

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0074179
(43) 공개일자 2020년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7014314
(22) 출원일자(국제) 2020년10월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/056751
(87) 국제공개번호 WO 2019/079747
국제공개일자 2019년04월25일
- (30) 우선권주장
62/575,280 2017년10월20일 미국(US)

- (71) 출원인
칼라 파마슈티컬스, 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 아스널 웨이
490 스위트 120
- (72) 발명자
노왁 파벨 보이치에흐
미국 02453 매사추세츠주 월섬 비버 스트리트 100
스위트 201
웅 윈스턴 자판타
미국 02453 매사추세츠주 월섬 비버 스트리트 100
스위트 201
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **RET9 및 VEGFR2 억제제****(57) 요약**

본원은 식 (I)의 화합물, 조성물 및 약학 조성물을 제공한다. 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환을 치료하기 위해 식 (I)의 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 예를 들어 성장 인자 활성화 또는 혈관 신생과 관련된 질병의 치료 및/또는 예방에서 치료제로서 식 (I)의 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료되는 질환은 증식성 질환이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

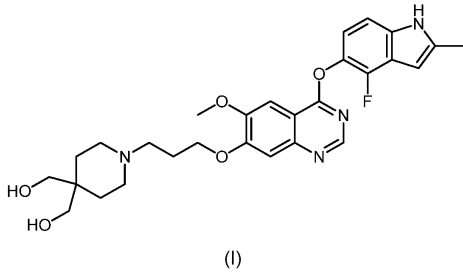
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

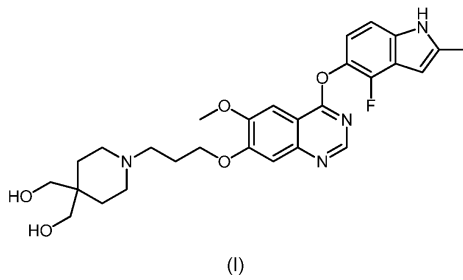
청구항 1

하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:



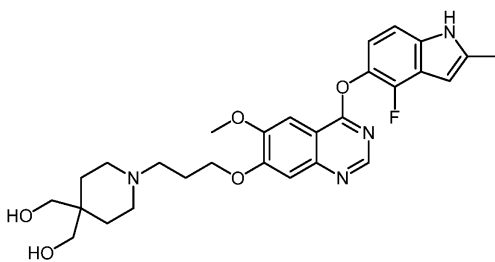
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:



청구항 3

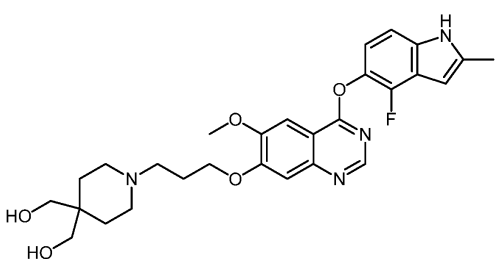
제1항에 있어서,



인 화합물.

청구항 4

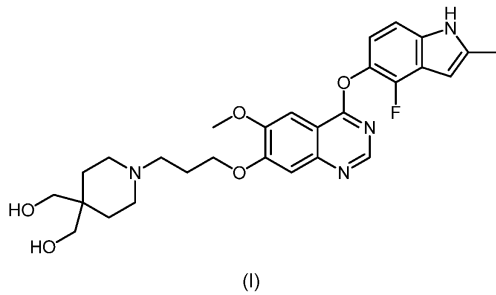
제1항에 있어서,



의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물은 동위원소 표지된 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 동위원소 표지된 화합물은 하기 식 (I)의 화합물의 중수소화된 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제6항 또는 제7항의 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제8항 또는 제9항의 약학 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 안과 질환은 망막병증인 방법.

청구항 14

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 안과 질환은 황반 변성인 방법.

청구항 15

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 안과 질환은 녹내장인 방법.

청구항 16

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 안과 질환은 각막 신혈관형성인 방법.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 조성물 또는 약학 조성물은 피험자의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 전달되는 것인 방법.

청구항 18

제6항 또는 제7항에 있어서, 피험자의 눈으로의 전달에 적합한 조성물.

청구항 19

제8항 또는 제9항에 있어서, 조성물은 피험자의 눈으로의 전달에 적합한 것인 약학 조성물.

청구항 20

증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 상기 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 치료적 유효량의 제6항 또는 제7항의 조성물, 또는 치료적 유효량의 제8항 또는 제9항의 약학 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

VEGFR2와 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 치료적 유효량의 제6항 또는 제7항의 조성물, 또는 치료적 유효량의 제8항 또는 제9항의 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

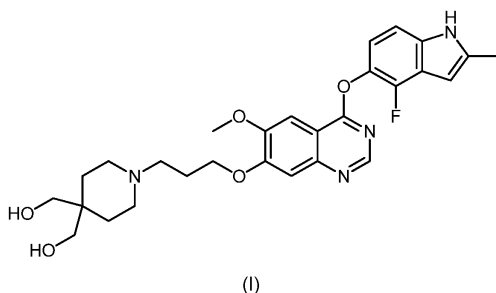
.

청구항 23

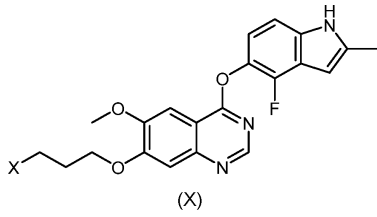
VEGFR2와 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 치료적 유효량의 제6항 또는 제7항의 조성물, 또는 치료적 유효량의 제8항 또는 제9항의 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

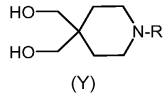
하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서,



X가 할로겐인 하기 식 (X)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 동위원소 표지된 화합물과,



R이 아민 보호기인 하기 식 (Y)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 동위원소 표지된 화합물을 접촉시켜,



식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 25

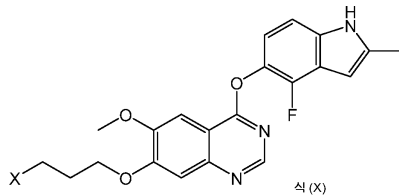
제24항에 있어서, X는 Cl 또는 F인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, R은 tert-부틸옥시카보닐인 방법.

청구항 27

하기 식 (X)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 28

복수의 입자를 포함하는 점액 투과성 약학 조성물로서, 상기 입자는

제1항의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 코어 입자; 및

코어 입자를 둘러싸는 점액 투과 향상성 표면 변경제의 코팅

을 포함하는 것인 점액 투과성 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 점액 투과 향상성 표면 변경제는 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조의 삼블록 공중합체인 점액 투과성 약학 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 삼블록 공중합체는 폴록사머인 점액 투과성 약학 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, 점액 투과 향상성 표면 변경제는 nm^2 당 0.01 이상의 표면 변경제의 밀도로 코어 입자의 외부 표면 상에 존재하는 것인 점액 투과성 약학 조성물.

청구항 32

안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제28항에 따른 점액 투과성 약학 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 필요로 하는 피험자에서 상기 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제28항에 따른 점액 투과성 약학 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

VEGFR2와 관련된 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제28항에 따른 점액 투과성 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 안과 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 36

제32항 또는 제35항에 있어서, 안과 질환은 황반 변성인 방법.

청구항 37

제32항 또는 제35항에 있어서, 안과 질환은 습성 연령 관련 황반 변성인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 10월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 62/575,280을 우선권으로 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

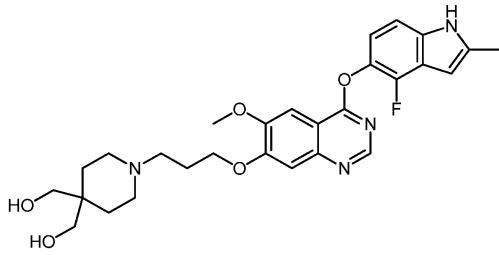
배경 기술

[0003] 성장 인자는 혈관 신생, 림프관 신생 및 맥관 신생에서 중요한 역할을 한다. 성장 인자는 배아 발생, 상처 치유, 및 여성 생식 기능의 여러 측면을 포함하는 다양한 과정에서 혈관 신생을 조절한다. 바람직하지 않은 또는 병리학적인 혈관 신생은 당뇨병망막병증, 건선, 암, 류마티스성 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 포함한 질환과 관련이 있다. 혈관 신생 안과 병태는 선진국에서 돌이킬 수 없는 시력 손실의 주요 원인을 나타낸다. 예를 들어, 미국에서 미숙아 망막병증, 당뇨병망막병증 및 연령 관련 황반 변성은 각각 영아, 근로 연령 성인 및 노인의 실명의 주요 원인이다. 이러한 병태의 치료에서 혈관 신생을 촉진하기 위한 노력이 개발되었다.

[0004] 따라서, 암, 황반 변성 및 당뇨병망막병증과 같은 성장 인자의 이상 신호 전달과 관련된 질환의 치료를 위해 새로운 치료 화합물이 필요하다.

발명의 내용

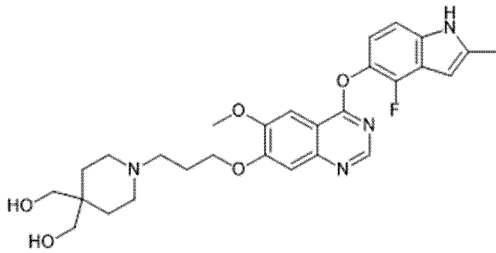
[0005] 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



- [0006]
- [0007] 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물이 본원에 또한 제공된다.
- [0008] 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 화합물(통칭하여, "약학 분자")을 포함하는 약학 조성물이 본원에 또한 제공된다.
- [0009] 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 약학 분자를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0010] 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 제공된 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0011] 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 본원에 제공된 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0012] (a) 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및
- [0013] (b) 이의 사용 설명서
- [0014] 를 포함하는 키트가 본원에 또한 제공된다.
- [0015] (a) 본원에 제공된 조성물; 및
- [0016] (b) 이의 사용 설명서
- [0017] 를 포함하는 키트가 본원에 또한 제공된다.
- [0018] (a) 본원에 제공된 약학 조성물; 및
- [0019] (b) 이의 사용 설명서
- [0020] 를 포함하는 키트가 본원에 또한 제공된다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 약학 조성물을 포함한다. 제공된 키트는 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 피험자 또는 건강 관리 전문가를 위한 사용 또는 처방 정보를 설명하는 패키징 정보를 추가로 포함한다. 이러한 정보는 미국 식품의약국 (FDA)과 같은 규제 기관에 의해 요구될 수 있다. 키트는 또한 임의로 화합물 또는 조성물의 투여 장치, 예를 들어 안구 투여용 점적기 또는 비경구 투여용 시린지를 포함할 수 있다.
- [0022] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 치료하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 약학 분자를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0023] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 치료하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 본원에 제공된 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0024] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 치료하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 본원에 제공된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는

방법이 본원에 제공된다.

- [0025] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 예방하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 약학 분자를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0026] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 예방하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 본원에 제공된 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0027] 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 또는 대사성 질환을 예방하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 본원에 제공된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0028] 성장 인자 신호 전달의 억제를 연구하기 위해 약학 분자를 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0029] 성장 인자 신호 전달의 억제를 연구하기 위해 본원에 제공된 조성물을 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0030] 성장 인자 신호 전달의 억제를 연구하기 위해 본원에 제공된 약학 조성물을 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0031] 또한, 이상 성장 인자 신호 전달과 관련된 장애를 치료하는 방법으로서, 피험자에게 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물, 조성물 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.
- [0032] 본원에 제공된 화합물, 조성물 및 약학 조성물은 혈관 신생과 관련된 질환을 치료하는 데 특히 유용하다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 분자는, 대부분 이물질(예를 들어, 미생물, 입자, 먼지)을 포집하는 점탄성 및 점착성 물질인 점액을 갖는 피험자의 조직(예를 들어, 눈, 기도, 위장관, 비뇨생식관)에 전달되도록 의도될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약학 분자는 코팅으로 변형되거나 코팅된다. 일부 실시양태에서, 이러한 코팅은 점막점착성을 감소시키고/시키거나 약학 분자의 입자 크기를 감소시킬 수 있다.
- [0034] 또한, 점액을 갖는 피험자의 조직(예를 들어, 눈, 기도, 위장관, 비뇨생식관)에 투여(예를 들어, 국소 또는 흡입)하기에 적합한 점액 투과 입자(MPP)로 제제화된 약학 분자가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학 분자는 결정질이다.
- [0035] 또한, 본원에 제공된 약학 분자를 포함하는 복수의 입자가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 입자는 점액 투과성이다. 일부 실시양태에서, 이러한 각각의 입자는 코어 입자 및 코어 입자를 둘러싸는 코팅을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코어 입자는 본원에 기술된 약학 분자를 포함하거나, 코어 입자는 약학 분자가 중합체에 캡슐화된 중합체 코어를 포함한다. 일부 실시양태에서, 코어 입자는 본원에 제공된 약학 분자의 약 50 중량% 이상, 약 60 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 약 80 중량% 이상, 약 85 중량% 이상, 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 96 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 약 99.5 중량% 이상, 약 99.9 중량% 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코어 입자는 본질적으로 약학 분자로 구성되거나 약 100 중량%의 약학 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 입자는 나노입자(예를 들어, 평균 직경이 약 10 nm 이상 및 약 1 μ m 미만인 입자)이다. 입자는 약학 분자를 피험자에게 전달하는 데 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 입자는 피험자의 점액에서 또는 점액을 통해 약학 분자를 전달할 수 있다.
- [0036] 또한, 본원에 제공된 입자 또는 복수의 입자를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 피험자에게 약제(예를 들어, 본원에 제공된 화합물)를 전달하는 데 유용하다.
- [0037] 또한, (i) 본원에 제공된 약학 분자를 포함하는 코어 입자, 및 (ii) 코어 입자를 둘러싸는 점액 투과 향상성 표면 개질제의 코팅, 및 경우에 따라, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 복수의 입자를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 점액 투과 향상성 표면 개질제는 nm^2 당 0.01 이상의 표면 개질제의 밀도로 코어 입자의 외부 표면에 존재한다. 일부 실시양태에서, 표면 개질제는 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조의 삼블록 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 삼블록 공중합체는 PLURONIC® 또는 폴록사머이다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 약학 분자, 입자 또는 약학 조성물은 점액 투과하도록 제제화된다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 약학 분자는 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.



(I)

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

[0046]

[0047]

[0048]

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 중수소화된 유도체이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중수소화된 유도체이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 중수소화된 유도체와 같은 동위원소 표지된 화합물이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물 또는 수화물이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 공결정이다.

일부 실시양태에서, 약학 분자는 결정질이다.

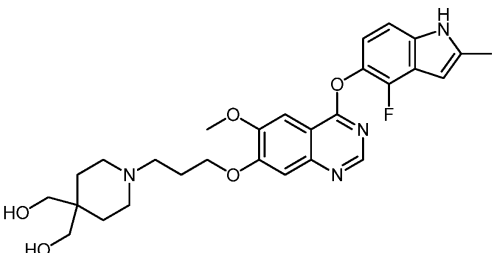
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

상세한 설명

[0050]

하기 식 (I)의 화합물, 임의의 하기 식 (I)의 화합물의 용매화물, 수화물, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물, 상기한 것 중 어느 하나의 용매화물, 수화물, 공결정, 프로드러그, 및 N-옥시드, 및 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0051]

[0052]

임의의 식 (I)의 화합물, 용매화물, 수화물, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 동위원소 표지된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염은 결정질, 다형성 또는 비정질 형태와 같은 임의의 형태일 수 있음에 유의한다. 또한, 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환을 치료하기 위해 식 (I)의 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 예를 들어 성장 인자 활성화 또는 혈관 신생과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에서 치료제로서 식 (I)의 화합물을 사용하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료되는 질환은 증식성 질환이다. 예시적인 증식성 질환은, 비제한적으로, 암, 양성 신생물, 혈관 신생과 관련된 질환, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환은 안과 질환이다. 예시적인 안과 질환은, 비제한적으로, 황반 변성(예를 들어, 연령 관련 황반 변성(AMD), 또는 건성 또는 습성 AMD), 안구 건조증, 포도막염, 알러지성 결막염, 녹내장 및 주사(rosacea)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 안과 질환을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 황반 변성을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 습성 황반 변성을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 습

성 연령 관련 황반 변성을 위한 것이다.

- [0053] 정의
- [0054] 본 개시를 설명하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의가 아래에 나열된다. 이러한 정의는, 특정 예에서 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로 제한되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 이들이 사용되는 용어로 적용된다.
- [0055] "약"이라는 용어는 당업자에 의해 이해될 것이며 그것이 사용되는 상황에 따라 어느 정도 변할 것이다. 양, 일시적 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때 본원에서 사용되는 용어 "약"은 명시된 값으로부터 $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ 및 $\pm 0.1\%$ 를 포함하여 $\pm 20\%$ 또는 $\pm 10\%$ 의 변동을 포함하는 것을 의미하고, 이에 상기 변동은 개시된 방법을 수행하기에 적합하다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입 또는 다른 방식으로 도입하는 것을 지칭한다.
- [0057] 용어 "혈관 신생"은 새로운 혈관의 형성 및 성장을 지칭한다. 정상적인 혈관 신생은 상처 치유시 건강한 피험자의 신체에서 일어나고 부상 후 조직으로의 혈류를 회복시키기 위해 일어난다. 신체는 다수의 수단, 예를 들어 혈관 신생 자극 성장 인자 및 혈관 신생 억제제를 통해 혈관 신생을 제어한다. 암, 당뇨병 실명, 연령 관련 황반 변성, 류마티스성 관절염 및 건선과 같은 많은 질환 상태는 비정상적 (즉, 증가된 또는 과도한) 혈관 신생을 특징으로 한다. 비정상적인 혈관 신생은 정상 신체에서의 혈관 신생보다 많은 혈관 신생, 특히 정상적인 혈관 신생(예, 월경 또는 상처 치유)과 관련이 없는 성인의 혈관 신생을 지칭한다. 비정상적인 혈관 신생은 병든 조직을 공급하고/하거나 정상 조직을 파괴하는 새로운 혈관을 유발할 수 있으며, 암의 경우, 새로운 혈관은 종양 세포가 순환으로 빠져 나가 다른 기관에 머무르도록할 수 있다(종양 전이).
- [0058] 본원에 사용된 "자가면역 질환"은 신체에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대하여 피험자의 신체에서 부적절한 면역 반응으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다. 즉, 면역계는 신체의 어떤 부분을 병원체로 착각하고 자신의 세포를 공격한다. 이는 특정 기관에 제한될 수 있거나(예, 자가면역 갑상선염) 다른 장소의 특정 조직과 관련될 수 있다(예, 폐와 신장의 기저막에 영향을 줄 수 있는 굿파스처 질환). 자가면역 질환의 치료는 통상 면역 억제제, 예를 들어 면역 반응을 감소시키는 약물치료에 의한 것이다. 예시적인 자가면역 질환은, 비제한적으로, 사구체신염, 굿파스처 증후군, 괴사성 혈관염, 림프절염, 결절성 동맥주위염, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스, 관절염, 건선성 관절염, 전신 홍반 루푸스, 건선, 궤양성 대장염, 전신 경화증, 피부근육염/다발근염, 항인지질 항체 증후군, 피부경화증, 심상성 천포창, ANCA 관련 혈관염(예, 베게너 육아종증, 현미경적 다발혈관염), 포도막염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임 관절염, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염 및 심근병증을 포함한다.
- [0059] 용어 "자가염증성 질환"은 자가면역 질환과 유사하지만 상이한 질환의 카테고리를 지칭한다. 자가염증성 및 자가면역 질환은 두 장애 그룹이 피험자 자신의 조직을 공격하는 면역 시스템으로 인해 염증이 증가한다는 공통된 특징을 공유한다. 자가염증성 질환에서, 피험자의 선천적 면역계는 알려지지 않은 이유로 염증을 유발한다. 이 선천적 면역계는 피험자에서 자가 항체 또는 항원을 경험한 적이 없어도 반응한다. 자가염증성 장애는 열, 발진 또는 관절 부종과 같은 증상을 유발하는 심한 염증 에피소드를 특징으로 한다. 이 질환은 또한 생명 유지 기관에 혈액 단백질이 치명적으로 축적될 수 있는 아밀로이드증의 위험이 있다. 자가염증성 질환은, 비제한적으로, 가족성 지중해열(FMF), 신생아 발병 다발성 염증성 질환(NOMID), 중앙 괴사 인자(TNF) 수용체 관련 주기성 증후군(TRAPS), 인터루킨-1 수용체 길항제의 결핍(DIRA) 및 베체트병을 포함한다.
- [0060] "생체적합성" 물질은 피험자로 삽입되거나 주사될 때 통상 불리한 반응을 유도하지 않는 물질을 지칭한다. 불리한 반응은 예를 들어 T 세포 매개 반응을 통한 피험자의 면역계에 의한 물질의 상당한 염증 및/또는 급성 거부를 포함한다. "생체적합도"는 상대적인 용어이며, 피험자의 생조직에 매우 적합성이 있는 물질에 대해서도 어느 정도의 면역 반응이 예상된다는 것으로 인식된다. 그러나, 본원에 사용된 "생체적합도"는 면역계의 적어도 일부에 의한 물질의 급성 거부를 의미하며, 즉 피험자에서 생체적합도가 결여된 (즉, 생체적합성이 없는) 물질은 면역계에 의한 물질의 거부가 적절하게 제어될 수 없을 정도로 충분히 심각하고 비생체적합성 물질을 피험자에게 도입하기 전에 피험자 및 이전의 피험자를 위해 피험자로부터 물질을 제거해야할 정도로 피험자에서 면역 반응을 유발한다. 물질의 생체적합도를 결정하기 위한 한 가지 시험은 물질을 시험관 내 세포(예를 들어, 섬유아세포 또는 상피 세포)에 노출시키는 것이며; 물질은 적당한 농도, 예를 들어 약 50 마이크로그램/10⁶ 세포의 농도에서 상당한 세포 사멸을 초래하지 않으면 생체적합성인 것으로 간주된다. 특정 실시양태에서, 세포에 의해 식

세포 작용이 일어나거나 또는 달리 취해지더라도 세포의 약 20% 미만이 사멸된 경우에는 유의한 세포 사멸이 없다. 일부 실시양태에서, 물질을 시험관 내에서 세포와 접촉시 20% 미만의 세포 사멸을 유도하고 시험관 내에서 물질의 투여가 원치 않는 염증 또는 다른 불리한 반응을 유발하지 않는 경우, 물질은 생체적합성이다. 특정 실시양태에서, 생체적합성 물질은 생분해성이다. 생체적합성 물질의 비제한적 예는 생체적합성 중합체(생체적합성 공중합체 포함)이다.

[0061] "생분해성" 물질은 생리학적 환경 내에서, 예를 들어 신체 내에서 또는 세포에 도입될 때 화학적으로 및/또는 생물학적으로 (예를 들어, 가수분해 또는 효소 활성화에 의해) 분해될 수 있는 물질을 지칭한다. 예를 들어, 물질은 (예를 들어, 피험자 내에서) 물에 노출될 때 자발적으로 가수분해되고/거나 (예를 들어, 약 37°C의 온도에서) 열에 노출될 때 분해될 수 있는 것일 수 있다. 사용된 물질에 따라 다양한 속도로 물질의 분해가 발생할 수 있다. 예를 들어, 물질의 반감기(물질의 50%가 더 작은 성분으로 분해되는 시간)는 몇 일, 몇 주, 몇 달 또는 몇 년일 수 있다. 물질은 예를 들어 리소자임에의 노출을 통해, 예를 들어 효소 활성화 또는 세포 기구에 의해 생물학적으로 분해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물질은 세포가 세포에 현저한 독성 영향없이 재사용 또는 폐기될 수 있는 더 작은 성분으로 분해될 수 있다(예를 들어, 성분이 시험관 내 세포에 첨가될 때 세포의 약 20% 미만이 사멸됨). 생분해성 물질의 비제한적 예는 생분해성 중합체(생분해성 공중합체 포함)이다. 생분해성 중합체의 예는, 비제한적으로, 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 옥사이드)-폴리(에틸렌 글리콜) 삼블록 공중합체, 폴리(비닐 알콜)(PVA), 폴리(락티드) (또는 폴리(락트산)), 폴리(글리콜라이드) (또는 폴리(글리콜산)), 폴리(오르토에스테르), 폴리(카프로락톤), 폴리리신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(무수물), 폴리(에스테르), 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(에틸렌 이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(베타 아미노 에스테르) 및 이의 공중합체(예를 들어, 폴리(락티드-코-글리콜라이드)(PLGA))를 포함한다.

[0062] 용어 "생물학적 샘플"은 (조직 절편 및 조직의 바늘 생검과 같은) 조직 샘플; 세포 샘플(예를 들어, 세포학적 도말(예, Pap 또는 혈액 도말) 또는 미세해부에 의해 얻어진 세포 샘플); 전체 유기체 샘플(예, 효모 또는 박테리아 샘플); 또는 세포 분획, 단편 또는 소기관(예를 들어 세포를 용해시키고 이의 성분을 원심분리 또는 다른 방식으로 분리함으로써 획득됨)을 포함하는 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 다른 예로는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 분변, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 유두 흡인물, 젖, 질액, 타액, 면봉표본(예, 협측 면봉표본) 또는 제1 생물학적 샘플로부터 유래된 생체 분자를 함유하는 임의의 물질을 포함한다. 생물학적 샘플은 또한 트랜스제닉 난모세포, 정자 세포, 배반포, 배아, 태아, 공여자 세포 또는 세포핵과 같은 트랜스제닉인 생물학적 샘플을 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다. 예시적인 암은, 비제한적으로, 청신경종; 선암종; 부신암; 향문암; 맥관육종(예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 단일클론 감마병증; 담도암(예를 들어, 담관암종); 방광암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상암종, 유선암, 유방의 수질암종); 뇌암(예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 핍지교종), 수모세포종); 기관지암; 유암종; 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종); 용모막암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합 조직암; 상피 암종; 뇌실막세포종; 내피육종(예를 들어, 카포시육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁 육종); 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선종); 유잉 육종; 안암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 친숙한 과호산구증가증; 담낭암; 위암(예를 들어, 위 선암종); 위장관 기질 종양; 생식 세포 암; 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평 세포 암종), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 입인두암)); 조혈암(예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예를 들어, B 세포 ALL, T 세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어, B 세포 AML, T 세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예를 들어, B 세포 CML, T 세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B 세포 CLL, T 세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예를 들어, B 세포 HL, T 세포 HL) 및 비호지킨 림프종(예를 들어, B 세포 NHL, 예를 들어 확산성 대세포 림프종(예를 들어, 확산성 큰 B 세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프성 백혈병/작은 림프구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 B 세포 림프종(예를 들어, 점막 관련 림프 조직 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 B 세포 림프종), 원발성 중격동 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포 림프종(즉, 발덴스트롬 마크로 글로블린혈증), 모발 세포 백혈병, 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B 림프모세포성 림프종 및 원발성 중추 신경계 림프종; 및 T 세포 NHL, 예를 들어 전구체 T 림프모세포성 림프종/백혈병, 말초 T 세포 림프종(예를 들어, 피부 T 세포 림프종(예를 들어, 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T 세포 림프종, 결절외 자연 살해 T 세포 림프종, 장병증 유형 T 세포 림프종, 피하 지방층염 유사 T 세포 림프종, 및 역형성 대세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종), 중쇄 질환(예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유아세포 증양; 면역 세포 아

밀로이드증; 신장 암(예를 들어, 신장 모세포종, 즉 윌름스 종양, 신장 세포 암종); 간암(예를 들어, 간세포 암, 악성 간종); 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암); 평활근육종; 비만 세포증(예를 들어, 전신 비만세포증); 근육 암; 골수 이형성 증후군; 중피종; 골수증식성 장애(예를 들어, 진성 다혈구증, 특발성 혈소판 증가증, 원인불명 골수화생, 즉 골수섬유증, 만성 일차성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병, 만성 호중구 백혈병, 과다호산구 증후군); 신경모세포종; 신경섬유종(예를 들어, 신경섬유종증 1형 또는 2형, 신경초종증); 신경내분비 암(예를 들어, 위장관 췌장 신경내분비 종양, 유암종); 골육종(예를 들어, 골 암); 난소 암(예를 들어, 난선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌장 내 유두상 점액종양, 도세포 종양); 음경 암(예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경 외배엽 종양; 형질 세포 신생물; 부신생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선 암(예를 들어, 전립선 선암); 직장암; 횡문근육종; 침샘 암; 피부암(예를 들어, 편평 세포 암종, 각질극세포종, 흑색종, 기저 세포 암종); 소장 암(예를 들어, 맹장암); 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유성 조직구종, 지방육종, 악성 말초 신경 외피 종양, 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장 암; 땀샘 암종; 활액막종; 고환암(예를 들어, 정상피종, 고환 배아 암종); 갑상선 암(예를 들어, 갑상선 유두상암종, 유두상 갑상선 암종, 갑상선수질암); 요도 암; 질암; 외음부 암(예를 들어, 외음부의 파제트병); 다발성 내분비 신생물증 2A형; 다발성 내분비 신생물 증 2B형; 갈색세포종; 및 부갑상선 비대증을 포함한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "병태", "질환" 및 "장애"는 상호 교환적으로 사용된다.

[0065] 나노구조와 관련하여 사용될 때 "결정질" 또는 "실질적으로 결정질"이라는 용어는 나노구조가 통상 하나 이상의 차원의 구조를 가로질러 장범위 정렬(long-range ordering)을 나타낸다는 사실을 지칭한다. "장범위 정렬"이라는 용어는 단일 결정에 대한 정렬이 결정의 경계를 넘어 연장될 수 없기 때문에 용어 "장범위 정렬"은 특정 나노구조의 절대 크기에 의존할 것이라는 것을 이해할 것이다. 이 경우, "장범위 정렬"은 적어도 대부분의 나노구조의 차원을 가로질러 실질적인 정렬을 의미할 것이다. 일부 경우에, 나노구조는 산화물 또는 다른 코팅을 가질 수 있거나, 코어 및 하나 이상의 셸로 구성될 수 있다. 그러한 경우에, 산화물, 셸(들) 또는 다른 코팅은 그러한 정렬을 나타낼 필요가 없다는 것을 이해할 것이다(예를 들어, 비정질, 다결정질 또는 다른 것일 수 있음). 이러한 경우에, "결정질", "실질적으로 결정질", "실질적으로 단결정질" 또는 "단결정질"이라는 문구는 (코팅 층 또는 셸을 제외한) 나노구조의 중심 코어를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "결정질" 또는 "실질적으로 결정질"은, 구조가 실질적인 장범위 정렬 (예를 들어, 나노구조 또는 이의 코어의 적어도 하나의 축 길이의 적어도 약 80%에 걸친 정렬)을 나타내는 한 다양한 결정, 적층 결합, 원자 치환 등도 포괄하는 구조를 포함하도록 의도된다. 또한, 코어와 나노구조의 외부 사이, 또는 코어와 인접 셸 사이, 또는 셸과 제2 인접 셸 사이의 계면은 비결정질 영역을 포함할 수 있으며 심지어 비정질일 수도 있음을 이해할 것이다. 이는 나노구조가 본원에 정의된 바와 같이 결정질 또는 실질적으로 결정질인 것을 방지하지는 않는다. 나노구조와 관련하여 사용될 때 용어 "단결정질"은 나노구조가 실질적으로 결정질이고 실질적으로 단결정을 포함함을 나타낸다. 코어 및 하나 이상의 셸을 포함하는 나노구조 헤테로구조와 관련하여 사용될 때, "단결정질"은 코어가 실질적으로 결정질이고 실질적으로 단결정을 포함함을 나타낸다. 나노구조와 관련하여 사용되지 않을 때, 용어 "단결정질"은 실질적으로 동일한 크기 및 배향의 실질적으로 단일 미결정으로 구성된 물질에 관한 것이다.

[0066] 본원에 사용된 "중수소화된 유도체(들)"는 모 화합물의 유도체를 지칭하며, 이때 모 화합물은 하나 이상의 수소 원자 각각을 중수소 원자로 대체함으로써 유도체화된다. 이와 같이, 모 화합물 및 이의 중수소화된 유도체(들)는 모 화합물의 하나 이상의 수소 원자가 중수소화된 유도체(들)에서 중수소 원자로 대체되는 것을 제외하고는 동일한 화학 구조를 갖는다.

[0067] 본원에 제공된 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에, 즉 병태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에 제공된 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료될 병태, 투여 방식 및 피험자의 연령과 건강과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 처치 및 예방 치료를 포함한다. 예를 들어, 암 치료에서, 유효량의 본 발명의 화합물은 종양 부담을 감소시키거나 종양의 성장 또는 확산을 중단시킬 수 있다. 황반 변성을 치료할 때, 유효량의 본 발명의 화합물은 시력을 개선하거나, 시력 손실의 위험을 감소시키거나, 중심 시력 손실이 악화되는 것을 방지할 수 있다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "성장 인자 관련 질환"은 성장 인자가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 질환을 의미한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 성장 인자가 역할을 하는 것으로 알려진 질환의 치료에 관한 것이다. 이러한 질환은 증식성 질환, 눈 질환, 피부과 질환, 염증성 질환 및 대사성 질환을 포함한다.

[0069] 용어 "수화물"은 물과 관련된 화합물을 지칭한다. 통상, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 중의

화합물 분자의 수에 대한 명확한 비이다. 따라서, 화합물의 수화물은 예를 들어 일반식 $R \cdot x H_2O$ 로 표시될 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0보다 큰 수이다. 주어진 화합물은 하나가 넘는 유형의 수화물을 형성할 수 있고, 예를 들어, 1수화물(x는 1), 저급 수화물(x는 0보다 크고 1보다 작은 수, 예를 들어 반수화물($R \cdot 0.5H_2O$)) 및 다수화물(x는 1보다 큰 수, 예를 들어 2수화물($R \cdot 2H_2O$) 및 6수화물($R \cdot 6H_2O$))을 포함한다.

[0070] 본원에 사용된 "염증성 질환"은 염증에 의해 유발되거나 염증으로부터 유도되거나 염증을 유발하는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 대식 세포, 과립구 및/또는 T 림프구에 의해 과장된 반응을 일으켜 비정상적인 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 유도하는 조절 이상 염증 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 병태일 수 있으며 감염 또는 비 감염성 원인으로 인해 발생할 수 있다. 염증성 질환은, 비제한적으로, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 자가면역질환, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스성 다발근통, 통풍성 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 활액낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절뼈염, 류마티스성 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포성 동맥염, 진행성 전신 경화증(피부경화증), 강직성 척추염, 다발근염, 피부근염, 유사천포창, 당뇨병(예를 들어, 유형 I), 중증근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿파스처 질환, 혼합 결합 조직병, 경화성 담관염, 염증성 장질환, 크론병, 췌양성 대장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 통상성 간질성 폐렴, 석면증, 규폐증, 기관지 확장증, 베릴륨증, 활석증, 진폐증, 사르코이드증, 박리성 간질성 폐렴, 림프구성 간질성 폐렴, 거대 세포성 간질성 폐렴, 세포성 간질성 폐렴, 외인성 알러지 폐포염, 베게너 육아종증 및 관련 형태의 혈관염(측두동맥염 및 결절성 다발동맥염), 염증성 피부염, 간염, 지연형 과민 반응(예를 들어, 옷장독), 폐렴, 호흡계 감염, 성인 호흡 곤란 증후군, 뇌염, 즉시 과민 반응, 천식, 건조열, 알러지, 급성 아나필락시스, 류마티스 열, 사구체신염, 신우신염, 봉와직염, 방광염, 만성 담낭염, 허혈(허혈성 손상), 재관류 손상, 동종 이식 거부, 숙주 대 이식편 거부, 맹장염, 동맥염, 안검염, 모세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 융모양막염, 결막염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신장염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 활액막염, 정소염, 편도선염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 외음질염, 맥관염, 만성 기관지염, 골수염, 시신경염, 측두동맥염, 횡단척수염, 피사성 근막염 및 피사성 장염을 포함한다.

[0071] 용어 "키나아제"는 단백질 잔기에 포스페이트기 첨가를 촉진하는 임의의 효소를 지칭한다. 예를 들어, 세린 키나아제는 단백질의 세린 잔기에 포스페이트기 첨가를 촉진한다.

[0072] 용어 "황반 변성"은 감각신경 망막 아래의 망막 색소 상피 층의 위축으로 인한 질환을 지칭하며, 이는 망막의 중앙 부분에서 광수용체(막대 및 원뿔)의 손실을 통해 시력 손실을 유발한다. 황반 변성은, 비제한적으로, 연령 관련 황반 변성(AMD)(예를 들어, 습성 AMD 또는 건성 AMD)을 포함한다.

[0073] 용어 "전이", "전이성" 또는 "전이되다"는 원발성 또는 최초 종양에서 다른 기관 또는 조직으로 암성 세포가 전파 또는 이동되는 것을 지칭하며, 통상 원발성 또는 최초 종양의 조직 유형의 "이차 종양" 또는 "이차 세포괴"의 존재에 의해 확인될 수 있으며, 이차 (전이성) 종양이 위치한 기관 또는 조직의 조직 유형이 아니다. 예를 들어, 뼈로 이동한 전립선 암은 전이된 전립선 암이라고하며 뼈 조직에서 성장한 암성 전립선 암 세포를 포함한다.

[0074] 용어 "마이크로입자"는 약 1 밀리미터 미만 및 약 1 마이크로미터 이상의 특성 치수를 갖는 입자를 지칭하며, 여기서 입자의 특성 치수는 입자의 가장 작은 단면 치수이다.

[0075] "나노결정"은 나노구조이다. 따라서, 나노결정은 약 1000 nm 미만, 예를 들어, 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만, 또는 약 50 nm 미만의 치수를 갖는 하나 이상의 영역 또는 특성 치수를 갖는다. 통상, 영역 또는 특성 치수는 구조의 가장 작은 축을 따른다. 이러한 구조의 예는 나노와이어, 나노로드, 나노튜브, 분지형 나노와이어, 나노테트라포드, 나노트리포드, 나노바이포드, 나노결정, 나노도트, 양자점, 나노입자, 나노리본 등을 포함한다. 나노구조는 물질 특성에서 실질적으로 동종성일 수 있거나, 특정 실시양태에서, 이중성(예를 들어, 헤테로구조)일 수 있다. 임의로, 나노결정은 하나 이상의 표면 리간드(예를 들어, 계면활성제)를 포함할 수 있다. 나노결정은 임의로 구조상 실질적으로 단결정("단결정 나노구조" 또는 "단결정질 나노구조")이다. 본원에 기술된 바와 같은 사용을 위한 나노구조가 본질적으로 임의의 편리한 물질 또는 물질로 제조될 수 있지만, 바람직하게는 나노구조는 무기 물질, 예를 들어 무기 전도성 또는 반도체 물질로부터 제조된다. 전도성 또는 반도체성 나노구조는 종종 1차원 양자 구속을 나타내며, 예를 들어 전자는 종종 구조의 한 차원만을 따라 이동할 수 있다. 나노결정은 물질 특성에서 실질적으로 동종성일 수 있거나, 특정 실시양태에서, 이중성(예를

들어, 헤테로구조)일 수 있다. 용어 "나노결정"은 다양한 결정, 적층 결합, 원자 치환 등을 포함하는 실질적으로 단결정질의 나노구조뿐만 아니라 이러한 결정, 결합 또는 치환이 없는 실질적으로 단결정질의 나노구조를 포함하는 것으로 의도된다. 코어 및 하나 이상의 셸을 포함하는 나노결정 헤테로구조의 경우, 나노결정의 코어는 통상 실질적으로 단결정이지만, 셸(들)일 필요는 없다. 나노결정은 본질적으로 임의의 편리한 물질(들)로 제조될 수 있다.

[0076] 용어 "나노입자"는 약 1 마이크로미터 미만 및 약 1 나노미터 이상의 특성 치수를 갖는 입자를 지칭하며, 여기서 입자의 특성 치수는 입자의 가장 작은 단면 치수이다. 결정질 나노입자는 "나노결정"로 지칭된다.

[0077] 용어 "나노구조"는 약 1000 nm 미만, 예를 들어 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만, 또는 약 50 nm 미만의 치수를 갖는 하나 이상의 영역 또는 특성 치수를 갖는 구조를 지칭한다. 통상, 영역 또는 특성 치수는 구조의 가장 작은 축을 따른다. 이러한 구조의 예는 나노와이어, 나노로드, 나노튜브, 분지형 나노결정, 나노테트라포드, 트리포드, 바이포드, 나노결정, 나노도트, 양자점, 나노입자, 분지형 테트라포드(예를 들어, 무기 덴드리머) 등을 포함한다. 나노구조는 물질 특성에서 실질적으로 동종성일 수 있거나, 특정 실시양태에서, 이종성(예를 들어, 헤테로구조)일 수 있다. 나노구조는 예를 들어 실질적으로 결정질, 실질적으로 단결정질, 다결정질, 비정질 또는 이의 조합일 수 있다. 일 측면에서, 나노구조의 3차원 각각은 약 1000 nm 미만, 예를 들어 또는 심지어 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만, 또는 약 50 nm 미만의 치수를 갖는다. 나노구조는 하나 이상의 표면 리간드(예를 들어, 계면활성제)를 포함할 수 있다.

[0078] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 비정상적인 조직 덩어리를 지칭하고, 여기서 덩어리의 성장은 정상 조직의 성장을 능가하고 조정되지 않는다. 신생물 또는 종양은 세포 분화 정도(모폴로지 및 기능성 포함), 성장 속도, 국소 침습 및 전이와 같은 특성에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되고, 악성 신생물보다 특징적으로 성장이 느리고, 기원 부위에 국한된 상태로 유지된다. 또한, 양성 신생물은 먼 부위에 침윤, 침습 또는 전이하는 능력이 없다. 예시적인 양성 신생물은, 비제한적으로, 지방종, 연골종, 선종, 연성섬유종, 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 흑색점 및 피지 과형성증을 포함한다. 일부 경우에, 특정 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물을 야기할 수 있으며, 이는 종양의 신생물 세포의 소집단에서 추가적인 유전적 변화로부터 유도될 수 있으며, 이러한 종양은 "전악성 신생물"로 지칭된다. 전악성 신생물의 예는 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 분화가 잘되지 않으며(역형성), 주변 조직의 점진적 침윤, 침습 및 파괴를 수반하는 특징적으로 급속한 성장을 갖는다. 또한, 악성 신생물은 일반적으로 먼 부위로 전이하는 능력을 갖는다.

[0079] "안과 질환" 또는 "안과 장애"라는 용어는 임의의 눈 질환 및/또는 장애를 지칭한다. 예를 들어, 안과 질환은 눈꺼풀, 눈물 기관 및 안와 장애, 결막 장애, 공막 장애, 각막, 홍채 및 모양체 장애, 맥락막 및 망막 장애, 녹내장, 시신경 및 시각 경로 장애, 또는 안구 근육 장애일 수 있다. 또한, 안과 질환은 또한 부상, 수술 또는 레이저 치료 후 불편함을 지칭할 수 있다. 눈의 질환 및 장애는, 비제한적으로, 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알러지성 결막염, 녹내장 및 (눈의) 주사를 포함한다. 건성 각결막염(KCS), 건성 각막염, 건조 증후군 또는 각막건조증으로 알려진 안구 건조증(DES)은 인간과 일부 동물에서 흔히 발견되는 눈물 생성 감소 또는 눈물 막 증발 증가로 인한 눈 질환이다. 포도막염 또는 홍채모양체염은 눈 중간층(중막; uvea)의 염증을 말하며, 일반적으로 눈의 내부와 관련된 임의의 염증 과정을 지칭할 수 있다. 알러지성 결막염은 알러지로 인한 결막(눈의 하안 부분을 덮는 막)의 염증이다. 녹내장은 시신경에 영향을 미치고 특징적인 패턴으로 망막 신경절 세포의 소실을 포함하는 질환 그룹, 즉 시신경병증의 유형을 지칭한다. 안압 상승은 녹내장 발생에 중요한 위험 인자이며 (22 mmHg 또는 2.9 kPa 초과), 염증 과정, 예를 들어 포도막염은 이러한 안압 상승을 유발할 수 있다. 주사는 안면 홍반이 특징인 만성 염증성 병태지만 이는 눈에 영향을 줄 수 있다.

[0080] 용어 "입자"는 단일 원소, 무기 물질, 유기 물질 또는 이의 혼합물일 수 있는 작은 물체, 단편 또는 물질 조각을 지칭한다. 입자의 예는 중합체 입자, 단일 에멀전 입자, 이중 에멀전 입자, 코아세르베이트, 리포솜, 마이크로입자, 나노입자, 거시 입자, 펠릿, 결정(예를 들어, 결정질 형태의 화합물 또는 활성 약제), 골재, 복합물, 분쇄물, 밀링물 또는 달리 붕괴된 매트릭스, 및 가교된 단백질 또는 다당류 입자를 포함하고, 이의 각각은 약 1 mm 미만 및 1 nm 이상의 평균 특성 치수를 가지며, 여기서 입자의 특성 치수 또는 "입체 치수"는 입자의 가장 작은 단면 치수이다. 입자는 단일 물질 또는 다중 물질로 구성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 입자는 바이러스 입자가 아니다. 다른 실시양태에서, 입자는 리포솜이 아니다. 특정 실시양태에서, 입자는 미셀이 아니다. 특정 실시양태에서, 입자는 전체에 걸쳐 실질적으로 고체이다. 특정 실시양태에서, 입자는 나노입자이다. 특정 실시양태에서, 입자는 마이크로입자이다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알려지 반응 등이 없이 인간 및 하급 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 비례한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 본원에 참고로 포함된 문헌 [*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]에 약학적으로 허용가능한 염을 상세히 기술하고 있다. 예를 들어, Berge 등의 표 A는 하기 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[표 A]

아세트레이트	요오다이드	벤자틴
벤젠설포네이트	이세티오네이트	클로로프로카인
벤조에이트	락테이트	콜린
바이카보네이트	락토비오네이트	디에탄올아민
바이타르트레이트	말레이트	에틸렌디아민
브로마이드	말레에이트	메글루민
칼슘 에데데이트	만릴레이트	프로카인
칼실레이트	메실레이트	알루미늄
카보네이트	메틸브로마이드	칼슘
클로라이드	메틸니트레이트	리튬
시트레이트	메틸설페이트	마그네슘
디히드로클로라이드	유케이트	칼륨
에데이트	납실레이트	나트륨
에디실레이트	니트레이트	아연
에스톨레이트	파모에이트(엠보네이트)	판토테네이트
에실레이트	포스페이트 디포스페이트	폴리알락투로네이트
푸마레이트	살리실레이트	서브아세트레이트
글루셉테이트	스테아레이트	숙시네이트
글루코네이트	셀페이트	탄네이트
글루타메이트	타르트레이트	테오케이트
글리콜릴아르사닐레이트	트리에티오다이드	헥실레소르시네이트
히드라바민	히드로브로마이드	히드로클로라이드
히드록시나프토에이트		

[0083]

[0084] 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로, 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르 베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴에이트, 퍼실페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 카운터이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "약제" 및 "약물"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "약학 조성물" 및 "제제"는 상호 교환적으로 사용된다.

[0087] "다결정질"이라는 용어는 다양한 크기 및 배향의 많은 결정질로 구성된 물질을 지칭한다. 나노구조와 관련하여

사용될 때, 용어 "다결정질"은 단결정질이 아닌 결정질 나노구조를 지칭한다.

- [0088] 용어 "다형체"는 특정 결정 패킹 배열에서 화합물 (또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및/또는 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 기타 요인으로 인해 하나의 결정 형태가 우세할 수 있다. 다양한 조건 하에서 결정화하여 화합물의 다양한 다형체를 제조할 수 있다.
- [0089] 용어 "프로드러그"는 절단 가능한 기를 가지며 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에서 생체 내에서 이루어지는 식 (I)의 화합물의 유도체를 포함한 약학적으로 활성인 본원에 제공된 화합물을 지칭한다. 이러한 예는, 비제한적으로, 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함한다. 본원에 제공된 화합물의 다른 유도체는 이의 산 및 산 유도체 형태 둘 다에서 활성을 갖지만, 산 민감성 형태에서는 종종 포유동물 유기체에서의 용해도, 조직 상용성 또는 자연 방출의 이점을 제공한다(문헌[Bundgaard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참조). 프로드러그는 예를 들어 모체 산을 적합한 알콜과 반응시켜 제조된 에스테르, 또는 모체 산 화합물을 치환 또는 비치환된 아민과 반응시켜 제조된 아미드, 또는 산 무수물 또는 혼합 무수물과 같은 당업계의 전문가에게 잘 알려진 산 유도체를 포함한다. 본원에 제공된 화합물 상에서 산성기 펜던트로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아미드 및 무수물은 특정 프로드러그이다. 일부 경우에, (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시 카보닐)옥시)알킬에스테르와 같은 이중 에스테르 유형 프로드러그를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 제공된 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르는 특정 경우에 바람직할 수 있다.
- [0090] "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적 성장 또는 연장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다. 증식성 질환은 1) 정상적 휴지 세포의 병리학적 증식; 2) 세포의 정상 위치로부터의 병리학적 이동(예를 들어, 신생물 세포의 전이); 3) 매트릭스 메탈로프로테이나제 같은 단백질 분해 효소(예를 들어, 콜라겐분해효소, 젤라틴분해효소 및 엘라스틴분해효소)의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관 신생과 관련될 수 있다. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관 신생, 또는 혈관 신생과 관련된 질환, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.
- [0091] 본원에 제공된 화합물의 "예방 유효량"은 병태, 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 단독 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미하며, 이는 병태 예방에 예방적 이점을 제공한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선하거나 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0092] "단백질" 또는 "펩티드"는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 아미노산 잔기의 중합체를 포함한다. 본원에 사용된 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드를 지칭한다. 통상, 단백질은 3개 이상의 아미노산 길이일 것이다. 단백질은 개별 단백질 또는 단백질의 집합을 지칭할 수 있다. 본 발명의 단백질은, 비천연 아미노산(즉, 자연에서는 발생하지 않지만 폴리펩티드 쇠에 도입될 수 있는 화합물) 및/또는 당업계에 공지된 아미노산 유사체가 대안적으로 사용될 수 있지만, 천연 아미노산만을 함유하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 단백질에서 하나 이상의 아미노산은 예를 들어 탄수화물 기, 히드록실 기, 포스페이트 기, 파네실 기, 이소파네실 기, 지방산 기, 공액 또는 작용화를 위한 링커, 또는 다른 변형과 같은 화학 실재의 첨가에 의해 변형될 수 있다. 단백질은 또한 단일 분자일 수 있거나 다분자 복합체일 수 있다. 단백질은 자연 발생 단백질 또는 펩티드의 단편일 수 있다. 단백질은 자연 발생, 제조합 또는 합성, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다.
- [0093] 용어 "RET"는 RET 원발암 유전자의 수용체 티로신 키나아제를 지칭하며, RET의 3가지 주요 이소형, RET51, RET43 및 RET9를 포함한다. RET 유전자의 천연 대안 스플라이싱은 단백질 RET의 3가지 상이한 이소형을 생성시킨다. RET51, RET43 및 RET9는 각각 C 말단 꼬리에 51개, 43개 및 9개의 아미노산을 함유한다. RET는 신경교 세포주 유래 신경영양 인자(GDNF) 패밀리 리간드에 대한 수용체이다.
- [0094] 본원에 사용된 용어 "RET 관련 질환"은 RET 또는 이의 이소형이 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 질환을 의미한다. 이러한 질병은 갑상선 수질암종, 다발성 내분비 신생물증 유형 2A 및 2B, 갈색세포종 및 부갑상선 비대증을 비롯한 다양한 유형의 인간 암을 포함한다.
- [0095] 용어 "용매화물"은 일반적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 관련된 화합물의 형태를 지칭한다. 이 물리적 연관은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 본원에 제공된 화합물은 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고 용매화될 수 있다. 적합한 용

매화물은 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하고 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입될 때 단리될 수 있다. "용매화물"은 용액상 및 분리 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 대표적인 용매화물에는 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트가 포함된다.

[0096] 투여가 고려되는 "피험자"는, 비제한적으로, 인간(즉, 임의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 피험자(예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 피험자(예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노인)) 및/또는 기타 비인간 동물, 예를 들어 포유류(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 상업적으로 관련된 포유류, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개) 및 조류(예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 동물은 포유류이다. 동물은 수컷 또는 암컷일 수 있으며 임의의 발달 단계일 수 있다. 비인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.

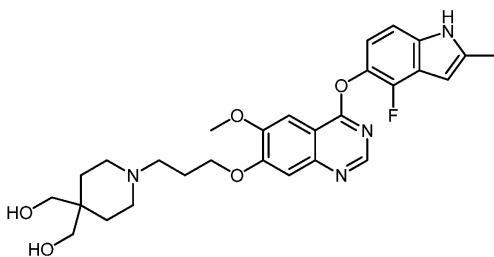
[0097] 본원에 제공된 화합물의 "치료적 유효량"은 병태의 치료에 치료적 이점을 제공하거나 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독 또는 다른 요법과 병용된 치료제의 양을 의미하며, 이는 병태의 치료에 치료적 이점을 제공한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또는 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 제공된 "병리학적 상태"(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 징후 또는 증상)의 역전, 완화, 발병 지연 또는 진행 역제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환 또는 병태의 징후 또는 증상이 없는 상태에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 이력 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 증상의 발병 전 감수성 개체에서 수행될 수 있다. 예를 들어 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 계속할 수 있다.

[0099] 용어 "VEGF"는 본원에서 혈관 내피 성장 인자와 상호 교환적으로 사용된다. VEGF는, 비제한적으로, 태반 성장 인자(PlGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, 및 VEGF-F와 같은 VEGF 관련 단백질을 포함한다. 용어 VEGF는 또한 단일 8-엑손 VEGF 유전자로부터 mRNA를 교대로 스플라이싱함으로써 발생하는 2개의 패밀리로부터의 다수의 단백질을 포함한다. 2개의 다른 패밀리는 말단 엑손(엑손 8) 스플라이스 부위 - 근위 스플라이스 부위(VEGF_{xxx}로 표시) 또는 원위 스플라이스 부위(VEGF_{xxx}b)에 따라 언급된다. 또한, 엑손 6 및 7의 교대 스플라이싱은 이의 헤파린 결합 친화도 및 아미노산 수를 변경한다(인간에서, VEGF₁₂₁, VEGF_{121b}, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆; 이들 단백질의 설치류 동원체는 하나의 더 적은 아미노산을 함유함). 이러한 도메인은, 단백질이 혈관 신생성(근위 스플라이스 부위, 혈관 신생 동안 발현됨)인지 또는 항혈관 신생성(원위 스플라이스 부위, 정상 조직에서 발현됨)인지를 말단(엑손 8) 스플라이스 부위가 결정하기 때문에 VEGF 스플라이스 변이체에 대해 중요한 기능적 결과를 갖는다. 또한, 엑손 6 및 7의 포함 또는 배제는 세포 표면 상의 헤파린 설페이트 프로테오글리칸(HSPG) 및 뉴로필린 공동수용체와의 상호 작용을 매개하여, VEGF 수용체(VEGFR)에 결합하고 활성화시키는 능력을 향상시킨다. 용어 "VEGF"는 또한 VEGF 수용체를 포함한다. VEGFR의 3가지 주요 아형은 1, 2 및 3으로 번호가 매겨진다. 또한, 이들은 대안적인 스플라이싱에 따라 막-결합성(mbVEGFR) 또는 가용성(sVEGFR)일 수 있다.

[0100] 화합물

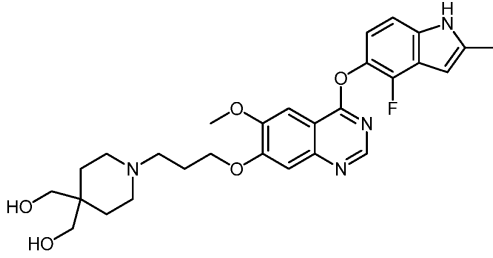
[0101] 일 측면에서, 본원에는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



(I)

[0102]

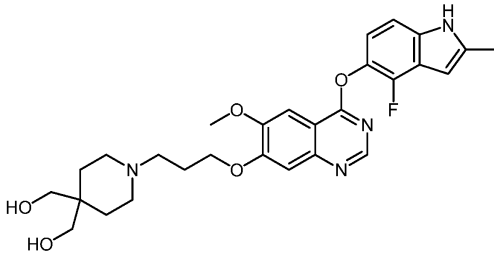
[0103] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0104]

[0105] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0107]

[0108] 이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 하나 이상의 원자가 통상 자연적으로 발생하는 원자의 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자(들)(동위원소 표지)로 대체된 것을 제외하고는 본원에 개시된 바와 동일한 구조를 갖는 상기 언급된 화합물의 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 시판되고 본 개시내용에 적합한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다.

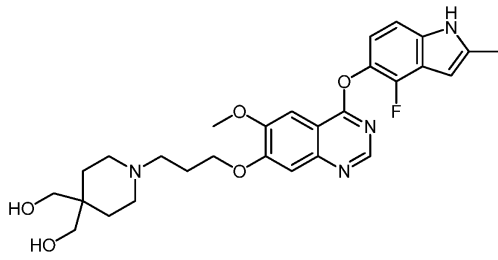
[0110] 동위원소 표지된 화합물 및 염은 다수의 유리한 방식으로 사용될 수 있다. 이들은 기질 조직 분포 분석과 같은 의학 및/또는 다양한 유형의 분석에 적합할 수 있다. 예를 들어, 삼중 수소(^3H)- 및/또는 탄소-14(^{14}C) 표지된 화합물은 비교적 간단한 제조 및 우수한 검출성으로 인해 기질 조직 분포 분석과 같은 다양한 유형의 분석에 특히 유용하다. 예를 들어, 중수소(^2H) 표지된 것들은 비- ^2H 표지된 화합물들에 비해 잠재적인 치료 이점으로 치료적으로 유용하다. 일반적으로, 중수소(^2H) 표지된 화합물 및 염은 하기 기재된 동적 동위원소 효과로 인해 동위원소 표지되지 않은 것에 비해 더 높은 대사 안정성을 가질 수 있다. 더 높은 대사 안정성은 직접적으로 증가된 생체 내 반감기 또는 더 낮은 투여량으로 바뀌는데, 이는 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물 및 염은 일반적으로 비동위원소 표지된 반응물을 쉽게 입수 가능한 동위원소 표지된 반응물로 대체함으로써 본 명세서의 실시예 부분 및 제조 부분에서 합성 반응식 및 관련 설명에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0111] 일부 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소(^2H) 표지된 것 또는 중수소화된 유도체이다. 일부 특정 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소(^2H) 표지되며, 여기서 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다. 화학 구조에서 중수소는 " ^2H " 또는 "D"로 표시된다.

[0112] 중수소(^2H) 표지된 화합물 및 염은 일차 동적 동위원소 효과에 의해 화합물의 산화적 대사를 조작할 수 있다. 일차 동적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환으로 발생하는 화학 반응 속도의 변화이며, 이는 동위원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지의 변화로 인해 발생한다. 더 무거운 동위원소의 교환은 일반적으로 화학 결합에 대한 기저 상태 에너지를 낮추어 속도 제한 결합 파손을 감소시킨다. 다중 생성물 반응의 좌표를 따라 안정점 영역에서 또는 그 부근에서 결합 파손이 발생하면, 생성물 분포 비는 실질적으로 변경될 수 있다. 설명을 위해, 중수소가 교환 불가능한 위치에서 탄소 원자에 결합되면 $k_M/k_D = 2-7$ 의 속도차가 일반적이다. 추가 논의에 대해서는 [S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep.

Med. Chem. 2011, 46, 403-417]; 및 [T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611]에 설명되어 있으며, 이들의 관련 부분은 본원에 독립적으로 참고로 포함된다.

- [0113] 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 염에 혼입된 동위원소(들)(예를 들어, 중수소)의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 인자"는 동위원소 존재비와 특정 동위원소의 자연 존재비 사이의 비를 의미한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물에서 치환기가 중수소로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500(각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소 혼입), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 인자를 갖는다.
- [0114] 치료제를 발견하고 개발할 때, 당업자는 바람직한 시험관 내 특성을 유지하면서 약동학적 파라미터를 최적화하려고 시도한다. 약동학적 프로파일이 불량한 많은 화합물이 산화적인 대사에 취약하다고 가정하는 것이 합리적일 수 있다.
- [0115] 당업자는 화합물 또는 활성 대사산물에서 하나 이상의 대사적으로 불안정한 위치의 중수소화가 상응하는 수소 유사체와 비교하여 생물학적 활성을 유지하면서 하나 이상의 우수한 DMPK 특성을 개선시킬 수 있음을 이해할 것이다. 우수한 DMPK 특성(들)은 약물 제품의 최적 흡수를 위한 노출, 반감기, 클리어런스, 대사 및 심지어 식품 요건에 영향을 미칠 수 있다. 중수소화는 또한 중수소화 화합물의 다른 비중수소화 위치에서 대사를 변화시킬 수 있다.
- [0116] 본원에 제공된 화합물은 결정질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 단결정질이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 다결정질이다.
- [0117] 본원에 제공된 화합물은 또한 비교적 낮은 수성 용해도(즉, 임의로 하나 이상의 완충제를 갖는 물에 대한 낮은 용해도)를 가질 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 25°C에서 약 3 mg/mL 이하, 약 1 mg/mL 미만, 약 0.3 mg/mL 미만, 약 0.1 mg/mL 미만, 약 0.03 mg/mL 미만, 약 0.01 mg/mL 미만, 약 1 µg/mL 미만, 약 0.1 µg/mL 미만, 약 0.01 µg/mL 미만, 약 1 ng/mL 미만, 약 0.1 ng/mL 미만, 또는 0.01 ng/mL 미만의 수용성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 25°C에서 약 1 pg/mL 이상, 약 10 pg/mL 이상, 약 0.1 ng/mL 이상, 약 1 ng/mL 이상, 약 10 ng/mL 이상, 약 0.1 µg/mL 이상, 약 1 µg/mL 이상, 약 3 µg/mL 이상, 약 0.01 mg/mL 이상, 약 0.03 mg/mL 이상, 약 0.1 mg/mL 이상, 약 0.3 mg/mL 이상, 약 1.0 mg/mL 이상, 또는 약 3 mg/mL 이상의 수용성을 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합이 가능하다(예를 들어, 약 10 pg/mL 이상 및 약 1 mg/mL 미만의 수용성). 다른 범위도 가능하다. 본원에 제공된 화합물은 pH 범위에 걸친 임의의 지점(예를 들어, 약 pH 7 또는 pH 1 내지 pH 14)에서 이들 또는 다른 범위의 수용성을 가질 수 있다.
- [0118] 본원에 제공된 화합물은 점액 투과성 약학 조성물(예를 들어, 입자 또는 결정)로 가공되기에 적합할 수 있다. 점액 투과성 약학 조성물은 적어도 미국 특허 번호 9,353,123 및 미국 특허 출원 공개 번호 2016-0235753에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0119] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 밀링(예를 들어, 나노밀링)에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 칩전(예를 들어, 마이크로칩전, 나노칩전, 결정화 또는 제어된 결정화)에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 유화에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 동결 건조에 적합하다.
- [0120] 조성물
- [0121] 일 측면에서, 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

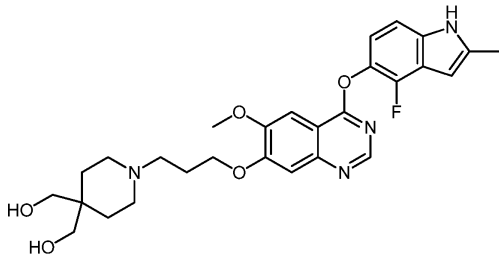


(I)

[0123]

[0124]

일부 실시양태에서, 화합물은



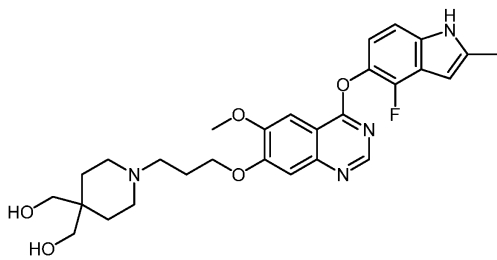
[0125]

[0126]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0127]

일부 실시양태에서, 화합물은



[0128]

[0129]

이다.

[0130]

일부 실시양태에서, 조성물은 담체를 추가로 포함한다.

[0131]

일부 실시양태에서, 조성물은 피험자의 눈으로의 전달에 적합하다.

[0132]

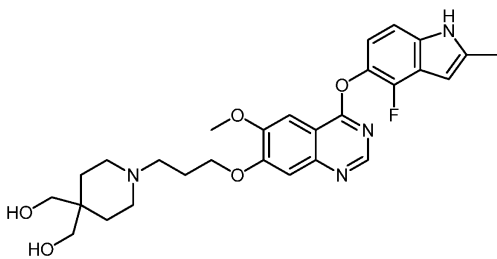
약학 조성물

[0133]

한 측면에서, 본원에 제공된 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0134]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

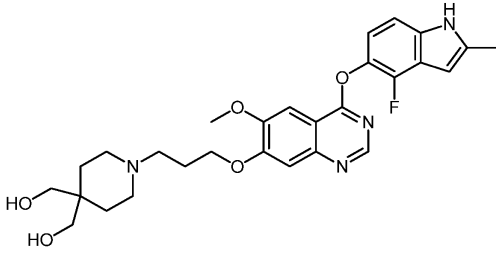


(I)

[0135]

[0136]

일부 실시양태에서, 화합물은



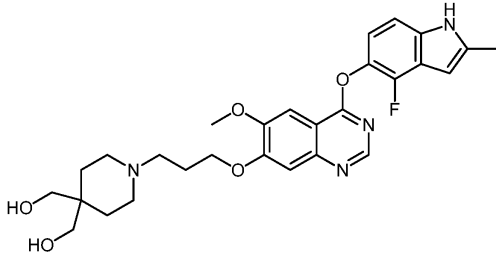
[0137]

[0138]

[0139]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

일부 실시양태에서, 화합물은



[0140]

[0141]

[0142]

[0143]

[0144]

이다.

일부 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

일부 실시양태에서, 약학 조성물은 피험자의 눈으로의 전달에 적합하다.

본원은 본원에 제공된 바와 같은 7-(3-[4,4-비스(히드록시메틸)-1-피페리디닐]프로폭시)-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린(식 (I)), 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제공된 조성물은 본원에 제공된 둘 이상의 화합물(예를 들어, 식 (I)의 제1 약학적으로 허용가능한 염, 식 (I)의 제2 약학적으로 허용가능한 염, 또는 식 (I)의 화합물 중 둘 이상을 포함하는 조성물)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학 조성물에서 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 성장 인자 매개 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGF 매개 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGFR 매개 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGFR2 매개 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 RET 매개 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGF 매개 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGFR 매개 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 VEGFR2 매개 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 RET 매개 질환을 예방하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 죽상동맥 경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스성 관절염, 습성 형태 황반 변성, 건성 형태 황반 변성, 맥락막 신혈관형성, 각막 신혈관형성, 망막 신혈관형성, 및 당뇨병망막증과 같은 비정상적인 혈관 신생 관련 질환을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 암을 치료하는 데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 황반 변성(예를 들어, 습성 또는 건성 연령 관련 황반 변성)을 치료하는 데 효과적인 양이다.

[0145]

[0146]

본원에 제공된 약학 조성물은 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은, 본원에 제공된 화합물("활성 성분")을 담체 또는 하나 이상의 다른 보조 성분, 또는 둘 모두와 혼합시킨 다음, 필요에 따라 또는 바람직한 경우, 원하는 단일 복용량 또는 다중 복용량 단위로 생성물을 성형 또는 패키징하는 단계를 포함한다.

특정 실시양태에서, 70 kg 성인 인간에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 유효량의 화합물은 단위 투여 형태당 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내

지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 화합물을 포함할 수 있다.

[0147] 키트(예를 들어, 약학 팩)가 또한 본원에 제공된다. 제공된 키트는 제공된 약학 조성물 또는 화합물 및 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 디스펜서 패키지 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 제공된 약학 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약학 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용기 및 제2 용기에 제공되는 제공된 약학 조성물 또는 화합물은 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다.

[0148] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 입자, 약학 조성물, 키트 및 방법은 안과 질환(예를 들어, 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알러지성 결막염, 녹내장 및 주사)의 치료 또는 예방과 같은 눈에서의 적용에 유용하다.

[0149] 방법

[0150] 질환을 치료하기 위한 화합물, 이의 입자, 코팅된 입자 및 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 피험자에게 유효량의 본원에 제공된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 피험자에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 피험자는 성장 인자 관련 질환으로 고통받고 있다. 특정 실시양태에서, 피험자는 성장 인자 관련 질환에 걸리기 쉽다. 특정 실시양태에서, 피험자는 RET 관련 질환으로 고통받고 있다. 특정 실시양태에서, 피험자는 RET 관련 질환에 걸리기 쉽다. 특정 실시양태에서, 피험자는 황반 변성을 일으킬 위험이 있다.

[0151] 세포에서 VEGF(예를 들어, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 또는 이의 조합) 또는 VEGFR(예를 들어, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 또는 이의 조합) 활성화 또는 신호 전달을 억제하는 방법이 본원에 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, VEGF는 VEGF-A, VEGF-C 또는 VEGF-E이다. 일부 실시양태에서, VEGFR은 VEGFR2이다. 또한, 세포에서 RET(RET51, RET43 및 RET9의 3가지 상이한 이소형으로서 생성될 수 있는 수용체 티로신 키나아제; RET는 "형질감염 동안 재배열된"의 약어임) 활성화 또는 신호 전달을 억제하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 세포를 본원에 제공된 유효량의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 시험관 내이다. 일부 실시양태에서, 세포는 생체 내이다.

[0152] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 본원에 제공된 유효량의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 세포, 조직 또는 피험자에서 성장 인자 신호 전달을 억제하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 안구 조직이다. 특정 실시양태에서, 방법은 시험관 내 방법이다. 특정 실시양태에서, 방법은 생체 내 방법이다. 당업자는 억제 수준이 100%일 필요는 없음을 이해할 것이다. 억제 수준은 적어도 10% 억제, 약 10% 내지 약 25% 억제, 약 25% 내지 약 50% 억제, 약 50% 내지 약 75% 억제, 적어도 50% 억제, 적어도 75% 억제, 약 80% 억제, 약 90% 억제, 또는 90% 초과 억제일 수 있다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 안과 질환, 즉 눈, 또는 눈의 일부 또는 영역 중 하나 이상에 영향을 미치거나 포함하는 질환, 질병 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자의 눈의 앞 부분의 안과 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 눈 앞 부분의 안과 질환은 수술후 염증, 포도막염, 감염, 무수정체, 위수정체안, 난시, 안검연축, 백내장, 결막 질환, 결막염, 각막 질환, 각막 궤양, 안구 건조증, 눈꺼풀 질환, 누기 질환, 누관 폐쇄, 근시, 노안, 동공 장애, 각막 신혈관형성, 굴절 장애 및 사시를 포함한다. 녹내장 치료의 임상 목표는 눈의 전방에서 수성 유체의 고혈압을 감소시키는 것(즉, 안내압을 감소시키는 것)일 수 있기 때문에 녹내장은 일부 실시양태에서 눈 앞 부분의 안구 병태인 것으로 간주될 수 있다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자의 망막, 맥락막 및/또는 공막과 같은 눈의 후방 부분 또는 뒷 부분을 표적화 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 눈의 뒤쪽 또는 후방 안과 질환은 본원에 제공된 바와 같이 눈 뒤쪽의 조직 또는 체액에 주로 영향을 미치거나 관련된 질환, 질병 또는 병태이다. 후방 안과 질환은 질환, 질병 또는 병태, 예컨대 안구내 흑색종, 급성 황반 신경망막병증, 베체트병, 맥락막 신혈관형성, 포도막염, 당뇨병성 포도막염, 히스토플라스마증, 감염, 예컨대 곰팡이 또는 바이러스 원인 감염, 황반 변성, 예컨대 급성 황반 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성 및 삼출성 연령 관련 황반 변성, 부종, 예컨대 황반 부종, 낭포

황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종, 다초점 맥락막염, 후방 안구 부위 또는 후방 안구 위치에 영향을 미치는 안구 외상, 안구 종양, 망막 장애, 예컨대 중심 망막 정맥 폐색, 당뇨병망막병증(증식성 당뇨병망막병증 포함), 증식성 유리체 망막병증, 망막 동맥 폐쇄성 질환, 망막 박리, 포도막염 망막 질환, 교감성 안염, 보그트-고야나기-하라다 증후군, 포도막 확산, 안과 레이저 치료에 의해 유발되거나 영향을 받은 후방 안과 병태, 광역동 치료에 의해 유발되거나 영향을 받은 후방 안과 병태, 광응고, 방사선 망막병증, 망막전막 장애, 망막 정맥 분지 폐색, 전방 허혈성 시신경병증, 비망막병증 당뇨병성 망막 기능장애, 망막 색소변성증, 망막모세포종 및 녹내장을 포함할 수 있다. 녹내장은 일부 실시양태에서 후방 안구 병태로 간주될 수 있는데, 그 이유는 치료 목표가 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 손실로 인한 시력 상실의 발생을 예방하거나 감소시키는 것(즉, 신경 보호)이기 때문이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자에서 녹내장을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자에서 포도막염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자의 안구 건조증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약제의 적절한 조직으로의 효과적인 전달을 촉진하고, 안구 표면을 가로질러 보다 균일하고/하거나 광범위하게 커버리지를 증진시키고/시키거나, 약제의 클리어런스를 피하거나 최소화함으로써 이러한 문제를 해결할 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자의 눈에서 염증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 염증은 다양한 안과 질환과 관련이 있다. 염증은 백내장 수술을 포함한 여러 안과 수술 절차로 인해 발생할 수도 있다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험자의 황반 변성을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 황반 변성은 연령 관련 황반 변성(AMD)이다. AMD는 통상 노인에게 영향을 미치며 망막 손상으로 인해 시야의 중심(황반)의 시력 상실을 초래하는 의학적 병태이다. 이는 "건성" 및 "습성" 형태로 발생한다. 이는 노인(50세 초과)에서 실명과 시각 장애의 주요 원인이다. 건성(비삼출성) 형태에서는, 결정체라는 세포 파편이 망막과 맥락막 사이에 축적되어 망막이 분리될 수 있다. 더 심각한 습성(삼출액) 형태에서는 망막 뒤의 맥락막에서 혈관이 자라고, 망막도 분리될 수 있다.

[0159] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 입자, 조성물 및/또는 제제는 즉시 사용 가능한 상온 안정 현탁액으로서 패키징된다. 점안제 제제는 전형적으로 점 적기 병(표준 액적 부피의 액체를 분배함) 또는 개별 사용 점적기(보존적 자유 점적제로 통상 사용되며 1회 사용하고 폐기됨)로 패키징될 수 있는 액체 제제(용액 또는 현탁액)이다. 이들 제제는 즉시 사용 가능하며 자가 투여될 수 있다. 일부 경우에, 병은 제제의 균질성을 보장하기 위해 사용하기 전에 흔들어야 하지만 다른 준비는 필요하지 않을 수 있다. 이것은 가장 간단하고 편리한 안구 전달 방법일 수 있다. 본원에 제공된 조성물 및/또는 제제는 전형적인 점안 제제와 동일한 방식으로 패키징될 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 증식성 질환, 안과 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료에 유용하다.

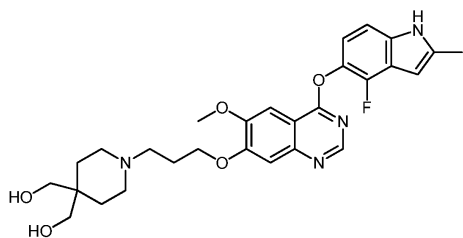
[0161] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암의 발병을 지연시키거나, 진행을 늦추거나, 증상을 개선하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암을 치료하기 위해 다른 화합물, 약물 또는 치료제와 조합하여 투여된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 비제한적으로 청신경종, 선암종, 부신암, 향문암, 맥관육종(예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종), 충수암, 양성 단일클론 감마병증, 담도암(예를 들어, 담관암종), 방광암, 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상암종, 유선암, 유방의 수질암종), 뇌암(예를 들어, 수막종; 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 핍지교종; 수모세포종), 기관지암, 유암종, 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종), 용모막암종, 척삭종, 두개인두종, 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종), 상피 암종, 뇌실막세포종, 내피육종(예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종), 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁 육종), 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선종), 유인 육종, 안암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종), 친숙한 과호산구증가증, 담낭암, 위암(예를 들어, 위 선암종), 위장관 기질 종양, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평 세포 암종), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 입인두암)), 조혈암(예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(ALL)(예를 들어, B 세포 ALL, T 세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)(예를 들어, B 세포 AML, T 세포 AML), 만성 골수성 백혈병(CML)(예를 들어, B 세포 CML, T 세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)(예를 들어, B 세포 CLL, T 세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종(HL)(예를 들어, B 세포 HL, T 세포 HL) 및 비호지킨 림프종(NHL)(예를 들어,

어, B 세포 NHL, 예를 들어 확산성 대세포 림프종(예를 들어, 확산성 큰 B 세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프성 백혈병/작은 림프구 림프종, 맨틀 세포 림프종, 변연부 B 세포 림프종(예를 들어, 접막 관련 림프 조직 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 B 세포 림프종), 원발성 종격동 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포 림프종(즉, "발덴스트롬 마크로글로불린혈증"), 모발 세포 백혈병(HCL), 면역모세포성 대세포 림프종, 전구체 B 림프모세포성 림프종 및 원발성 중추신경계 림프종; 및 T 세포 NHL, 예를 들어 전구체 T 림프모세포성 림프종/백혈병, 말초 T 세포 림프종(예를 들어, 피부 T 세포 림프종, 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포성 T 세포 림프종, 결절외 자연 살해 T 세포 림프종, 장병증 유형 T 세포 림프종, 피하 지방층염 유사 T 세포 림프종, 역형성 대세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합, 및 다발성 골수종), 중쇄 질환(예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환), 혈관모세포종, 염증성 근섬유아세포 종양, 면역 세포 아밀로이드증, 신장 암(예를 들어, 신장 모세포종, 즉 윌름스 종양, 신장 세포 암종), 간암(예를 들어, 간세포 암, 악성 간종), 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암), 평활근육종, 비만세포증(예를 들어, 전신 비만세포증), 골수 이형성 증후군, 증피종, 골수증식성 장애(예를 들어, 진성다혈구증, 특발성 혈소판 증가증, 원인불명 골수화생, 즉 골수섬유증, 만성 일차성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병, 만성 호중구 백혈병, 과다호산구 증후군), 신경모세포종, 신경섬유종(예를 들어, 신경섬유종증 1형 또는 2형, 신경초종증), 신경내분비 암(예를 들어, 위장관 췌장 신경내분비 종양, 유암종), 골육종, 난소 암(예를 들어, 난선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종), 유두상 선암종, 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌장 내 유두상 점액종양, 도세포 종양), 음경 암(예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병), 송과체종, 원시 신경 외배엽 종양, 전립선 암(예를 들어, 전립선 선암), 직장암, 횡문근육종, 침샘 암, 피부암(예를 들어, 편평 세포 암종, 각질극세포종, 흑색종, 기저 세포 암종), 소장 암(예를 들어, 맹장암), 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유성 조직구종, 지방육종, 악성 말초 신경 외피 종양, 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선 암종, 땀샘 암종, 활액막종, 고환암(예를 들어, 정상피종, 고환 배아 암종), 갑상선 암(예를 들어, 갑상선 유두상암종, 유두상 갑상선 암종, 갑상선수질암), 요도 암, 질암, 및 외음부 암(예를 들어, 외음부의 파제트 병), 다발성 내분비 신생물증 2A형, 다발성 내분비 신생물증 2B형, 갈색세포종, 및 부갑상선 비대증을 포함하는 암을 치료하는 데 유용하다.

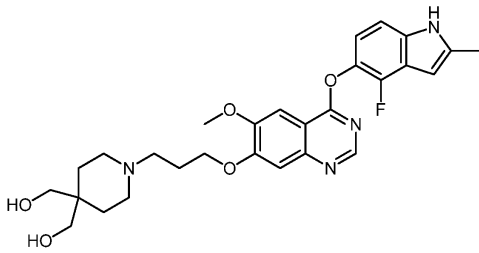
[0163] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 당뇨병 또는 비만과 같은 대사 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 당뇨병의 발병을 지연시키거나, 진행을 늦추거나, 증상을 개선시키는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 당뇨병은 1형 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 당뇨병은 2형 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 비만의 발병을 지연시키거나, 진행을 늦추거나, 증상을 개선하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 당뇨병 및/또는 비만을 치료하기 위해 메트포르민 및 인슐린과 같은 다른 화합물, 약물 또는 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0164] 한 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:



(I)

[0165] 한 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

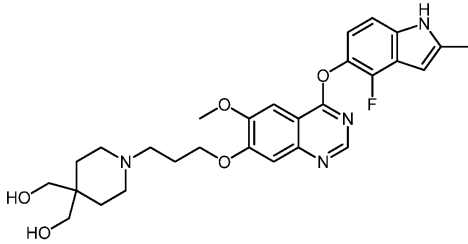


(I)

[0167]

[0168]

한 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 하기 식 (I)의 화합물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

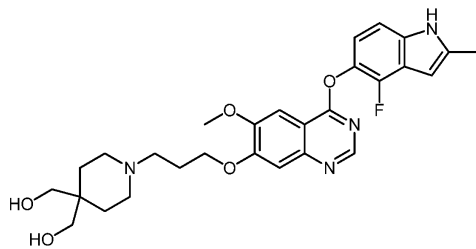


(I)

[0169]

[0170]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

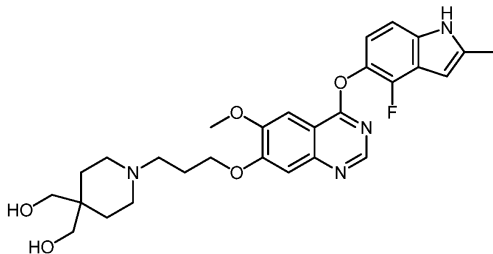


(I)

[0171]

[0172]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

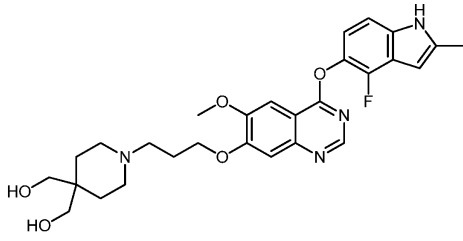


(I)

[0173]

[0174]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

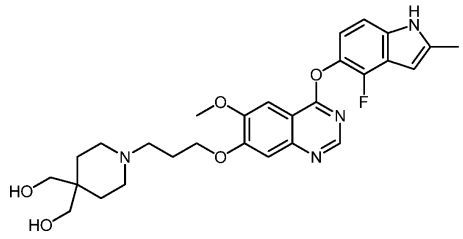


(I)

[0175]

[0176]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

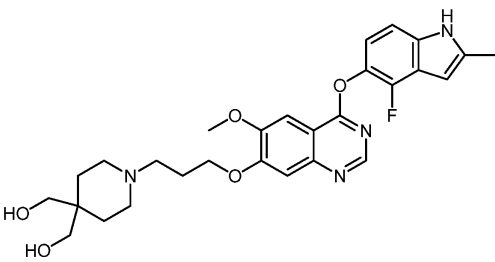


(I)

[0177]

[0178]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:

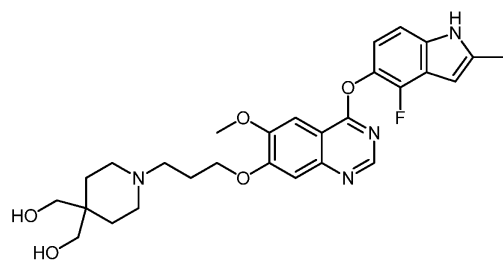


(I)

[0179]

[0180]

또 다른 측면에서, 안과 질환의 치료를 필요로 하는 피험자에서 안과 질환을 치료하는 방법으로서, 하기 식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 치료적 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다:



(I).

[0181]

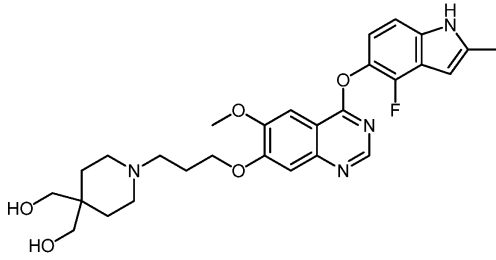
[0182]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 조성물은 담체를 추가로 포함한다.

[0183]

본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

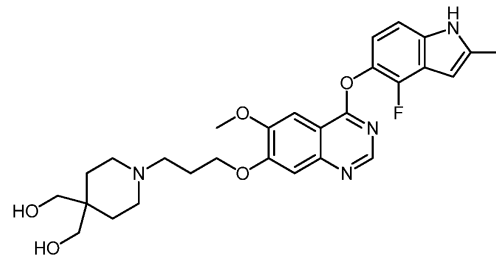
[0184] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물은



[0185]

[0186] 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

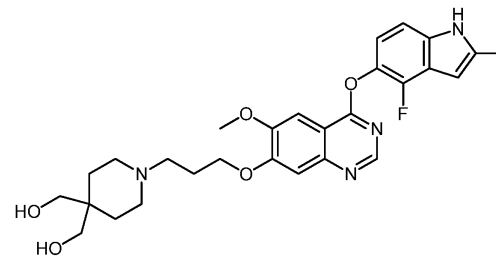
[0187] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물은



[0188]

[0189] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0190] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물은



[0191]

[0192] 이다.

[0193] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 안과 질환은 망막병증이다.

[0194] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 안과 질환은 황반 변성이다.

[0195] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 안과 질환은 녹내장이다.

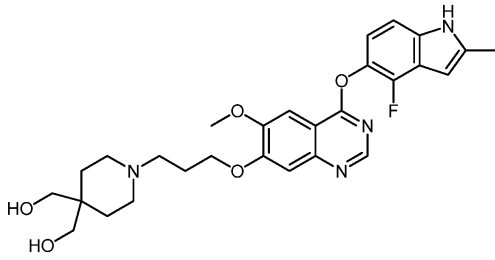
[0196] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 안과 질환은 각막 혈관형성이다.

[0197] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물, 조성물 또는 약학 조성물은 피험자의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 전달된다.

[0198] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물, 조성물 또는 약학 조성물은 피험자의 눈에 전달된다.

[0199] 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 화합물, 조성물 또는 약학 조성물은 피험자의 양쪽 눈에 전달된다.

[0200] 다른 측면에서, 하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 본원에 제공된다:



(I)

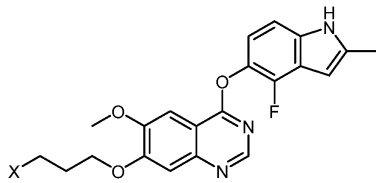
[0201]

일부 실시양태에서, 방법은

[0202]

하기 식 (X)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 동위원소 표지된 화합물(예를 들어, 중수 소화된 유도체)과,

[0203]



(X)

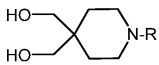
[0204]

(상기 식에서, X는 할로젠임)

[0205]

하기 식 (Y)의 화합물, 또는 이의 염, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 동위원소 표지된 화합물(예를 들어, 중수 소화된 유도체)을 접촉시켜,

[0206]



(Y)

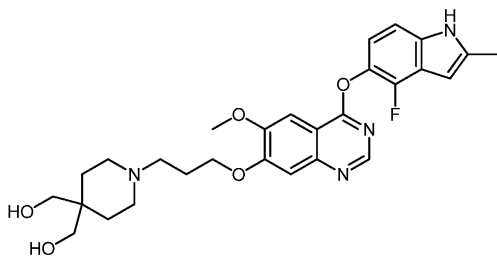
[0207]

(상기 식에서, R은 아민 보호기임)

[0208]

하기 식 (I)의 화합물, 또는 이의 용매화물, 수화물, 다형체, 공결정, 프로드러그, N-옥시드, 또는 동위원소 표지된 화합물, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계를 포함한다:

[0209]



(I)

[0210]

아민의 친핵성 반응에 대해 당업계에서 공지된 임의의 적합한 조건이 사용될 수 있다.

[0211]

일부 실시양태에서, 식 (X)의 화합물 또는 이의 염, 또는 상기한 것 중 어느 하나의 중수소화된 유도체와, 식 (Y)의 화합물 또는 이의 염 또는 상기한 것 중 어느 하나의 동위원소 표지된 화합물(예를 들어, 중수소화된 유도체)을 접촉시키는 단계는 염기의 존재하에 염기성 조건 하에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 염기는 금속 카보네이트 또는 금속 히드록시드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 금속 카보네이트이다. 일부 실시양태에서, 염기는 Na_2CO_3 또는 K_2CO_3 이다.

[0212]

[0213]

일부 실시양태에서, 식 (X)의 X는 Cl 또는 F이다. 일부 실시양태에서, 식 (X)의 X는 Cl이다.

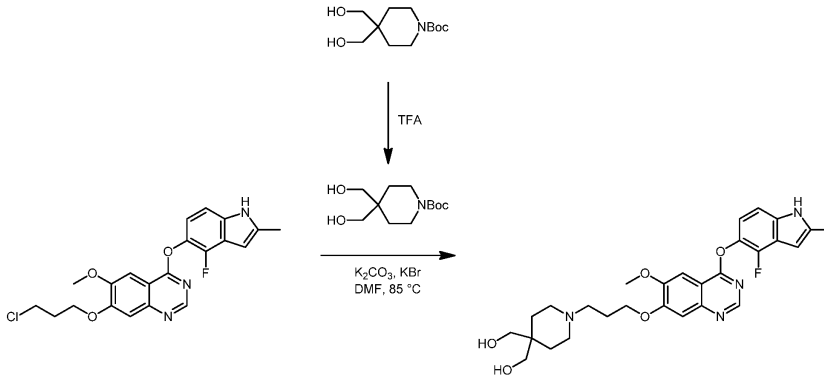
[0214]

식 (Y)의 R에는 임의의 적합한 아민 보호기가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아민 보호기는 Fmoc(9-플루오레닐메틸옥시카보닐), Boc(tert-부틸옥시카보닐), p-니트로페닐, 카보벤질옥시(Cbz), p-메톡시벤질 카보닐

(Moz 또는 MeOZ), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-디메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 트리클로로에틸 클로로포르메이트(Troc), 카바메이트 또는 설펜아미드 기이다. 일부 실시양태에서, 식 (Y)의 R은 tert-부틸옥시카보닐이다.

[0215] **실시예**

[0216] **실시예 1: 7-(3-[4,4-비스(히드록시메틸)-1-피페리딘]프로폭시)-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린의 합성(화합물 1)**



[0217]

[0218] **반응식 1**

[0219] tert-부틸 4,4-비스(히드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 1.63 mmol)를 트리플루오로아세트산(10 mL)에 용해시켰다. 30분 후, 용매를 증발시켰다. 디클로로메탄(25 mL)을 첨가하고, 용매를 증발시키고, 무색 유기 잔류물을 30분 동안 고진공 하에서 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드(10 mL)에 이어서 7-(3-클로로프로폭시)-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린(200 mg, 0.48 mmol), 브롬화칼륨(200 mg, 1.69 mmol) 및 탄산칼륨(1.0 g, 7.24 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 85°C로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 염수(20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 진한 갈색 오일을 남겼다. 오일을 최소량의 에틸 아세테이트에 용해시키고 실리카 패드(약 10 g)에 적용하였다. 불순물을 에틸 아세테이트:메탄올(80:20)로 용리시키고, 화합물을 에틸 아세테이트:메탄올:진한 수산화암모늄(66:17:17)으로 용리시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고 염수(2 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 약 10 mL 부피로 증발시켰다. 헥산으로 분쇄하고 초음파 처리하여 침전물을 생성하고, 이를 여과 제거하고 고진공에서 건조시켜 80 mg의 화합물 1을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: 5.88분, 526.2 (M+2, 20%), 525.2 (M+1, 30%), 263.2 (25%), 157.2 (100%) (양이온화 모드); 524.2 (M, 10%), 523.2 (M-1, 30%), 249.0 (15%), 113.0 (100%) (음이온화 모드)

[0220] **실시예 2: VEGFR2 및 RET9 결합 분석**

[0221] 경쟁 결합 분석(DISCOVERY™ KINOMESCAN™)을 이용하여 화합물이 표적으로 DNA 태깅된 혈관 내피 성장 수용체 2(VEGFR2)를 사용하여 고정화된 아데노신 트리포스페이트(ATP) 부위 지향 리간드의 결합에 대해 경쟁하는 능력을 측정하였다. 시험 화합물이 고정화된 리간드와 경쟁하는 능력은 DNA 태그의 정량적 중합 효소 연쇄 반응(qPCR)을 사용하여 측정되었다(Fabian, M.A. et al., 23 Nature Biotechnology 329-336 (2005); Karaman, M.W. et al., 26 Nature Biotechnology 127-132 (2008)).

[0222] VEGFR2 태깅된 T7 파지 균주는 BL21 균주로부터 유래된 대장균(*Escherichia coli*)(이. 콜라이; *E. coli*)에서 제조되었다. 이. 콜라이를 로그 상으로 성장시키고, VEGFR2 태깅된 T7 파지로 감염시킨 후, 용해될 때까지 32°C에서 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 이어서, 키나아제를 함유하는 용해물을 원심 분리하고 여과하여 세포 잔해물을 제거하였다. VEGFR2 분석을 위한 친화성 수지는 스트렙타비딘 코팅된 자성 비드를 비오틴화된 소분자 리간드로 30분 동안 실온에서 처리함으로써 제조하였다. 비드를 과량의 비오틴으로 차단한 후 차단 완충액(SEABLOCK(PIERCE), 1% 소 혈청 알부민, 0.17% 포스페이트 완충 식염수, 0.05% TWEEN 20, 6 mM 디티오트레이톨)으로 세척하였다. 폴리스티렌 96웰 플레이트, DNA 태깅된 VEGFR2, 리간드 친화성 비드 및 일련의 희석된 시험 화합물을 1X 결합 완충제(20% SEABLOCK, 0.17X 포스페이트 완충 식염수, 0.05% TWEEN 20, 6 mM 디티오트레이톨)의 웰에 배합함으로써 최종 부피 0.135 ml로 결합 반응을 개시하였다. 분석 플레이트를 1시간 동안 진탕시키면서 실온에서 인큐베이션한 후, 비드를 세척 완충제(1X 포스페이트 완충 식염수, 0.05% TWEEN

20)로 세척하였다. 비드는 용리 완충액(1X 포스페이트 완충 식염수, 0.05% TWEEN 20, 0.05 μM 비-비오틴화 친화성 리간드)에 재현탁시키고 30분 동안 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 용리액 중의 VEGFR2 농도는 qPCR을 사용하여 측정하였다.

[0223] 1 μM에서 출발하는 3배 연속 희석 시험 화합물의 11-포인트 용량 반응 곡선을 사용하여 VEGFR2 해리 상수(K_d)를 측정하였다. 화합물을 100X 최종 시험 농도에서 100% DMSO로 제조하고, 1%의 최종 DMSO 농도에 대한 검정에서 1X로 희석시켰다. 힐(Hill) 기울기가 -1로 설정된 힐 방정식을 사용하여 표준 용량 반응 곡선으로 결합 상수를 계산하였다. 리븐버그-마크워트 알고리즘으로 비선형 최소 제곱 피팅을 사용하여 곡선을 피팅하였다.

[0224] 표 1. 선택된 화합물의 VEGFR2 K_d 값.

화합물 ID	K _d
1	0.38 nM

[0225] 유사하게, 경쟁 결합 분석(DISCOVERX™ KINOMESCAN™)을 사용하여 화합물 1 내지 RET9의 해리 상수(K_d)를 결정하였다.

[0227] 표 2. 선택된 화합물의 RET9 K_d 값.

화합물 ID	K _d
1	3.9 nM

[0228] 달리 지시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 분자량, 반응 조건 등과 같은 특성을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 10 내지 15% 이내, 바람직하게는 5 내지 10% 이내를 의미한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 적어도 등가물 교리의 적용을 청구범위의 범위로 제한하려는 시도는 아니지만, 적어도 각 수치 파라미터는 보고된 유효 자릿수의 수에 비추어 일반적인 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 나타내는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 기재된 수치는 가능한 정확하게 보고된다. 그러나 모든 수치 값에는 본질적으로 각각의 시험 측정에서 발견된 표준 편차로 인해 필연적으로 발생하는 특정 오류가 포함된다.

[0230] 본 발명을 설명하는 맥락에서 (특히, 하기 청구범위의 맥락에서) 사용되는 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 참조는, 달리 명시하거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 언급은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 기능하도록 의도된다. 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 마치 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실시예에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0231] 본원에 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 실시양태의 그룹핑은 제한으로서 해석되어서는 안된다. 각각의 그룹 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본원에서 발견된 다른 요소와의 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성의 이유로 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 그룹에서 삭제될 것으로 예상된다. 그러한 포함 또는 삭제가 발생하면, 본 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되어 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠시 그룹의 서면 설명을 충족시킨다.

[0232] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여 본 발명의 특정 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 물론, 이들 설명된 실시양태에 대한 변형은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 숙련된 기술자가 이러한 변형을 적절히 채택할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 설명된 것과 다르게 실시되도록 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 여기에 첨부된 청구범위에 인용된 청구 대상의 모든 수정 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 상기 설명된 요소의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

- [0233] 본원에 개시된 특정 실시양태는 언어로 구성되거나 본질적으로 구성되는 것을 사용하여 청구범위에서 추가로 제한될 수 있다. 청구범위에서 사용될 때, 보정마다 제출되거나 추가된 바와 같이, 용어 "구성되는"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. "본질적으로 구성되는"이라는 전이 용어는 청구범위를 특정 물질 또는 단계 및 기본 및 신규 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 범위로 제한한다. 그렇게 청구된 본 발명의 실시양태는 본원에서 본질적으로 또는 명시적으로 기술되고 가능하다.
- [0234] 또한, 본 명세서 전체에 걸쳐 특허 및 인쇄된 공보물에 대한 수많은 참조가 이루어졌다. 상기 인용된 참고 문헌 및 인쇄된 공보물 각각은 개별적으로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0235] 끝으로, 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 본 발명의 원리를 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형은 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 제한이 아닌 예로서, 본 발명의 대안적인 구성이 본원의 교시에 따라 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 도시되고 설명된 바와 같이 정확하게 제한되지 않는다.