cl₂를 제거하였다. THF(125 ml) 및 수산화암모늄(300 ml)을 0 내지 20℃에서 차례로 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이후, LCMS가 반응 혼합물이 완료된 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하고, CH₂Cl₂(200mL*4)로 추출하였다. 합친 유기상을 브라인으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 (R)-2-(((S)-3,3-디메틸부탄-2-일)아미노)-1-(1H-인다졸-4-일)에탄-1-올(9, 6.8 g)을 제공하였다.

[0330]

실시예 2: 합성된 아드레날린 수용체 작용제의 평가

[0331]

cAMP 균질한 시간 분해 형광(HTRF: homogeneous time-resolved fluorescence): 시험 방법. 화합물 효능을 주로 하기에서도 상세하게 기재되는 제조업체의 지시에 따라 cAMP Gs 동적 HTRF 검정(Cisbio, 카탈로그 # 62AM4PEC)을 사용하여 결정한다.

[0332]

화합물 제조: DMSI 중에 10 mM로 용해된 후보 베타 아드레날린 화합물을 1 mM 3-이소부틸-1-메틸잔텐(IBMX; Cayman Chemical Company, 카탈로그 # 13347)을 함유하는 1X 자극 완충액 1(Cisbio Part# 64SB1FDD) 중에 희석하였다. 1 mM IBMX를 함유하는 자극 완충액 중의 96 웰 V-저부 폴리프로필렌 화합물 마이크로플레이트(Corning, 카탈로그 # 3363)에서 소기의 최종 농도의 2X로 연속 희석을 수행하였다. 표준 연속 희석 곡선은 10개의 지점이며, 5배의 희석은 10 μM의 최고 농도로부터 시작한다. 모든 검정 플레이트 상에 존재하는 대조군은 0.1% DMSO (비히클 대조군), 1 μM 이소프로테레놀(완전한 베타-아드레날린 작용제 대조군), 및 15 μM 자모테롤(부분 베타 아드레날린 작용제 대조군)이다. 2X 화합물 플레이트로부터 5 μL를 백색 384 원형 웰 소용량 HiBase 검정 플레이트(Greiner Bio-One; 카탈로그 # 784075) 내로 스탬핑(stamp)하여 화합물당 농도당 4개의 기술적 복제물(replicate)을 제공하였다. 검정 플레이트를 500 x g에서 10초 동안 원심분리하였다. 화합물 및 IBMX를 2X 최종 용량으로 제조하여 세포 첨가를 보상하였다.

[0333]

세포 제조: 1X 자극 완충액, 세정 PBS(둘베코 인산염 완충 식염수, -Mg -Ca; Caisson Labs, 카탈로그 # PBL01), 검정 PBS(둘베코 인산염 완충 식염수, + Mg, + Ca; Caisson Labs, 카탈로그 # PBL02), 및 Versene(칼슘 또는 마그네슘이 없는 PBS 중의 0.02% EDTA 이나트륨 염 용액; Caisson Labs, 카탈로그 # EDL01)을 37℃로 사전 가온시켰다. 베타 아드레날린 수용체를 발현하는 세포를 세정 PBS 중에 세정하여 성장 배지를 제거하고, 이어서 Versene으로 37℃에서 5 내지 10분 동안 인큐베이션하여 표면으로부터 방출하였다. 세포를 검정 PBS를

[0334]

사용하여 수확하고, 혈구 계산판 또는 자동화 세포 계수기에 의해 수동으로 계수하고, 원심분리(200 x g, 52n s)에 의해 펠릿화하고, 37°C 1X 자극 완충액 중에 1.5×10^6 개의 세포/mL의 최종 밀도로 재현탁시켰다. 5 μ L의 현탁된 세포 용액(총 7500개의 세포)을 384 웰 검정 플레이트의 모든 웰에 첨가하고, 검정 플레이트를 Axygen® 플레이트 실(Corning PCR-SP)로 덮고, 5% CO₂이 공급된 가습 37°C 환경에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[0335] HTRF 시약 첨가, 판독, 및 데이터 분석: 시험 화합물로 30분의 세포 자극 후, 검정 플레이트를 500 x g에서 10초 동안 원심분리하고, 검출 시 1:21로 희석된 5 μ L cAMP-D2 수용체를 첨가하여 인큐베이션을 중단하고, 용해 완충액 2(Cisbio 62CL2FDF)를 모든 세포에 첨가하였다. 이후, 검출 시 1:21로 희석된 5 μ L Anti-cAMP-Eu 공여체 및 용해 완충액 2를 세포에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 반응을 실온에서 Heidolph Titramax 1000 상의 900 rpm에서 적어도 30분 동안 부드럽게 '볼텍싱'하였다. 플레이트를 500 x g에서 다시 10초 동안 원심분리하고, HTRF를 웰당 50 플래시(flash)로 Tecan Spark 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. HTRF 비율($665 \text{ nm} / 620 \text{ nm} \times 10,000$)을 결정하고, GraphPad Prism에 도표화하여 농도-효과 곡선을 생성하였다. 역가 예측값(EC₅₀ 및 pEC₅₀)을 농도-효과 곡선의 4개의 매개변수 비-선형 회귀로부터 유도하고, 시험 화합물의 HTRF 신호 윈도우의 크기(최소-최대 용량)를 완전한 작용제 대조군, 이소프로테레놀의 신호 윈도우와 비교하여 상대적인 효능 예측값을 결정한다.

[0336] CHO-K1 세포의 역가 및 효능 데이터는 하기 표 2에서 보여준다. 역가(pEC₅₀) 문자 코드는 다음을 포함한다: A = >8; B = >7-8; C = >6-7; D = <6. 효능(E최대) 문자 코드는 다음을 포함한다: A = >90%; B = >70-90%; C = >50-70%; D = <50%.

[0337] [표 2] 본원에 개시된 특정 화학적 화합물의 약리학적 데이터

I-#	pEC50 [B1-AR]	pEC50 [B2-AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B1- AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B2- AR]
I-1	C	B	A	A
I-2	D	B	C	A
I-3	C	A	C	B
I-4	D	C	D	A
I-5	D	C	C	B
I-6	C	A	B	A
I-7	C	A	A	A
I-8	D	A	B	A
I-9	B	A	A	A
I-10	A	A	B	A
I-11	A	A	A	A
I-12	A	A	A	A
I-13	A	A	A	A
I-14	C	A	B	C
I-15	A	A	A	A
I-16	B	A	A	A
I-17	A	A	A	A
I-18	A	A	A	A
I-19	A	A	A	A
I-20	A	A	A	A
I-21	A	A	A	A
I-22	B	A	A	A
I-23	A	A	A	A
I-24	B	A	A	A
I-25	A	A	A	A
I-26	A	A	A	A
I-27	A	A	A	A
I-28	A	A	A	A
I-29	B	A	A	A
I-30	A	A	A	A
I-31	B	A	B	A
I-32	B	A	A	A
I-33	A	A	B	A
I-34	A	A	A	B
I-35	A	A	B	B
I-36	A	A	B	A
I-37	B	A	B	B
I-38	A	A	B	A
I-39	A	A	A	A
I-40	B	A	B	A
I-41	A	A	A	A
I-42	B	A	A	B

[0338]

I-#	pEC50 [B1-AR]	pEC50 [B2-AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B1- AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B2- AR]
I-43	B	A	A	A
I-44	A	A	A	B
I-45	A	A	B	B
I-46	A	A	A	A
I-47	A	A	B	A
I-48	A	A	A	A
I-49	A	A	B	B
I-50	A	A	B	B
I-51	A	A	B	A
I-52	C	B	B	A
I-53	C	B	B	B
I-54	C	B	B	B
I-55	A	A	B	C
I-56	B	A	C	C
I-57	B	A	B	C
I-58	A	A	B	B
I-59	C	B	D	D
I-60	A	A	B	B
I-61	B	A	B	B
I-62	A	A	B	B
I-63	D	C	D	A
I-64	C	C	B	A
I-65	C	C	C	B
I-66	D	C	B	A
I-67	B	A	A	A
I-68	B	A	B	B
I-69	D	C	C	B
I-70	C	B	B	C
I-71	C	B	C	D
I-72	C	B	C	D
I-73	D	C	D	D
I-74	C	D	D	D
I-75	A	A	B	A
I-76	A	A	B	A
I-77	D	C	C	C
I-78	C	C	B	A
I-79	D	C	A	D
I-80	C	B	B	D
I-81	B	A	B	A
I-82	D	D	D	D
I-83	B	B	B	C
I-84	B	A	B	B

[0339]

I-#	pEC50 [B1-AR]	pEC50 [B2-AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B1- AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B2- AR]
I-85	C	C	B	C
I-86	D	C	B	B
I-87	C	B	C	B
I-88	C	A	B	A
I-89	B	A	B	A
I-90	C	B	B	A
I-91	D	D	D	D
I-92	B	A	B	A
I-93	D	D	B	A
I-94	C	C	B	B
I-95	C	C	B	C
I-96	A	A	B	A
I-97	B	A	B	A
I-98	B	A	B	B
I-99	C	B	B	B
I-100	A	A	B	A
I-101	A	A	A	A
I-102	C	A	C	D
I-103	D	B	C	C
I-104	D	C	B	B
I-105	D	C	D	D
I-106	C	B	B	C
I-107	A	A	A	A
I-108	B	B	A	A
I-109	B	B	A	A
I-110	A	A	A	A
I-111	B	B	A	B
I-112	A	A	A	A
I-113	A	B	A	A
I-114	A	A	A	A
I-115	D	C	B	B
I-116	B	A	B	B
I-117	B	B	C	B
I-118	A	A	B	B
I-119	A	A	B	B
I-120	A	A	B	B
I-121	A	A	C	B
I-122	A	A	B	B
I-123	D	C	B	B
I-124	D	C	B	A
I-125	C	C	B	B
I-126	A	A	B	A

[0340]

I-#	pEC50 [B1-AR]	pEC50 [B2-AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B1- AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B2- AR]
I-127	A	A	A	A
I-128	A	A	A	A
I-129	A	A	A	A
I-130	A	A	A	A
I-131	B	B	A	B
I-132	A	A	A	A
I-133	B	A	B	A
I-134	A	A	B	A
I-135	A	A	B	B
I-136	A	A	A	A
I-137	A	A	B	A
I-138	B	A	B	A
I-139	A	A	A	A
I-140	A	A	A	A
I-141	D	C	A	A
I-142	B	B	A	A
I-143	C	D	B	C
I-144	D	B	B	A
I-145	D	D	B	B
I-146	D	D	D	A
I-147	A	A	B	A
I-148	D	D	B	B
I-149	D	D	D	B
I-150	B	A	A	A
I-151	C	C	B	A
I-152	B	B	B	A
I-153	C	C	B	A
I-154	C	A	A	A
I-155	C	B	B	A
I-156	C	B	B	A
I-157	C	B	B	A
I-158	C	C	A	A
I-159	C	C	B	A
I-160	C	C	B	B
I-161	B	B	A	A
I-162	D	C	A	A
I-163	D	D	B	C
I-164	C	C	B	A
I-165	C	C	B	B
I-166	C	B	C	B
I-167	D	C	B	B
I-168	B	A	B	B

[0341]

I-#	pEC50 [B1-AR]	pEC50 [B2-AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B1- AR]	E 최대 (% 이소) (%) [B2- AR]
I-169	C	B	B	B
I-170	C	B	B	B
I-171	B	A	B	A
I-172	C	C	B	C
I-173	C	C	B	B
I-174	D	C	B	C
I-175	C	C	B	B
I-176	D	C	C	B
I-177	D	B	B	A
I-178	D	C	C	A
I-179	D	D	D	D
I-180	D	D	D	D
I-181	D	D	D	C
I-182	D	D	D	C
I-183	D	D	D	C
I-184	D	C	B	B
I-185	D	D	D	D
I-186	D	D	D	D
I-187	D	C	B	B
I-188	C	B	A	A
I-189	A	A	A	B

[0342]

[0343]

본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원, 및 기타 문서는 각각의 개별적인 간행물, 특허, 특허 출원, 또는 기타 문서가 개별적으로 모든 목적을 위해 인용되어 포함되는 것으로 명시된 것과 같은 정도로 모든 목적을 위해 이들의 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0344]

다양한 구체적인 실시형태가 예시 및 기술되었지만, 다양한 변화가 본 개시내용(들) 및 청구범위의 사상 및 범주를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 인식될 것이다.