



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0154214
(43) 공개일자 2021년12월20일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/08 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07H 17/08 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7037540</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년04월16일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년11월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/000312</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/212760
국제공개일자 2020년10월22일</p> <p>(30) 우선권주장
62/835,975 2019년04월18일 미국(US)
62/966,482 2020년01월27일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아주라 오프탈믹스 엘티디
이스라엘, 6314305 텔 아비브, 드로야노브 스트리트, 5</p> <p>(72) 발명자
홀메즈 이안
이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트 5
알스터 야이르
이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트 5
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **안구 질병의 치료를 위한 화합물 및 방법**

(57) 요약

마이봄샘 기능장애, 안검염, 안구건조증 및 눈의 전방 표면의 다른 염증성/감염 질환을 포함하는 안구 표면 질병의 치료를 위한 조성물 및 방법이 본원에 기재된다. 상기 조성물 및 방법은 각질용해 활성, 및 항염증성 또는 다른 바람직한 활성을 증명하는 각질용해 건류게이트를 포함한다. 상기 조성물의 눈, 안구 표면 또는 주변 영역에 대한 국소 투여는 안구 표면 질병으로 고통 받는 환자에게 치료적 이득을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0051 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

(72) 발명자

바라쉬 힐라

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

보스위스 찰스

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

라파엘리 오메르

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

글리슨 마크

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

스튜와트 마크 리처드

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

던 조나단

이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

버크 로버트 엠

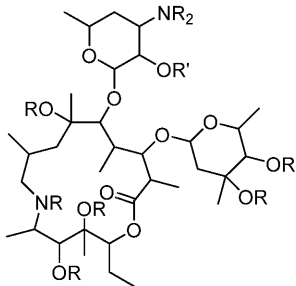
이스라엘 6314305 텔 아비브 드로야노브 스트리트
5

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (Ia)

상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 H, R', 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고, 여기서 적어도 하나의 R은 R'이고;

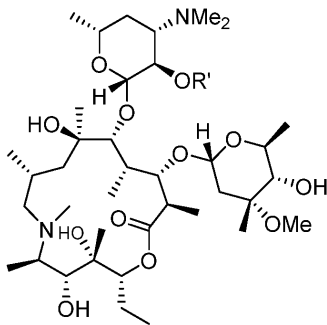
R'은 D-L-이고;

D는 각질용해제이고;

L은 링커이다.

청구항 2

하기 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (Ib)

상기 식에서,

R'은 D-L-이고;

D는 각질용해제이고;

L은 링커이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 하나 이상의 링커기를 포함하고, 각각의 링커기가 결합, -O-, 알킬(알킬렌일), 헤테로알킬(헤테로알킬렌일), 에스테르, 및 카보닐(>C=O)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

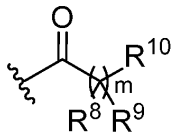
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각질용해제가 하나 이상의 기(예를 들면, 각질용해 기, 예를 들면, 각질용해 활성을 부여하는 기)를 포함하고, 각각의 기가 티올, 디설파이드, 셀레늄(예를 들면, 셀레나이드, 디셀레나이드), 및 카복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 5

R¹이 적어도 하나의 옥소로 치환되고 임의로 추가로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

상기 식에서,

m은 1 내지 6이고;

R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

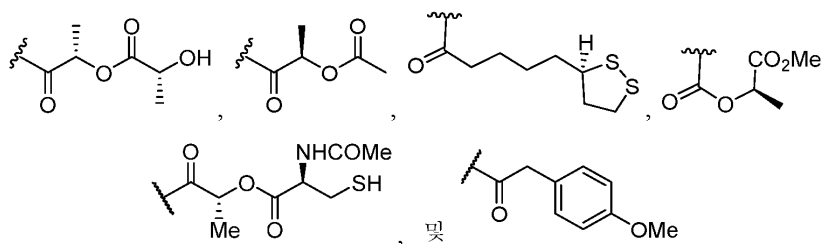
R¹⁰은 H, -OH, 알킬, 헤테로알킬, 또는 아릴이고, 알킬, 헤테로알킬, 또는 아릴은 임의로 치환된다.

청구항 7

제6항에 있어서, R¹⁰의 알킬 또는 헤테로알킬이 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레노, 셀레놀, 설펜, 아마이드, 에스테르, 할로, 옥소, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬이 (예를 들면, 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레놀, 설펜, 아마이드, 할로, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로) 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 -C(O)CH₂OH, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -C(O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -C(O)CH(R¹)(R²)이고;

R¹이 H, -OH, 임의로 치환된 -O-C(O)알킬, 임의로 치환된 페닐, -X(OCH₂CH₂)_nOR³, 또는 임의로 치환된 알킬-헤테

로사이클릴이고;

R^2 가 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

X가 직접 결합, 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이고;

R^3 이 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이고;

n이 1 내지 20인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

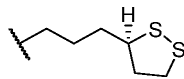
청구항 10

제9항에 있어서, R^1 이 알킬-헤테로사이클릴이고, 헤테로사이클릴이 디설파이드를 이의 고리 구조에 포함하는 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 헤테로사이클릴이 디티올란인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^1 이 인 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서, R^1 이 -OH인 화합물.

청구항 14

제9항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 15

제9항에 있어서, R^1 이 $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, X가 직접 결합인 화합물.

청구항 17

제15항에 있어서, X가 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬렌인 화합물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 수소인 화합물.

청구항 19

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬인 화합물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, n이 4인 화합물.

청구항 21

제9항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 H인 화합물.

청구항 22

제9항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 C1-C4알킬인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, R²가 CH₃인 화합물.

청구항 24

(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-하이드록시아세테이트,

(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-하이드록시프로파노에이트,

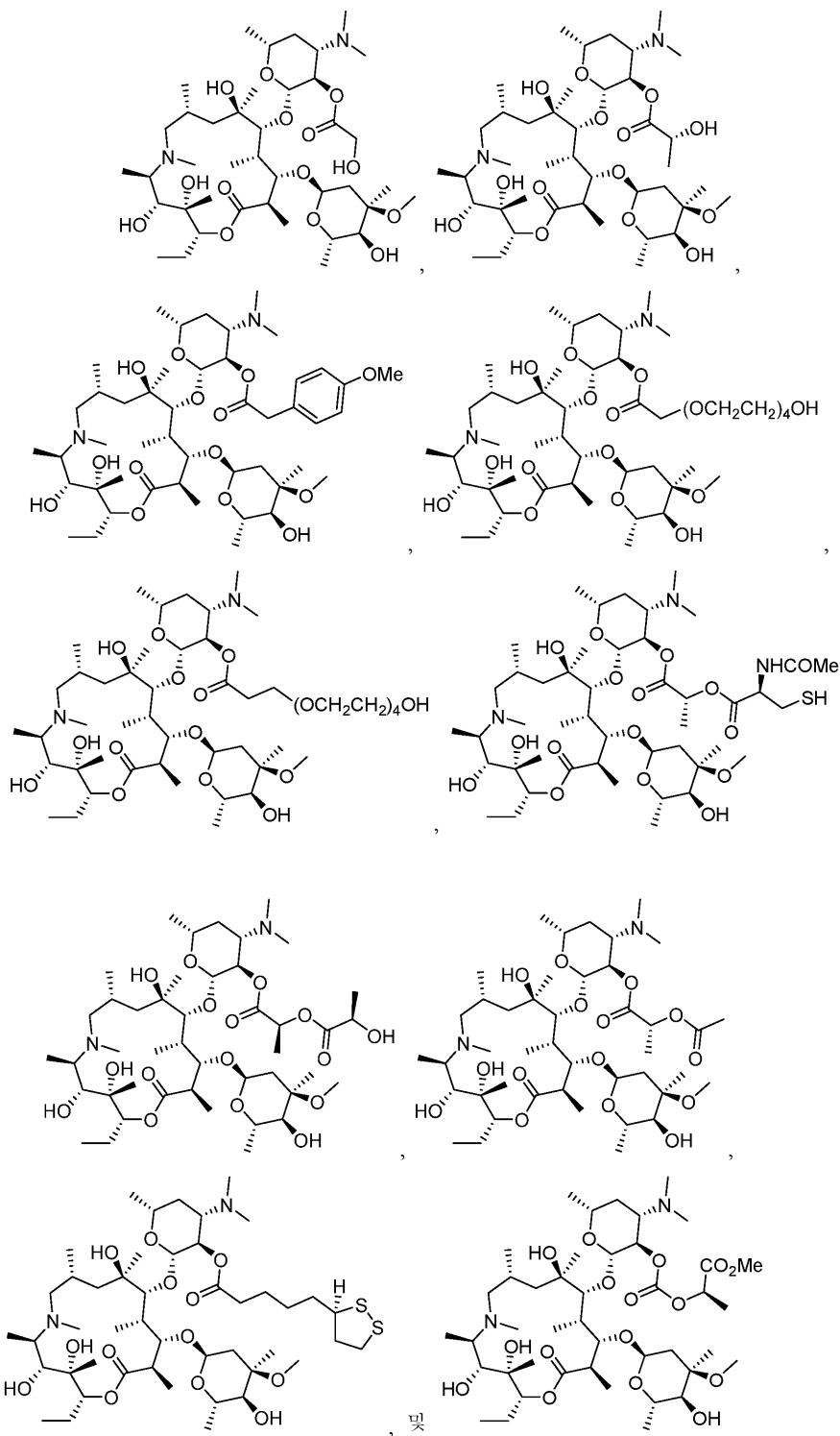
(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-(4-메톡시페닐)아세테이트,

(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 14-하이드록시-3, 6, 9, 12-테트라옥사테트라데카노에이트, 및

(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 1-하이드록시-3, 6, 9, 12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 25



로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로(예를 들면, 안과용으로) 허용가능한 부형제(예를 들면, 담체 또는 비히클)를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 29

치료가 필요한 개체에서 (예를 들면, 안과) 질환 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 개체에게 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

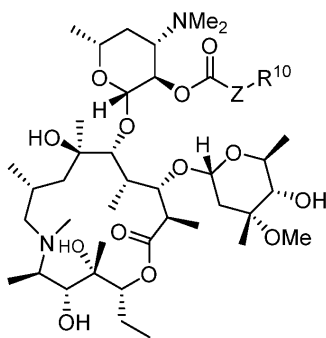
제29항에 있어서, 안과 질환 또는 질병이 눈꺼풀(예를 들면, 맥립종(다래끼), 안검염, 눈꺼풀 경계부 상피증 및 산립종), 안구 표면(예를 들면, 증발성 안구건조증 및 수성 결막 안구건조증을 포함하는 안구건조증, 및 전포도막염) 및/또는 후안부(예를 들면, 후포도막염 및 범포도막염)의 염증성 병태, 안구주위 샘의 이상(예를 들면, 마이봄샘 기능장애(MGD) 및 누선 장애), 알레르기성 병태(예를 들면, 습진, 아토피성 피부염, 국소 스테로이드 치료에 난치성인 아토피성 각결막염, 및 봄철 각결막염), 감염증(예를 들면, 데모텍스 눈꺼풀 감염증), 수술 합병증(예를 들면, 각막 이식 거부, 각막 이식 후 녹내장, 수정체 각막 이식에 이차적인 백내장, 각막이식술 환자에서 진균 감염, 및 LASIK 후 안구 건조 및/또는 불량한 굴절 결과), 각막 이상(예를 들면, 염증성 각막 궤양, 류마티스성 각막 궤양, 콘택트 렌즈 불편감 및 티체슨 표층 점상 각막염, 및 일반적인 각막염), 결막 이상(예를 들면, 홍채섬모체염, 목질 결막염), 전신 치료 및/또는 자가면역 질환(예를 들면, 소수관절형 소아 류마티스성 관절염, 이식편대숙주병, 및 쇼그렌 증후군)으로부터의 안구 합병증 및/또는 눈의 전방 표면의 전염병을 포함하는 질병으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 피부 질환 또는 질병이 피부의 염증성 병태(예를 들면, 피부염(습진), 주사비, 지루성 피부염, 및 건선), 피부의 각화항진(예를 들면, 모공성 각화증, 면포성 여드름, 및 발바닥 과다각화증), 감염증(예를 들면, 데모텍스 관련 주사비 및 여드름 및 대상포진), 알레르기(예를 들면, 두드러기, 접촉 피부염, 및 기저귀 발진), 부상(예를 들면, 일광화상), 및/또는 자가면역 질환(예를 들면, 백반증)을 포함하는 질병으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (II)

상기 식에서,

Z는 -O- 또는 $-(CR^8R^9)_m-$ 이고;

m은 1 내지 6이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

R¹⁰은 -OH, 알킬, 헤테로알킬, -O(C=O)헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아릴이고, 알킬, 헤테로알킬, -O(C=O)헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아릴은 임의로 치환된다.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 -CR⁸R⁹-인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R⁸이 H 또는 메틸이고, R⁹가 H인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 -OH, 알킬(예를 들면, 메틸), 헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아릴이고, 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 또는 -O(C=O)알킬의 알킬이 하나 이상의 치환기(들)로 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 -OH, 알킬(예를 들면, 알킬렌), 옥소, 할로, 알콕시, 알킬아미드, 티올, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 알킬, 알콕시, 알킬아미드, 또는 헤테로사이클이 각각 독립적으로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 -O(C=O)알킬렌이고, 알킬렌이 하나 이상의 치환기(들)로 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 메틸, -SH, -OH, 또는 -NHCOCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 37

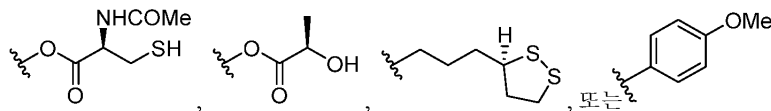
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 아릴이고, 아릴이 메톡시로 치환되는 것인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 알킬 또는 헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬이 하나 이상의 치환기(들)로 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 -OH, 알콕시(예를 들면, OCH₂CH₂), 및 헤테로사이클로 알킬(예를 들면, 디티올란)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁰이 -OH, -(OCH₂CH₂)₄OH, -CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -(C=O)CH₃,



인 화합물.

청구항 40

제32항에 있어서, Z가 -O-인 화합물.

청구항 41

제40항에 있어서, R¹⁰이 인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 4월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/835,975호 및 2020년 1월 27일에 출원된 제 62/966,482호의 이득을 주장하고, 이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 레스타시스(Restasis)(0.05% 사이클로스포린 A, 엘러간(Allergan))는 눈물 생성이 건성각결막염과 관련된 안구 염증으로 인하여 억제되는 것으로 추정되는 환자에서 눈물 생성을 증가시키기 위하여 식품의약품(FDA)에 의해 승인되었다. 자이드라(Xiidra)®(리피테라그라스트 안과 용액) 5%는 안구건조증(DED)의 징후 및 증상의 치료에 지시된다.

발명의 내용

[0004] 본원에서 특정한 실시양태에서 화합물, 약제학적(예를 들면, 안과) 조성물, 및 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 안구 및/또는 안구주위 징후 또는 이상의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 또는 화합물에 의해 또는 이로써 치료되는 안구 및/또는 안구주위 징후 또는 이상은 다인성 병인 및/또는 상호작용을 갖는 징후 또는 이상이다. 본원에 제공된 특정한 실시양태는 눈 또는 눈 주변에(예를 들면, 안구 표면, 눈꺼풀, 예를 들면, 눈꺼풀 가장자리 또는 눈꺼풀의 내부 표면 등에) 투여되는 경우, 다기능성 효능을 갖는 화합물(및 이러한 화합물을 포함하는 조성물)이다.

[0005] 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 마이봄샘 기능장애(MGD)의 치료 방법을 포함한다. 현재 MGD의 치료에 유용한 승인된 약리학적 제제가 없다. 마이봄샘의 도관 상피의 각화향진으로부터의 말단 도관 폐색이 마이봄샘 기능장애(MGD) 뒤의 핵심적인 메커니즘이라는 인식은 MGD에 대한 유효한 치료가 도관 폐색의 해결 및 샘 내용물의 배출을 필요로 한다는 것을 증명하는 임상적 경험과 일치한다(Nichols et al, 2011; Lane et al, 2012; Blackie et al, 2015). 따뜻한 압축 및 열/기계 장치(예를 들면, LipiFlow)는 말단 도관 폐색을 해결하려는 시도로 마이봄샘의 내부 온도를 마이봄에 대한 정상 융점(즉, 32°C 내지 40°C) 위로 상승시키려는 시도로 사용된다(Lane et al, 2012). 불행하게도, 따뜻한 압축은 > 40°C의 융점을 가질 수 있는 심하게 폐색된 샘에 대하여 이러한 이득을 달성할 수 없다. 마이봄샘의 각화형 폐색(keratinized obstruction)을 제거하기 위한 현재 기술은 또한 물리적 제거 방법(예를 들면, 괴사조직제거 및 샘 탐침)을 포함하고, 이는 환자에게 상당히 고통스럽다.

[0006] MGD 기간 후에, 안구 표면에서 다양한 단계의 염증성 또는 박테리아성 질환이 자주 관찰되는데, 이는 마이봄샘 폐색이 분비샘에서 마이봄의 정체로부터의 샘의 악화(Knop, IOVS, 2011), 샘 폐색으로부터의 기계적 압력 및 스트레스, 및 박테리아 리파아제, 독성 매개체, 및/또는 염증성 매개체의 다운스트림 방출과 관련된 증가된 박테리아 성장을 포함하는 연속된 사건들을 유발할 수 있기 때문이다. 모든 이들 인자는 샘이 방출할 수 있는 마이봄의 질 및/또는 양을 감소시켜 결국 결막, 각막 및 눈꺼풀 조직의 만성 기계적 외상을 유발할 수 있고, 이는 추가의 조직 손상 및 염증성 매개체의 방출을 야기할 것이다. 따라서, MGD로 고통 받는 많은 환자들은 또한 이들의 결막, 각막, 누선, 눈꺼풀 또는 배상 세포에 영향을 미쳐, 충족되지 않은 의료 요구가 있는 안구건조증 또는 안검염과 같은 동반이환 병태를 유발하는 염증성 질환을 갖는다.

[0007] 예를 들면, 문헌은 용어 후방 안검염(Posterior blepharitis) 및 MGD을 이들이 동의어인 것처럼 사용하였지만, 이들 용어는 교환될 수 없다. 후방 안검염은 후방 눈꺼풀 가장자리의 염증성 병태를 기술하고, 그 중에서 MGD는 하나의 가능한 원인일 뿐이다. 이의 가장 초기 단계에서, MGD는 후방 안검염의 임상 증상 특성과 연관되지 않을 수 있다. 이 단계에서, 병에 걸린 개체는 증상을 보일 수 있지만, 대안적으로, 이들은 무증상이 없을 수 있고 준임상으로 간주되는 상태일 수 있다. MGD가 진행됨에 따라, 증상이 발달하고, 눈꺼풀 가장자리 징후, 예를 들면, 마이봄 압출능(expressibility) 및 품질의 변화 및 눈꺼풀 가장자리 붉음이 보이기 시작할 수 있다. 이 시점에서, MGD 관련 후방 안검염이 나타났다고 말한다.

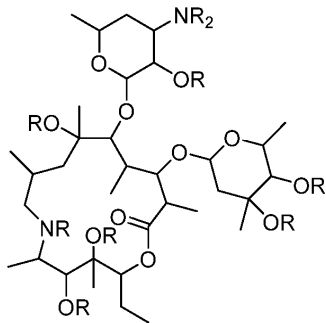
[0008] 특정한 실시양태에서, 각화증과 관련된 안구(또는 피부과) 질병(예를 들면, 눈꺼풀 각화증, 표면 안구 각화증, 및/또는 샘 경색, 예를 들면, MGD에서의 것), 미생물 침윤/감염(예를 들면, 박테리아 침윤/감염), 및/또는 염증(예를 들면, 각화증과 관련된 염증 또는 각화증과 관련되지 않은 염증)의 치료 방법이 본원에 제공된다. 특정한

경우에, 피부 및/또는 눈(및/또는 주변 조직/피부)의 질병은 구별하여 진단되기 어렵고/거나 다중 병인을 갖는다. 예를 들면, 일부 경우에, (1) 염증 단독, (2) 각질용해 활성과 관련된 염증, (3) 각질용해 활성(예를 들면, 각화증 유도) 및 미생물 침윤 둘 다와 관련된 염증, (4) 각질용해 활성을 갖지만, 염증 및/또는 미생물 침윤은 아닌 것, 또는 다양한 다른 조합을 포함하는 안구 질병을 구별하는 것은 어려울 수 있다. 일부 경우에, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 감별 진단(이는, 예를 들면, 유사한 증상 점수 등으로 인하여 어려울 수 있음)에 대한 필요 없이 이러한 안구 및/또는 피부과 징후에서 사용될 수 있다. 추가로, 많은 안구 및/또는 피부과 질병은 다중 병인, 예를 들면, 염증, 미생물 침윤, 각질용해 활성, 또는 다양한 이의 조합을 포함한다. 그 결과, 다중 병인을 표적화하는 치료제, 예를 들면, 본원에 기재된 것들은 예를 들면, 기저 질환(예를 들면, 각질용해 활성 및/또는 미생물 침윤)과 염증 또는 안구 건조와 같은 증상 둘 다를 표적화함으로써 치료 효능을 제공하는데 유리하다.

[0009] 국소 아지트로마이신은 전염증성 사이토키ンを 억제하는 소염제이고, 그램 음성 미생물에 대하여 강력하다. 이는 치료가 중단된 후 1일에 치료 수준으로 남아있는 안구 표면에 침투하는 것으로 생각된다.

[0010] 마찬가지로, 안구(예를 들면, 안구주위) 또는 피부과 질병, 예를 들면, 다인성 병인을 갖는 이상을 갖는 질병을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법 및 제제가 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 안구 질병은 비제한적인 예로서, 표면 장애, 예를 들면, MGD, 안구 건조 및 염증성 및 박테리아성 질환과 연관된 것들을 포함한다.

[0011] 특정한 실시양태에서, 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 제공된다:



[0012] 화학식 (Ia)

[0014] 상기 식에서,

[0015] 각각의 R은 독립적으로 H, R', 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고, 여기서 적어도 하나의 R은 R'이고;

[0016] R'은 D-L-이고;

[0017] D는 각질용해제(예를 들면, 이의 라디칼)이고;

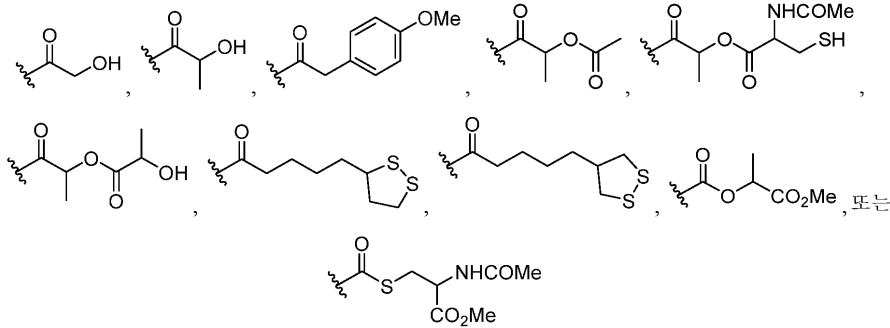
[0018] L은 링커이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H, R', 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고, 여기서 하나의 R은 R'이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H, R', 치환된 알킬, 또는 치환되지 않은 알킬이다. 특정한 실시양태에서, 적어도 하나의 R은 R'이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H, R', 또는 치환되지 않은 알킬이고, 여기서 하나의 R은 R'이다. 일부 실시양태에서, 치환되지 않은 알킬은 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H, R', 또는 치환되지 않은 헤테로알킬이고, 여기서 하나의 R은 R'이다. 일부 실시양태에서, 치환되지 않은 헤테로알킬은 (C=O)알킬, (C=O)O알킬, (C=O)S알킬, (C=O)S헤테로알킬, 또는 (C=O)아미노로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 또는 아미노는 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 메틸, 또는 R'이고, 여기서 하나의 R은 R'이다.

[0020] 일부 실시양태에서, 알킬은 -OH, -SH, 치환되거나 치환되지 않은 알킬(알킬렌), 치환되지 않은 또는 치환된 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, -NHCOMe, -O(C=O)CH₂OH, -O(C=O)CH(CH₃)OH, -O(C=O)알킬, 및 -(C=O)O알킬(예를 들면, 여기서 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 t-부틸이다)로 이루어진 군으로

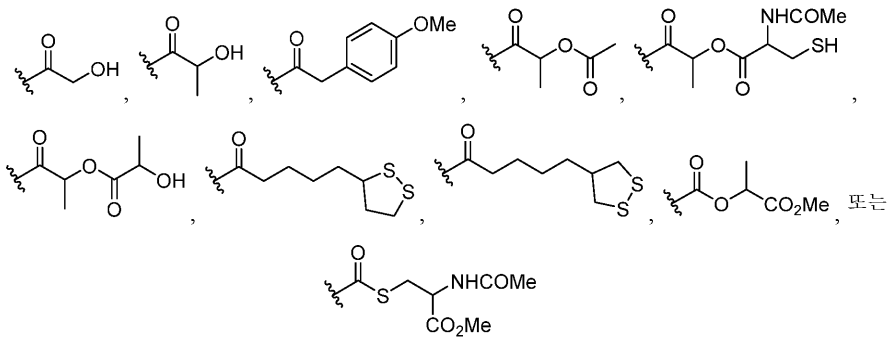
부터 선택된 하나 이상으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 알킬, 헤테로사이클로알킬, -NHCOMe, -O(C=O)알킬, 및 -(C=O)O알킬(예를 들면, 여기서 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 t-부틸이다)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬 디티올란이다.

[0021] 일부 실시양태에서, R은 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, t-부틸, -(C=O)알킬, -(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH,



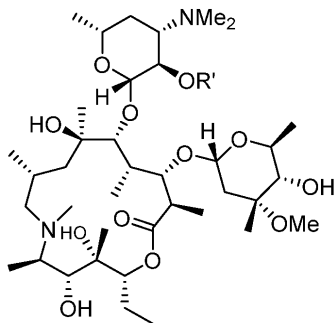
[0022] 이다.
[0023]

[0024] 일부 실시양태에서, R'은 -(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH,



[0025] 이다.
[0026]

[0027] 하나의 실시양태는 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



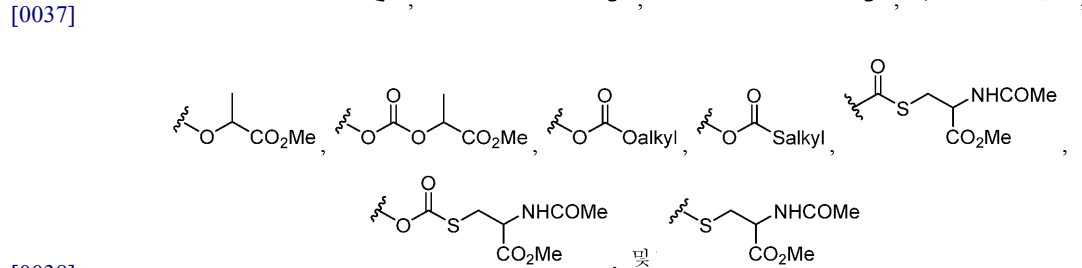
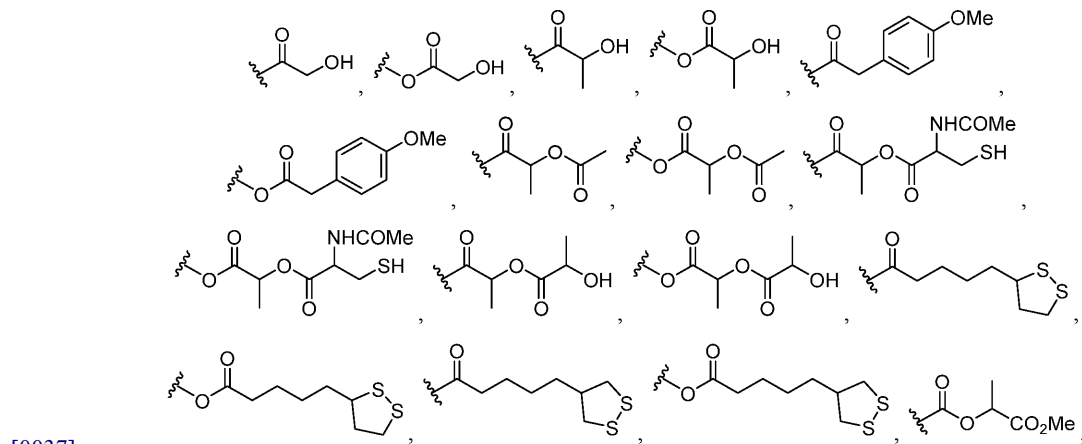
[0028] 화학식 (Ib)

[0030] 상기 식에서,
[0031] R'은 D-L-이고;
[0032] D는 각질용해제(예를 들면, 이의 라디칼)이고;
[0033] L은 링커이다.

[0034] 일부 실시양태에서, L은 하나 이상의 링커기를 포함하고, 각각의 링커기는 결합, -O-, -S-, 할로, 알킬(알킬렌일), 헤테로알킬(헤테로알킬렌일), 디설파이드, 에스테르, 및 카보닐(>C=O)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 링커기는 결합, -O-, -S-, 할로, 알킬(알킬렌일), 헤테로알킬(헤테로알킬렌일), 및 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 링커기는 알킬(알킬렌) 및 헤테로알킬(헤테로알킬렌)로부터 선택되고, 알킬(알킬렌) 또는 헤테로알킬(헤테로알킬렌)은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 옥소, 및 알킬 및 헤테로알킬 중 하나 이상으로 치환된 알킬(알킬렌)이다. 일부 실시양태에서, 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 할로, 알킬, 또는 할로알킬로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 알킬 또는 할로알킬로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 결합, -O-, -S-, (C=O), -(C=O)알킬-, -(C=O)헤테로알킬-, -(C=O)O-, -(C=O)O알킬-, -(C=O)O헤테로알킬-, -(C=O)S-, -(C=O)S알킬-, -(C=O)S헤테로알킬-, 알킬렌, 또는 헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알킬렌, 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L은 (C=O), -(C=O)알킬-, -(C=O)헤테로알킬-, -(C=O)O-, -(C=O)O알킬-, -(C=O)O헤테로알킬-, -(C=O)S-, -(C=O)S알킬-, -(C=O)S헤테로알킬-, 알킬렌, 또는 헤테로알킬렌이다.

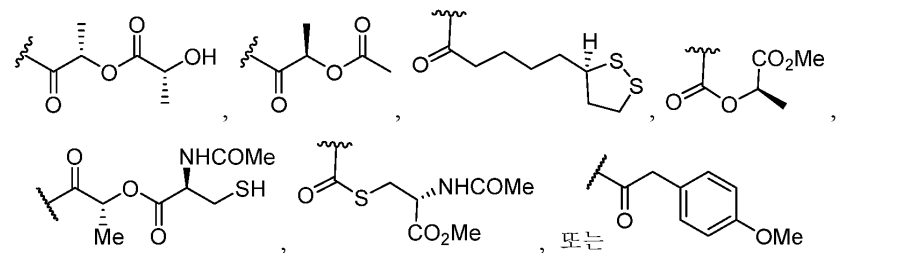
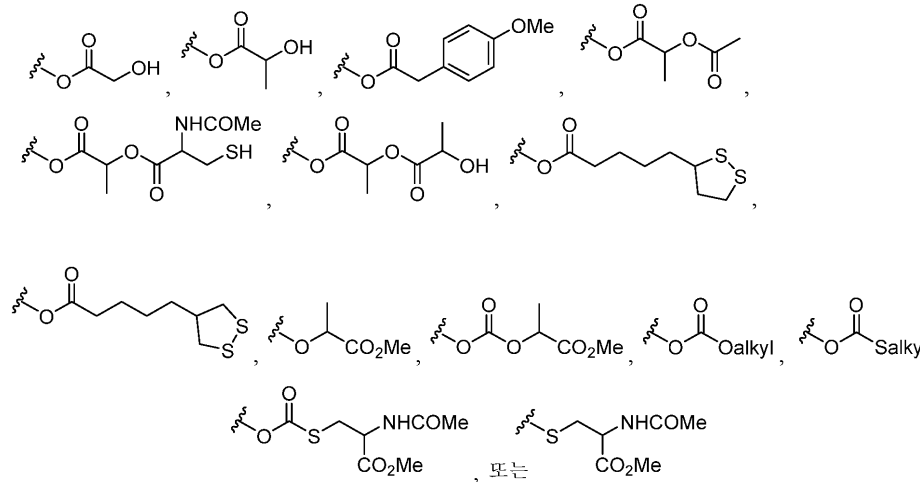
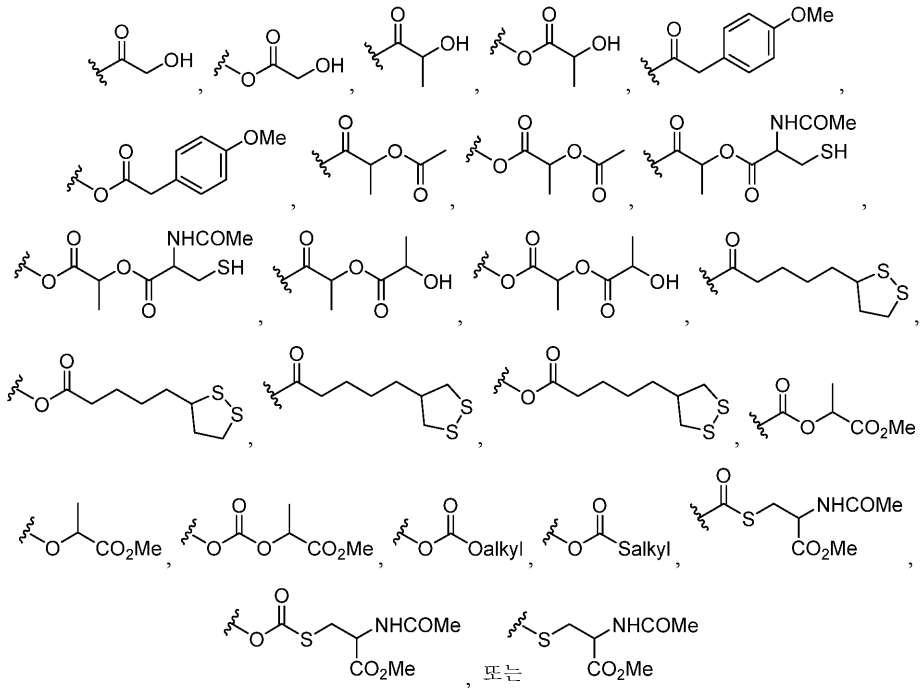
[0035] 일부 실시양태에서, D는 알킬 및 헤테로알킬로부터 선택되고, 알킬 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, D는 옥소, 및 치환된 알킬 및 치환된 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 -SH, -OH, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, D는 옥소, 및 치환된 알킬 및 치환된 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 -SH, -OH, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 -SH, -OH, 알킬, (C=O)알킬, (C=O)헤테로알킬, 및 -NH(C=O)알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 각질용해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각질용해제는 -(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -CO₂알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 t-부틸),



[0039] 로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 각질용해제는 -(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -CO₂알킬 (예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 t-부틸),

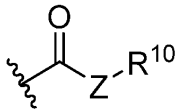


들면, 눈 또는 눈 주변, 예를 들면, 눈꺼풀 가장자리에서) 활성 각질용해제를 대사작용하거나 그렇지 않으면 생성하는 "각질용해제" 라디칼이다. 일부 경우에, 방출시(예를 들면, 가수분해 또는 다른 메커니즘에 의해), D는 복수의 활성 각질용해제를 생성한다. 일부 경우에, 활성 각질용해제는 -SH, -OH, COOH(또는 COO-), 또는 디설파이드 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성 각질용해제는 카복실산이다. 일부 실시양태에서, 활성 각질용해제는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 리포산, 피발산, 이소부티르산, 부티르산, 프로피온산, 포름산, 및 카본산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 활성 각질용해제는 티올이다.

[0051] 특정한 경우에, 항염증성 및/또는 항미생물성 잔기(예를 들면, R'을 뺀, 본원에 제공된 임의의 화학식의 구조를 갖는)와 각질용해 잔기(예를 들면, D의 구조로 표시되고/거나 이를 갖는)의 조합. 특정한 실시양태에서, 이러한 잔기는 결합인 링커에 의해 연결된 라디칼이고, 각질용해 잔기는 가수분해되어 (1) 항염증성 및/또는 항미생물성 제제 및 (2) 하나 이상의 활성 각질용해제 둘 다를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 잔기는 가수분해성 링커에 의해 연결된 라디칼이고, 가수분해성 링커는 (1) 항염증성 및/또는 항미생물성 제제 및 (2) 하나 이상의 활성 각질용해제가 둘 다 방출되도록(예를 들면, 생체내에서, 예를 들면, 눈 및/또는 피부에 치료제(예를 들면, 국소적)를 전달한 후) 가수분해될 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, L은 결합에 의해 D에 부착된다.

[0053] 일부 실시양태에서, R'은



[0054]

[0055] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

[0056] 상기 식에서,

[0057] Z는 -O-, -S-, 또는 $-(CR^8R^9)_m-$ 이고;

[0058] m은 1 내지 6이고;

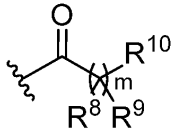
[0059] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

[0060] R¹⁰은 H, -OH, 알킬, 또는 헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다.

[0061] 일부 실시양태에서, Z는 -O-이고, R¹⁰은 알킬 또는 헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, Z는 -O-이고, R¹⁰은 $-CR^8R^9CO_2$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬, 또는 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸는 메틸이고, R⁹는 H이다. 일부 실시양태에서, Z는 -O-이고, R¹⁰은 $-CH(CH_3)CO_2$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, Z는 -O-이고, R¹⁰은 $-CH(CH_3)CO_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, Z가 -O- 또는 -S-인 경우, R¹⁰은 -OH가 아니다.

[0062] 일부 실시양태에서, Z는 -S-이고, R¹⁰은 알킬 또는 헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, Z는 -S-이고, R¹⁰은 $-CR^8R^9CH(NHCO알킬)(CO_2알킬)$ 이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알킬, 또는 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각의 H이다. 일부 실시양태에서, Z는 -S-이고, R¹⁰은 $-CH_2CH(NHCO알킬)(CO_2알킬)$ 이다. 일부 실시양태에서, Z는 -O-이고, R¹⁰은 $-CH_2CH(NHCOCH_3)(CO_2CH_3)$ 이다.

[0063] 일부 실시양태에서, R'은



[0064]

[0065] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

[0066] 상기 식에서,

[0067] m은 1 내지 6이고;

[0068] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

[0069] R¹⁰은 H, -OH, 알킬, 헤테로알킬, -O(C=O)헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아틸이고, 알킬, 헤테로알킬, -O(C=O)헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아틸은 임의로 치환된다.

[0070] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH, 알킬(예를 들면, 메틸), 헤테로알킬, -O(C=O)알킬, 또는 아틸이고, 여기서 알킬(예를 들면, 메틸), 헤테로알킬, 아틸, 또는 -O(C=O)알킬의 알킬은 하나 이상의 치환기(들)로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 치환기는 독립적으로 -OH, 알킬(예를 들면, 알킬렌), 옥소, 할로, 알콕시, 알킬아미드, 티올, 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알콕시, 알킬아미드, 또는 헤테로사이클은 각각 독립적으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, 알킬아미드는 메틸아미드이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 디설파이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 디티올란이다. 특정한 실시양태에서, 적어도 하나의 치환기는 옥소이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 치환기는 알킬(예를 들면, 메틸)이다. 특정한 실시양태에서, 적어도 하나의 치환기는 하이드록실이다.

[0071] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -O(C=O)알킬렌이고, 여기서 알킬렌은 하나 이상의 치환기(들)로 치환된다. 특정한 실시양태에서, 각각의 치환기는 독립적으로 메틸, -SH, -OH, 및 -NHCOCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 아틸이고, 아틸은 메톡시로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 알킬 또는 헤테로알킬이고, 여기서 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 치환기(들)로 치환된다. 특정한 실시양태에서, 각각의 치환기는 독립적으로 -OH, 헤테로알킬렌(예를 들면, OCH₂CH₂), 및 헤테로사이클로알킬(예를 들면, 디티올란)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] 일부 실시양태에서, R¹⁰의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레노, 셀레놀, 설펜, 아미드, 에스테르, 할로, 옥소, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레놀, 설펜, 아미드, 에스테르, 할로, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁰의 알킬 또는 헤테로알킬은 -C(O)알킬 또는 -C(O)헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 아미드, 할로, 옥소, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬은 임의로 치환된다.

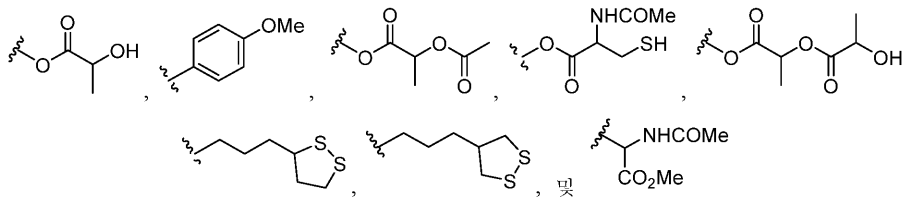
[0073] 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 알킬이고, R⁹는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 할로알킬이고, R⁹는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 메틸이고, R⁹는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 할로이고, R⁹는 수소이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 할로이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 수소이다. 일부 실시양태에서, m은 1 내지 3이다. 일부 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, m은 1이다.

[0074] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH, 알킬, 아틸, 또는 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 알킬, 아틸, 또

는 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH이고. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 옥소로 치환되고 추가로 치환된 알킬 및 치환된 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 -SH, -OH, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로, 알킬, 알콕시, 또는 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 메톡시이다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 옥소, 및 치환된 알킬 및 치환된 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 -SH, -OH, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 -SH, -OH, 알킬, (C=O)알킬, (C=O)헤테로알킬, 및 -NH(C=O)알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다.

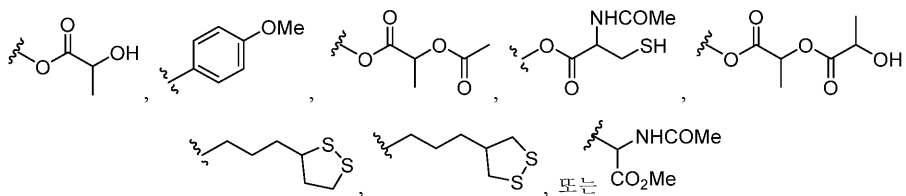
[0075] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -O-(에테르), -SH, -S-(티오에테르), -OH, COOH, 에스테르(예를 들면, 인라인(in-line) 에스테르, 예를 들면, -C(=O)O- 또는 -OC(=O)-), 카보네이트, 셀레늄, 또는 디설파이드로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -SH, -OH, 설파이드, 및 -COOH로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -SH, -OH, 설파이드, 또는 -COOH를 포함한다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -SH를 포함한다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH를 포함한다. 일부 실시양태에서, R¹⁰은 설파이드를 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH, -(OCH₂CH₂)₄OH, -CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)알킬, -CHCH₃, CO₂알킬,



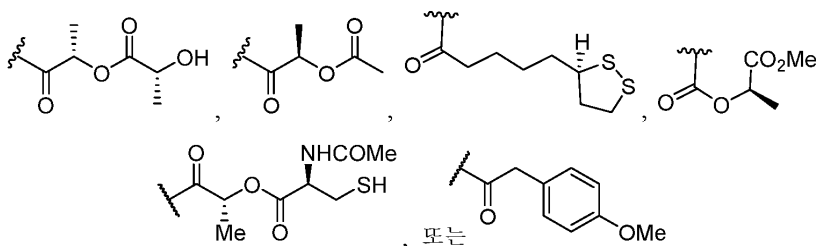
[0077]로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, R¹⁰은 -OH, -(OCH₂CH₂)₄OH, -CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -O(C=O)알킬, -CHCH₃, CO₂알킬,



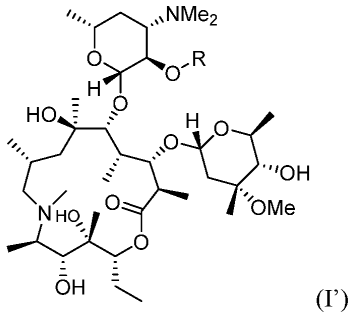
[0080]이다.

[0082] 일부 실시양태에서, R'은 -OH, -C(O)CH₂OH, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -C(O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH,



[0083]이다.

[0085] 하나의 실시양태는 화학식 (I')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



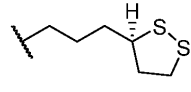
[0086]

[0087]

[0088]

상기 식에서,
R은 $-C(O)CH(R^1)(R^2)$ 이고, 여기서

[0089]

R^1 은 $-OH$, 임의로 치환된 $-O-C(O)$ 알킬, 임의로 치환된 페닐, $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$, 또는  이고;

[0090]

R^2 는 수소 또는 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0091]

X는 직접 결합, 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬렌이고;

[0092]

R^3 은 H 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬이고;

[0093]

n은 1 내지 20이다.

[0094]

일부 실시양태에서, R^1 은 $-OH$, 임의로 치환된 페닐, $-X(OCH_2CH_2)_nOR^3$, 또는 알킬-헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, 페닐은 할로, 알킬, 헤테로알킬, 시아노, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 페닐은 할로, 알킬, 헤테로알킬, 시아노, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 알콕시이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 메톡시이다.

[0095]

일부 실시양태에서, R^1 은 알킬-헤테로사이클릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 디설파이드를 이의 고리 구조에 포함한다. 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬-헤테로사이클릴이고, 헤테로사이클릴은 디설파이드를 이의 고리 구조에 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 디티올란이다.

[0096]

일부 실시양태에서, R^1 은 $X(OCH_2CH_2)_nOR^3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 치환된 메틸렌, 치환된 에틸렌, 또는 치환된 프로필렌이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 치환된 메틸렌, 치환된 에틸렌, 또는 치환된 프로필렌이다. 일부 실시양태에서, X는 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다.

[0097]

일부 실시양태에서, n은 1 내지 15이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 10이다. 일부 실시양태에서, n은 1 내지 5이다. 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이다.

[0098]

일부 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 $-O-C(O)$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 $-O-C(O)$ 알킬의 임의로 치환된 알킬은 $-SH$, $-OH$, 알킬(예를 들면, 알킬렌), 및 $-NHCO$ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 tert-부틸이다. 일부 실시양태에서, 임의로 치환된 $-O-C(O)$ 알킬의 임의로 치환된 알킬은 메틸, $CH(-NHCO알킬)(CH_2SH)$, 또는 $CH(CH_3)OH$ 이다.

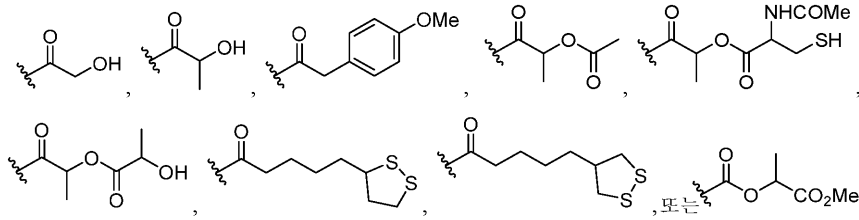
[0099]

일부 실시양태에서, R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 t-부틸이다.

[0100]

일부 실시양태에서, R은 $-(C=O)CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$, $-(C=O)CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$, $-CO_2$ 알킬(예를 들면, 메틸, 에틸, 프

로필, 이소프로필, 또는 t-부틸),



[0101]

[0102]

[0103]

[0104]

[0105]

[0106]

[0107]

[0108]

이다.

하나의 실시양태는 본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 또는 (I') 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약제학적 조성물이 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약제학적 조성물이 국소 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 국소 안과 투여는 눈 및/또는 눈 주변, 예를 들면, 눈꺼풀 가장자리에 대한 투여이다. 일부 실시양태에서, 국소 안과 투여는 눈꺼풀에 대한 내부 표면에 대한 투여이다.

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 또는 (I') 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 또는 약제학적 조성물은 가수분해에 실질적으로 민감하다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 약제학적 조성물은 비극성 비히클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 약제학적 조성물은 제조되고 비극성 비히클에 저장된다.

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 또는 (I') 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 또는 약제학적 조성물은 2시간 미만, 60분(분) 미만, 50분, 40분, 30분, 20분, 10분, 9분, 8분, 7분, 6분, 5분, 3분, 2분, 1분, 또는 그 미만과 같은 임의의 적합한 시간의 수성 조성물(예를 들면, 수성 생물학적 환경(예를 들면, 눈), 또는 완충제(예를 들면, HEPES)) 중에 또는 이에 노출되는 $T_{1/2}$ 를 갖는다. 특정한 경우에, 화합물의 신속한 분해는 활성제(들)(예를 들면, R'이 H인 본원에 제공된 화학식 중 임의의 하나의 라디칼의 유리 형태, 및 하나 이상의 각질용해제를 국소 환경으로)의 신속한 방출을 허용한다. 일부 실시양태에서, 화합물(예를 들면, 단독 또는 약제학적 조성물 중의)은 적어도 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 또는 그 초과인 수성 조성물(예를 들면, 수성 생물학적 환경(예를 들면, 눈) 또는 완충제(예를 들면, HEPES)) 중에 또는 이에 노출되는 $T_{1/2}$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 약제학적 조성물은 1분 내지 60분, 1분 내지 20분, 1분 내지 5분의 $T_{1/2}$ in 수성 완충제 중의 $T_{1/2}$ 를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물(예를 들면, 단독 또는 약제학적 조성물 중의)은 많아야 약 3분의 수성 조성물 중의 또는 이에 노출되는 $T_{1/2}$ 를 갖는다.

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), 또는 (I') 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 또는 약제학적 조성물은 활성 약제학적 제제 및 각질용해제로 가수분해된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 안구 공간에서 활성 약제학적 제제 및 각질용해제로 가수분해된다. 일부 실시양태에서, 활성 약제학적 제제는 항염증성 및/또는 항미생물성 제제이다. 일부 실시양태에서, 항염증성 및/또는 항미생물성 제제는 아지트로마이신이다. 일부 실시양태에서, 각질용해제는 카복실산이다. 일부 실시양태에서, 카복실산은 아세트산, 글리콜산, 락트산, 리포산, 피발산, 이소부티르산, 부티르산, 프로피온산, 포름산, 및 카본산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 활성 각질용해제는 티올이다.

본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (I'), (II), 표 1, 표 2, 또는 표 3 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 화합물 또는 약제학적 조성물은 요약 및 상세한 설명에 참조로서 포함된다. 표 3의 결과는 요약 및 상세한 설명에 참조로서 포함된다.

하나의 실시양태는 환자에게 본원에 제공된 임의의 화합물, 예를 들면, 화학식 (I), (Ia), (Ib) 또는 (I') 중 임의의 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 환자에서 안과 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 안과 질환 또는 질병이 안구 건조, 눈꺼풀 경계부 상피증(LWE), 콘택트 렌즈 불편감(CLD), 콘택트 렌즈 불편감, 안구건조증, 중

발성 안구건조증, 수성 결막 안구건조증, 안검염, 각막염, 마이봄샘 기능장애, 결막염, 누선 장애, 눈의 전방 표면의 염증, 눈의 전방 표면의 감염, 눈꺼풀의 감염, 데모텍스 눈꺼풀 감염증, 눈꺼풀 경계부 상피증 및 눈의 전방 표면의 자가면역 질병으로부터 선택된 방법을 제공한다.

[0109] 특정한 실시양태에서, 안구(예를 들면, 안구주위) 또는 피부과 징후(예를 들면, 각질용해 활성화, 염증, 및/또는 미생물 침윤과 관련된)를 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물(예를 들면, 본원에 제공된 방법에서 사용되는)은 눈, 주변 조직, 또는 피부에서 치료적 유효량으로(예를 들면, 각화증/각질용해 활성화, 염증, 및/또는 미생물 침윤을 치료하는데 유효한 농도로) 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 제공된 (예를 들면, 약제학적 및/또는 안과) 조성물은 본원에 제공된 화합물 약 0.1 중량 % 내지 약 10 중량%를 포함한다.

[0110] 안구 및/또는 피부과 질병은 눈꺼풀(예를 들면, 맥립종(다래끼), 안검염, 및 산립종), 안구 표면(예를 들면, 안구건조증 및 전포도막염) 및 후안부(예를 들면, 후포도막염 및 범포도막염)의 염증성 병태, 안구주위 샘의 이상(예를 들면, 마이봄샘 기능장애(MGD)), 알레르기성 병태(예를 들면, 습진, 아토피성 피부염, 국소 스테로이드 치료에 난치성인 아토피성 각결막염, 및 봄철 각결막염), 수술 합병증(예를 들면, 각막 이식 거부, 각막 이식 후 녹내장, 수정체 각막 이식에 이차적인 백내장, 각막이식술 환자에서 진균 감염, 및 LASIK 후 안구 건조 및/또는 불량한 굴절 결과), 각막 이상(예를 들면, 염증성 각막 궤양, 류마티스성 각막 궤양, 및 티체슨 표층 점상 각막염), 결막 이상(예를 들면, 홍채섬모체염, 목질 결막염), 전신 치료 및/또는 자가면역 질환(예를 들면, 소수관절형 소아 류마티스성 관절염, 이식편대숙주병, 및 쇼그렌 증후군)으로부터의 안구 합병증 및/또는 눈의 전방 표면의 전염병을 포함한다. 다인성 병인 및 상호작용을 갖는 것으로 알려진 안구 및 안구주위 이상의 치료를 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

[0111] **참조 포함**

[0112] 본 명세서에 언급된 모든 문헌, 특허, 및 특허 출원은 본원에서 확인된 특정한 목적을 위하여 본원에 참조로서 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0113] **특정한 정의**

[0114] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a," "an," 및 "the")은 문맥에서 달리 명확하게 기재되지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "제제"에 대한 지칭은 복수의 이러한 제제를 포함하고, "세포"에 대한 지칭은 하나 이상의 세포들(또는 복수의 세포들) 및 당해 분야의 숙련가에게 공지된 이의 등가물 등에 대한 지칭을 포함한다. 본원에서 사용되는 범위가 물리적 성질, 예를 들면, 분자량, 또는 화학적 성질, 예를 들면, 화학식에 대한 것인 경우, 범위 및 그 안의 특정한 실시양태의 모든 조합 및 하위 조합이 포함되는 것이 의도된다. 숫자 또는 수치 범위를 지칭할 때 용어 "약"은 지칭되는 숫자 또는 수치 범위가 실험 변동성(또는 통계적 실험 오류) 내의 근사치인 것을 의미하고, 따라서 숫자 또는 수치 범위는 기재된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 다양할 수 있다. 용어 "포함하는(comprising)"(및 관련된 용어, 예를 들면, "포함하다" 또는 "포함하고" 또는 "갖는" 또는 "포함하는(including)")은 다른 특정한 실시양태에서, 예를 들면, 본원에 기재된 임의의 물질의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 실시양태가 기재된 특징으로 "구성되거나" "본질적으로 구성될" 수 있는 것을 배제하는 것을 의도하지 않는다.

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 만성 또는 급성 치료 시나리오에서 질환, 질환 상태, 또는 징후(예를 들면, MGD)와 관련된 증상을 감소시키거나, 완화하거나, 약화시키거나, 경감하거나, 줄이거나, 가볍게하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 치료는 말단 도관 폐색의 감소를 포함한다. 또한, 본원에 기재된 질환 또는 질환 상태의 치료는 이러한 질환, 질환 상태, 또는 징후의 치료를 위한 이러한 화합물 또는 조성물의 사용의 개시내용을 포함한다.

[0116] 용어 "개방"은 폐색된 마이봄샘 관 또는 오리피스(적어도 부분적으로) 제거 및/또는 마이봄샘 관 또는 오리피스의 개통성의 유지를 지칭한다.

[0117] 본원에서 사용되는 용어 "각질용해제" 및/또는 "각막이식제(keratoplastic agent)"는 각화형 폐색을 연화시키거나 붕괴시키거나 용해시키거나 가용화시키거나 느슨하게 하거나, 각화형 폐색의 형성을 방지하는 제제를 의미한다. 구체적으로, 용어 "각질용해제"는 각질의 연화 및 용해를 촉진하는데 사용되는 제제를 지칭하고 용어 "각질

이식제"는 각질 생성을 감소시키기 위해 사용되는 제제를 지칭한다

- [0118] "아미노"는 -NH₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0119] "시아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.
- [0120] "니트로"는 -NO₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0121] "옥사"는 -O- 라디칼을 지칭한다.
- [0122] "옥소"는 =O 라디칼을 지칭한다.
- [0123] "티옥소"는 =S 라디칼을 지칭한다.
- [0124] "이미노"는 =N-H 라디칼을 지칭한다.
- [0125] "옥시모"는 =N-OH 라디칼을 지칭한다.
- [0126] "하이드라지노"는 =N-NH₂ 라디칼을 지칭한다.
- [0127] "알킬"은 일반적으로 예를 들면, 1 내지 15개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₁₅ 알킬)를 갖는, 오로지 탄소 및 수소 원자로만 구성된 선형 또는 분지형 탄화수소쇄를 지칭한다. 달리 기재되지 않는 한, 알킬은 포화되거나 불포화된다(예를 들면, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 알케닐). "알킬"의 본원에 제공된 개시내용은 달리 기재되지 않는 한, 포화 "알킬"의 독립적인 설명을 포함하는 것을 의도한다. 본원에 기재된 알킬기는 일반적으로 일가이지만, 또한 이가일 수 있다(이는 또한 "알킬렌" 또는 "알킬렌일" 기로 본원에 기재될 수 있다). 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₁₃ 알킬)를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₈ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₄ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₃ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자(예를 들면, C₁-C₂ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자(예를 들면, C₁ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자(예를 들면, C₅-C₁₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자(예를 들면, C₅-C₈ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₂-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자(예를 들면, C₃-C₅ 알킬)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬기는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 1-메틸에틸(이소-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(이소-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 일반적으로, 알킬기는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다. 본원에 제공된 "알킬"의 각각의 설명은 달리 기재되지 않는 한, 불포화 "알킬"기의 구체적이고 분명한 설명을 포함한다. 유사하게, 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬기는 하기 치환기 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이다.

- [0128] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 쇠이다.
- [0129] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 오로지 탄소 및 수소 원자로만 구성된 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 "알킬"기에 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0130] "알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는 일반적으로 분자의 나머지를 라디칼기에 연결하는 선형 또는 분지형 이가 알킬기, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *i*-프로필렌, *n*-부틸렌 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 알킬렌 쇠는 본원에서 알킬기에 대하여 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0131] "아릴"은 수소 원자를 고리 탄소 원자로부터 제거하여 방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 고리 시스템은 오직 수소 및 5 내지 18개의 탄소 원자의 탄소를 함유하고, 여기서 고리 시스템에서 적어도 하나의 고리는 완전히 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따른 환형 비편재화된(4n+2) π-전자 시스템을 함유한다. 아릴기가 유도된 고리 시스템은 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"(예를 들면, "아르알킬"에서)는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -R^b-S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2이다), -R^b-S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2이다) 및 -R^b-S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이고, 각각의 R^b는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 기재되지 않는 한, 치환되지 않는다.
- [0132] "아르알킬" 또는 "아릴-알킬"은 화학식 -R^c-아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 알킬렌 쇠에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴기에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0133] "카보사이클릴" 또는 "사이클로알킬"은 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 포함하는, 오로지 탄소 및 수소 원자로만 구성된 안정한 비방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 카보사이클릴은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 카보사이클릴은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 카보사이클릴은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 카보사이클릴 또는 사이클로알킬은 포화되거나(즉, 단일 C-C 결합만을 함유하거나) 불포화된다(즉, 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유한다). 포화 사이클로알킬의 예는, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 불포화 카보사이클릴은 또한 "사이클로알케닐"로도 지칭된다. 단환형 사이클로알케닐의 예는, 예를 들면, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클

로헵테닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 다환형 카보사이클릴 라디칼은, 예를 들면, 아다만틸, 노보닐(즉, 비사이클로[2.2.1]헵타닐), 노보넨일, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 용어 "카보사이클릴"은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로 알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 카보사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 기재되지 않는 한, 치환되지 않는다.

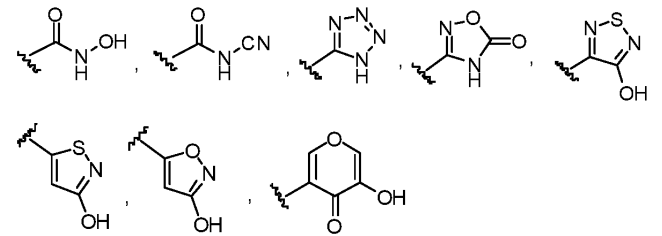
[0134] "카보사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 알킬렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0135] "카보사이클릴알케닐"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 쇠이다. 알케닐렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0136] "카보사이클릴알키닐"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 쇠이다. 알키닐렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0137] "카보사이클릴알록시"는 화학식 $-O-R^c$ -카보사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 알킬렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0138] 본원에서 사용되는 바와 같이, "카복실산 생동등체"는 카복실산 잔기와 유사한 물리적, 생물학적, 및/또는 화학적 성질을 나타내는 작용기 또는 잔기를 지칭한다. 카복실산 생동등체의 예는



[0139] 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0141] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 치환기를 지칭한다.

[0142] "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하고, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에

틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0143] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다(적절한 수의 치환기 또는 원자가로, 예를 들면, $-CH_2-$ 는 $-NH-$ 또는 $-O-$ 로 치환될 수 있다). 예를 들면, 각각의 치환된 탄소 원자는 독립적으로 헤테로원자로 치환되고, 예를 들면, 여기서 탄소는 질소, 산소, 셀레늄, 또는 다른 적합한 헤테로원자로 치환된다. 일부 경우에, 각각의 치환된 탄소 원자는 독립적으로 산소, 질소(예를 들면, $-NH-$, $-N(\text{알킬})-$, 또는 $-N(\text{아릴})-$ 또는 본원에서 고찰된 또 다른 치환기를 갖는), 또는 황(예를 들면, $-S-$, $-S(=O)-$, 또는 $-S(=O)_2-$)로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 헤테로알킬의 헤테로원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_{18} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_{12} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_4 헤테로알킬이다. 대표적인 헤테로알킬기는 $-OCH_2OMe$, 또는 $-CH_2CH_2OMe$ 를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 본원에 정의된 바와 같은 알콕시, 알콕시알킬, 알킬아미노, 알킬아미노알킬, 아미노알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 및 헤테로사이클로알킬알킬을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로알킬기는 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0144] "헤테로알킬렌"은 분자의 한 부분이 분자의 다른 부분에 연결된 상기 정의된 이가 헤테로알킬기를 지칭한다. 달리 구체적으로 기재되지 않는 한, 헤테로알킬렌은 is 알킬기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0145] "헤테로사이클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원의 비방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템이고, 이는 임의로 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릴 라디칼에서 헤테로원자는 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4급화된다. 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화된다. 헤테로사이클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피레리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌

쇄이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 기재되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0146] "N-헤테로사이클릴" 또는 "N-부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점이 헤테로사이클릴 라디칼에서 질소를 통한 것인 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭한다. N-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 N-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 1-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 및 이미다졸리디닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0147] "C-헤테로사이클릴" 또는 "C-부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점이 헤테로사이클릴 라디칼의 탄소 원자를 통한 것인 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭한다. C-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 C-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 2-모르폴리닐, 2- 또는 3- 또는 4-피페리디닐, 2-피페라지닐, 2- 또는 3-피롤리디닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0148] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0149] "헤테로사이클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0150] "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는, 3 내지 18원의 방향족 고리 라디칼로부터 유도된 라디칼을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 라디칼은 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템이고, 여기서 고리 시스템의 적어도 하나의 고리는 완전히 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따른 환형 비편재화된(4n+2) π -전자 시스템을 함유한다. 헤테로아릴은 융합 또는 브릿지형 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 라디칼에서 헤테로원자(들)는 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4급화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로아릴의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤즈사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 사이클로헥타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]피리디닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 구체적으로 달리 기재되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의

로 치환된 아르알킬닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다)로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 사이클로알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 사이클로알킬알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 여기서 각각의 상기 치환기는 달리 기재되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0151] "*N*-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼에서 질소 원자를 통한 것인 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. *N*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0152] "*C*-헤테로아릴"은 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼에서 탄소 원자를 통한 것인 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. *C*-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0153] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로아릴의 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0154] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 지칭하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대하여 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 갖고, 따라서 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 절대 입체화학에 관하여 (*R*)- 또는 (*S*)-로 정의되는 다른 입체이성질체 형태를 발생시킨다. 달리 기재되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물의 모든 입체이성체 형태는 본 개시내용에 의해 고려되는 것을 의도한다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 함유하는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 이 개시내용은 *E* 및 *Z* 기하 이성질체(예를 들면, *시스* 또는 *트랜스*) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라 이의 라세미체 및 광학 순수 형태, 및 모든 토오토머 형태는 또한 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "기하 이성질체"는 알켄 이중 결합의 *E* 및 *Z* 기하 이성질체(예를 들면, *시스* 또는 *트랜스*) 둘 다를 지칭한다. 용어 "위치 이성질체"는 중심 고리 주변의 구조적 이성질체, 예를 들면, 벤젠 고리 주변의 *오르토*-, *메타*-, 및 *파라*- 이성질체를 지칭한다.

[0156] 일반적으로, 임의로 치환된 기는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다. 본원에 제공된 임의로 치환된 기의 각각의 설명은, 달리 기재되지 않는 한, 치환되지 않은 기 및 치환된 기 둘 다의 독립적이고 분명한 설명을 포함한다(예를 들면, 특정한 실시양태에서는 치환되고, 특정한 다른 실시양태에서는 치환되지 않는다). 달리 기재되지 않는 한, 치환된 기는 하기 치환기 중 하나 이상으로 치환될 수 있다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소,

티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t 는 1 또는 2이다) 및 $-S(O)_tN(R^a)$ (여기서, t 는 1 또는 2이다), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 플루오로알킬, 카보사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 카보사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 아르알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로사이클릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 헤테로아릴(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된), 또는 헤테로아릴알킬(할로젠, 하이드록시, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된)이다.

[0157] 임의의 원자에 대하여 언급하는 본원에 개시된 화합물은 이의 동위원소에 대한 언급을 포함한다. 예를 들면, H에 대한 언급은 이의 임의의 동위원소, 예를 들면, 1H , 2H , 3H , 또는 이의 혼합물에 대한 언급을 포함한다. "약제학적으로 허용가능한 염"은 산 및 염기 부가 염을 둘 다 포함한다. 본원에 기재된 임의의 하나의 각질용해 건류제이트의 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 및 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함하는 것을 의도한다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염 및 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염이다.

[0158] "약제학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 유리 염기의 생물학적 효과 및 성질을 보유한 염을 지칭하고, 이는 생물학적이지 않거나 그렇지 않으면 바람직하지 않고, 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등에 의해 형성된다. 또한 유기 산, 예를 들면, 지방족 모노 및 디카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등에 의해 형성되는 염이 포함되고, 예를 들면, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 따라서 예시적인 염은 설페이트, 과이로설페이트, 비설페이트, 설페이트, 비설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 일수소포스페이트, 이수소포스페이트, 메타포스페이트, 과이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설폰에이트, 톨루엔설폰에이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설폰에이트 등을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예를 들면, 알기네이트, 글루코네이트, 및 갈락투로네이트가 고려된다(예를 들면, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19(1997)] 참조). 일부 실시양태에서, 염기성 화합물의 산 부가염은 숙련가가 친숙한 방법 및 기술에 따라 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조된다.

[0159] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가염"은 유리 산의 생물학적 효과 및 성질을 보유한 염을 지칭하고, 이는 생물학적이지 않거나 그렇지 않으면 바람직하지 않다. 이들 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 부가함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예를 들면, 알칼리 및 알칼리토 금속 또는 유기 아민에 의해 형성된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, *N,N*-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, *N*-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 문헌[Berge et al., 상기 참조]을 참조한다.

[0160] **마이봄샘**

[0161] 마이봄샘은 눈꺼풀에 위치한 큰 피지샘으로, 피부와 달리 모발과는 관련이 없다. 마이봄샘은 수상의 증발로부터 이를 보호하는 눈물막의 지질층을 생성한다. 마이봄샘 오리피스스는 눈꺼풀 가장자리의 표피층에 위치하고 있으며, 점막층에서 겨우 수백 마이크로미터이다. 마이봄샘은 상부 및 하부 눈꺼풀 둘 다에 위치하며, 상부 눈꺼풀에 보다 많은 양의 마이봄샘이 위치한다. 하나의 마이봄샘은 긴 중앙 도관 주위에 원형으로 배치되고 짧은 소도관에 의해 이에 연결되는 분비성 세엽의 클러스터로 구성된다. 중앙 도관의 말단부는 자유로운 눈꺼풀 가장자리를 덮는 표피의 내성장에 의해 라이닝되고 내측 눈꺼풀 경계의 근방의 점막피부 접합부의 직전의 눈꺼풀 가장자리의 후방에 오리피스로서 개방되는 짧은 분비 도관을 형성한다. 지질로 구성된 오일성 분비물은 분비 세엽 내에서 합성된다. 지질 분비물은 체온 근처에서 액체이며, "마이봄"이라고 불리는 맑은 액체로서 눈꺼풀 가장자리의 피부로 전달된다. 이것은 상부 및 하부 눈꺼풀 가장자리에 얇은 저장소를 형성하고 소량의 트리글리세라이드, 트리아실글리세롤 및 탄화수소와 함께 콜레스테롤, 왁스, 콜레스테릴 에스테르, 인지질의 복합적인 혼합물로 이루어진다. 별개의 마이봄샘들은 상부 및 하부 눈꺼풀에서 눈꺼풀판의 길이 전반에 걸쳐 일렬로 평행하게 배열된다. 마이봄샘의 범위는 눈꺼풀판의 치수에 대략 상응한다.

[0162] 본원에서 사용되는 용어 "각화형 폐색"은 막힘의 위치에 상관없이 마이봄샘의 막힘을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 막힘은 완전한 막힘인 반면, 다른 실시양태들에서, 막힘은 부분 막힘이다. 막힘의 정도에 상관없이, 이러한 각화형 폐색은 마이봄샘 기능장애를 야기한다. 일부 실시양태에서, 각화형 폐색은 각화된 물질 및 지질로 구성된다. 일부 실시양태에서, 각화형 폐색은 마이봄샘 오리피스 및 배설 도관에서의 막힘이다. 일부 실시양태에서, 각화형 폐색은 눈꺼풀 가장자리 및 마이봄샘에서 표피의 각화에 의해 야기된다. 특정한 경우에, 각질 폐색은 줄기 세포의 이동 또는 이상 분화에 의해 영향을 받는다. 일부 실시양태에서, 각화형 폐색은 눈꺼풀 가장자리 및 눈물막으로의 오일 전달을 감소시키고, 마이봄샘 안쪽에 정체가 발생하도록 하여 압력 증가, 결과적 확장, 선방샘 위축 및 낮은 분비를 유발한다. 특정한 경우에, 마이봄샘의 각화는 퇴행성 샘 확장과 위축을 일으킨다.

[0163] **안구 표면 질환 또는 질병**

[0164] 안구 표면 질환은 안구건조증(증발성 DES 및/또는 수성 결핍 DES 포함), 안검염, 각막염, 마이봄샘 기능장애, 결막염, 누선 장애, 콘택트 렌즈 관련 병태 및 염증, 눈의 전방 표면의 전염성, 또는 자가면역 질환 또는 질병을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환의 군이다. 본원에서 사용되는 용어, "마이봄샘 기능장애"는 말단 도관 폐색 또는 샘분비에 있어 질적 또는 양적 변화, 또는 이들 둘 다를 특징으로 하는 마이봄샘의 만성적, 확산 이상을 지칭한다. MGD는 눈물막의 변경, 눈 자극 증상, 염증, 또는 안구 표면 질환을 일으킬 수 있다. MGD의 가장 두드러진 양상은 마이봄샘 오리피스 및 말단 도관의 폐색과 마이봄샘 분비물의 변화이다.

[0165] 일부 경우에, 마이봄샘 기능장애(MGD)는 흔히 말단 도관 폐색 및/또는 샘분비에 있어 질적/양적 변화를 특징으로 하는 마이봄샘의 만성적, 확산 이상이다. 말단 도관 폐색은 도관 상피의 각화항진에 의해 유발된다(Nichols et al, *Inv. Oph. & Vis. Sci.*(2011); 52(4):1922-1929). 이러한 마이봄 품질 및 압출(expression) 둘 다에서의 변경은 눈물막의 변경, 눈 자극의 증상, 및 안구 표면 질환, 예를 들면, 증발성 안구 건조를 야기할 수 있다. MGD의 주요 임상 결과는 증발성 안구 건조 및 대규모 집단을 기반으로 한 연구(즉, Bangkok Study 및 the Shihpai Eye Study)는 60%가 넘는 안구 건조증이 있는 환자가 또한 MGD도 가진 것으로 추정한다(Schaumberg et al, *Investigative Ophthalmology and Visual Science.*(2011); 52(4):1994-2005).

[0166] MGD는 안구 건조증의 주요 원인이다. 안구 건조증의 발생은 광범위하며 미국에서만 약 2,000만명의 환자가 겪고 있다. 안구 건조증은 불충분한 눈물 생성이나 눈 표면으로부터 과도한 수분 증발로 인한 눈 표면의 장애이다. 눈물은 각막이 혈관을 함유하지 않고 산소와 영양분을 공급하기 위해 눈물에 의존하기 때문에 각막 건강에 중요하다. 눈물과 눈물막은 지질, 물, 및 점액으로 구성되어 있으며, 이들 중 어느 것이 파괴되면 안구 건조를 야기할 수 있다. 각화형 폐색으로 인해 마이봄샘에서 흘러나오는 지질의 불충분한 양은 과도한 증발을 유발하여 안구 건조증을 유발할 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 변경된 마이봄샘 분비는 디지털 압력을 눈꺼풀판에 가하여 마이봄샘을 물리적으로 압출시킴으로써 검출된다. MGD가 없는 대상체에서, 마이봄은 맑은 오일의 용덩이이다. MGD에서는, 압출된 물질의 양과 압출능 둘 다가 변경된다. 변경된 마이봄은 또한 마이봄 배설물로 알려져 있으며 변경된 분비물과 각화된 표피 물질의 혼합물로 구성된다. MGD에서, 압출된 지질의 품질은 외관상 투명한 유체에서 입상 물질 및 고밀도의 불투명한 치약과 유사한 물질을 함유하는 점성 유체로 변화한다. 마이봄 오리피스스는 눈꺼풀의 표면 수준보다 높은 높이를 나타낼 수 있는데, 이는 플러깅(plugging) 또는 파우팅(pouting)으로 지칭되며, 이는 말단 도관의 폐색 및 마이봄 지질과 각화된 물질의 혼합물의 압출에 기인한다.

- [0168] 폐색성 MGD는 하기의 전부 또는 일부를 특징으로 한다: 1) 만성적 안구 불편감, 2) 마이봄샘 오리피스 주위의 해부학적 이상(하기 중 하나 이상: 혈관 충혈, 피부점막 접합부의 전방 또는 후방의 변위, 눈꺼풀 가장자리의 불규칙성) 및 3) 마이봄샘의 폐색(슬릿 램프 생체 현미경에 의한 샘 오리피스의 폐색 소견(파우팅, 플러킹 또는 리지(ridge)), 적당한 디지털 압력에 의한 감소된 마이봄 압출).
- [0169] MGD 증상을 평가하고 모니터링하는 최신 방법은 환자 설문 조사, 마이봄샘 압출, 눈물 안정성 파괴 시간, 및 디지털 표현에 의해 확인되는 개방된 샘의 수를 결정하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 환자의 증상은 환자에게 일련의 질문을 함으로써 평가된다. 설문 조사를 통해 눈 불편감과 관련된 다양한 증상을 평가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 설문 조사는 SPEED 설문 조사이다. SPEED 설문 조사는 환자의 안구 건조 증상의 빈도와 중증도를 평가한다. 이는 현재 날짜, 지난 72시간 및 지난 3개월 동안의 증상의 발생을 검사한다. SPEED 점수는 환자의 증상의 심각도 범위를 제공하기 위해 환자의 질문에 기초한 답변에 따라 집계된다. SPEED 설문 조사는 하기와 같은 질문을 포함한다: 1) 어떤 안구 건조 증상이 나타나고 있으며 언제 발생합니까? 2) 눈에서 건조함, 거칠음 또는 긁힘을 얼마나 자주 경험합니까? 3) 얼마나 자주 눈의 아픔이나 자극을 경험합니까? 4) 얼마나 자주 눈에서 작열감 또는 수분 공급을 경험합니까? 5) 얼마나 자주 눈의 피로를 느끼십니까? 및 6) 증상은 얼마나 심합니까?
- [0171] 마이봄샘 압출능은 마이봄샘 기능을 평가하기 위해 임의로 결정된다. 정상적인 환자에서, 마이봄은 투명한 내지 밝은 황색 오일이다. 마이봄은 샘에 디지털 압력이 가해지면 샘에서 배설된다. 마이봄샘 압출능에 있어 변화는 MGD의 하나의 잠재적인 지표이다. 일부 실시양태에서, 압출 동안, 지질 파괴 및 지질 양을 평가하는 것 이외에, 압출 중에 가해지는 물리적 힘의 양의 측정을 모니터링한다.
- [0172] 눈물 안정성 파괴 시간(TBUT)은 눈물 안정성에 대한 대리 마커이다. 눈물막 불안정성은 안구 건조와 MGD의 핵심 메카니즘이다. 낮은 TBUT는 지질층 손상 및 MGD의 가능성을 의미한다. TBUT는 눈 깜박임 후 눈물막의 초기 파괴까지의 시간으로 정의된 바와 같이, 플루오레세인 분열 시간을 조사함으로써 임의로 측정된다. 플루오레세인은 임의로 상업적으로 이용 가능한 플루오레세인 함침 스트립을 식염수로 적시는 것에 의해 적용되고, 아래 결막 구석 또는 안구 결막에 적용된다. 이후 환자에게 몇번 깜박이면서 눈을 움직이도록 한다. 그 후 파괴는 슬릿 램프, 코발트 블루 필터, 및 빔 폭 4 mm로 분석된다. 환자에게 깜박이는 지시가 내려지며 마지막 깜박임의 상향 운동에서 첫번째 눈물막 파괴 또는 건조한 지점 형성까지의 시간이 측정치로서 기록된다.
- [0173] MGD 증상을 평가하는 다른 방법은 슈르머(Schirmer) 검사, 안구 표면 염색, 눈꺼풀 형태 분석, 마이보그래피(meibography), 마이보메트리(meibometry), 간섭측정, 증발측정, 눈물 지질 조성 분석, 형광광도측정, 마이스코메트리(meiscometry), 오스몰농도 분석, 눈물막 역학 지표, 증발 및 눈물 턴오버를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0174] MGD에 대한 현재의 치료법은 눈꺼풀 온열요법(warming), 눈꺼풀 마사지, 눈꺼풀 위생, 눈꺼풀 압출 및 마이봄샘 프로빙(probing)을 포함한다. 약리학적 방법은 본원에 기재된 방법 이전에는 사용된 적이 없다.
- [0175] 눈꺼풀 위생은 MGD의 주요 치료로 간주되며 세 가지 요소로 이루어진다: 1) 열의 적용, 2) 눈꺼풀의 기계적 마사지 및 3) 눈꺼풀 클렌징. 눈꺼풀 온열요법 과정은 병리학적으로 변화된 마이봄 지질을 용융시켜 마이봄샘 분비를 개선한다. 온열요법은 따뜻한 압축 또는 장치에 의해 달성된다. 기계적 눈꺼풀 위생에는 스크립 사용, 기계적 압출 및 다양한 용액을 이용한 속눈썹과 눈꺼풀 가장자리의 클렌징을 포함한다. 눈꺼풀 가장자리는 임의로 또한 저알레르기성 막대 비누, 묽은 유아 샴푸 또는 시판용 눈꺼풀 스크립을 사용하여 클렌징된다. 마이봄샘의 물리적 압출은 의사의 집무실에서 수행되거나 가정에서 환자에 의해 수행된다. 기술은 안구에 대한 눈꺼풀의 부드러운 마사지에서부터, 눈꺼풀을 서로에 대해 또는 안쪽 눈꺼풀 표면에 있는 강체와 손가락, 엄지 또는 바깥쪽 눈꺼풀 표면에 있는 강체(예를 들면, 유리 막대, 면봉, 또는 금속 패들) 사이에서 강제적으로 쥐어짜는 것까지 다양하다. 안쪽 눈꺼풀 표면에 있는 강체는 압출 중에 눈꺼풀을 통해 전달되는 힘으로부터 안구를 보호하고, 안정적인 저항을 제공하며, 샘에 가해지는 힘의 양을 증가시킨다.
- [0176] 눈꺼풀 온열요법은, 온열요법이 지질을 녹이지만, 각화된 물질의 움직임이 어드레싱하지 않기 때문에 제한된다. 추가로, 눈꺼풀 온열요법은 각막 왜곡으로 인한 일시적인 시각적 열화를 유발한다. 장애물을 제거하는데 필요한 힘이 상당하여 환자에게 심각한 고통을 초래할 수 있기 때문에 기계적 눈꺼풀 위생도 제한된다. 기계적 눈꺼풀 위생의 효과는 시술 중 관련 통증을 견딜 수 있는 환자의 능력에 따라 제한된다. MGD에 대한 다른 치료도 제한된다.
- [0177] 마이봄샘 압출에 의한 마이봄샘 폐색의 물리적 개방은 마이봄샘 분비 및 안구 건조 증상을 개선하기 위한 허용

가능한 방법이다. 이외에 막힌 관을 개방하기 위해 마이봄샘 관의 프로빙이 사용되어 왔다. 그러나, 이러한 두 방법, 압출 및 프로빙은 처치에 의해 유발된 통증, 샘 및 관 구조에 대한 가능한 물리적 손상 및 며칠 및 몇주로 예상되는 단명 효과에 의해 제한된다. 따라서, 마이봄샘 및 관에 해를 끼치지 않고, 환자의 빈번한 방문 진찰 의존성을 감소시키고 마이봄의 분비를 개선하는, 환자의 편안함을 개선하는 방법이 요구된다.

[0178] 발명의 명칭이 "마이봄샘 기능장애의 치료를 위한 조성물 및 방법"인 특허 제US 9,463,201호에는 안과용으로 허용가능한 담체 중에 적어도 하나의 각질용해제의 치료적 유효량의 국소 투여를 포함하는 마이봄샘 기능장애의 치료 방법이 기재된다. 특허는 무기 셀레늄(Se) 화합물, 예를 들면, 셀레늄 디설파이드(SeS_2) 또는 유기셀레늄 화합물, 예를 들면, 엡셀렌(Ebselen)(2-페닐-1,2-벤조셀레나졸-3-온)인 각질용해제를 포함한다. 이 제제는 MGD의 근본 원인을 치료할 것이지만, MGD에 대한 DEWS 보고서에 기재된 바와 같은 "추가적인" 염증 질환을 치료하지 않는다.

[0179] MGD의 병인에서 염증의 역할은 논란이 많다. 용어 후방 안검염 및 MGD는 동의어가 아니다. 후방 안검염은 후방 눈꺼풀 가장자리의 염증성 병태를 기술하고 다양한 원인을 갖는데, 그 중에서 MGD는 하나의 가능한 원인일 뿐이다(Nichols et al 2011). 이의 가장 초기 단계에서, MGD는 후방 안검염의 임상 증상 특성과 연관되지 않을 수 있다. MGD가 진행됨에 따라, MGD 관련 후방 안검염이 나타났다고 말한다. MGD 관련 후방 안검염은 마이봄샘 및 마이봄샘 오리피스에 영향을 미친다. MGD 관련 후방 안검염은 플라라 변화, 에스테라제 및 리파아제 방출, 지질 변화, 및 눈꺼풀 염증을 특징으로 한다. 마이봄샘 상피의 각화항진(샘의 내층의 두꺼워짐)은 폐색 및 마이봄샘 분비의 품질의 감소를 야기할 수 있고, MGD 관련 후방 안검염에 원인이 될 수 있다. MGD 관련 후방 안검염의 진단은 압출된 분비의 변경된 품질을 증명하고/거나 샘 기능성의 손실(감소되거나 부재한 압출능)에 의해 마이봄샘 압출을 포함한다. 마이봄샘 질환에 대한 TFOS 보고서에는 구체적으로 전방 안검염 및 악화된 염증성 안구 표면 질환이 국소, 안구 스테로이드에 의해 관리된 MGD에 "추가" 질환이라는 것이 기재된다(Nichols et al 2011). 이러한 "추가" 병태는 초기 내지 후기 MGD의 다양한 수준의 중증도에 존재할 수 있기 때문에, MGD의 주요 비염증 증성 병리생리학 및 이들 동반이환 병태와 관련된 염증 둘 다를 표적화할 수 있는 치료 및/또는 치료의 조합이 요구된다.

[0180] MGD 관련 염증성 눈 질환은 안검염 관련 MGD과 상이한 메커니즘을 포함할 수 있다. MGD 관련 염증성 눈 질환은 염증이 생긴 조직에 대한 T 림프구의 활성화 및 이동을 포함하는 염증 캐스케이드를 특징으로 한다. T 림프구 침윤은 누선 자극 및 사이토킨의 상향조절을 야기할 수 있다. MGD 관련 염증성 눈 질환에 관련될 수 있는 예시적인 사이토킨은 인터류킨-1, 인터류킨-4, 인터류킨-6, 인터류킨-8, 인터페론 감마, 대식세포 염증 단백질 1 알파, 및 중앙 피사 인자 알파를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 미토겐 활성화된 단백질 키나제(MAPK) 경로를 포함하는 키나제 경로는 또한 염증 캐스케이드에서 활성화된다. 염증 과정은 뮤신 생성 배상 세포의 손실 및 안구 표면의 파괴를 야기하고, 이는 추가의 손실을 야기할 수 있다.

[0181] 건성각결막염(KCS)으로도 알려진 안구건조증은 이의 초기 원인으로부터 점차적으로 단절되는 자립성 질환으로 간주된다. 안구건조증은 안구 표면 및 안구주위 조직에서 염증과 관련이 있다. 염증은 결막 및 누선을 포함하는 염증이 생긴 조직에 대한 T 림프구의 활성화 및 이동을 특징으로 한다. 염증 사이토킨, 케모카인, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제는 또한 증가되는 것으로 확인되었다.

[0182] 안구건조증의 동물 모델은 확립되고 검토되었다(Barabino, et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45:1641-1646). 문헌[Barabino, et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005, 46:2766-2771]에는 정상 마우스를 제어된 환경 챔버에서 저습도 환경에 노출시키는 것이 눈물 분비, 배상 세포 밀도, 및 안구 건조와 관련된 안구 표면 징후의 획득의 유의미한 변화를 야기한다고 기재되어 있다. 그러나, 안구 건조 발병에 기여하는 면역, 내분비, 뉴런 및 환경 인자에 대하여 충분히 설명한 단일 동물 모델은 없다.

[0183] 소염제는 안구건조증을 포함하는 안구 표면 질환 또는 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 코르티코스테로이드는 안구건조증에서 효과적인 항염증 요법이다. 예를 들면, 안구 건조 및 지연성 눈물 청소율을 갖는 64명의 환자에서 4주 이중맹검 무작위 연구에서, 로테프레드놀 에타보네이트 0.5% 안과용 현탁액(Lotemax[Bausch and Lomb, 미국 뉴욕주 로체스터 소재]), QID는 일부 징후 및 증상을 개선시키는데 이의 비히클보다 더 효과적인 것으로 확인되었다(Pflugfelder et al, Am J Ophthalmol(2004); 138:444-57). 안구건조증에 대한 TFOS 2007 보고서는 "미국 US 연방 규정에서, "등급 표지"를 받은 안구 코르티코스테로이드는 부종 및 염증에서 바람직한 감소를 수득하기 위하여, 스테로이드 사용의 고유 위험이 허용되는 경우, 눈꺼풀 및 안구 결막, 각막 및 안구의 전방 구역의 스테로이드 반응성 염증 병태, 예를 들면, 알레르기성 결막염, 주사성 여드름, 표층 점상 각막염, 대상포진 각막염, 홍채염, 섬모체염, 선택된 전염성 결막염"의 치료를 위해 지시된다. 일부 경우에, KCS는 스테로

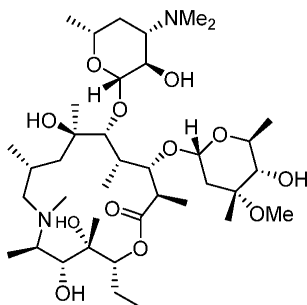
이드 반응성 염증 병태의 이러한 목록에 포함된다(Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop, 2007. Management and Therapy of Dry Eye Disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop(2007). 2007;5: 163-178)"는 결론까지 내렸다. US FDA 는 이러한 결론에 동의하지 않지만, 스테로이드, 특히 로테맥스(Lotemax)의 단기 과정은 안구건조증과 관련된 염증을 치료하는데 흔히 사용된다.

[0184] 다른 소염제는 비스테로이드성 소염제 약물(NSAID)을 포함한다. NSAID는 사이클로옥시게나제-1(COX-1) 및 사이클로옥시게나제-2(COX-2)를 포함하는 사이클로옥시게나제의 활성을 억제하고, 이는 아라키돈산으로부터의 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성에 관련된 효소이다. 프로스타글란딘 및 트롬복산 신호전달은 염증 및 면역 조절과 관련된다. 일부 경우에, NSAID는 안구 표면에서 염증을 치료함으로써 안구건조증을 치료하는데 사용된다.

[0185] 안구 건조의 치료는 또한 누액 및 뮤신 생성을 강화하는 제제를 통해 달성된다. 예를 들면, P2Y₂ 수용체의 효능제는 누액 및 뮤신 분비를 증가시키는 것으로 나타났다. 메커니즘은 세포내 칼슘을 상승시키고 정단막에서 클로라이드 채널을 개방하는 P2Y₂ 신호전달을 포함하는 것으로 생각된다. P2Y₂ 수용체는 퓨린성 수용체의 패밀리에 속하고, 이는 각각 퓨린 뉴클레오사이드 및 퓨린 및 피리미딘 뉴클레오타이드에 의한 이들의 천연 효능작용을 기반으로 P1 수용체 및 P2 수용체로 분류되었다. P2 수용체는 추가로 두 가지 유형으로 생리학적으로 구별된다: P2X 수용체 및 P2Y 수용체. P2Y 수용체는 혈소판 응집, 면역, 지질 대사, 및 골 활성을 포함하는 다이버 신호전달에 포함된다. 몇몇 연구는 또한 망막, 모양체, 및 수정체를 포함하는 안구 조직에서 P2X 및 P2Y 수용체의 존재를 증명하였다. 이들 연구는 P2Y₂ 수용체가 안구 표면에 위치한 퓨린성 수용체의 주요 하위유형인 것으로 보인다고 나타낸다. P2Y₂ 수용체는 또한 레서스 마카크(rhesus macaque)의 결막 상피 배상 및 장액 세포 및 마이봄샘 세포 및 도관 상피 세포에서 안구 조직에 위치한 것으로 증명되었다.

[0186] **아지트로마이신**

[0187] 아지트로마이신은 15원 고리를 갖는 매크롤라이드 항생제이다. 분자량 749를 갖는 이의 화학명은 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-디테옥시-3-C-메틸-3-O-메틸 α-L-리보-헥소피라노실)옥시]-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸11-[[3,4,6-트리테옥시-3-(디메틸아미노)-b-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-1-옥사-6-아자사이클로헵타데칸-15-온이고, 실험식은 C₃₈H₇₂N₂O₁₂이다. 구조식은 하기와 같다:



[0188]

[0189] 아지트로마이신은 민감한 미생물의 50S 리보솜 하위단위에 결합하고 미생물 단백질 합성을 방해함으로써 작용한다. 국소 안과 환경에서, 아지트로마이신은 벤즈알코늄 클로라이드를 포함하는 pH 6.3의 1% 용액으로서 제제화된다. 아지트로마이신은 하기 미생물의 민감한 단리물에 의해 유발된 박테리아 결막염의 치료를 위해 지시된다: 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스 미티스 그룹(*Streptococcus mitis* group), 또는 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*). 아지트로마이신 안과 용액에 대한 추가 정보는 제US 6,239,113호, 제6,569,443호, 또는 제7,056,893호에 찾을 수 있다.

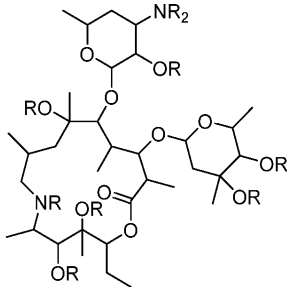
[0190] **마이봄샘 기능장애 및 안구건조증 약리학적 제제**

[0191] **각질용해 컨쥬게이트**

[0192] 마이봄샘 기능장애의 비염증성 각질용해 막힘 성분 및 수성 결핍을 포함하는 안구건조증과 관련된 염증을 동시에 해결하는 각질용해 컨쥬게이트가 본원에 기재된다. 본원에 기재된 각질용해 컨쥬게이트는 급성 요법(예를 들면, 훈련된 전문가 또는 의사에 의해) 또는 만성 요법(예를 들면, 환자의 손으로, 또는 대안적으로, 훈련된 전문

문가 또는 의사에 의해)으로서 유용하다. 특정한 실시양태에서, 제제는 본원에 기재된(예를 들면, 실시예에 기재된 바와 같은) 검정 및 방법을 사용하여 시험된다. 본원에 기재된 각질용해 킨주게이트는 제제의 대사작용으로부터 수득된 1차 대사물질이 각질용해 및 안구건조증의 염증 성분 둘 다에 대하여 작동하기 때문에 당해 분야에서 상당한 진전을 나타낸다.

[0193] 하나의 실시양태는 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0194]
[0195] 화학식 (Ia)

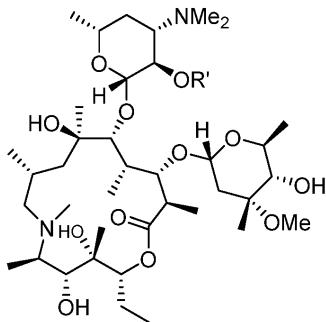
[0196] 상기 식에서,
[0197] 각각의 R은 독립적으로 H, R', 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고, 여기서 적어도 하나의 R은 R'이고;

[0198] R'은 D-L-이고;

[0199] D는 각질용해제이고;

[0200] L은 링커이다,

[0201] 하나의 실시양태는 화학식 (Ib)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0202]
[0203] 화학식 (Ib)

[0204] 상기 식에서,

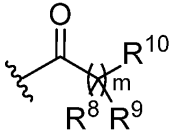
[0205] R'은 D-L-이고;

[0206] D는 각질용해제이고;

[0207] L은 링커이다.

[0208] 특정한 실시양태에서, L이 하나 이상의 링커기를 포함하고, 각각의 링커기가 결합, -O-, -S-, 알킬(알킬렌일), 헤테로알킬(헤테로알킬렌일), 디설파이드, 에스테르, 및 카보닐(>C=O)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태는 각질용해제가 군의 하나 이상의 기(예를 들면, 각질용해 기, 예를 들면, 각질용해 활성을 부여하는 기)를 포함하고, 각각의 기(예를 들면, 각질용해 기)가 독립적으로 티올, 디설파이드, 셀레늄(예를 들면, 셀레나이드, 디셀레나이드), 카복실산 또는 카복실산으로 대사될 수 있는 기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제공한다.

[0209] 또 다른 실시양태는 R'이 적어도 하나의 옥소로 치환되고 추가로 임의로 치환된 알킬 또는 헤테로알킬 치환된인 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R'이 하기와 같은 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0210]

[0211] 상기 식에서,

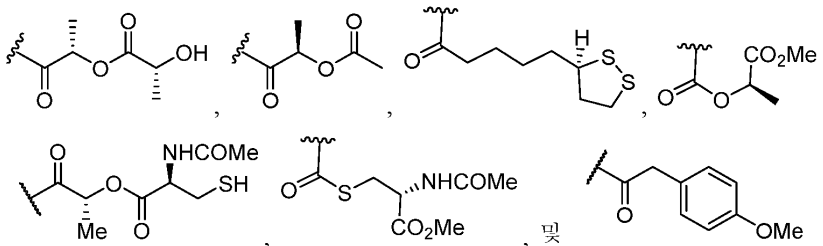
[0212] m은 1 내지 6이고;

[0213] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

[0214] R¹⁰은 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로알킬이고, 알킬, 아릴, 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다.

[0215] 또 다른 실시양태는 R¹⁰의 알킬 또는 헤테로알킬이 하나 이상의 치환기로 치환되고, 각각의 치환기가 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레노, 셀레놀, 설펜, 아마이드, 할로, 옥소, 헤테로사이클릴, 및 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬이 (예를 들면, 알킬, 헤테로알킬, 하이드록실, 티올, 티오에테르, 디설파이드, 셀레놀, 설펜, 아마이드, 할로, 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로) 임의로 치환되는, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제공한다.

[0216] 또 다른 실시양태는 R'이 -C(O)CH₂OH, -C(O)CH(CH₃)OH, -C(O)CH₂(OCH₂CH₂)₄OH, -C(O)CH₂CH₂(OCH₂CH₂)₄OH,



[0217]

[0218] 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물을 제공한다.

[0219] 또 다른 실시양태는

[0220] R'이 -C(O)CH(R¹)(R²)이고;

[0221] R¹이 H, -OH, 임의로 치환된 -O-C(O)알킬, 임의로 치환된 페닐, -X(OCH₂CH₂)_nOR³, 또는 임의로 치환된 알킬-헤테로사이클릴이고;

[0222] R²가 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

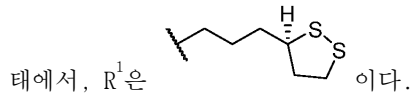
[0223] X가 직접 결합, 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬렌이고;

[0224] R³이 H 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬이고;

[0225] n이 1 내지 20인

[0226] 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0227] 또 다른 실시양태는 R¹이 알킬-헤테로사이클릴이고, 헤테로사이클릴이 디설파이드를 이의 고리 구조에 포함하는, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴은 디티올란이다. 일부 실시양



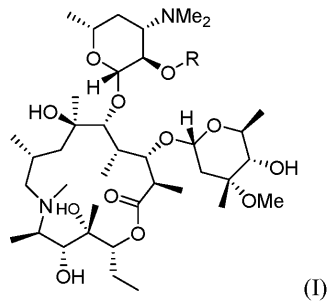
[0228] 또 다른 실시양태는 R¹이 -OH인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R¹이 임의로 치환된 페닐인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R¹이 -X(OCH₂CH₂)_nOR³인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, X는 직접 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌이다.

[0229] 또 다른 실시양태는 R³이 수소인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, R³은 임의로 치환된 C1-C3 알킬이다.

[0230] 또 다른 실시양태는 n이 20인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다.

[0231] 또 다른 실시양태는 R²가 H인, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, R²는 C1-C4알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 CH₃이다.

[0232] 하나의 실시양태는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

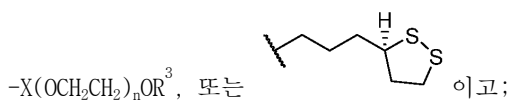


[0233]

[0234] 상기 식에서,

[0235] R은 -C(O)CH(R¹)(R²)이고,

[0236] R¹은 -OH, 임의로 치환된 -O-C(O)알킬, 임의로 치환된 -O-C(O)헤테로알킬, 임의로 치환된 페닐,



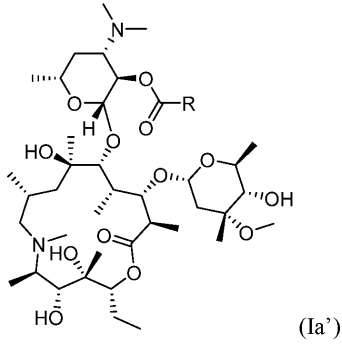
[0237] R²는 수소 또는 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0238] X는 직접 결합, 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬렌이고;

[0239] R³은 H 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬이고;

[0240] n은 1 내지 20이다.

[0241] 하나의 실시양태는 화학식 (Ia')의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0242]

[0243] 상기 식에서,

[0244] R은 $-\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 이고,

[0245] R^1 은 $-\text{OH}$, 임의로 치환된 페닐, 또는 $-\text{X}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$ 이고;

[0246] R^2 는 수소 또는 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0247] X는 직접 결합, 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬렌이고;

[0248] R^3 은 H 또는 임의로 치환된 C1-C3 알킬이고;

[0249] n은 1 내지 20이다.

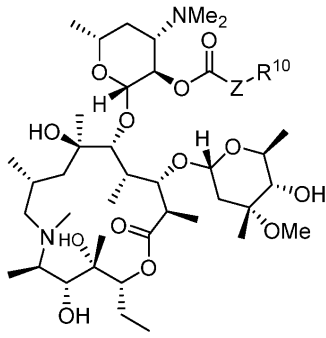
[0250] 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-\text{OH}$ 인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^1 이 임의로 치환된 페닐인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-\text{X}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OR}^3$ 인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0251] 또 다른 실시양태는 X가 직접 결합인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^3 이 수소인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^3 이 임의로 치환된 C1-C3 알킬인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 n이 20인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0252] 또 다른 실시양태는 X가 임의로 치환된 C1-C3 알킬렌인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^3 이 수소인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^3 이 임의로 치환된 C1-C3 알킬인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 n이 20인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0253] 또 다른 실시양태는 R^2 가 수소인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^2 가 C1-C4 알킬인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 또 다른 실시양태는 R^2 가 CH_3 인, 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0254] 하나의 실시양태는 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0255]

[0256] 화학식 (II)

[0257] 상기 식에서,

[0258] Z는 -O- 또는 $-(CR^8R^9)_m-$ 이고;

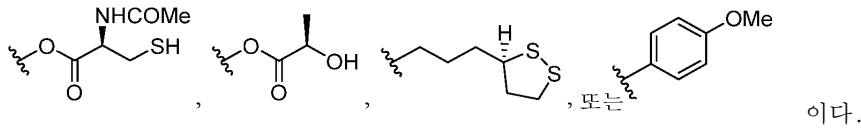
[0259] m은 1 내지 6이고;

[0260] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, 할로, 알콕시, 알킬, 헤테로알킬, 또는 할로알킬이고;

[0261] R^{10} 은 H, -OH, 알킬, 또는 헤테로알킬이고, 알킬 또는 헤테로알킬은 임의로 치환된다.

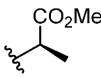
[0262] 일부 실시양태에서, Z는 $-CR^8R^9-$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 H 또는 메틸이고, R^9 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은 -OH, $-(OCH_2CH_2)_4OH$, $-CH_2(OCH_2CH_2)_4OH$, $-O(C=O)CH_3$,

[0263]



이다.

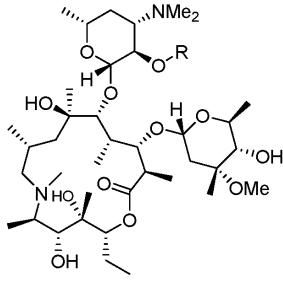
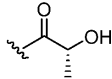
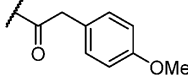
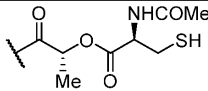
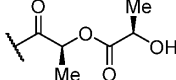
[0264]

일부 실시양태에서, Z는 -O-이다. 일부 실시양태에서, R^{10} 은  이다.

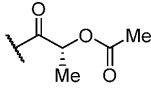
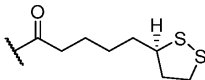
[0265]

하나의 실시양태는 표 1에 제공된 구조를 갖는 각질용해 컨쥬게이트, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

표 1

	
화학 실시예	R
1	-C(O)CH ₂ OH
2	
3	
4	-C(O)CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₄ OH
5	-C(O)CH ₂ CH ₂ (OCH ₂ CH ₂) ₄ OH
6	
7	

[0266]

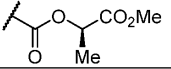
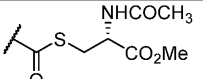
8	
9	

[0267]

[0268]

표 2에 제공된 구조를 갖는 추가의 예가 또한 제조되었다.

표 2

화학 실시예	R	R ¹¹	R ¹²
10		H	H
11	H	-C(O)CH ₂ OH	H
12	H	-C(O)CH ₃	H
13	H	H	-C(O)CH ₃
14		H	H

[0269]

[0270]

화합물의 제조

[0271]

본원에 기재된 반응에서 사용되는 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화학물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 시작하여 당해 분야의 숙련자에게 공지된 유기 합성 기술에 따라 제조된다. "상업적으로 이용 가능한 화학물질"은 아크로스 오가닉스(Acros Organics, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical, 미국 위스콘신주 밀워키 소재, 시그마 케미칼 앤 플루카(Sigma Chemical and Fluka) 포함), 아핀 케미칼스 엘티디(Apin Chemicals Ltd., 영국 밀턴 파크 소재), 아보카도 리서치(Avocado Research, 영국 랭커셔 소재), 비디에이치 인크(BDH Inc., 캐나다 토론토 소재), 바이오넷(Bionet, 영국 콘월 소재), 챔서비스 인크(Chemservice Inc., 미국 펜실베이니아주 웨스트 체스터 소재), 크레센트 케미칼 코(Crescent Chemical Co., 미국 뉴욕주 하포그 소재), 이스트맨 오가닉 케미칼스(Eastman Organic Chemicals), 이스트맨 코닥 컴퍼니(Eastman Kodak Company, 미국 뉴욕주 로체스터 소재), 피셔 사이언티픽 코(Fisher Scientific Co., 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 휘슨즈 케미칼스(Fisons Chemicals, 영국 레스터셔 소재), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific, 미국 유타주 로건 소재), 아이씨엔 바이오메디칼스 인크(ICN Biomedicals, Inc., 미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), 키 오가닉스(Key Organics, 영국 콘월 소재), 랭커스터 신테시스(Lancaster Synthesis, 미국 뉴햄프셔주 윈덤 소재), 메이브릿지 케미칼 코 엘티디(Maybridge Chemical Co. Ltd., 영국 콘월 소재), 파리쉬 케미칼 코(Parish Chemical Co., 미국 유타주 오렌 소재), 팔츠 앤 바우어 인크(Pfaltz & Bauer, Inc., 코네티컷주 워터베리 소재), 폴리오가닉스(Polyorganix, 미국 텍사스주 휴스턴 소재), 피어스 케미칼 코(Pierce Chemical Co., 미국 일리노이주 록퍼드 소재), 리델 데 하엔 아게(Riedel de Haen AG, 독일 하노버 소재), 스펙트럼 퀄리티 프로덕트 인크(Spectrum Quality Product, Inc., 미국 뉴저지주 뉴브런즈윅 소재), 티씨아이 어메리카(TCI America, 미국 오리건주 포틀랜드 소재), 트랜스 월드 케미칼스 인크(Trans World Chemicals, Inc., 미국 메릴랜드주 록빌 소재), 및 와코 케미칼스 유에스에이 인크(Wako Chemicals USA, Inc., 미국 버지니아주 리피먼드 소재)를 포함하는 표준 상업 공급자로부터 입수된다.

[0272]

본원에 기재된 화합물의 제조에서 유용한 반응물의 합성을 설명하거나 제조를 설명하는 글에 대한 참조를 제공하는 적합한 참고 도서 및 논문은, 예를 들면, 문헌["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에서 유용한 반응물의 합성을 설명하

거나 제조를 설명하는 글에 대한 참조를 제공하는 추가의 적합한 참고 도서 및 논문은, 예를 들면, 문헌 [Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text"(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J.(editor) "Modern Carbonyl Chemistry"(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia"(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions"(1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0273] 특정하고 유사한 반응물은 미국 화학 학회의 케미컬 애브스트랙트 서비스(Cheical Abstract Service)에 의해 제조된 공지된 화학물질의 색인을 통해 임의로 식별되고, 이는 대부분의 공공 및 대학 도서관 뿐만 아니라 온라인 데이터베이스를 통해서 이용 가능하다(더 많은 설명을 위하여 워싱턴 D.C.의 미국 화학 학회에 접속한다). 공지되어 있지만 카탈로그에서 상업적으로 이용 가능하지 않은 화학물질은 맞춤 화학 합성 회사에 의해 임의로 제조되고, 여기서 많은 표준 화학물질 공급 회사(예를 들면, 상기 열거된 것들)는 맞춤 합성 서비스를 제공한다. 본원에 기재된 각질용해 컨주게이트의 약제학적 염의 제조 및 선택을 위한 참조는 문헌[P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0274] **약제학적 조성물**

[0275] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 각질용해 컨주게이트는 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II)로 제공된 구조를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 각질용해 컨주게이트는 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 각질용해 컨주게이트는 예를 들면, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))]에 기재된 바와 같이, 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시를 기반으로 선택된 약제학적으로 적합한 또는 허용가능한 담체(또한 본원에서 약제학적으로 적합한(또는 허용가능한) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용가능한) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용가능한) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.

[0276] 적어도 하나의 각질용해 컨주게이트, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 담체(들)(또는 부형제(들))는 담체가 조성물의 다른 성분들과 혼화성이고 조성물의 수용자(즉, 대상체)에게 해롭지 않은 경우에 허용되거나 적합하다.

[0277] 특정한 실시양태에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II) 중 어느 하나로 본원에 기재된 바와 같은 각질용해 컨주게이트는 실질적으로 순수하고, 즉, 이는 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만의 다른 유기 소분자, 예를 들면, 미반응 중간체 또는, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성된 합성 부산물을 함유한다.

[0278] 적합한 경구 제형은, 예를 들면, 정제, 알약, 사세, 또는 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로스 또는 소화관에 쉽게 용해되는 또 다른 적합한 물질의 캡슐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 예를 들면, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 톨캠, 셀룰로스, 글루코스, 슈크로스, 탄산마그네슘 등의 약제학적 등급을 포함하는 적합한 비독성 고체 담체가 사용된다(예를 들면, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))] 참조).

[0279] 하나의 실시양태는 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약제학적 조성물이 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약제학적 조성물이 국소 안과 투여에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 국소 안과 투여는 눈 및/또는 눈 주변, 예를 들면, 눈꺼풀 가장자리에 대한 투여이다. 일부 실시양태에서, 국소

안과 투여는 안구 표면 및 눈꺼풀의 내부 표면에 대한 투여이다.

- [0280] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II)에 의해 기재된 바와 같은 각질용해 키크제이트는 눈에 대한 국소 투여를 위한 용액 또는 현탁액으로서 제제화된다.
- [0281] 일부 실시양태에서, 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II)에 의해 기재된 바와 같은 각질용해 키크제이트는 주사에 의한 투여를 위하여 제제화된다. 일부 경우에, 주사 제제는 수성 제제이다. 일부 경우에, 주사 제제는 비수성 제제이다. 일부 경우에, 주사 제제는 참깨유 등과 같은 유성 제제이다.
- [0282] 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 각질용해 키크제이트를 포함하는 조성물의 용량은 환자(예를 들면, 인간)의 상태, 즉, 일반 건강 상태, 연령, 및 다른 인자에 따라 상이하다.
- [0283] 약제학적 조성물은 치료되는(또는 예방되는) 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 적합한 기간 및 투여 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태, 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 양생법은 조성물(들)을 치료적 및/또는 예방적 이득(예를 들면, 개선된 임상 결과, 예를 들면, 더 빈번한 완전 또는 부분 완화, 또는 더 긴 무병 및/또는 전체 생존율, 또는 증상 중증도의 약화)을 제공하는데 충분한 양으로 제공한다. 최적의 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 결정된다. 최적의 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액량에 따라 좌우된다.
- [0284] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 조성물은 약제학적으로 적합한 또는 허용가능한 담체(예를 들면, 약제학적으로 적합한(또는 허용가능한) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용가능한) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용가능한) 담체)과 조합된다. 예시적인 부형제는, 예를 들면, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))]에 기재된다.
- [0285] **각질용해 키크제이트를 이용하는 치료 방법**
- [0286] 하나의 실시양태는 치료가 필요한 환자에서 안과 질환 또는 질병을 치료하는 방법으로서, 환자에게 화학식 (I), 화학식 (Ia), 화학식 (I'), 화학식 (Ia'), 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약제학적 조성물이 국소 안과 투여에 적합한 용액 또는 현탁액의 형태인 방법을 제공한다.
- [0287] 또 다른 실시양태는 안과 질환 또는 질병이 안구 건조, 눈꺼풀 경계부 상피증(LWE), 콘택트 렌즈 불편감(CLD), 콘택트 렌즈 불편감, 안구건조증, 증발성 안구건조증, 수성 결막 안구건조증, 안검염, 각막염, 마이봄샘 기능장애, 결막염, 누선 장애, 눈의 전방 표면의 염증, 눈의 전방 표면의 감염, 눈꺼풀의 감염, 데모텍스 눈꺼풀 감염증, 눈꺼풀 경계부 상피증 및 눈의 전방 표면의 자가면역 질병으로부터 선택되는 방법을 제공한다.
- [0288] 치료가 필요한 환자에서 안구 표면 질병을 치료하는 방법으로서, 환자에게 각질용해 키크제이트를 국소 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 투여의 두 가지 잠재적 카테고리가 있다. 한 가지는 의료 제공자의 지원하에 이루어진다: 이 카테고리는 각질용해 키크제이트의 급성 및 유지 사용 둘 다를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 급성 사용은 더 강한 각질용해 키크제이트(제제의 농도 또는 제제의 고유 활성의 관점에서)를 필요로 한다. 하나의 실시양태에서, 유지 사용은 제제의 더 낮은 농도 또는 더 낮은 고유 활성을 갖는 제제의 사용을 허용한다. 하나의 실시양태에서, 유지 사용은 환자의 의료 제공자에 대한 일상적 방문을 수반한다. 급성 사용 및 유지 사용 둘 다는 임의로 눈 보호 장치 또는 기구의 사용을 임의로 수반한다. 하나의 실시양태에서, 급성 사용은 의료 제공자에 의해 수행되고, 유지 사용은 환자 또는 비의료 제공자에 의해 수행된다. 투여의 제2 잠재적 카테고리는 의료 제공자의 적극적 지원하에 이루어지는 것이 아니라, 오히려 환자가 각질용해 키크제이트를 그/그녀 자신의 눈꺼풀 가장자리에 적용하는 것을 수반한다. 하나의 실시양태에서, 이러한 투여는 장시간에 걸쳐 이루어지고, 이 환자 투여된 다중 투여 방식을 설명하는 하나의 방식은 만성 사용과 같다. 일반적으로, 각질용해 키크제이트의 상이한 또는 제2 제제는 만성적 또는 환자 투여된 사용을 위해 권장된다. 하나의 실시양태에서, 상이한 또는 제2 제제는 각질용해 키크제이트의 더 낮은 농도를 이용한다. 또 다른 실시양태에서, 제2 또는 상이한 제제는 제1 제제보다 더 낮은 활성을 갖는 각질용해 키크제이트를 이용한다.
- [0289] 본 발명의 방법은 또한 마이봄샘에서 폐색의 물리적 제거 후, 본원에 기재된 각질용해 키크제이트 만성 및/또는 유지 투여를 포함한다는 것을 이해하여야 한다.
- [0290] 하나의 실시양태는 치료가 필요한 환자에서 마이봄샘 기능장애를 치료하는 방법으로서, 환자에게 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 키크제이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의

각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 개선된 마이봄 생성을 야기한다.

[0291] 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 각화형 폐색이 완화될 때까지 수행된다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 각화형 폐색의 완화 후 주기적으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 단일 투여이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 주기적 투여이다. 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 1일 1회 수행된다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 1일 2회 수행된다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 조성물의 국소 투여는 1일 2회 이상 수행된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 용액이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 점안약으로서 국소 투여에 적합한 용액이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 겔, 안구 삼입물, 스프레이, 또는 다른 국소 안구 전달법이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 반고체이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 균질하다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 분산액이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 친수성이다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 유지성 베이스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 안과용으로 허용가능한 담체 중의 적어도 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 치료적 유효량을 포함하는 국소 투여용 조성물은 적어도 하나의 안과용으로 허용가능한 부형제를 갖는다.

[0293] 하나의 실시양태는 치료가 필요한 환자에서 MGD를 치료하는 방법으로서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 1주 1회 수행된다. 일부 실시양태에서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 1주 2회 수행된다. 일부 실시양태에서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 격일마다 수행된다. 일부 실시양태에서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 매일 수행된다. 일부 실시양태에서, 각질용해 컨쥬게이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 1일 수회 수행된다.

[0294] 일부 실시양태에서, 방법은 급성 치료 시나리오에서의 치료를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 치료를 수용하기 쉬운 환자의 치료를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 만성 치료 시나리오에서의 치료를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 유지 요법 시나리오에서의 치료를 포함한다. 급성 치료 시나리오, 각질용해 컨쥬게이트의 투여된 투여량은 만성 치료 시나리오 또는 유지 요법 시나리오에서 사용되는 각질용해 컨쥬게이트의 투여된 투여량보다 높을 수 있다. 급성 치료 시나리오에서, 각질용해 컨쥬게이트는 만성 치료 시나리오에서 사용되는 각질용해 컨쥬게이트와 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 요법의 과정은 급성 치료 시나리오로서 요법의 초기 단계로 시작하여 나중에 만성 치료 시나리오 또는 유지 요법 시나리오로 전환된다. 일부 실시양태에서, 급성 치료 시나리오에서 투여된 마이봄샘 개방 약리학적 제제는 각질용해제 및/또는 각막이식제이고, 만성 치료 시나리오 또는 유지 요법 시나리오에서 투여된 약리학적 제제는 각질용해 컨쥬게이트이다.

[0295] 특정한 임상 프리젠테이션에 있어서, 환자는, 본원에 기재된 하나의 각질용해 컨쥬게이트의 더 고도로 농축된 제제를 배치함으로써, 마이봄샘의 막힘을 초기에 개방하기 위해, 의사 또는 의료 종사자에 의해 투여되는 초기 치료를 필요로 할 수 있다. 더 높은 농도의 제제가 필요한 경우, 이의 적용은 안구 표면 또는 주위 조직의 자극 또는 혼란의 영향을 최소화하기 위해 안구 차폐 또는 다른 활성을 필요로 할 수 있다. 이러한 조치 후, 환자는 마이봄샘의 개통성을 유지하기 위해 눈꺼풀 가장자리에 주기적으로 적용하기 위해 집으로 가져갈 각질용해 컨쥬게이트의 상이한 제제를 제공받을 수 있다. 이러한 적용은 제제 활성 및 요법의 원하는 제품 프로파일에 따라 1일 2회, 1일 1회, 매주 또는 매달에 수행될 수 있다.

- [0296] 본원에 기재된 치료 방법의 하나의 측면은 조성물의 국소 투여의 위치이다. 하나의 실시양태에서, 각질용해 킨주게이트를 포함하는 조성물은 눈에 자극이 일어나지 않도록 투여된다. 하나의 실시양태에서, 각질용해 킨주게이트를 포함하는 조성물은 눈꺼풀 가장자리에 투여된다.
- [0297] 본원에 기재된 치료 방법의 하나의 추가의 실시양태는 눈에 대한 자극을 피하기 위하여 눈에 제공되는 보호 요소의 사용이다. 본원에 기재된 제제는 일반적으로 비자극성이지만, 일부 실시양태들에서(예를 들면, 고농도의 제제 또는 민감한 눈에서 사용할 때) 보호 요소는 환자에게 안전성 및 편안함의 부가적인 층을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 각질용해 킨주게이트를 포함하는 조성물은, 눈에 대한 자극 감소가 이루어지도록 약리학 적 작용제와 각막 및/또는 결막의 접촉을 감소시키기 위해 눈 차폐물이 눈에 놓인 상태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 눈 차폐물은 콘택트 렌즈 또는 눈 가리개이다. 일부 실시양태에서, 눈 가리개는 자기 접착제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 각질용해 킨주게이트를 포함하는 조성물은, 눈에 대한 자극 감소가 이루어지도록 약리학 적 제제와 각막 및/또는 결막의 접촉을 감소시키기 위해 눈꺼풀이 안구로부터 멀리 당겨진 상태로 투여된다.
- [0298] **실시예**
- [0299] **I. 화학 합성**
- [0300] 용매, 시약 및 출발 물질은 상거래업자로부터 구입하였고, 달리 기재되지 않는 한, 받은 그대로 사용하였다. 모든 반응은 달리 기재되지 않는 한, 실온에서 수행하였다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 구입하거나, 본원에 기재된 방법에 따라 또는 문헌 절차를 사용하여 합성하였다.
- [0301] 약어
- [0302] 하기 약어는 실시예 및 명세서의 다른 부분에서 사용된다:
- [0303] CD₂Cl₂: 디테로디클로로메탄
- [0304] CDCl₃: 디테로클로로포름
- [0305] COMU: (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카베늄 헥사플루오로포스페이트
- [0306] DCC: *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드
- [0307] DCM: 디클로로메탄
- [0308] DMF: *N,N'*-디메틸포름아미드
- [0309] Et₂O: 디에틸 에테르
- [0310] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0311] H₂O: 물
- [0312] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0313] MeCN: 아세토니트릴
- [0314] MeOH: 메탄올
- [0315] MgSO₄: 황산마그네슘
- [0316] min: 분
- [0317] NaHCO₃: 중탄산나트륨
- [0318] Rt: 체류 시간
- [0319] sat.: 포화
- [0320] TBDPS: tert-부틸 디페닐 실릴
- [0321] TEA: 트리에틸아민
- [0322] TFA: 트리플루오로아세트산

[0323] THF: 테트라하이드로푸란

[0324] 분석 방법

[0325] 방법 A: 페노메닉스 루나(Phenomenex Luna) C18(2) 3 μ m, 50 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeCN + 0.1% 포름산; 50°C; %B: 0.0분 10% 1.2 mL/분, 3.0분 95% 1.3 mL/분, 3.5분 97% 1.3mL/분, 3.51분 10% 1.5 mL/분, 4.45분 10% 1.5 mL/분, 4.5분 10% 1.2 mL/분.

[0326] 방법 B: 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18 3.5 μ m, 50 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeCN; 45°C; %B: 0.0분 5% 2.25 mL/분, 1.0분 37.5% 2.2 mL/분, 3.0분 95% 2.2 mL/분, 3.5분 95% 2.3 mL/분, 3.51분 0% 2.3 mL/분, 4.0분 0% 2.25 mL/분.

[0327] 방법 C: 워터스 선파이어 C18 5 μ m, 100 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeCN + 0.1% 포름산; 45°C; %B: 0.0분 5%, 0.50분 5%, 7.5분 95%, 10.0분 95%, 10.1분 5%, 13.0분 5%; 1.5 mL/분.

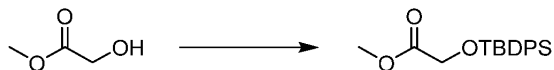
[0328] 방법 D: 페노메닉스 루나 C18(2) 3 μ m, 50 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeOH + 0.1% 포름산; 45°C; %B: 0.0분 5% 2.25 mL/분, 1.0분 37.5% 2.2 mL/분, 3.0분 95% 2.2 mL/분, 3.5분 95% 2.3 mL/분, 3.51분 5% 2.3 mL/분, 4.0분 5% 2.25 mL/분.

[0329] 방법 E: AnalpH2_MeCN_AZ_25cm: 페노메닉스 루나 C18(2) 5 μ m, 250 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeCN; 40°C; %B: 0.0분 5% 1.20 mL/분, 0.5분 5% 1.2 mL/분, 13.0분 60% 1.2 mL/분, 15분 95% 1.2 mL/분, 18분 95% 1.2 mL/분, 18.10분 5% 1.20 mL/분, 24.0분 5% 1.2 mL/분.

[0330] 방법 F: AnalpH2_JD2MECN_4MIN: 워터스 선파이어 C18 3.5 μ m, 50 x 4.6 mm; A = 물 + 0.1% 포름산; B = MeCN; 45°C; %B: 0.0분 5% 2.25 mL/분, 1.0분 20% 2.2 mL/분, 3.0분 50% 2.2 mL/분, 3.25분 95% 2.2 mL/분, 3.50분 95% 2.3 mL/분, 3.51분 100% 2.30 mL/분, 4.0분 100% 2.25 mL/분.

[0331] 화학 합성 실시예 1:

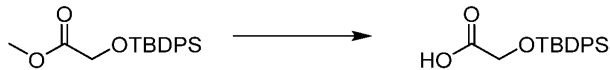
[0332] 단계 1: 메틸 2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)아세테이트



[0333]

[0334] 무수 DMF(14 mL) 중의 메틸 글리콜레이트(0.77 mL, 10.0 mmol)의 교반된 용액에 이미다졸(803 mg, 11.8 mmol) 및 *tert*-부틸클로로디페닐실란(3.12 mL, 12.0 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM으로 희석하고, 얼음처럼 차가운 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 용매를 진공하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 이소헥산 \rightarrow 10% EtOAc-이소헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지(Biotage) SP1; 100 g SNAP 카트리지로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(3.26 g, 99%). LCMS(방법 B): R_t = 3.50분; $[M+Na]^+$ = 351.2. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.69(m, 4H), 7.37-7.43(m, 6H), 4.24(s, 2H), 3.68(s, 3H), 1.09(t, J = 3.0 Hz, 9H)

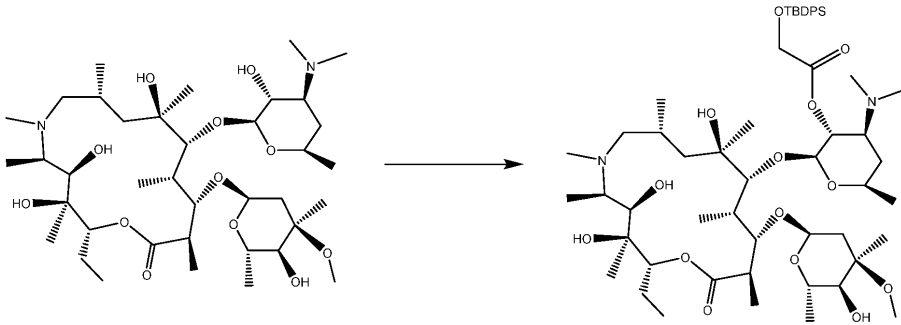
[0335] 단계 2: 2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)아세트산



[0336]

[0337] THF(2.75 mL) 및 물(0.92 mL) 중의 메틸 2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)(1.00 g, 3.04 mmol)의 교반된 용액에 0.75 M 수산화리튬($LiOH_{(aq)}$)(4.06 mL, 3.05 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, Et_2O (3 x 20 mL)로 추출하였다. 수성 상을 5 M $HCl_{(aq)}$ 로 pH3으로 산성화시키고, 용액을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 \rightarrow EtOAc로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 25 g SNAP 카트리지로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.65 g, 68%). LCMS(방법 B): R_t = 2.77 분; $[M-H]^-$ = 313.3. 1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.66(m, 4H), 7.39-7.47(m, 6H), 4.22(s, 2H), 1.08-1.12(m, 9H)

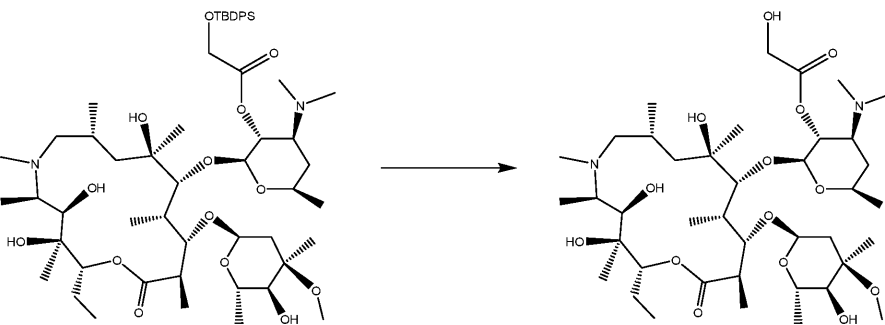
[0338] 단계 3: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세테이트



[0339]

[0340] 툴루엔(15 mL) 중의 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세트산(97 mg, 0.308 mmol) 및 아지트로마이신 디하이드레이트(291 mg, 0.370 mmol)의 용액에 실온에서 TEA(155 mL, 1.11 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘(286 mg, 2.34 mmol) 및 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드(162 mL, 1.05 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 DCM (10 mL), 포화 NaHCO_{3(aq)}(10 mL) 및 H₂O(10 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM(3 × 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 4:1 이소헥산-아세톤(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하고, 이소헥산 → 아세톤(1% TEA)로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 추가로 정제하였다. 그 다음, 미정제 생성물들을 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 조합하고, DCM로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}으로 중화시켰다. 유기층을 분리하고, 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 무색 고체로서 수득하였다(40 mg, 12%). LCMS(방법 B): Rt = 1.72분; [M+H]⁺ = 1046.0

[0341] 단계 4: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-하이드록시아세테이트

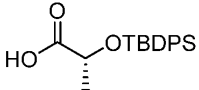


[0342]

[0343] 무수 THF(1 mL) 중의 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)아세테이트(40 mg, 0.0383 mmol)의 교반된 용액에 N₂하에 THF 중의 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 하이드레이트(115 mL, 0.115 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO_{3(aq)}로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화 염수 용액으로 세척하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산(2% TEA) → 아세톤(2% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(12 mg, 39%). LCMS(방법 C): Rt = 3.04분; [M+H]⁺ = 807.9

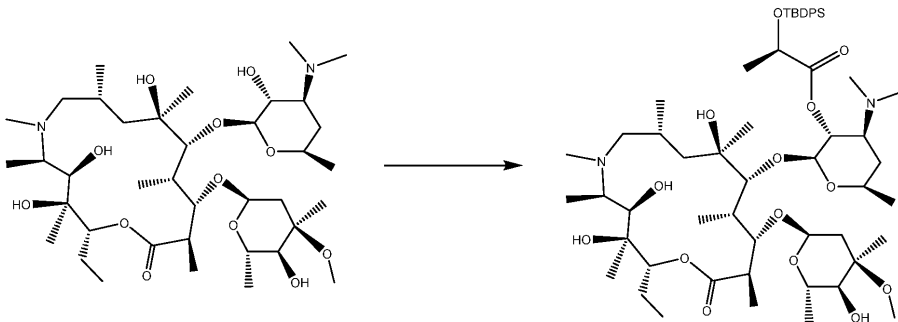
[0344] 화학 합성 실시예 2:

[0345] 하기 빌딩 블록을 2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)아세트산에 대하여 상기 기재된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

구조	분석 데이터
	LCMS (방법 B): Rt = 2.01 분 ; [M-H] ⁻ = 327.1

[0346]

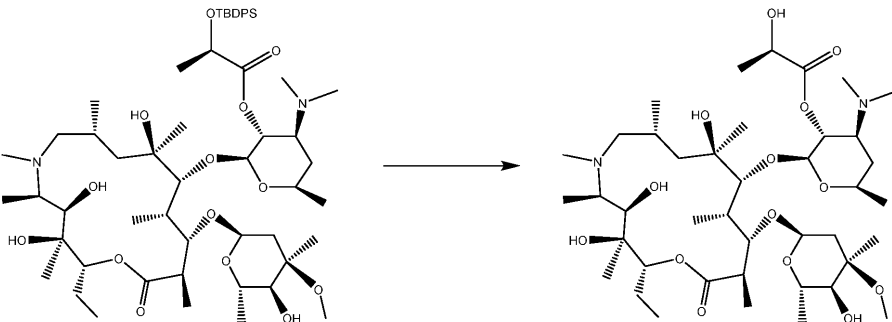
[0347] 단계 1: (2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(디메틸아미노)-2-(((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-일 (R)-2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)프로판노에이트



[0348]

[0349] DCM(10.7 mL) 중의 (R)-2-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)프로판산(361 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 DCC(227 mg, 1.10 mmol)를 가하고, 혼합물이 실온으로 가열되도록 두고, 2시간 동안 교반하였다. 아지트로마이신 디하이드레이트(393 mg, 0.500mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 112시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 DCM 및 포화 NaHCO_{3(aq)}로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 포화 NaHCO_{3(aq)}로 세척하였다. 조합된 수성 층을 DCM으로 추출하고, 조합된 유기물을 포화 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 25 g)로 정제하여 표제 화합물을 서 있는 상태에서 고체화되는 백색 고무질로서 수득하였다 (149 mg, 28%). LCMS(방법 B): Rt = 1.93분; [M+H]⁺ = 1059.8

[0350] 단계 2: (2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(디메틸아미노)-2-(((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2*H*-피란-3-일 (R)-2-하이드록시프로판노에이트



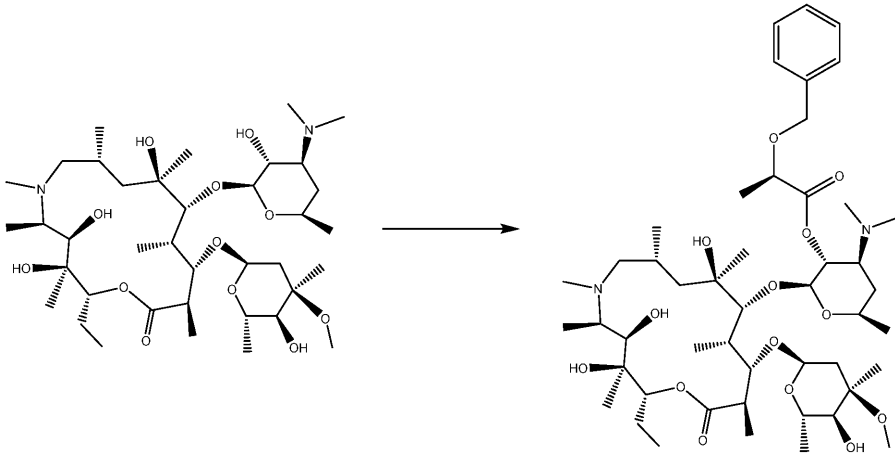
[0351]

[0352] 무수 THF(3.4 mL) 중의 (2*S*, 3*R*, 4*S*, 6*R*)-4-(디메틸아미노)-2-(((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2*H*-피란-2-

일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)프로파노에이트(145 mg, 0.135 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 N₂하에 THF 중의 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 하이드레이트(411 mL, 0.411 mmol)를 가하였다. 반응을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 포화 NaHCO_{3(aq)} 및 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 포화 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 분취용 HPLC로 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 조합하고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}로 중화시켰다. 유기 상을 포화 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(12 mg, 11%). LCMS(방법 B): Rt = 3.18분; [M+H]⁺ = 821.9

[0353] 대안적으로, 실시예 2는 하기 방법을 통해 제조될 수 있다:

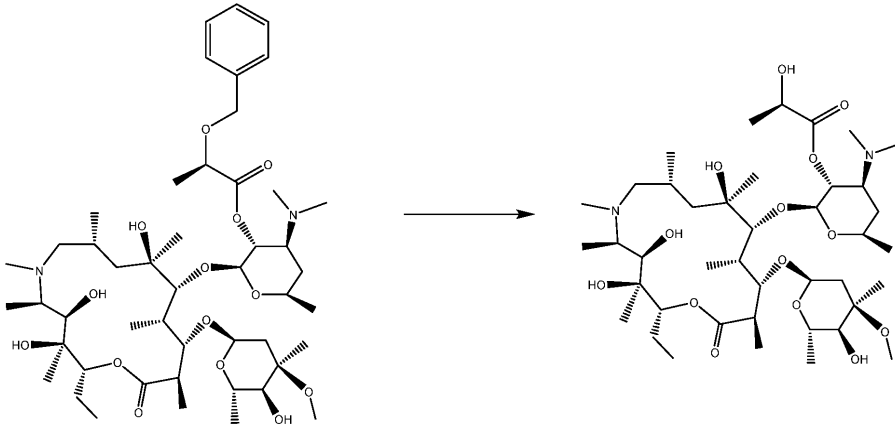
[0354] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-(벤질옥시)프로파노에이트



[0355]

[0356] 무수 DCM(25 mL) 중의 (R)-(+)-2-벤질옥시프로피온산(115 mg, 0.640 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.83 mL, 4.78 mmol), COMU(1.36 g, 3.18 mmol) 및 아지트로마이신 디하이드레이트(500 mg, 0.640 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(2 x 20 mL) 후, 물(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 50 g SNAP 카트리지)로 정제하고, 이소헥산(1% TEA) → 40% 아세톤-이소헥산(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 25 g SNAP 카트리지)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 황색 고무질로서 수득하였다(424 mg, 73%). LCMS(방법 B): Rt=1.55분; [M+H]⁺ = 911.5. 물질의 대략 절반을 이소헥산(1% TEA) → 25% 아세톤-이소헥산(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 50 g SNAP 카트리지)로 추가로 정제하여 표제 화합물을 황색 고무질로서 수득하였다(192 mg, 33%). LCMS(방법 B): Rt=1.55분; [M+H]⁺ = 911.6

[0357] 단계 2: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-하이드록시프로파노에이트



[0358]

[0359]

EtOAc(2 mL) 중의 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-(벤질옥시)프로파노에이트 (50 mg, 0.060 mmol)의 용액을 EtOAc(0.5 mL) 중의 탄소상 수산화팔라듐 20 중량%(11.6 mg, 0.0200 mmol)의 교반된 현탁액에 질소 대기하에 가하였다. 반응을 수소 대기하에 배치하고, 44시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, EtOAc로 세척되는 셀라이트 카트리지를 통해 여과하고, 여과액을 진공하에 증발시켰다.

[0360]

분리 플라스크에서 EtOAc(4 mL) 중의 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-(벤질옥시)프로파노에이트(106 mg, 0.120 mmol) 용액을 EtOAc(1 mL) 중의 탄소상 팔라듐 10 중량%(37.1 mg, 0.0300 mmol)의 교반된 현탁액에 질소 대기하에 가하였다. 반응을 수소 대기하에 배치하고, 76시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, EtOAc로 세척되는 셀라이트 카트리지를 통과시키고, 여과액을 진공하에 증발시켰다.

[0361]

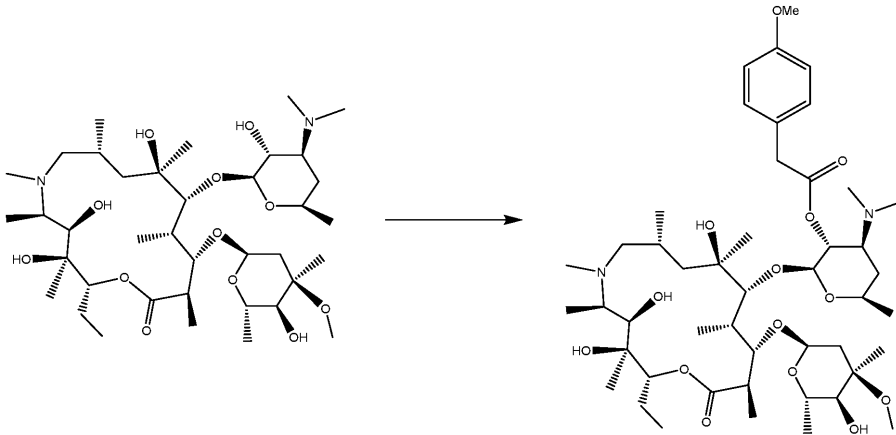
2개의 개별적인 반응 혼합물을 조합하고, 생성물을 이소헥산(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지를)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(58 mg, 41%). LCMS(방법 C): Rt=3.21분; [M+H] = 821.9. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.06(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.59-4.75(m, 3H), 4.21-4.27(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.49-3.68(m, 3H), 3.21-3.37(m, 3H), 3.00-3.08(m, 1H), 2.87(s, 1H), 2.59-2.73(m, 3H), 2.30-2.33(m, 4H), 2.14-2.24(m, 7H), 1.82-2.07(m, 4H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.01-1.59(m, 31H), 0.83-0.91(m, 10H)

[0362]

화학 합성 실시예 3:

[0363]

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2-(4-메톡시페닐)아세테이트



[0364]

[0365]

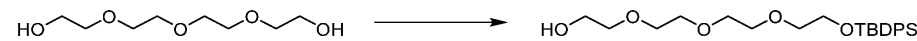
아지트로마이신 디하이드레이트(250 mg, 0.3200 mmol)를 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. 4-메톡시페닐아세틸 클로라이드(65 mL, 0.425 mmol) 및 피리딘(50 mL, 0.618 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반 하였다. 수득된 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (40 mL) 후, 포화 염수 용액(40 mL) 으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소 헥산 \rightarrow 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리 지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고부질로서 수득하고, 이를 스크래칭시 무색 고체를 형성하였다(97 mg, 34%). LCMS(방법 A): $R_t = 2.04$ 분; $[M+H]^+ = 897.50$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.12-7.15(m, 2H), 6.78-6.83(m, 2H), 4.96(d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.63-4.69(m, 2H), 4.53(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.17-4.27(m, 1H), 3.92-4.01(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.42-3.59(m, 4H), 3.22-3.36(m, 3H), 2.95-3.00(m, 1H), 2.47-2.83(m, 5H), 2.29-2.34(m, 4H), 1.79-2.16(m, 9H), 1.41-1.69(m, 4H), 1.00-1.37(m, 26H), 0.80-0.90(m, 11H)

[0366]

화학 합성 실시예 4:

[0367]

단계 1: 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13-테트라옥사-3-실라펜타데칸-15-올



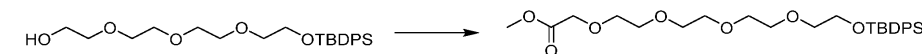
[0368]

[0369]

테트라에틸렌 글리콜(889 mL, 5.15 mmol) 및 이미다졸(425 mg, 6.24 mmol)을 무수 DMF(15 mL) 중에 용해시켰다. tert-부틸클로로디페닐실란(1.0 mL, 3.85 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반 하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(50 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 포화 염수 용액(2 x 40 mL)으로 세척하고, 유기 상을 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 \rightarrow EtOAc로 용리되는 플래시 크로 마토그래피(바이오타지 SP1; 50 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(767 mg, 46%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.65-7.68(m, 4H), 7.34-7.41(m, 6H), 3.78(t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.51-3.64(m, 14H), 1.02(s, 9H)

[0370]

단계 2: 메틸 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오에이트



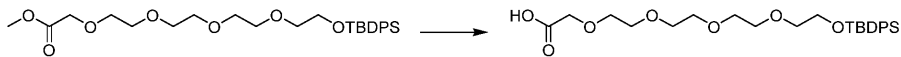
[0371]

[0372]

2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13-테트라옥사-3-실라펜타데칸-15-올(755 mg, 1.75mmol)을 무수 THF(10mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산액, 90 mg, 2.25 mmol)을 실온에서 가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 메틸 브로모아세테이트(250 mL, 2.64 mmol)를 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시 간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 MeOH(10 mL)로 켄칭하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 DCM 중 에 용해시키고, 용액을 포화 염수 용액(40 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 다시 DCM(30 mL)으로 추출하고, 조합 된 유기물을 건조시키고(MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 \rightarrow 60% EtOAc-이소헥산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(327 mg, 37%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.65-7.67(m, 4H), 7.34-7.40(m, 6H), 4.08(d, $J = 8.7$ Hz, 2H),

3.78(t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 3.54-3.64(m, 15H), 1.02(s, 9H)

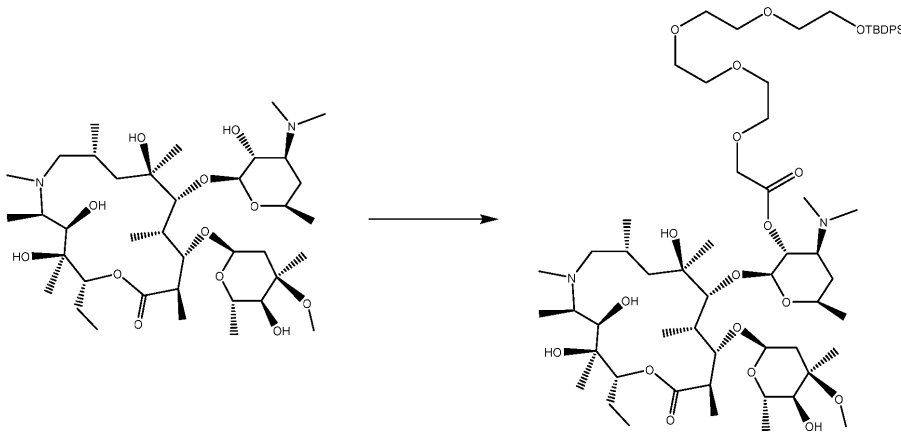
[0373] 단계 3: 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오익산



[0374]

[0375] 메틸 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오에이트(312 mg, 0.620 mmol)를 3:1 THF-H₂O(8 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 3(2 N HCl)으로 산성 화시키고, 용액을 DCM(4 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → DMC → 10% MeOH-DCM로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(101 mg, 34%). LCMS(방법 D): Rt=3.72 분(98.3%) [M-H]⁻ = 489.3

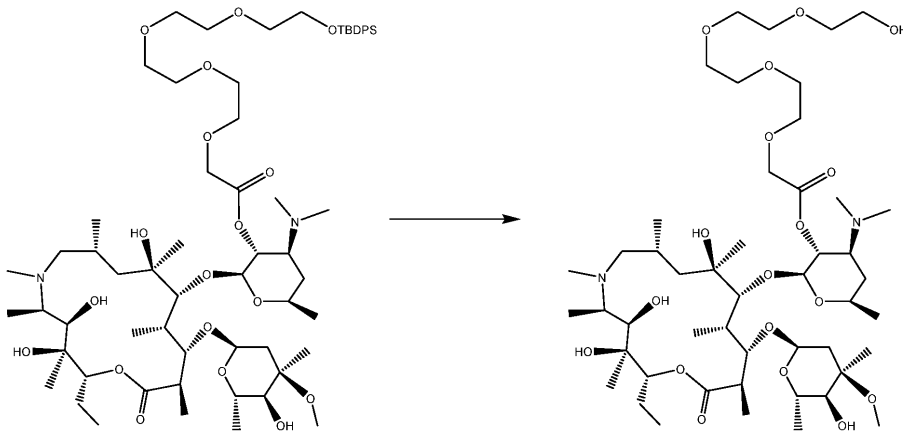
[0376] 단계 4: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오에이트



[0377]

[0378] 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오익산(101 mg, 0.210 mmol) 및 DCC(45 mg, 0.220 mmol)를 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아지트로마이신 디하이드레이트(120 mg, 0.150mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 EtOAc(30 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 냉동고에 16시간 동안 저장하고, 수득된 용액을 여과 하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(30 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(20 mL)으로 세척한 다음, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고무질로서 수득하였다(143 mg, 57%). LCMS(방법 D): Rt=2.74분; [M+H]⁺ = 1222.1

[0379] 단계 5: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데카노에이트



[0380]

[0381]

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라옥타데칸-18-오에이트(130 mg, 0.110 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 하이드레이트(THF 중의 1 M, 350 mL, 0.350 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 포화 NaHCO_{3(aq)}(10 mL) 및 DCM(20 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하고, 조합된 유기물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 고무질로서 수득하였다(23 mg, 22%). LCMS(방법 C): Rt = 3.29분; [M+H]⁺ = 984.0

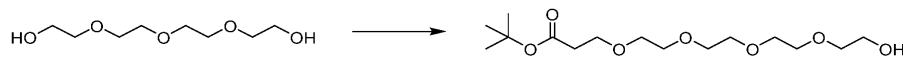
[0382]

화학 합성 실시예 5:

[0383]

단계 1: tert-부틸 1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트

[0384]



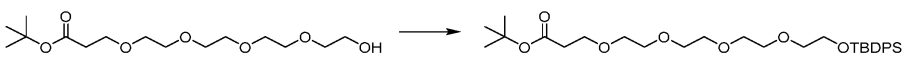
[0385]

테트라에틸렌 글리콜(5.0 g, 25.7 mmol)을 무수 THF(60 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨(오일 중의 60% 분산액, 52 mg, 1.30 mmol)을 가하고, 기체 발생이 중단될 때까지 교반하였다. tert-부틸-아크릴레이트(1.5 mL, 10.2 mmol)를 2시간 동안 나누어 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염수 용액(20 mL)으로 켄칭하고, THF를 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 DCM(60 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 염수 용액(30 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 DCM → 10% MeOH-DCM으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 수득하였다(2.48 g, 75%). ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.56-3.70(m, 18H), 2.67(s, 1H), 2.47(t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41(s, 9H)

[0386]

단계 2: tert-부틸 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오에이트

[0387]

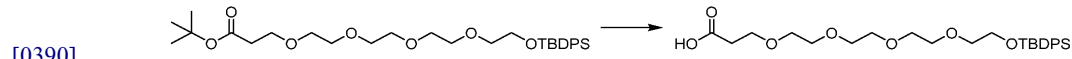


[0388]

tert-부틸 1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(1.20 g, 3.72mmol) 및 이미다졸(305 mg, 4.48 mmol)을 무수 DMF(15 mL) 중에 용해시켰다. tert-부틸클로로디페닐실란(1.15 mL, 4.42mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(60 mL) 및 포화 염수 용액(40 mL)으로 분할하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 DCM → 5% MeOH-DCM으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 50 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색으로서 수득하였다(1.96 g, 94%). ¹H-NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.66-7.68(m, 4H), 7.35-7.41(m, 6H), 3.78(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54-3.59(m, 14H),

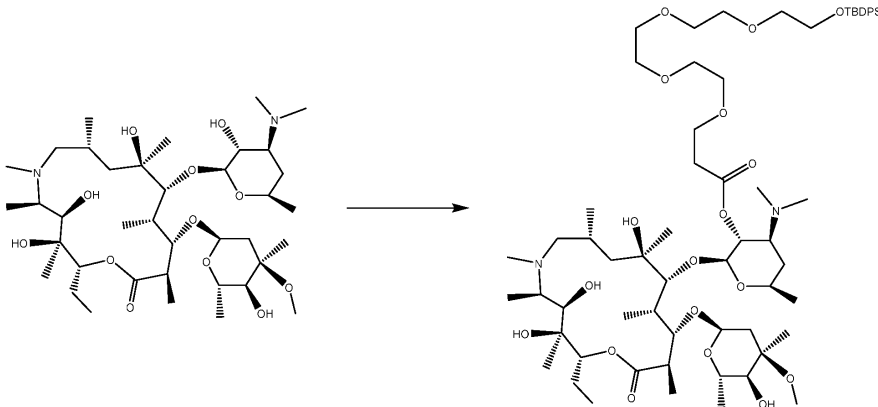
2.43(t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.41(s, 9H), 1.02(s, 9H)

[0389] 단계 3: 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오익산



[0391] *tert*-부틸 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오에이트(1.96g, 3.5mmol)를 2:1 DCM-TFA(15 mL) 중에 용해시키고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 H₂O(10 mL) 및 DCM(30 mL)로 희석하였다. 용액을 강력하게 교반하여 상을 혼합하고, 용액을 pH 3으로 2 M NaOH으로 염기성화시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(30 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 진공하에 증발시키고, 미정제 생성물을 DCM → 10% MeOH-DCM으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 50 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.926 g, 52%). ¹H-NMR(400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.63-7.69(m, 4H), 7.34-7.40(m, 6H), 3.78(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.70(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.54-3.62(m, 14H), 2.54(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 0.99-1.04(m, 9H)

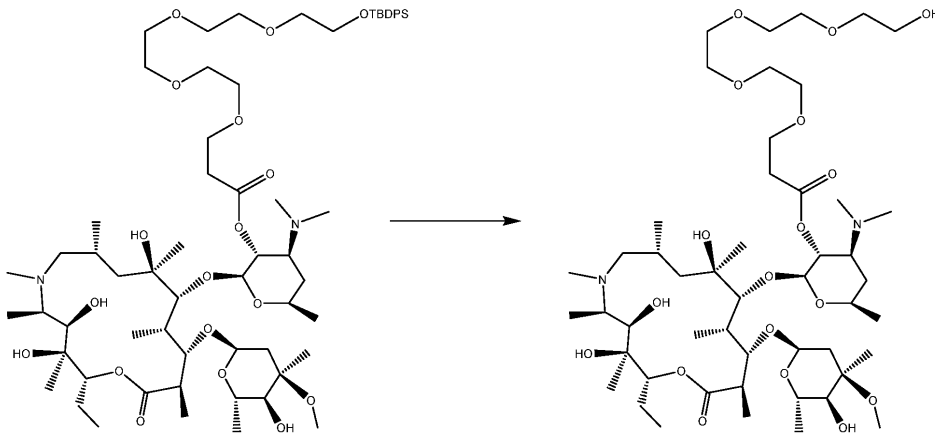
[0392] 단계 4: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오에이트



[0393]

[0394] 2,2-디메틸-3,3-디페닐-4,7,10,13,16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오익산(82 mg, 0.160 mmol), 아지트로마이신 디하이드레이트(105 mg, 0.130mmol) 및 COMU(280 mg, 0.650mmol)를 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA(175 mL, 1.00 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(2 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 옅은 황색 고무질로서 수득하였다(119 mg, 59%). LCMS(방법 D): Rt=2.72분; [M+H] = 1236.1

[0395] 단계 5: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트



[0396]

[0397]

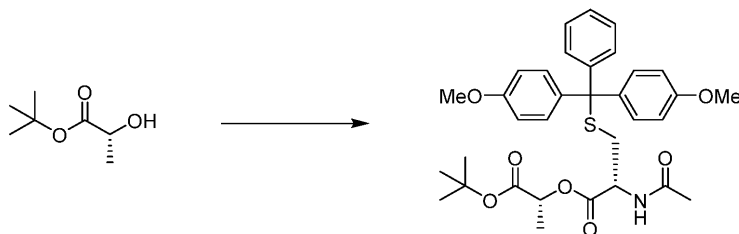
(2S, 3R, 4S, 6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-에틸-3, 4, 10-트리하이드록시-13-(((2R, 4R, 5S, 6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4, 6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 2, 2-디메틸-3, 3-디페닐-4, 7, 10, 13, 16-펜타옥사-3-실라노나데칸-19-오에이트(57 mg, 0.050 mmol)를 무수 THF(5 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 하이드레이트(THF 중의 1 M, 155 mL, 0.155 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 포화 NaHCO_{3(aq)}(10 mL)로 켄칭하고, 용액을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 이소핵산 → 3:1 이소핵산-아세톤(1% TEA) → 아세톤(1% TEA)로 용리되는 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10 g SNAP 카트리지)로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고무질로서 수득하였고, 이는 스크래칭시 고체화되었다(36 mg, 78%). LCMS(방법 D): Rt=1.87분; [M+H]⁺ = 998.0

[0398]

화학 합성 실시예 6:

[0399]

단계 1: (R)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트



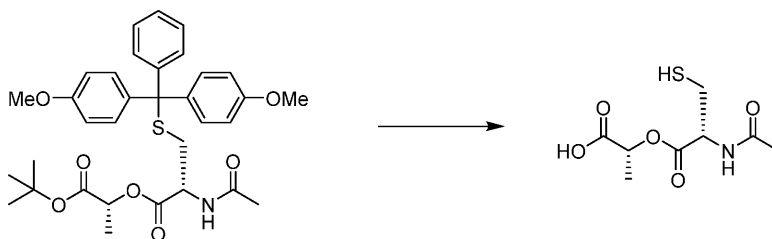
[0400]

[0401]

N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인(800 mg, 1.72 mmol), tert-부틸 (2S)-2-하이드록시프로판오에이트(260 mg, 1.78 mmol) 및 트리페닐포스핀(680 mg, 2.59 mmol)을 무수 DCM(20 mL) 중에 용해시켰다. 디이소프로필 아조디카복실레이트(500 mL, 2.55 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 미정제 생성물을 이소핵산 → 1:1 EtOAc-이소핵산으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (R)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트(1.06g, 104%)를 희백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=3.59분; [M+Na]⁺ = 616.2

[0402]

단계 2: (R)-2-((아세틸-L-시스테인)옥시)프로판산



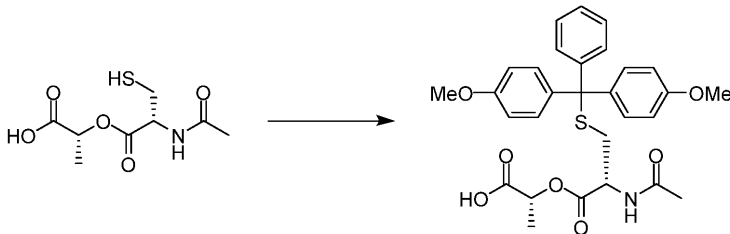
[0403]

[0404]

(R)-1-(tert-부톡시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트(1.06 g,

1.79 mmol)를 DCM(10 mL) 및 TFA(10 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸실란(1000 mL, 6.26 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TFA(2 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 DCM(30 mL) 중에 용해시키고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 잔여물의 약 10%를 역상 HPLC로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유한 분획을 조합하고, 용액을 냉동하였다(-78°C). 그 다음, 용매를 동결건조로 증발시켜 (R)-2-((N-아세틸-L-시스테인일)옥시)프로판산(13 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H-NMR(400 MHz, MeOD) δ 5.18-4.98(m, 1H), 4.77-4.62(m, 1H), 3.08-2.75(m, 2H), 2.15-1.89(m, 3H), 1.62-1.38(m, 3H)

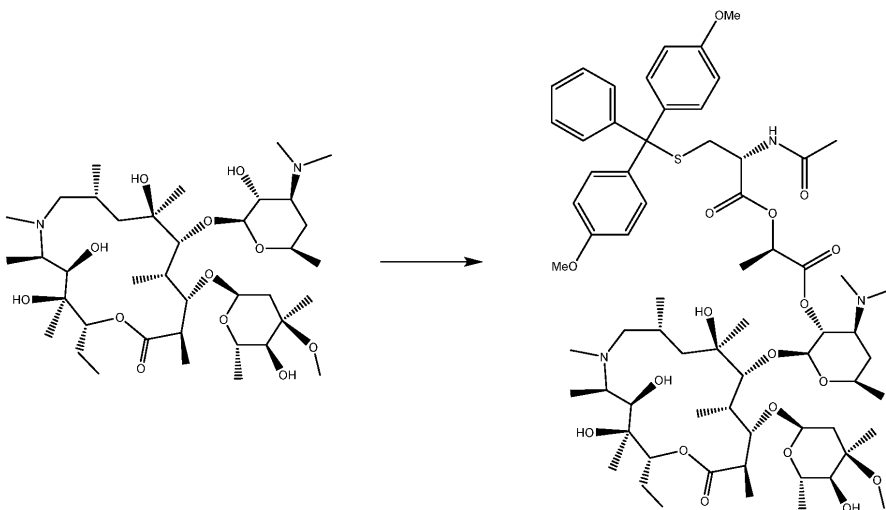
[0405] 단계 3: (R)-2-((N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인일)옥시)프로판산



[0406]

[0407] (R)-2-((N-아세틸-L-시스테인일)옥시)프로판산(900 mg, 0.910 mmol) 및 4,4'-디메톡시트리틸 클로라이드(280 mg, 0.826 mmol)를 무수 DCM(20 mL) 중에 용해시켰다. TEA(0.50 mL, 3.59 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(40 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 EtOAc → 20% MeOH-EtOAc로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 25g SNAP 카트리지)로 정제하여 (R)-2-((N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인일)옥시)프로판산(403 mg, 82%)을 옅은 분홍색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=3.52분; [M-H]⁻ = 536.2

[0408] 단계 4: (R)-1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트

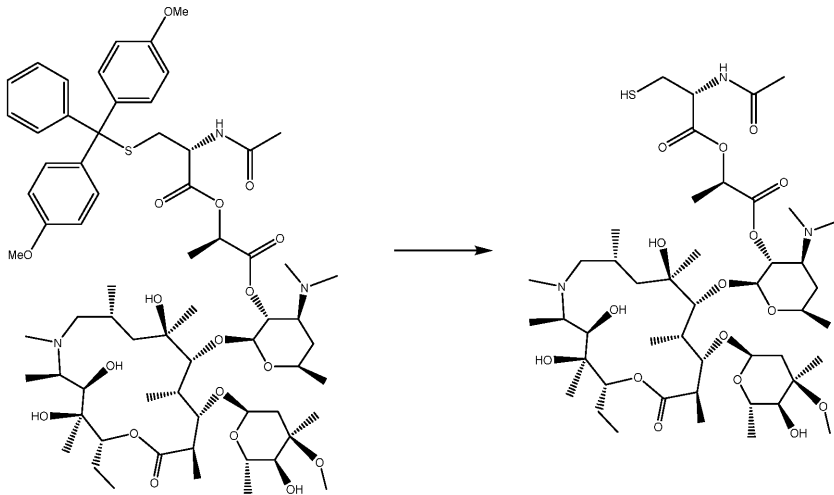


[0409]

[0410] 아지트로마이신 디하이드레이트(280 mg, 0.357 mmol), (R)-2-((N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인일)옥시)프로판산(200 mg, 0.372 mmol) 및 TCFH(350 mg, 1.25 mmol)를 무수 DCE(10 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA(400 mL, 2.30 mmol)를 가하고, 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(2 x 30 mL), H₂O(20 mL) 및 포화 염수 용액(20 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 (R)-

1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트(220 mg, 49 %)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=2.62분; [M+H]⁺ = 1269.2

[0411] 단계 5: (R)-1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-1-옥소프로판-2-일 아세틸-L-시스테인에이트

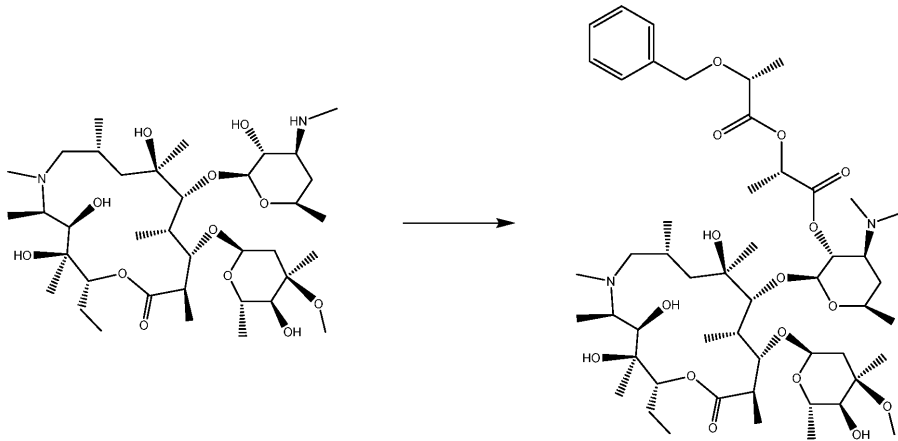


[0412]

[0413] (R)-1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-1-옥소프로판-2-일 N-아세틸-S-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메틸)-L-시스테인에이트(75 mg, 0.0591 mmol)를 무수 DCM(8 mL) 중에 용해시켰다. 포름산(900 mL) 및 트리에틸실란(40 mL, 0.250 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포름산(100 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 이소헥산(50 mL) 및 물(30 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 9:1 이소헥산-DCM(50 mL) 및 DCM(3 x 30 mL)로 연속적으로 세척하였다. 수성 상을 pH 4로 염기성화시킨 다음, 용액을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하고, 조합된 유기물을 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 (R)-1-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-1-옥소프로판-2-일 아세틸-L-시스테인에이트(14 mg, 25%)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=1.98분; [M+H]⁺ = 967.0

[0414] 화학 합성 실시예 7:

[0415] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (S)-2-(((R)-2-(벤질옥시)프로파노일)옥시)프로파노에이트



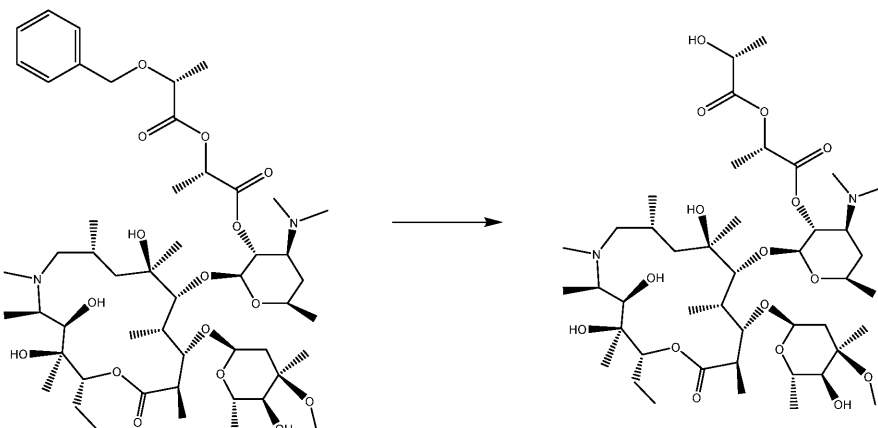
[0416]

[0417]

무수 DCM(4 mL) 중의 (R)-(+)-2-벤질옥시프로피온산(72.1 mg, 0.400 mmol) 및 DIPEA(70 mL, 0.400 mmol)의 교반된 용액에 COMU(171 mg, 0.400 mmol)를 가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, L-(+)-락트산(30 mL, 0.400 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. DIPEA(120 mL, 0.700 mmol), COMU(214 mg, 0.500 mmol) 및 아지트로마이신 디하이드레이트(157 mg, 0.200mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 H₂O 및 포화 염수 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 Et₂O/EtOAc 및 H₂O로 분할하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 포화 염수 용액으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 20% 아세톤-이소헥산(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (S)-2-(((R)-2-(벤질옥시)프로파노일)옥시)프로파노에이트를 무색 고무질로서 수득하였다(125 mg, 64%). LCMS(방법 F): Rt=2.48분; [M+H]⁺ = 983.8

[0418]

단계 2: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (S)-2-(((R)-2-하이드록시프로파노일)옥시)프로파노에이트



[0419]

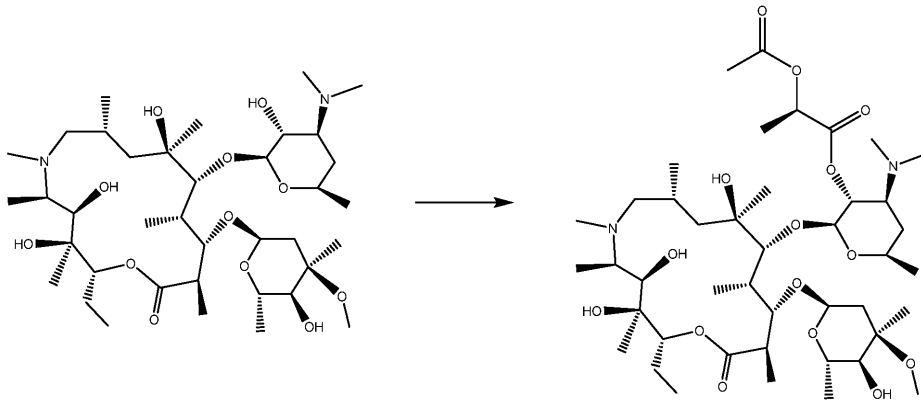
[0420]

EtOAc(3.5mL) 중의 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (S)-2-(((R)-2-(벤질옥시)프로파노일)옥시)프로파노에이트(125 mg, 0.130 mmol), 탄소상 팔라듐 10 중량%(67.7 mg, 0.0600 mmol) 및 암모늄 포르메이트(80.2 mg, 1.27 mmol)의 교반된 혼합물을 50°C에서 1

시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, EtOAc로 세척되는 셀라이트를 통해 여과하고, 수득된 여과액을 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (S)-2-(((R)-2-하이드록시프로파노일)옥시)프로파노에이트(38 mg, 33%)를 무색 고무질로서 수득하였다. LCMS(방법 E): Rt=7.95분; [M+H]⁺ = 894.0

[0421] 화학 합성 실시예 8:

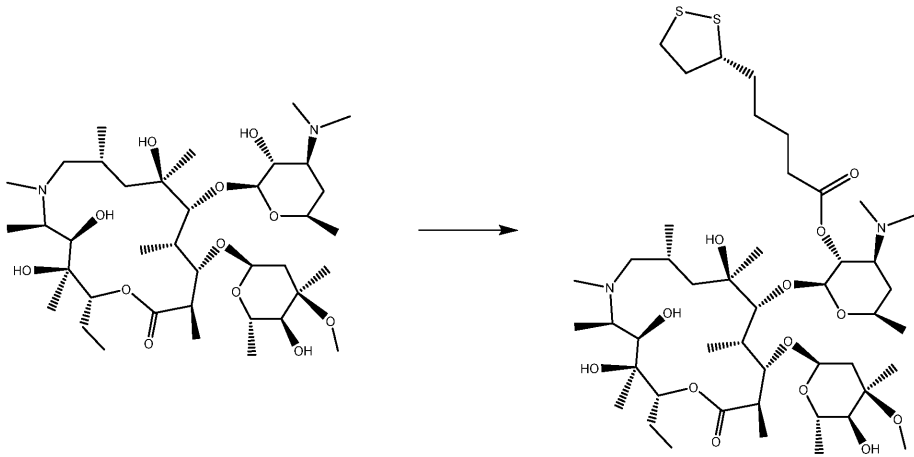
[0422] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-아세톡시프로파노에이트



[0423] 무수 DCE(8 mL) 중의 (R)-(+)-2-아세톡시프로피온산(45 mL, 0.401 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(240 mL, 1.40 mmol), 아지트로마이신 디하이드레이트(315 mg, 0.401 mmol) 및 COMU(430 mg, 1.00 mmol)를 가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 수득된 잔여물을 DCM 중에 용해시켰다. 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(20 mL), H₂O(20 mL) 및 포화 염수 용액(20 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 반응 혼합물을 EtOAc 중에 용해시키고, Et₂O(60 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_{3(aq)}, H₂O 및 포화 염수 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-아세톡시프로파노에이트(140 mg, 40%)를 옅은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 E): Rt=8.32분; [M+H]⁺ = 863.8

[0425] 화학 합성 실시예 9:

[0426] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 5-((R)-1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트



[0427]

[0428]

아지트로마이신 디하이드레이트(120 mg, 0.153 mmol), 리포산(40 mg, 0.194 mmol) 및 COMU(230 mg, 0.537 mmol)를 무수 DCE(5 mL) 중에 용해시켰다. DIPEA(150 mL, 0.861 mmol)를 가하고, 혼합물을 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(3 x 40 mL), H₂O(30 mL) 및 포화 염수 용액(30 mL)으로 세척하였다. 용액을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 샘플 플라스크를 N₂로 퍼징하고, 밀봉하고, 냉동고에서 60시간 동안 저장하였다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 1:1 이소헥산-EtOAc으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 [(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-[[[(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-[(2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸-테트라하이드로피란-2-일]옥시]-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일]옥시]-6-메틸-테트라하이드로피란-3-일] 5-[(3R)-디티올란-3-일]펜타노에이트(39 mg, 27%)를 황색의 끈적이는 고체로서 수득하였다.

[0429]

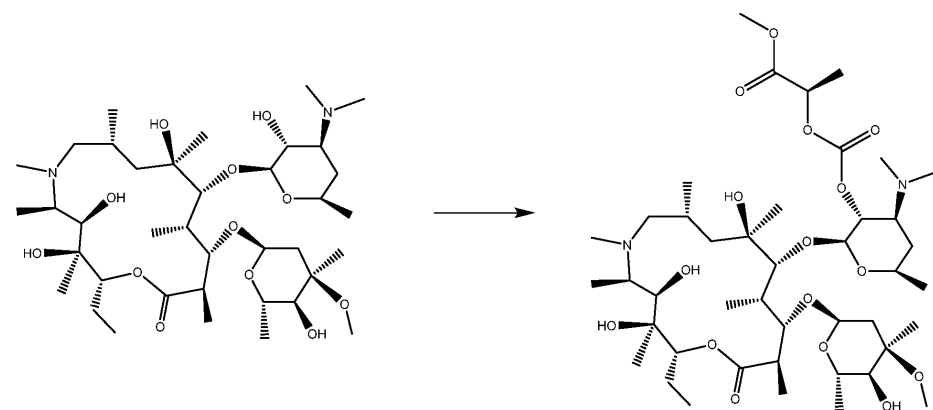
LCMS(DMX133_A021219-144_: Rt=2.31분(>95%) [M+H]⁺ = 937.8. LCMS(방법 B): Rt=2.31분; [M+H]⁺ = 937.8

[0430]

화학 합성 실시예 10:

[0431]

단계 1: 메틸 (R)-2-((((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)카보닐)옥시)프로파노에이트



[0432]

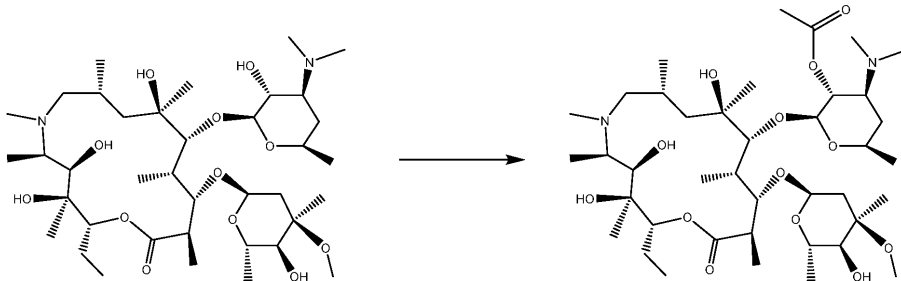
[0433]

무수 DMF(2 mL) 중의 아지트로마이신 디하이드레이트(200 mg, 0.255 mmol)의 교반된 용액에 0°C에서 N₂ 대기하에 DIPEA(270 mL, 1.53 mmol) 및 1-클로로에틸 클로로포르메이트(330 mL, 0.306 mmol)를 가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. (R)-메틸 2-하이드록시프로파노에이트(240 mL, 0.255 mmol)를 가하고, 반응을 55°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 64시간 동안 그대로 두었다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NH₄Cl(aq)(2 x 10 mL)로 세척하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM(10 mL)으로 추출하고, 조합된 유기물을 1:1 H₂O/포화 염수 용액(40 mL) 및 포화 염수 용액(10 mL)으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄),

여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 DCM 중에 용해시키고, 이소헥산 → 아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 컬럼 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하였다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 6:4 아세톤-이소헥산(1% TEA)로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 추가로 정제하였다. 미정제 생성물을 역상 HPLC로 추가로 정제하고, 원하는 생성물을 함유한 분획을 조합하고, DCM으로 추출하였다. 조합된 유기물을 H₂O 및 포화 염수 용액으로 연속적으로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄) 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 메틸 (R)-2-((((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)카보닐)옥시)프로파노에이트를 백색 고체로서 수득하였다(2 mg, 1%). LCMS(방법 B): Rt=1.49분; [M+H]⁺ = 879.7

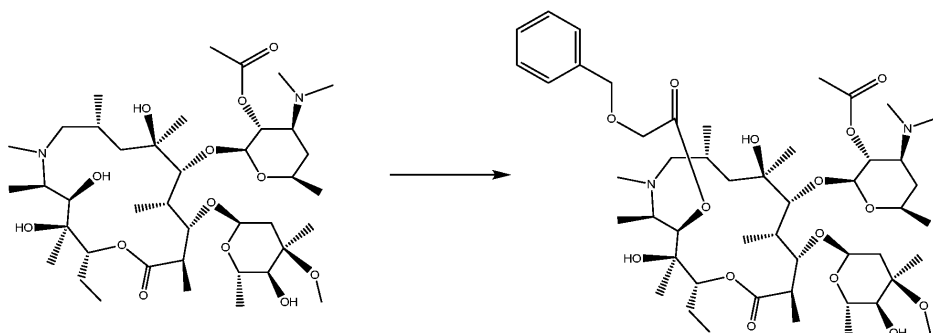
[0434] 화학 합성 실시예 11:

[0435] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트



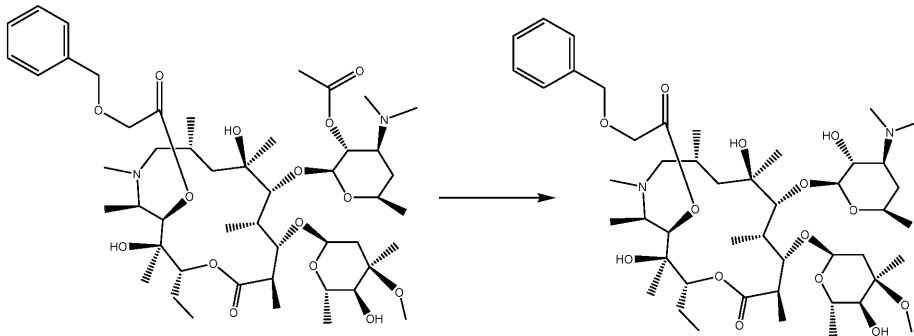
[0436] 무수 DCM(5 mL) 중의 무수 아세트산(260 mL, 2.75 mmol)의 용액을 무수 DCM(20 mL) 중의 아지트로마이신 디하이드레이트(2.00 g, 2.55 mmol) 및 피리딘(210 mL, 2.60 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 무수 아세트산(80 mL, 0.846 mmol)을 5분 동안 적가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(2 x 40 mL), H₂O(2 x 20 mL), 포화 NaHCO₃(aq)(40 mL) 및 포화 염수 용액(40 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(1.15g, 57%)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=1.93분; [M+H]⁺ = 791.9.

[0438] 단계 2: (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-((((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트



[0440] 벤질옥시아세트산(65 mg, 0.390 mmol)를 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(140 mL, 1.63 mmol)를 가한 후, 무수 DMF(100 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(10 mL) 중에 용해시켰다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(200 mg, 0.250 mmol) 및 피리딘(10 mL, 0.120 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 1시간 동안 환류시켰다. 벤질옥시아세트산(42 mg, 0.253 mmol)을 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(90 mL, 1.05 mmol)를 가한 후, 무수 DMF(100 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(10 mL) 중에 용해시켰다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 무수 DCM(2 mL) 및 무수 피리딘(100 mL, 0.120 mmol)을 가하고, 용액을 반응 혼합물에 가하고, 1.5시간 동안 환류하에 교반하였다. TEA(90 mL, 0.650 mmol)를 가하고, 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 교반하였다. 벤질옥시아세트산(42 mg, 0.253 mmol)을 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드(90 mL, 1.05 mmol)를 가한 후, 무수 DMF(100 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 잔여물을 DCM(10 mL) 중에 용해시켰다. 용매를 진공하에 증발시켰다. DCM(2 mL), 무수 피리딘(100 mL, 0.120 mmol) 및 TEA(90 mL, 0.650 mmol)를 가하고, 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트(47 mg, 20%)를 얻은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=2.18분; [M+H]⁺ = 939.9.

[0441] 단계 3: (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트

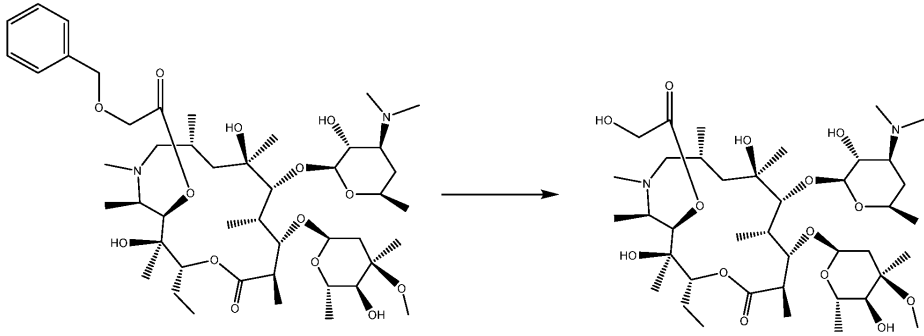


[0442]

[0443] (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트(36 mg, 0.0400 mmol)를 MeOH(5mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트(17 mg, 49%)를 얻은 황색 고무질로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=2.13분; [M+H]⁺ = 897.9

[0444] 단계 4: (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-

4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-하이드록시아세테이트



[0445]

[0446]

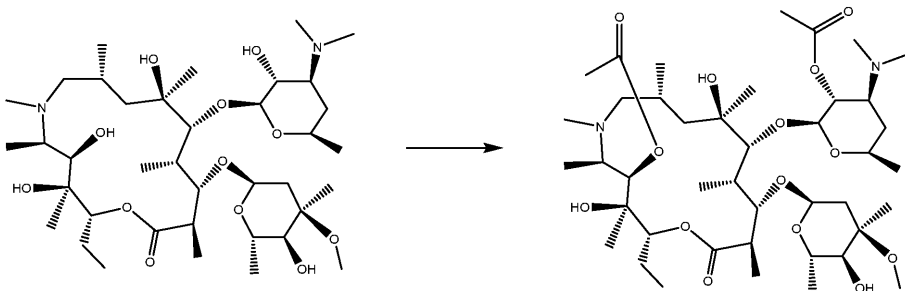
(2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-(벤질옥시)아세테이트(15 mg, 0.0200 mmol)를 EtOAc(5 mL) 중에 용해시켰다. 탄소상 팔라듐 10 중량%(9.00 mg, 0.0100 mmol)를 가하고, 혼합물을 70℃에서 1분 동안 교반하였다. 암모늄 포르메이트(15.0 mg, 0.240 mmol)를 한번에 가하고, 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 탄소상 팔라듐 10 중량%(18 mg, 0.169 mmol) 및 암모늄 포르메이트(50 mg, 0.786 mmol)를 가하고, 혼합물을 70℃에서 98시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(20 mL) 및 포화 염수 용액(20 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 2-하이드록시아세테이트(10.0 mg, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=1.69분; [M+H]⁺ = 807.8.

[0447]

화학 합성 실시예 12:

[0448]

단계 1: (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-4-아세톡시-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트

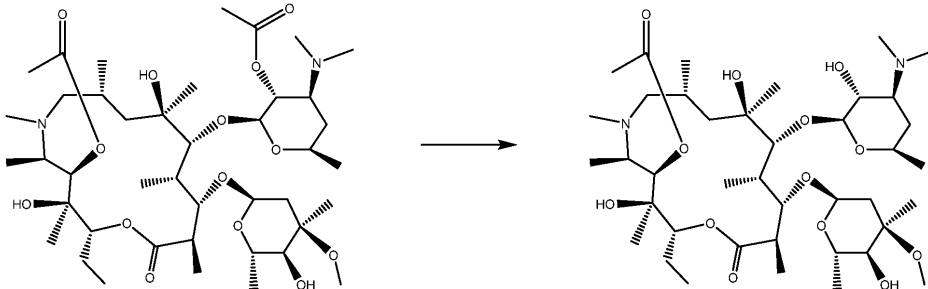


[0449]

[0450]

아지트로마이신 디하이드레이트(300 mg, 0.382 mmol)를 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시켰다. 무수 아세트산(90 mL, 0.952 mmol) 및 피리딘(90 mL, 1.11 mmol)을 가하고, 혼합물을 40℃에서 108시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl_(aq)(3 x 25 mL), 물(25 mL) 및 포화 염수 용액(25 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-4-아세톡시-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(201 mg, 63%)를 무색 고무질로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=1.86분; [M+H]⁺ = 833.8.

[0451] 단계 2: (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 아세테이트

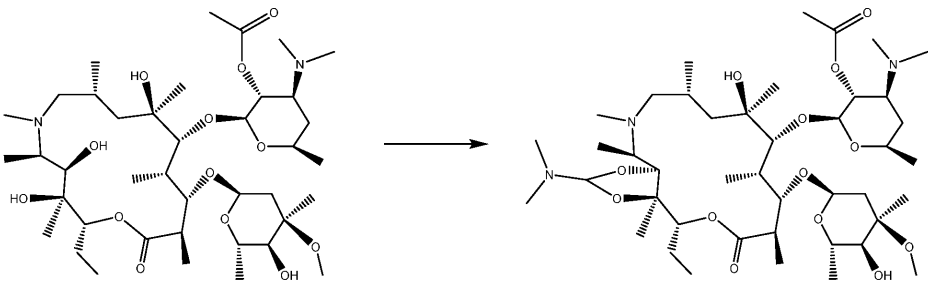


[0452]

[0453] (2S,3R,4S,6R)-2-(((2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-4-아세톡시-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(201 mg, 0.241 mmol)를 무수 MeOH(10 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피로 재정제하여 (2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,10-디하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-4-일 아세테이트(25 mg, 13 %)를 무색 고무질로서 수득하였고, 이는 스크래칭시 백색 고체로 고체화되었다. LCMS(방법 D): Rt=1.77분; [M+H]⁺ = 791.9.

[0454] 화학 합성 실시예 13:

[0455] 단계 1: (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-4-에틸-11-하이드록시-8-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-10-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트

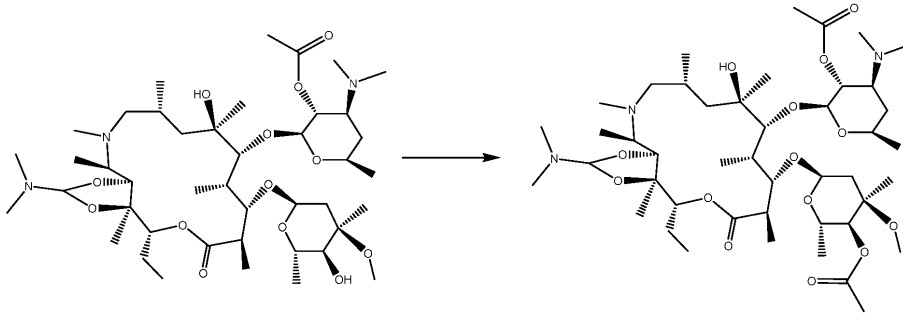


[0456]

[0457] (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 (R)-2-아세톡시프로파노에이트(500 mg, 0.632 mmol)를 클로로포름(5 mL) 중에 용해시켰다. N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알(600 mL, 4.52 mmol)을 가하고, 혼합물을 55°C에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 7:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지로) 정제하여 (2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-4-에틸-11-하이드록시-8-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-10-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(421 mg, 79%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=2.03분; [M+H]⁺ = 846.8.

[0458]

단계 2: (2S,3S,4R,6R)-6-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-10-(((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-11-하이드록시-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-8-일)옥시)-4-메톡시-2,4-디메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트



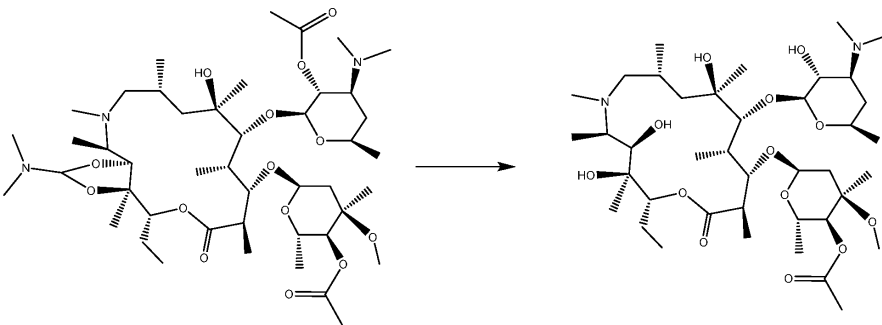
[0459]

[0460]

(2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-4-에틸-11-하이드록시-8-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-10-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(150 mg, 0.177 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(5.0 mg, 0.0409 mmol)을 무수 DCM(10 mL) 중에 용해시켰다. TEA(150 mL, 1.08 mmol) 및 무수 아세트산(100 mL, 1.06 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(3 x 25 mL), 물(2 x 25 mL) 및 포화 염수 용액(25 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. (2S,3S,4R,6R)-6-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-10-(((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-11-하이드록시-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-8-일)옥시)-4-메톡시-2,4-디메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(129 mg, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=2.10분; [M+H]⁺ = 888.9

[0461]

단계 3: (2S,3S,4R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-13-일)옥시)-4-메톡시-2,4-디메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트



[0462]

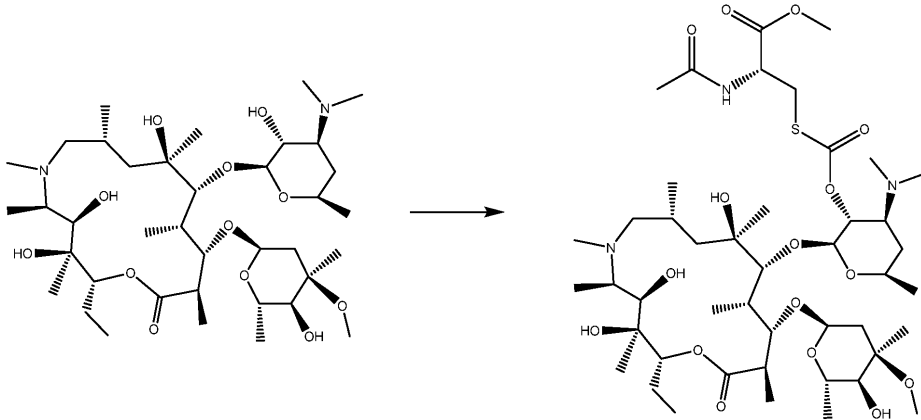
[0463]

(2S,3S,4R,6R)-6-(((3aR,4R,7R,8S,9S,10R,11R,13R,16R,16aS)-10-(((2S,3R,4S,6R)-3-아세톡시-4-(디메틸아미노)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-에틸-11-하이드록시-2-이소프로필-3a,7,9,11,13,15,16-헵타메틸-6-옥소테트라데카하이드로-[1,3,2]디옥사졸로[4,5-c][1]옥사[6]아자사이클로펜타데신-8-일)옥시)-4-메톡시-2,4-디메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(129 mg, 0.145 mmol)를 무수 MeOH(5 mL) 중에 용해시켰다. 포름산(50 mL, 1.33 mmol)을 가하고, 혼합물을 55°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NH₄Cl(aq)(3 x 25 mL), 물(2 x 25 mL) 및 포화 염수 용액(25 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여

(2S,3S,4R,6R)-6-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-11-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-3-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-13-일)옥시)-4-메톡시-2,4-디메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일 아세테이트(58 mg, 51%)를 무색 고무질로서 수득하였고, 이는 스크래칭시 백색 고체로 고체화되었다. LCMS(방법 D): Rt=1.76분; [M+H]⁺ = 791.8

[0464] **화학 합성 실시예 14:**

[0465] 단계 1. 메틸 N-아세틸-S-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)카보닐)-L-시스테인에이트



[0466]

[0467] 아지트로마이신 디하이드레이트(100 mg, 0.127 mmol)를 무수 DCM(5 mL) 중에 용해시켰다. MgSO₄를 가하고, 혼합물을 1분 동안 교반하였다. 그 다음, 용액을 여과하였다. 여과액에 TEA(100 mL, 0.717 mmol) 및 트리포스젠(23 mg, 0.0775 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N-아세틸-L-시스테인 메틸 에스테르(45 mg, 0.254 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 트리포스젠(23 mg, 0.0775 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 16.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(40 mL)으로 희석하고, 용액을 포화 NaHCO_{3(aq)}(20 mL) 및 포화 염수 용액(20 mL)으로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고(MgSO₄), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 이소헥산 → 3:1 이소헥산-아세톤(1% TEA)으로 용리되는 플래시 크로마토그래피(바이오타지 SP1; 10g SNAP 카트리지)로 정제하여 메틸 N-아세틸-S-(((2S,3R,4S,6R)-4-(디메틸아미노)-2-(((2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-에틸-3,4,10-트리하이드록시-13-(((2R,4R,5S,6S)-5-하이드록시-4-메톡시-4,6-디메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-3,5,6,8,10,12,14-헵타메틸-15-옥소-1-옥사-6-아자사이클로펜타데칸-11-일)옥시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)카보닐)-L-시스테인에이트(49 mg, 40%)를 무색 고무질로서 수득하였다. LCMS(방법 D): Rt=1.83분; [M+H]⁺ = 952.8

[0468] **II. 생물학적 평가**

[0469] **실시예 1: 래빗 각막 균질액 안정성 검정**

[0470] 시험 화합물의 래빗 각막 균질액 안정성의 결정은 HPLC-MS를 사용하여 수행하였다. 관찰된 임의의 가수분해가 에스테라제 의존성 또는 비의존성으로 할당될 수 있도록 두 가지 농도의 래빗 각막 균질액(0.15 mg/ml 및 0.45 mg/ml 총 단백질)으로 검정을 수행하였다.

[0471] **래빗 각막 균질화**

[0472] 각각 약 50 mg의 5개의 래빗 각막(예를 들면, 뉴질랜드 백색종)을 절단하고, 작고(1 - 3mm) 얇은 조각으로 감소할 때까지 스키펬 및 핀셋으로 긁었다. 이들을 칭량된 바이알로 옮기고, 정확하게 중량 측정된 다음, 10 부피의 수성 PBS pH 7.4로 희석하였다.

[0473] 샘플을 얼음 위에서 간헐적으로 냉각시키고, 3분 동안 전단 균질화시킨 다음, 3분 동안 3000 rpm으로 원심분리하였다. 상청액을 바이알로 피펫팅하고, 총 단백질 농도를 280 nm에서 측정하였다. 샘플을 -78°C에서 저장하였다.

- [0474] 래빗 각막 에스테라제 검정
- [0475] 스투크 용액의 제조:
- [0476] 10 mM 화합물 스투크를 96 딥웰 플레이트에서 100 μ M로 희석하였다: 10 mM 화합물 스투크 10 μ l를 50 mM HEPES, pH 7.5 완충제 990 μ l에 가하였다. 화합물을 10 μ M로 추가로 희석하였다: 100 μ M 화합물 100 μ l를 50 mM HEPES, pH 7.5 완충제 900 μ l에 가하였다. 에스테라제 균질액을 300 ng/ μ l 및 900 ng/ μ l로 희석하였다.
- [0477] 검정 조건:
- [0478] 가열기 셰이커를 37 $^{\circ}$ C로 설정하였다. 적합한 96 웰 플레이트(Run Plate)에, 300 또는 900 ng/ μ l 에스테라제 균질액 75 μ l를 각각의 필요한 웰에 피펫팅하였다(2분, 5분, 10분, 20분 및 45분). 플레이트를 밀봉한 다음, 37 $^{\circ}$ C에서 5분 동안 가열하였다.
- [0479] 또 다른 96 웰 PCR 플레이트를 얼음 위에 두었다(Kill Plate). 이에 MeCN 100 μ l를 각각의 웰에 가하고, 0분, 2분, 5분, 10분, 20분 및 45분으로 표지화하였다. 증발을 최소화하기 위하여 플레이트를 덮었다.
- [0480] T=0 샘플 단독에 있어서, 차가운 MeCN 정지액 100 μ l에 300 또는 900 ng/ μ l 에스테라제 균질액 50 μ l를 가한 후, 10 μ M 화합물 용액 50 μ l를 가하였다.
- [0481] 남은 시점에 있어서, 10 μ M 화합물 용액 75 μ l를 T=45분 열에 시작하여 T=2분 열에 종료하는 런 플레이트(Run Plate)에 가하였다.
- [0482] 적절한 시점에, 검정 혼합물 100 μ l를 차가운 MeCN 100 μ l를 함유한 매칭 길 플레이트 웰에 가하였다.
- [0483] 샘플을 LCMS(Waters Xevo TQ-S 또는 Micromass Ultima)로 실행 가능한 빨리 분석하였다.
- [0484] 모 컨주게이트 및 모 농도를 적절한 표준 반응 곡선에 대하여 결정하고, 로그 선형 플롯의 선형 영역에서 각각의 시점에 모 컨주게이트의 피크 면적을 사용하여 모 컨주게이트의 반감기($T_{1/2}$)를 계산하였다.
- [0485] 실시예 화합물의 가수분해를

표 3

화합물	$T_{1/2}$ 에스테라제 (분) (0.15mg/ml 균질액)	$T_{1/2}$ 에스테라제 (분) (0.45mg/ml 균질액)	$T_{1/2}$ 수성 안정성 (분)
1	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	ND, HEPES pH 7.5 중에서 <3로 추정됨
2	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	<3 HEPES pH 7.5
3	35 에스테라제 의존적이지 않음	39 에스테라제 의존적이지 않음	42 HEPES pH 7.5
4	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	5.7 HEPES pH 7.5
5	21 에스테라제 의존적이지 않음	24 에스테라제 의존적이지 않음	72 HEPES pH 7.5
6	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	ND, HEPES pH 7.5 중에서 <3로 추정됨
7	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	ND, HEPES pH 7.5 중에서 <3로 추정됨
8	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	ND, HEPES pH 7.5 중에서 <3로 추정됨

[0486]

9	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	신속한 가수분해로 인하여 측정할 수 없음	ND, HEPES pH 7.5 중에서 <3 로 추정됨
10	53 에스테라제 의존적이지 않음	49 에스테라제 의존적이지 않음	ND, 에스테라제 검정으로부터 약 51 로 추정됨
11	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5
12	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5
13	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5
14	>120	>120	>120 HEPES pH 7.5

[0487]

[0488]

실시예 2: 수성 가수분해 안정성 검정

[0489]

시험 화합물의 수성 안정성의 결정은 HPLC-MS를 사용하여 수행하였다. 시험 화합물 10 mM 스톱 용액을 DMSO 중 에서 제조하였다. DMSO 스톱 용액 10 μl를 50 mM HEPES pH 7.5 완충제 또는 1:1(v/v) 아세트니트릴:물 990 μl에 용해시켜 100 μM 용액을 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 1%이었다. 용액을 실온에서 유지하고, 지연 없이 LCMS(Waters Xevo TQ-S 또는 Micromass Ultima)에 주입하였다. 추가의 주입을 적절한 시점에 수행하였다. 로그 선형 플롯의 선형 영역에서 각각의 시점에 모 컨쥬게이트의 피크 면적을 사용하여 모 컨쥬게이트의 반감기($T_{1/2}$)를 계산하였다.

[0490]

실시예 3: 실험적 안구건조증의 마우스 모델

[0491]

암컷 C57BL/6 마우스(6-8주 연령) 또는 암컷 HEL BCR Tg 마우스(6-8주 연령)를 상업적으로 입수한다. 실험적 안 구 건조는 문헌[Nieder Korn, et al.(J. Immunol. 2006,176:3950-3957) and Dursun et al.(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, 43:632-638)]에 기재된 바와 같이 유도한다. 간략하게, 마우스를 양쪽에 위치한 팬으로부터 일정한 기류를 갖고 실내 습도가 30% 내지 35%로 유지되는 구멍이 난 케이지에서 건조 능력에 노출 시킨다. 질환을 증가시키기 위하여 스킨 케어 하이드로브로마이드(0.5 mg/0.2 mL; 시그마 알드리치(Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)) 주사를 교대로 뒷 옆구리에 1일 3회(8:00 AM, 12:00 정오, 및 5:00 PM) 피하로 투여한다. 마우스를 3주 동안 건조 능력에 노출시킨다. 미처리 대조군 마우스를 강제된 공기에 노출되지 않는 50% 내지 75% 상대 습도의 비응력 환경에서 유지한다. 시험 동물을 시험 화합물에 노출시키고, 후속적으로 눈물 샘플을 시험 화합물의 안정성을 결정하기 위하여 수득하고, 조직 샘플을 전염증성 바이오마커 의 존재를 결정하기 위하여 취득하였다.

[0492]

II. 약제학적 제형의 제조

[0493]

실시예 1: 국소 안과 사용을 위한 용액

[0494]

활성 성분은 표 1의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이고, 0.1 내지 1.5 % w/v의 농도를 갖는 용 액으로 제제화된다.