



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0087539
(43) 공개일자 2021년07월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7018226
- (22) 출원일자(국제) 2019년11월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년06월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/001220
- (87) 국제공개번호 WO 2020/099925
국제공개일자 2020년05월22일
- (30) 우선권주장
62/767,180 2018년11월14일 미국(US)

- (71) 출원인
주식회사 유유제약
충청북도 제천시 바이오밸리1로 94 (왕암동)
- (72) 발명자
백 태곤
대한민국 서울특별시 03311 은평구 통일로 1010
진관동 아이파크포레스트게이트 1807
- 최 중윤
대한민국 충청북도 28611 청주시 서원구 신울로
13 대우 푸르지오 아파트 406-701
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 318 항

(54) 발명의 명칭 **눈 질환을 치료하기 위한 펩타이드 및 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신규한 펩타이드 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본원에 개시된 펩타이드 화합물 및 조성물은 눈 질환 치료를 위한 치료적 제제로서 유용하다. 눈에 투여된 경우, 본원에 개시된 펩타이드 화합물 및 조성물은 눈물 분비의 양을 증가시키고 손상된 각막의 회복을 촉진시킨다.

대표도 - 도1

번호	번호	발명자의 발명	시발	MLA	속도 (%)	상 (mg)	용해도 (mg/mL)
1	KR1039	102-001	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제1)	9601	100%	50mg	중
2	KR1039	102-002	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제2)	9543	100%	50mg	중
3	KR1039	102-003	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제3)	9611	100%	50mg	중
4	KR1039	102-004	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제4)	9771	100%	50mg	중
5	KR1039	102-005	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제5)	9681	100%	50mg	중
6	KR1039	102-006	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제6)	9739	100%	50mg	중
7	KR1039	102-007	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제7)	9453	100%	50mg	중
8	KR1039	102-008	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제8)	9153	100%	50mg	중
9	KR1039	102-009	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제9)	9381	100%	50mg	중
10	KR1039	102-010	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제10)	9511	100%	50mg	중
11	KR1039	102-011	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제11)	9511	100%	50mg	중
12	KR1040	102-012	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제12)	9611	100%	50mg	중
13	KR1040	102-013	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제13)	10013	100%	50mg	중
14	KR1042	102-014	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제14)	10012	100%	50mg	중
15	KR1040	102-015	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제15)	9011	100%	50mg	중
16	KR1040	102-016	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제16)	10213	100%	50mg	중
17	KR1040	102-017	OGQSG.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제17)	10113	100%	50mg	중
18	KR1046	102-018	OGQSM.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제18)	9611	100%	50mg	중
19	KR1040	102-019	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제19)	10012	100%	50mg	중
20	KR1040	102-020	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제20)	10012	100%	50mg	중
21	KR1040	102-021	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제21)	10012	100%	50mg	중
22	KR1040	102-022	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제22)	10012	100%	50mg	중
23	KR1041	102-023	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제23)	9611	100%	50mg	중
24	KR1042	102-024	OGQSR.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제24)	9981	100%	50mg	중
25	KR1043	102-025	OGQSL.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제25)	10011	100%	50mg	중
26	KR1043	102-026	OGQSL.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제26)	9411	100%	50mg	중
27	KR1043	102-027	OGQSL.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제27)	9611	100%	50mg	중
28	KR1043	102-028	OGQSL.ASPK (D) 제1인쇄특허공보(제28)	9481	100%	50mg	중

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

(72) 발명자

민 경욱

대한민국 경기도 16805 용인시 수지구 성북2로 290

박 춘호

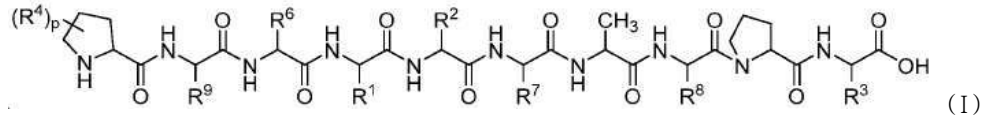
대한민국 경기도 16995 용인시 기흥구 동백죽전대
로 283 110-702

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시된 화합물의 염:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

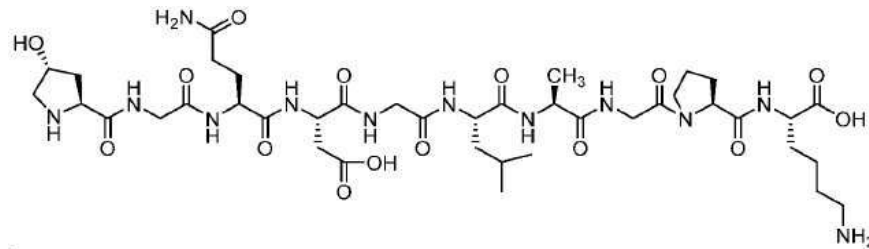
R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이되,

상기 화합물은



가 아니고; 바람직하게는 상기 화합물은 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 이 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^6 이 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬인, 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-R^a$, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, 및 $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 염.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

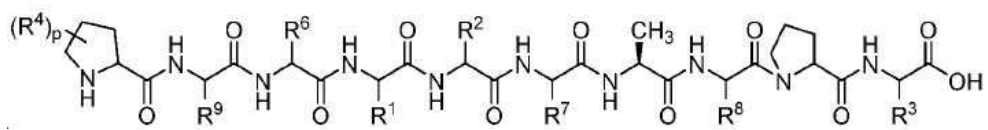
R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 염.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-10L)의 구조를 갖는, 염:

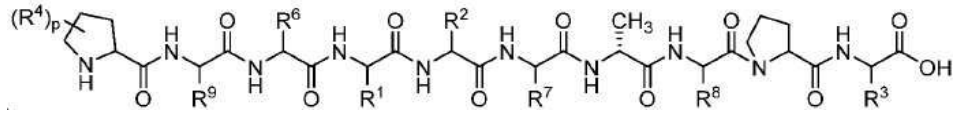


(I-10L).

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-10D)의 구조를 갖는, 염:



(I-10D).

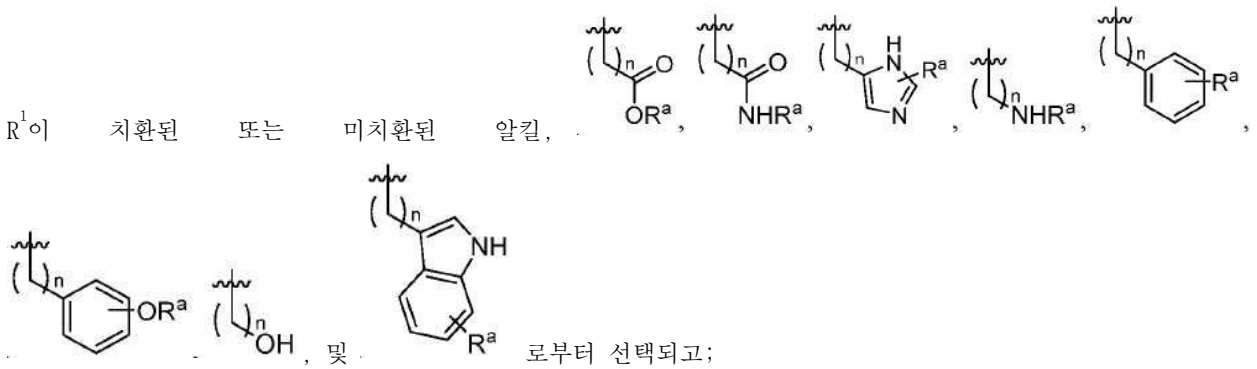
청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

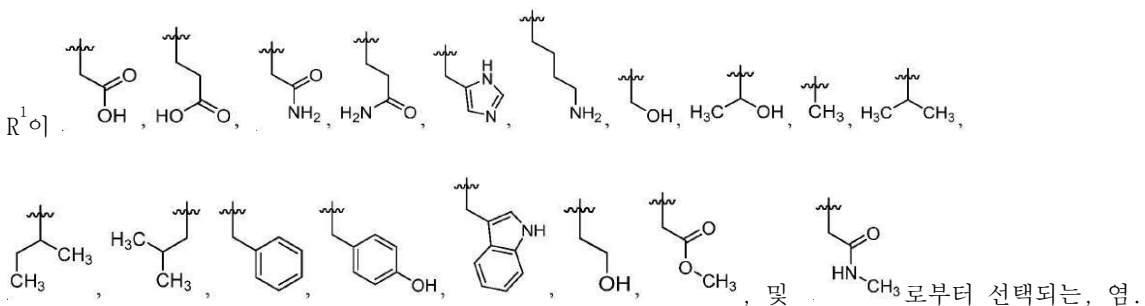


R^a 가 수소 또는 알킬이고;

n 이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 염.

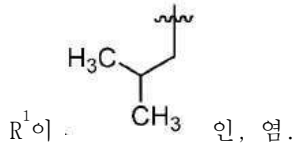
청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,



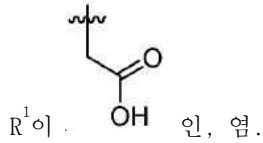
청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 12

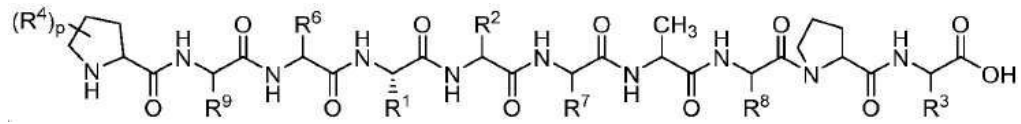
제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-1L)의 구조를 갖는, 염:

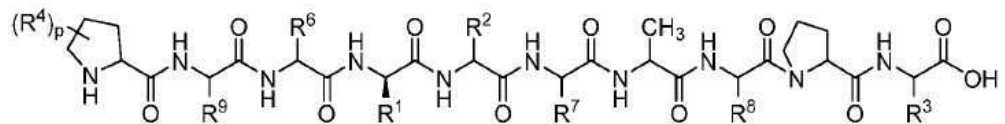


(I-1L).

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-1D)의 구조를 갖는, 염:



(I-1D).

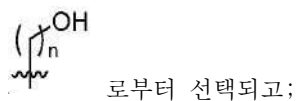
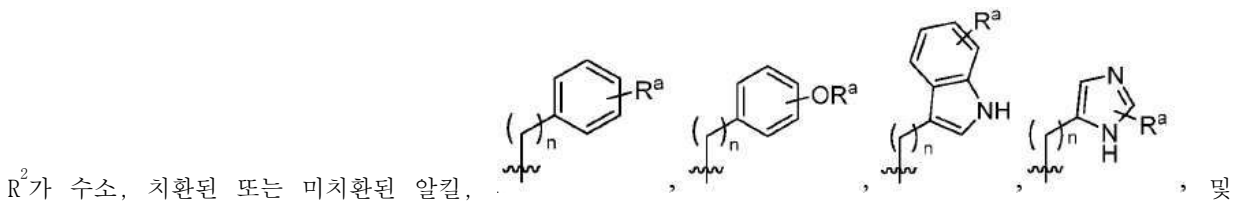
청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 염.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

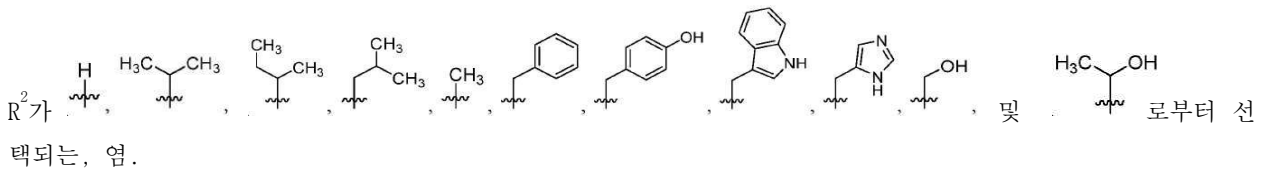


R^a가 수소 또는 알킬이고;

n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 염.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 18

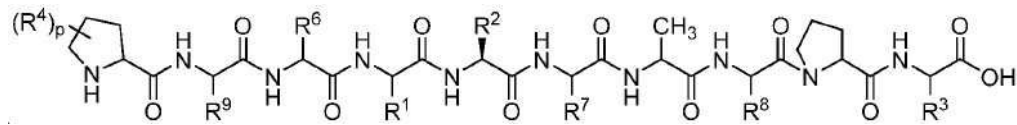
제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 수소인, 염.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-2L)의 구조를 갖는, 염:

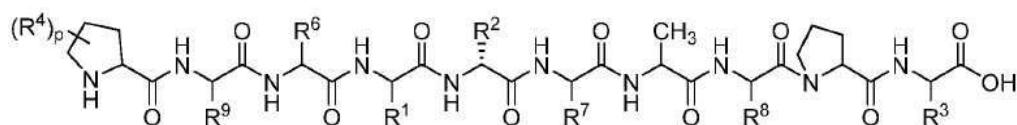


(I-2L).

청구항 20

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-2D)의 구조를 갖는, 염:



(I-2D).

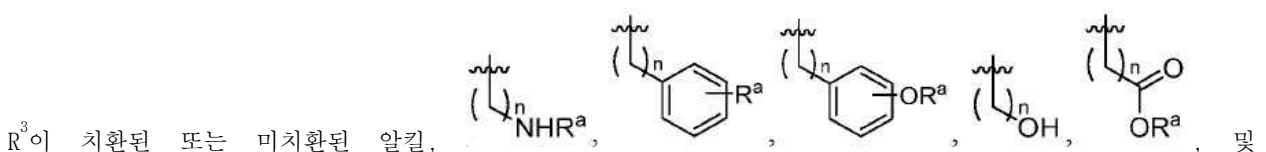
청구항 21

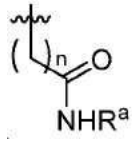
제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬인, 염.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,





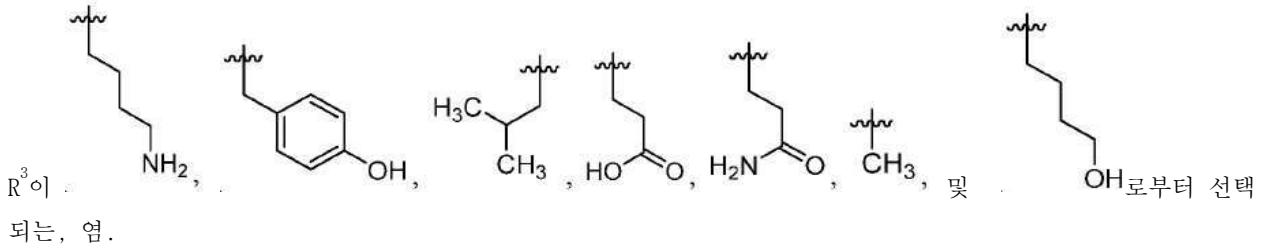
로부터 선택되고;

R^a 가 수소 또는 알킬이고;

n 이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 염.

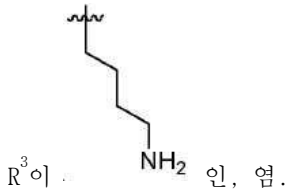
청구항 23

제 1 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 24

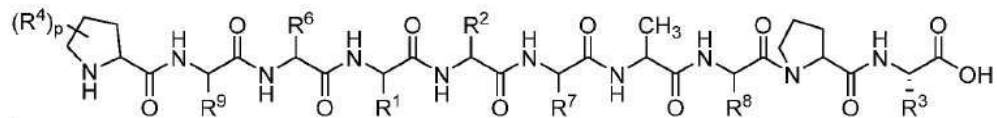
제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-3L)의 구조를 갖는, 염:

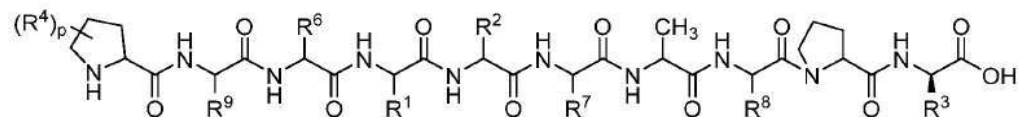


(I-3L).

청구항 26

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-3D)의 구조를 갖는, 염:



(I-3D).

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1 또는 2이고; R⁴가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 염.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1 또는 2이고; R⁴가, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 염.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

R⁴가 하이드록실인, 염.

청구항 30

제 28 항에 있어서,

R⁴가 -CH₃인, 염.

청구항 31

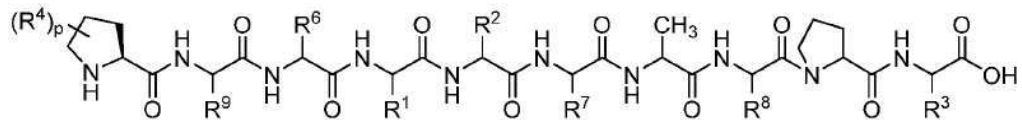
제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1인, 염.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Lg)의 구조를 갖는, 염:

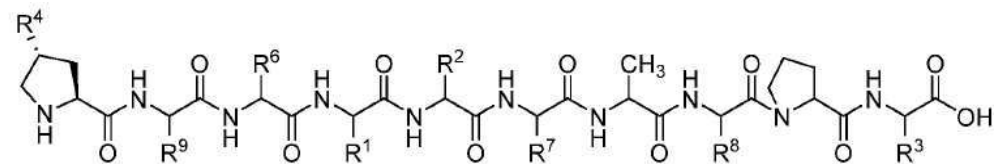


(I-4Lg).

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4La)의 구조를 갖는, 염:

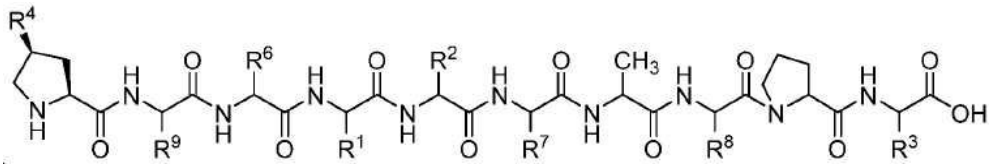


(I-4La).

청구항 34

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Lb)의 구조를 갖는, 염:

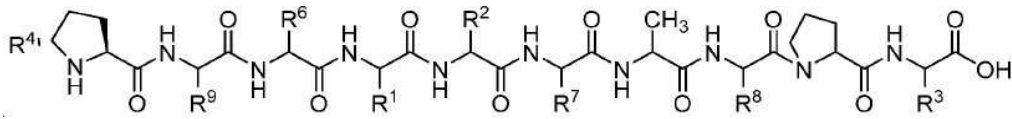


(I-4Lb).

청구항 35

제 1 항 내지 제 28 항, 제 30 항 및 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Lc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실기 아닌, 염:

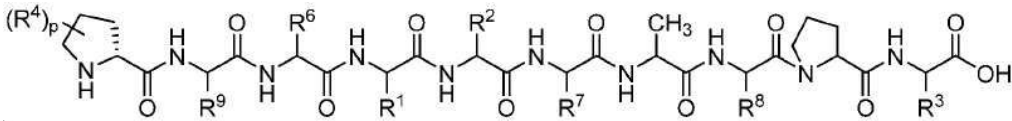


(I-4Lc).

청구항 36

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Dg)의 구조를 갖는, 염:

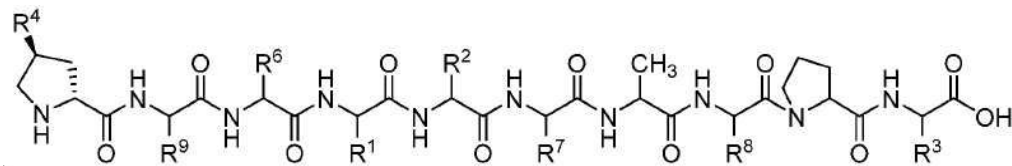


(I-4Dg).

청구항 37

제 1 항 내지 제 31 항 및 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Da)의 구조를 갖는, 염:

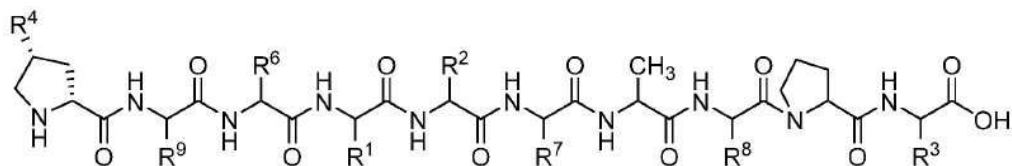


(I-4Da).

청구항 38

제 1 항 내지 제 31 항 및 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Db)의 구조를 갖는, 염:

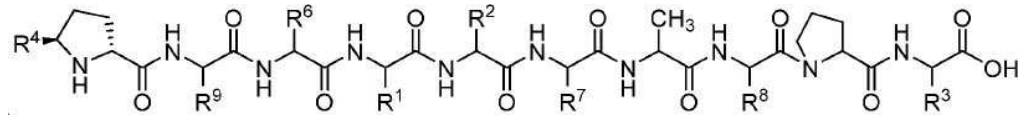


(I-4Db).

청구항 39

제 1 항 내지 제 28 항, 제 30 항, 제 31 항 및 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Dc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실이 아닌, 염:



(I-4Dc).

청구항 40

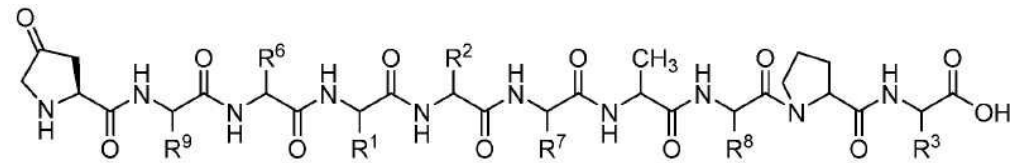
제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁴가 옥소인, 염.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Ld)의 구조를 갖는, 염:

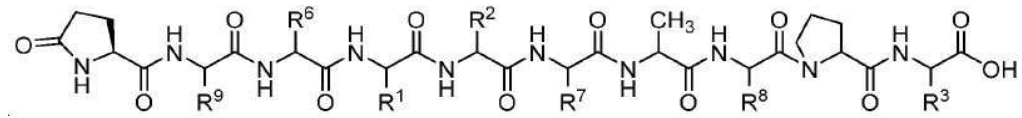


(I-4Ld).

청구항 42

제 40 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Le)의 구조를 갖는, 염:

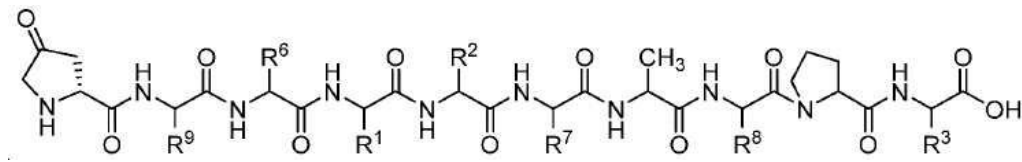


(I-4Le).

청구항 43

제 40 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4Dd)의 구조를 갖는, 염:

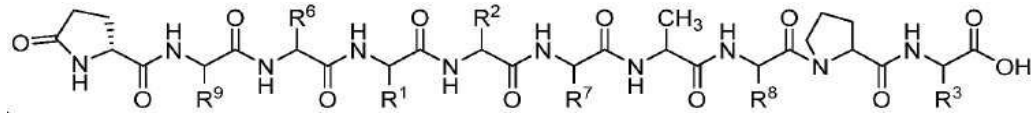


(I-4Dd).

청구항 44

제 40 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-4De)의 구조를 갖는, 염:



(I-4De).

청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소 또는 알킬이고, 상기 알킬이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환되는, 염.

청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환된 알킬인, 염.

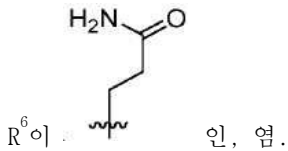
청구항 47

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 -CH₃인, 염.

청구항 48

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서,

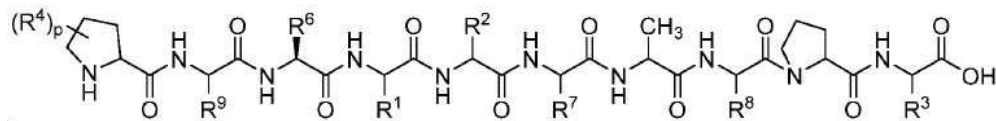


R⁶이 인, 염.

청구항 49

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-6L)의 구조를 갖는, 염:

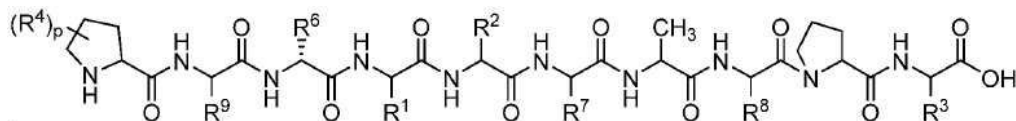


(I-6L).

청구항 50

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-6D)의 구조를 갖는, 염:



(I-6D).

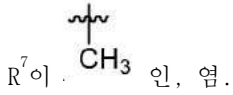
청구항 51

제 1 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷이 (C₁-C₁₀)알킬인, 염.

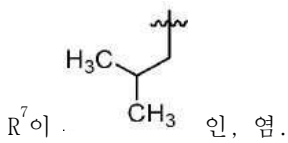
청구항 52

제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 53

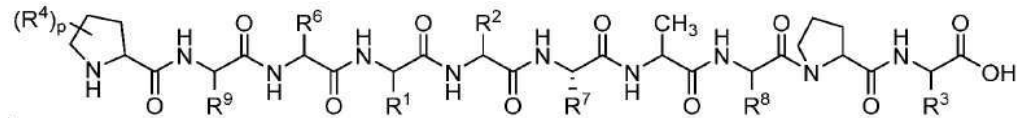
제 1 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 54

제 1 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-7L)의 구조를 갖는, 염:

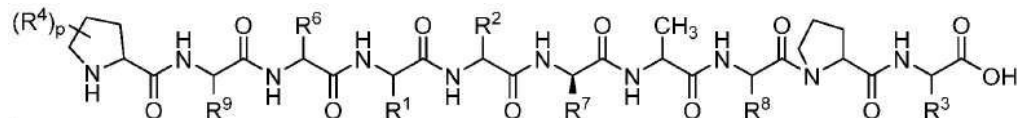


(I-7L).

청구항 55

제 1 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 (I-7D)의 구조를 갖는, 염:

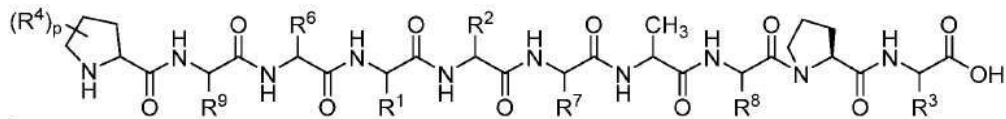


(I-7D).

청구항 56

제 1 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,

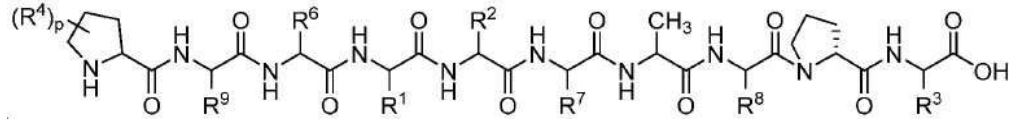
상기 화합물이 하기 화학식 (I-11L)의 구조를 갖는, 염:



(I-11L).

청구항 57

제 1 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 하기 화학식 (I-11D)의 구조를 갖는, 염:



(I-11D).

청구항 58

제 1 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^8 이 $-CH_3$ 또는 $-H$ 인, 염.

청구항 59

제 1 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^8 이 $-H$ 인, 염.

청구항 60

제 1 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 $-CH_3$ 또는 $-H$ 인, 염.

청구항 61

제 1 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 $-H$ 인, 염.

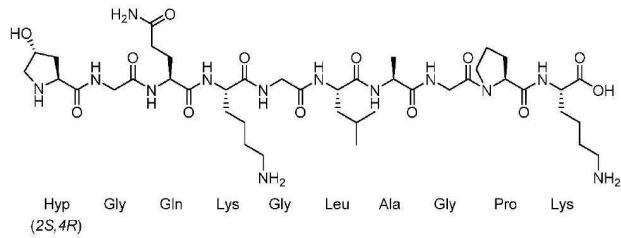
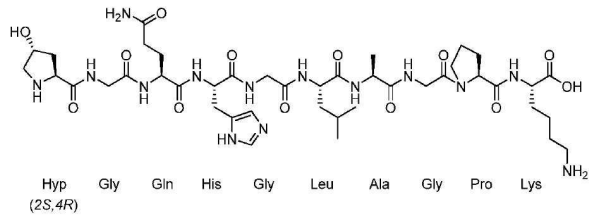
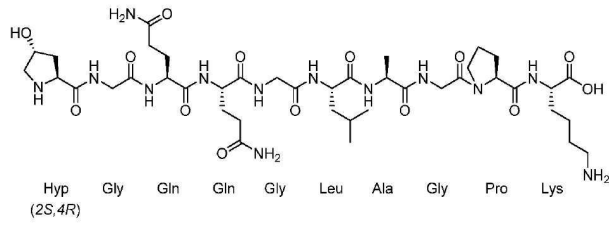
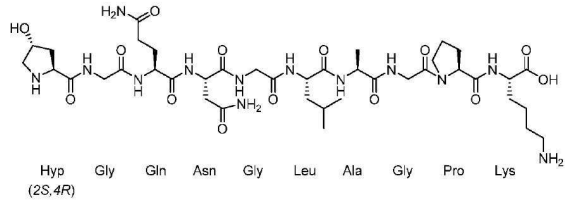
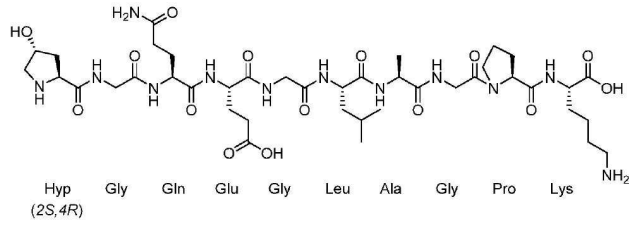
청구항 62

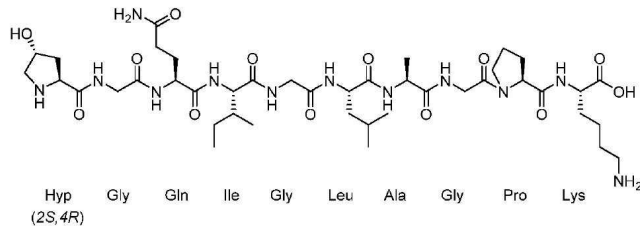
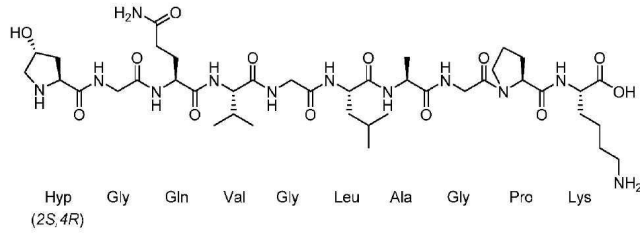
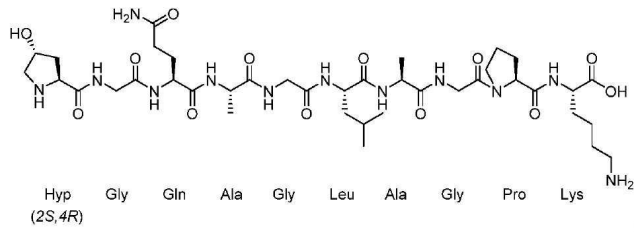
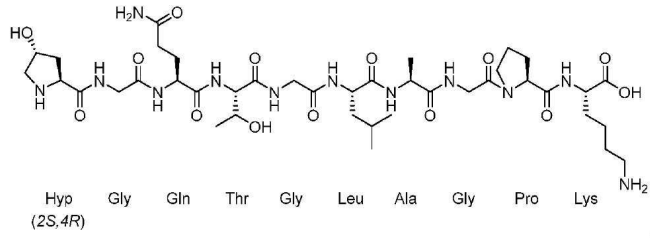
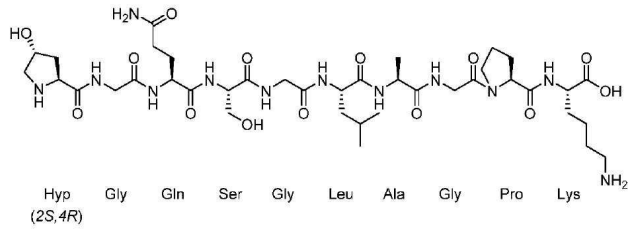
제 1 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물이 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 또는 8개 이상의 D-아미노산 잔기를 포함하는, 염.

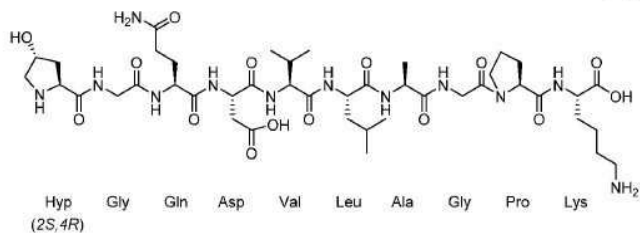
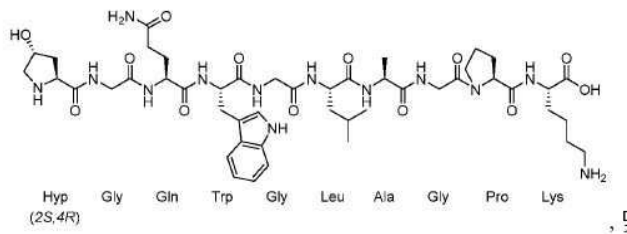
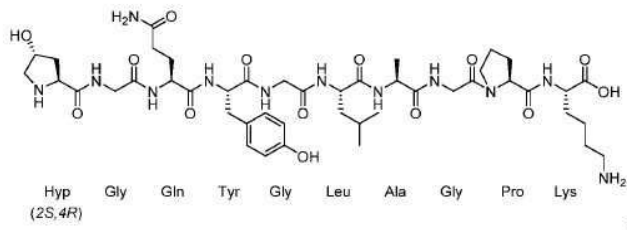
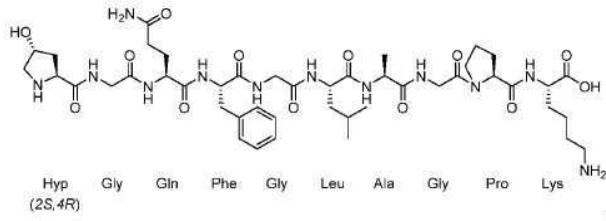
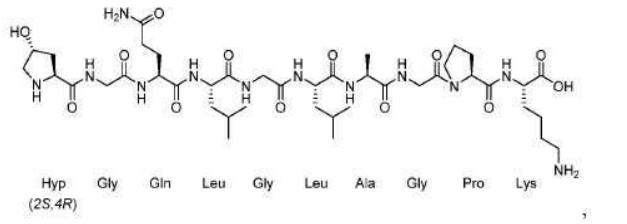
청구항 63

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로부터 선택되는, 염:



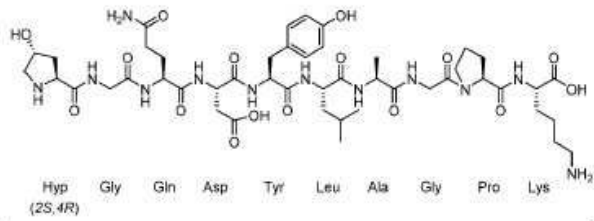
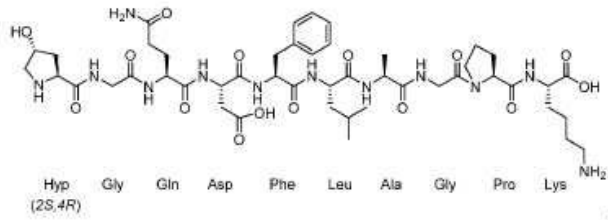
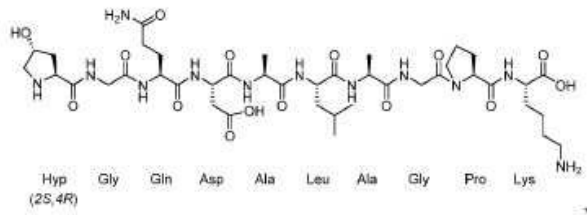
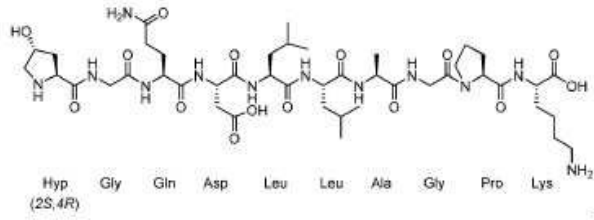
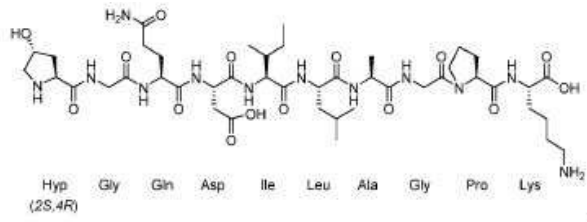


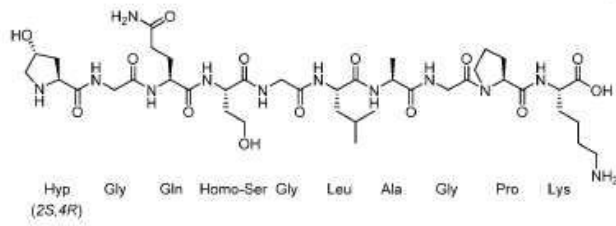
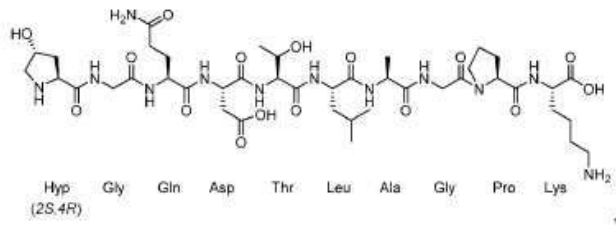
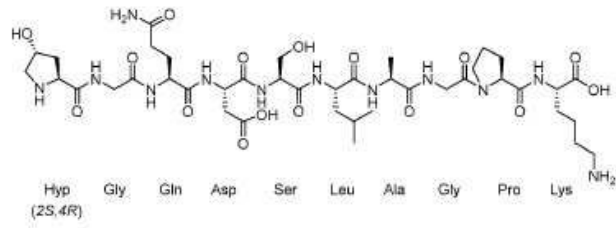
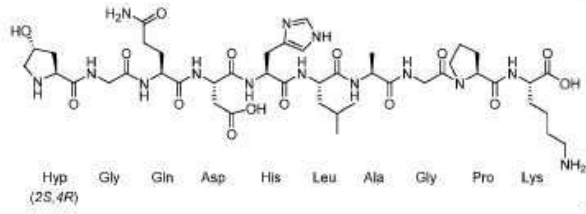
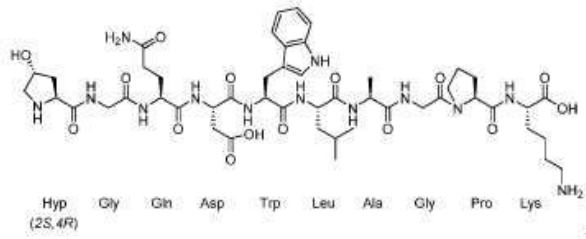


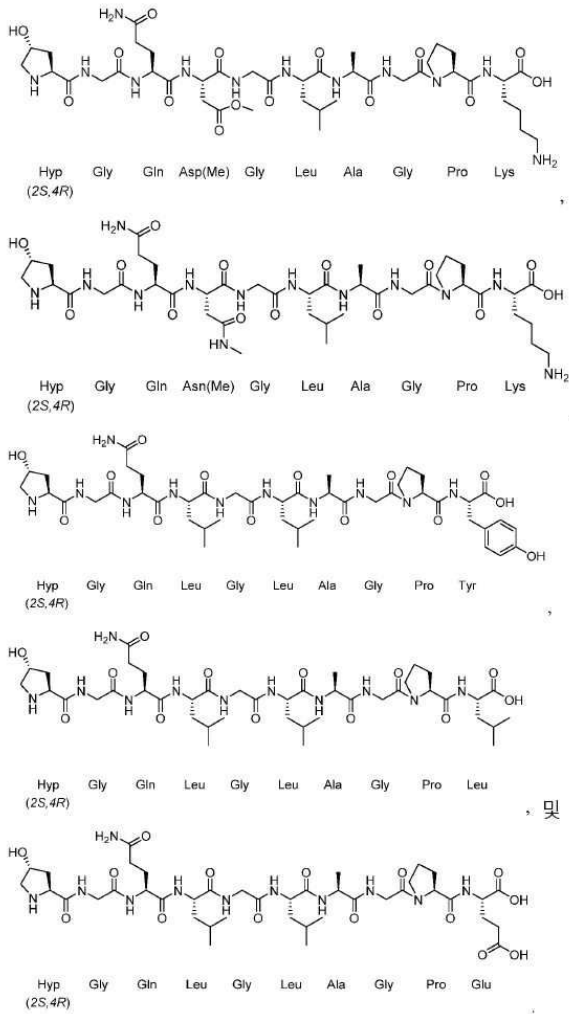
청구항 64

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로부터 선택되는, 염:



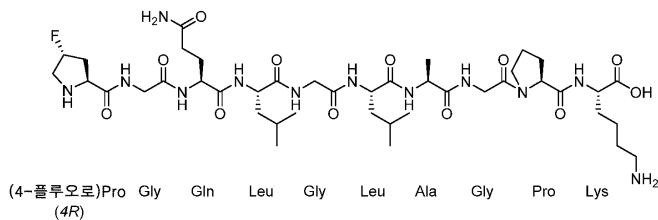
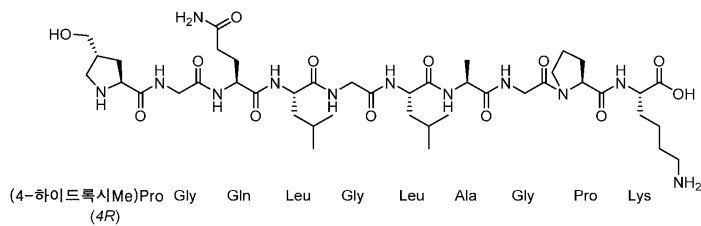
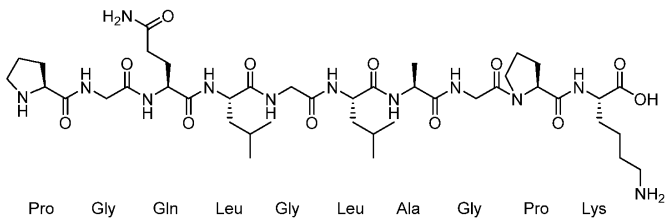
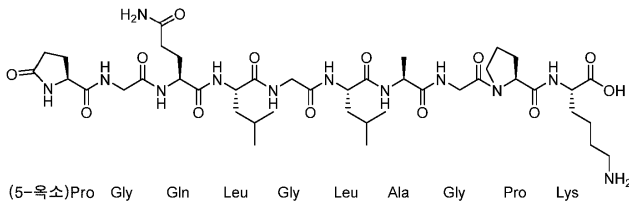
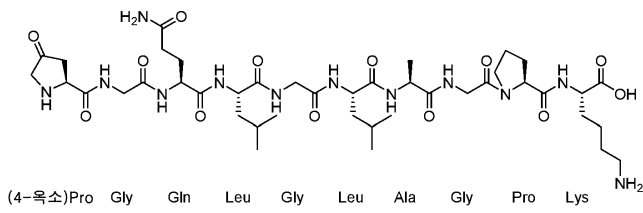
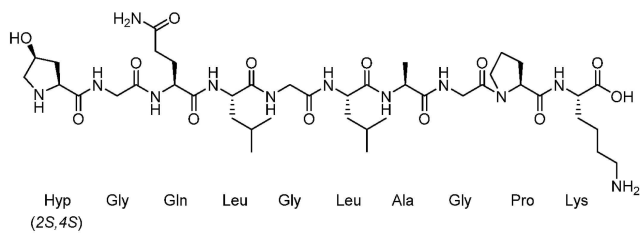
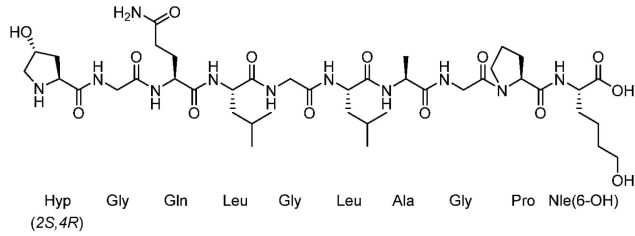
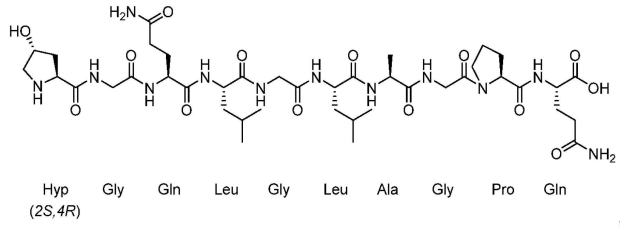


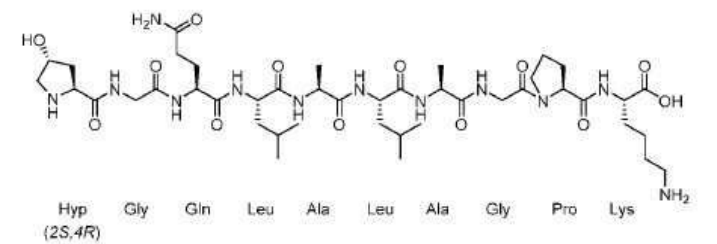
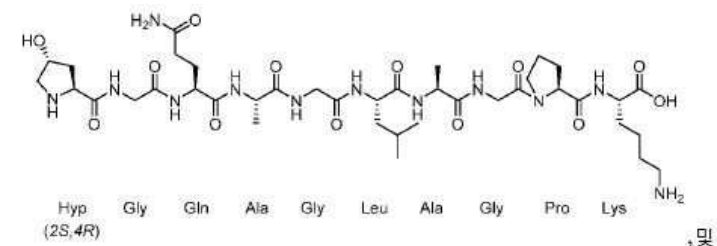
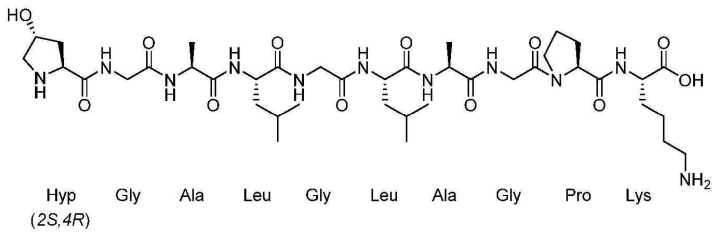
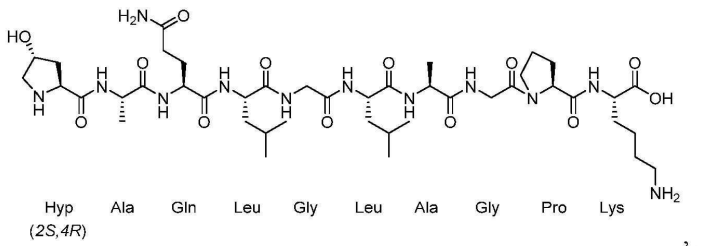
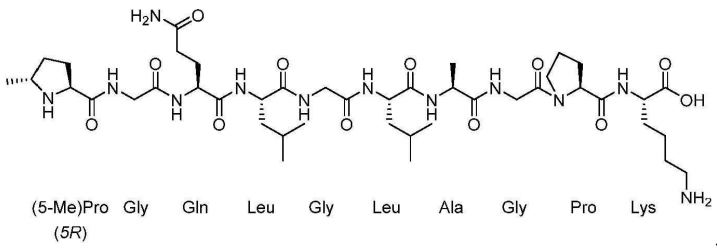
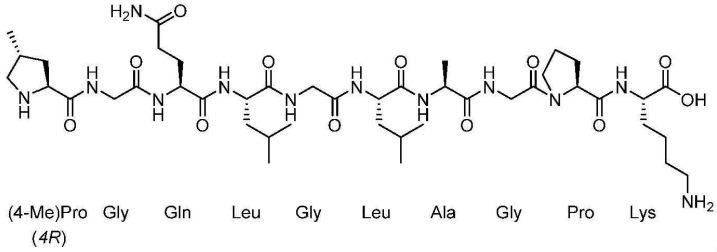
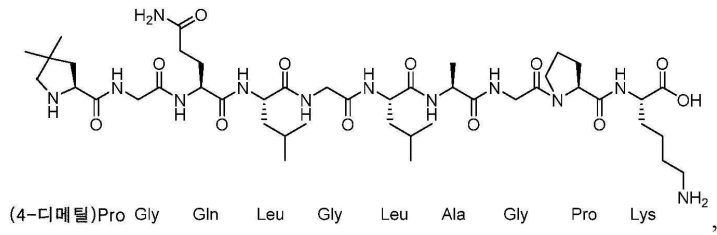


청구항 65

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로부터 선택되는, 염:

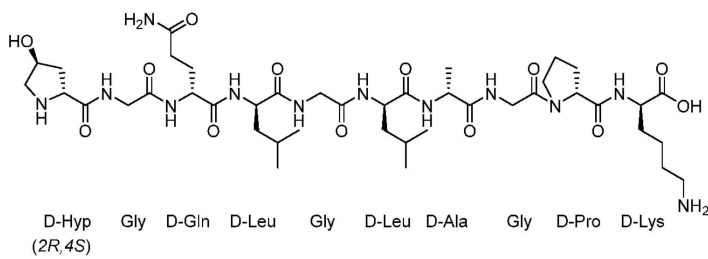
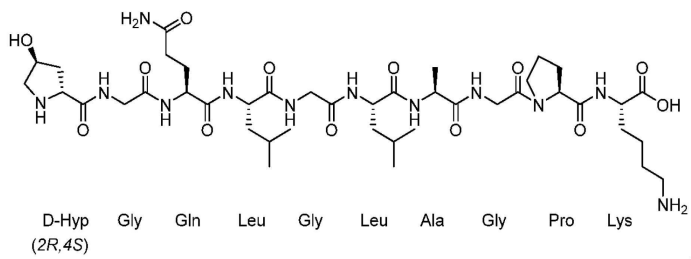
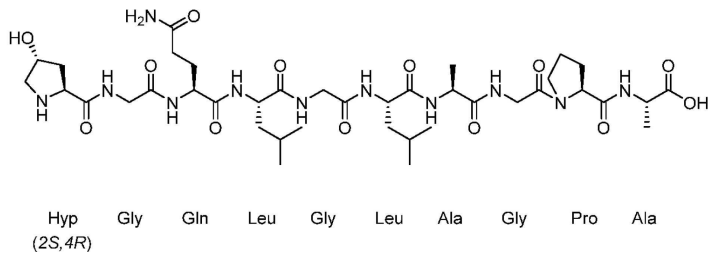
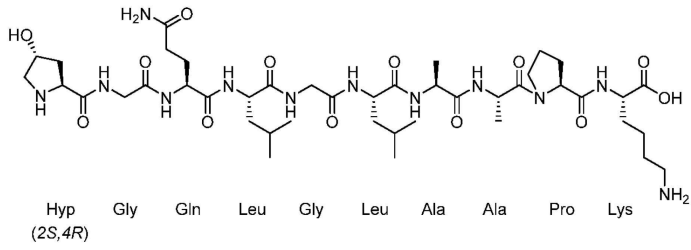
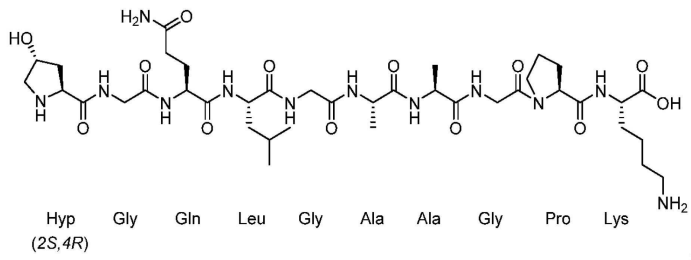


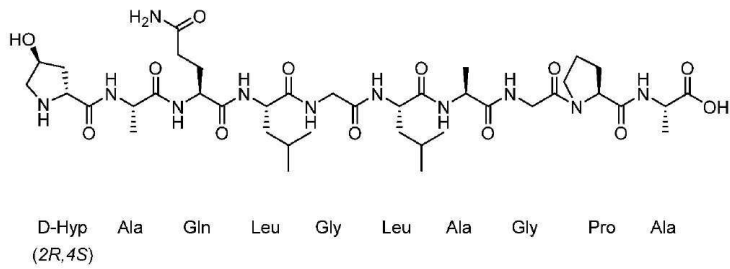
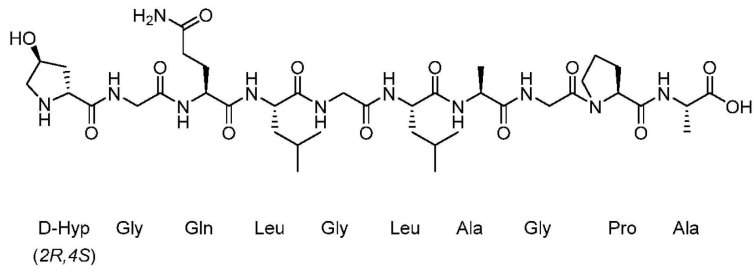
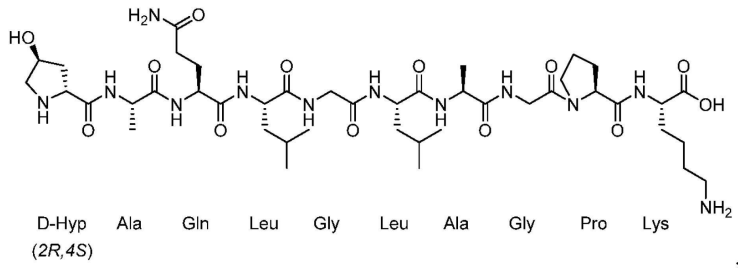
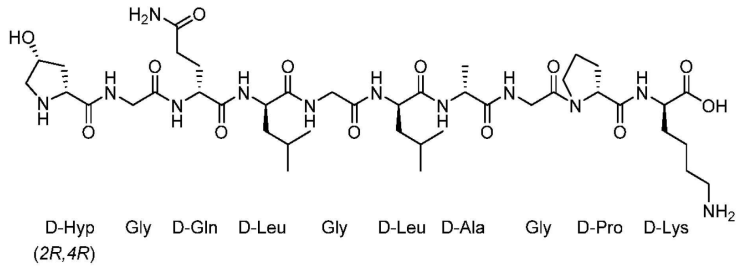


청구항 66

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로부터 선택되는, 염:

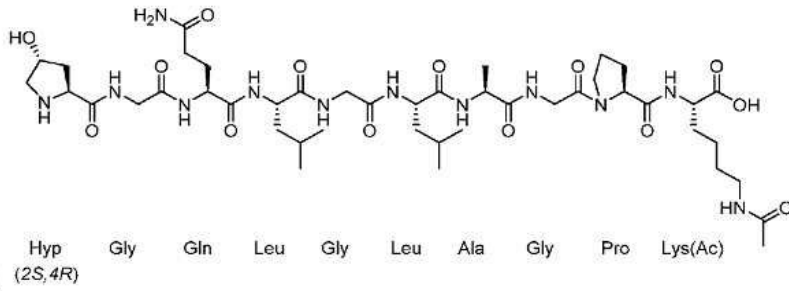




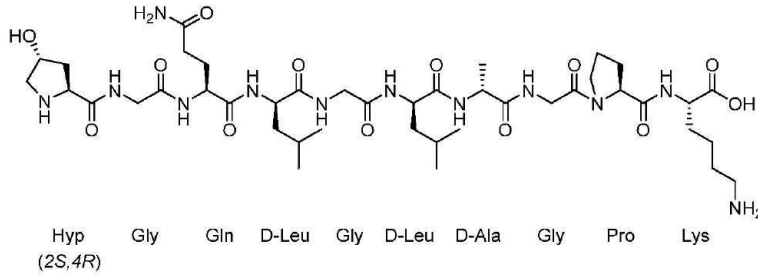
청구항 67

제 1 항에 있어서,

상기 화합물이 하기로부터 선택되는, 염:

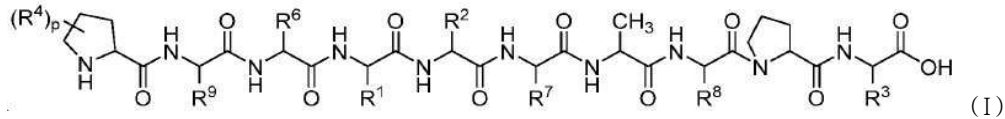


, 및



청구항 68

하기 화학식 (I)로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

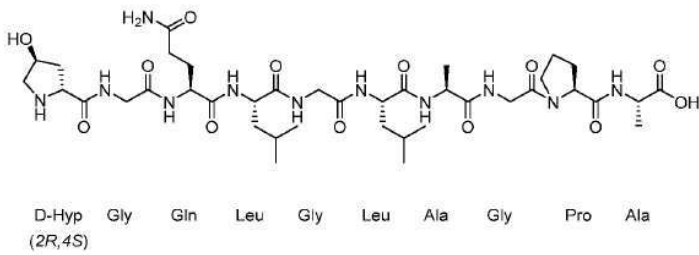
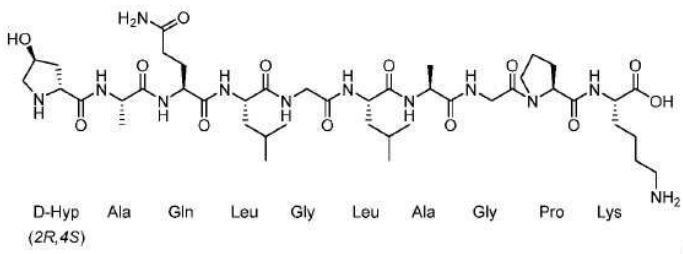
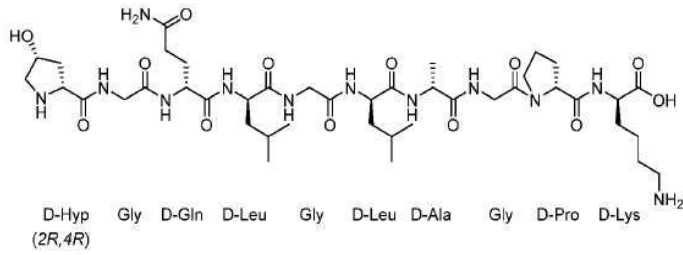
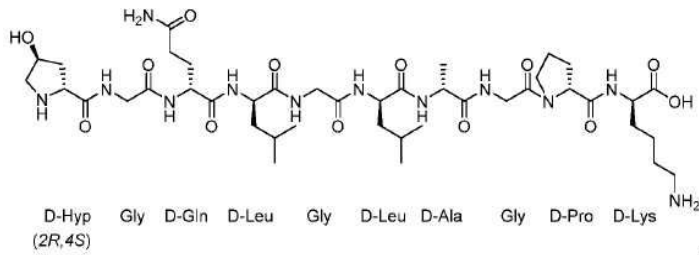
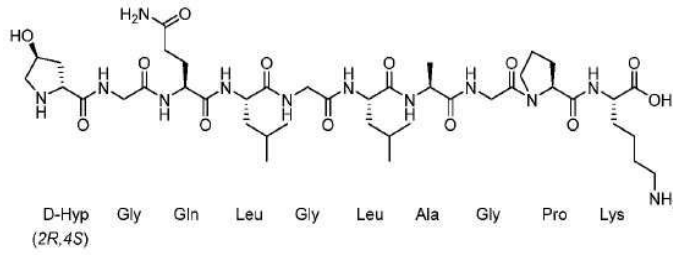
p는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

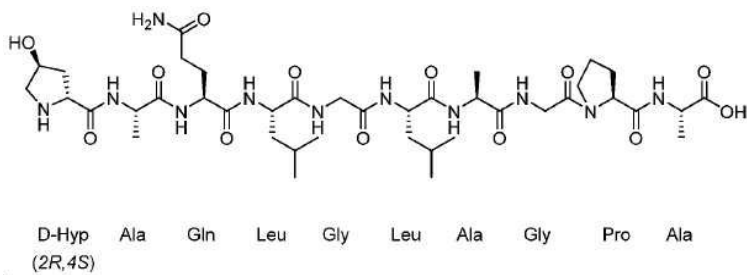
R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

(a) R^1 , R^2 , 및 R^3 중 하나 이상이 치환된 또는 미치환된 (C_2 - C_{10})할로알킬인 것; (b) 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 중 하나 이상이 $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 하나 이상의 R^a 또는 R^c 가 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인 것; (c) 상기 화합물이 하나 이상의 D-아미노산

잔기를 포함하는 것; 및 (d) 상기 화합물이 2개 이상의 R^a; 2개 이상의 R^c; 또는 하나 이상의 R^a 및 하나 이상의 R^c를 포함하고; 하나 이상의 R^a 및/또는 R^c가 다른 R^a 및/또는 R^c와 상이한 것 중 하나 이상이 발생하되, 상기 화합물은



또는



가 아니다.

제 68 항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 중 하나 이상이 치환된 또는 미치환된 (C_2-C_{10})할로알킬인, 화합물.

청구항 70

제 68 항 또는 제 69 항에 있어서,

알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 중 하나 이상이 $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

하나 이상의 R^a 또는 R^c 가 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 화합물.

청구항 71

제 68 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함하는, 화합물.

청구항 72

제 68 항 내지 제 71 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 2개 이상의 R^a ; 2개 이상의 R^c ; 또는 하나 이상의 R^a 및 하나 이상의 R^c 를 포함하고; 하나 이상의 R^a 및/또는 R^c 가 다른 R^a 및/또는 R^c 와 상이한, 화합물.

청구항 73

제 68 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 이 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^6 이 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬인, 화합물.

청구항 74

제 68 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$,

$-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{알킬렌})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^a$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^a$, $-(\text{알킬렌})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^a)_2$, 및 $-\text{C}(-\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 화합물.

청구항 75

제 68 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)_3^+$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{알킬렌})-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, 및 $-(\text{알킬렌})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 화합물.

청구항 76

제 75 항에 있어서,

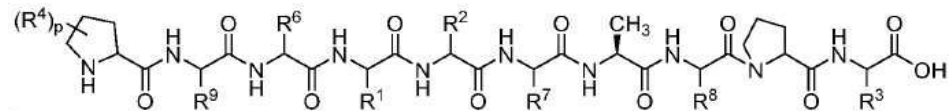
R^a 가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^c 가, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 77

제 68 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-10L)의 구조를 갖는, 화합물:

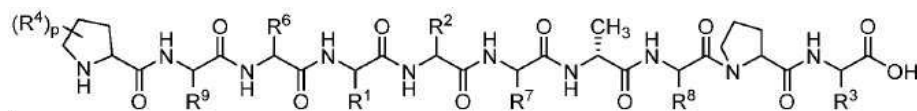


(I-10L).

청구항 78

제 68 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-10D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-10D).

청구항 79

제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬인, 화합물.

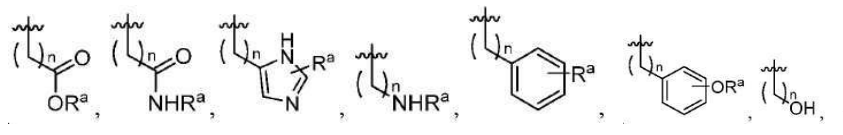
청구항 80

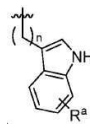
제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 81

제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 치환된 또는 미치환된 알킬, , 및

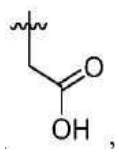
로부터 선택되고;

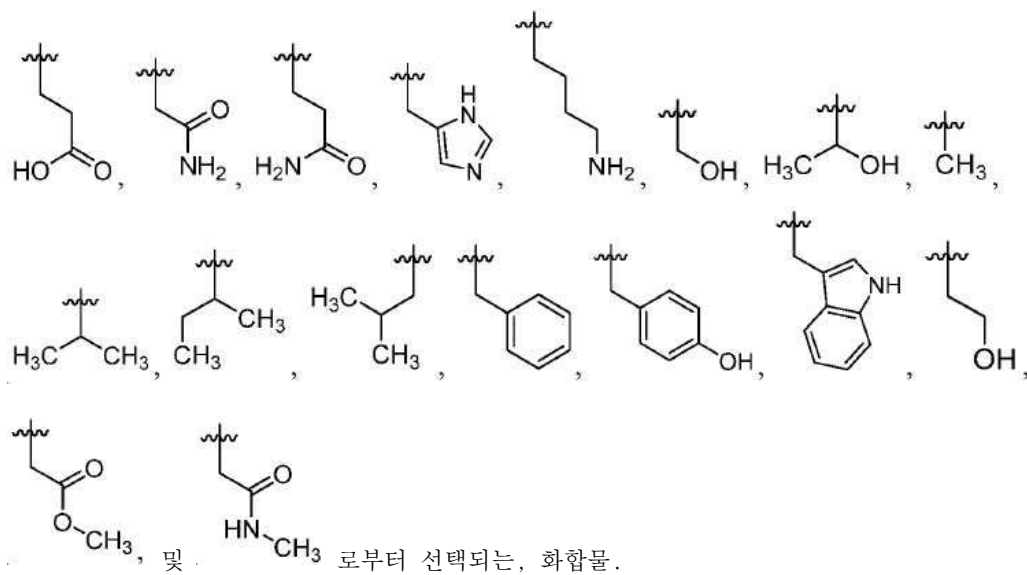
R^a가 수소 또는 알킬이고;

n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

청구항 82

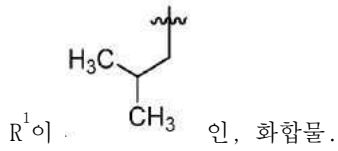
제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 ,



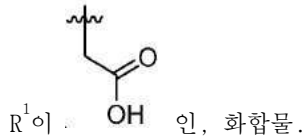
청구항 83

제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 84

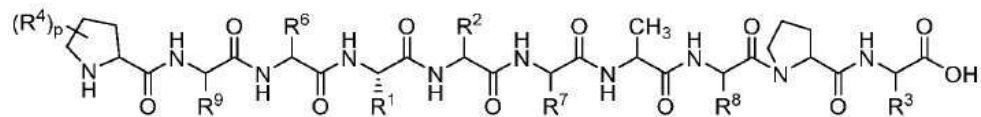
제 68 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 85

제 68 항 내지 제 84 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-1L)의 구조를 갖는, 화합물:

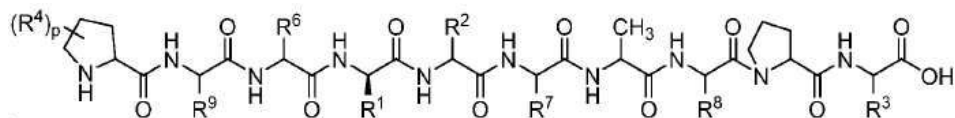


(I-1L).

청구항 86

제 68 항 내지 제 84 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-1D).

청구항 87

제 68 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬인, 화합물.

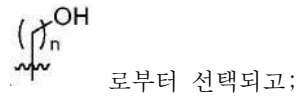
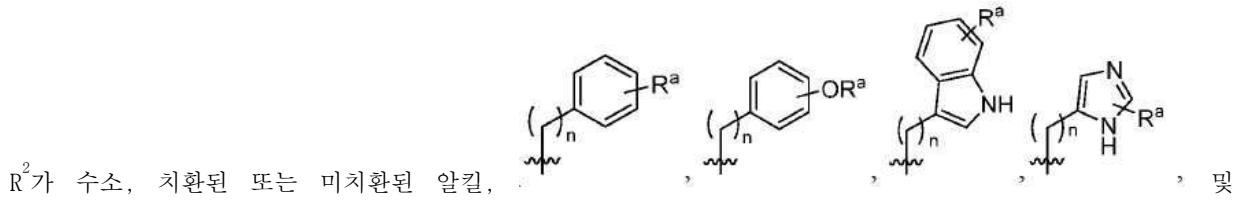
청구항 88

제 68 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 89

제 68 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

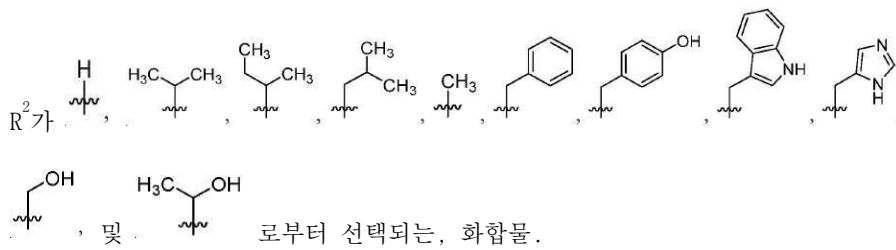


R^a 가 수소 또는 알킬이고;

n 이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

청구항 90

제 68 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 91

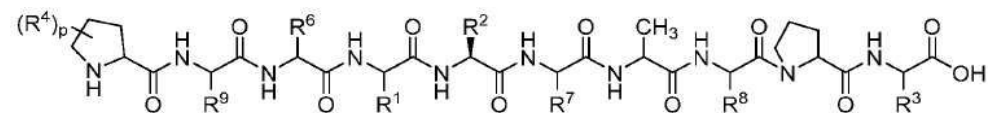
제 68 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 수소인, 화합물.

청구항 92

제 68 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-2L)의 구조를 갖는, 화합물:

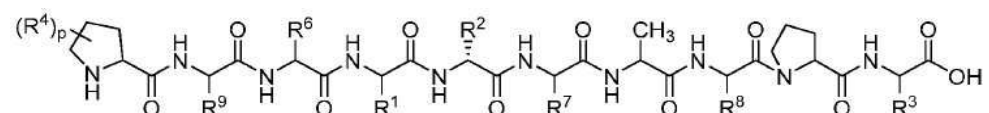


(I-2L).

청구항 93

제 68 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-2D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-2D).

청구항 94

제 68 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀) 할로알킬인, 화합물.

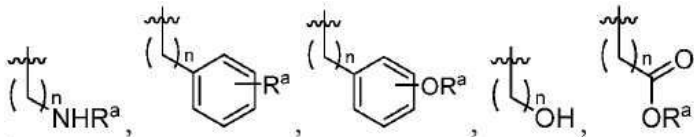
청구항 95

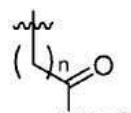
제 68 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬인, 화합물.

청구항 96

제 68 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 치환된 또는 미치환된 알킬, , 및

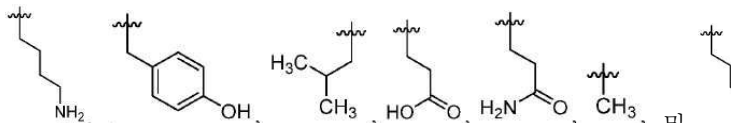
로부터 선택되고;

R^a가 수소 또는 알킬이고;

n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

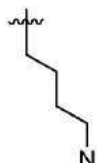
청구항 97

제 68 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 98

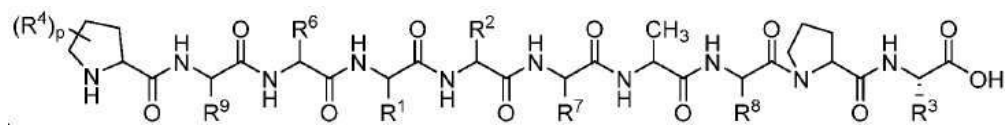
제 68 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 인, 화합물.

청구항 99

제 68 항 내지 제 98 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-3L)의 구조를 갖는, 화합물:

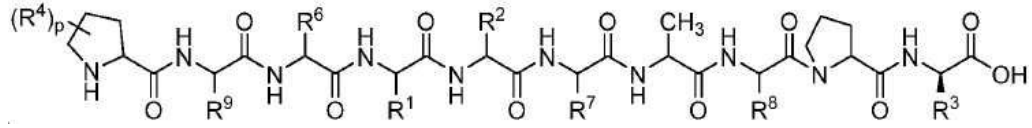


(I-3L).

청구항 100

제 68 항 내지 제 98 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-3D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-3D).

청구항 101

제 68 항 내지 제 100 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1 또는 2이고; R⁴가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 102

제 68 항 내지 제 100 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1 또는 2이고; R⁴가, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 103

제 102 항에 있어서,

R⁴가 하이드록실인, 화합물.

청구항 104

제 102 항에 있어서,

R⁴가 -CH₃인, 화합물.

청구항 105

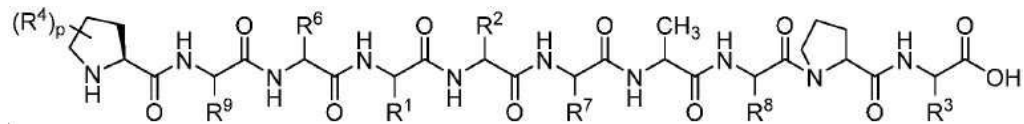
제 101 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1인, 화합물.

청구항 106

제 68 항 내지 제 105 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4Lg)의 구조를 갖는, 화합물:

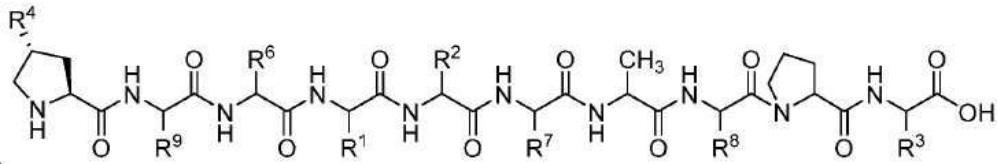


(I-4Lg).

청구항 107

제 68 항 내지 제 106 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4La)의 구조를 갖는, 화합물:

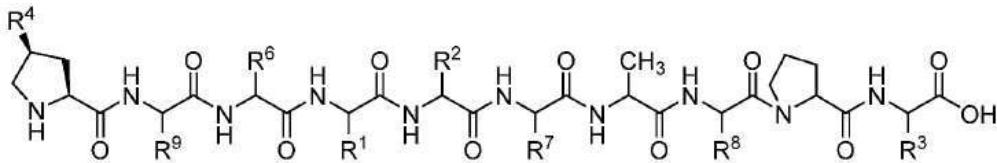


(I-4La).

청구항 108

제 68 항 내지 제 106 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:

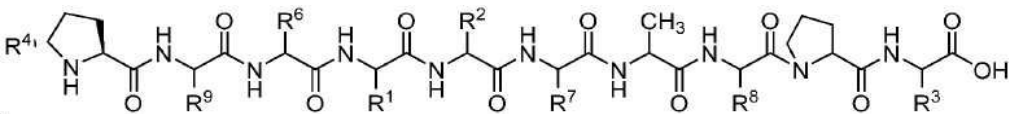


(I-4Lb).

청구항 109

제 68 항 내지 제 102 항 및 제 104 항 내지 제 106 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4Lc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실기 아닌, 화합물:

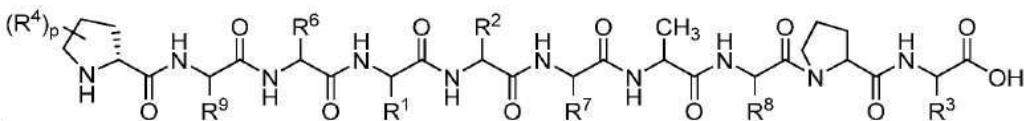


(I-4Lc).

청구항 110

제 68 항 내지 제 105 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4Dg)의 구조를 갖는, 화합물:

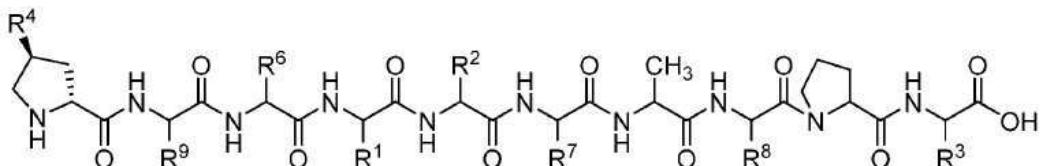


(I-4Dg).

청구항 111

제 68 항 내지 제 105 항 및 제 110 항 중 어느 한 항에 있어서,

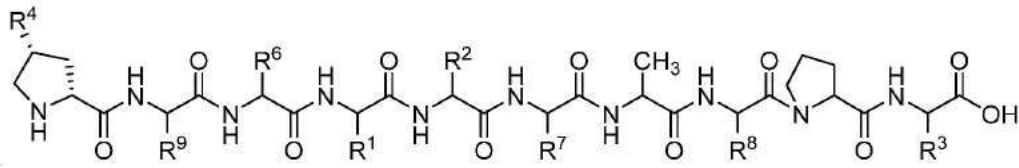
하기 화학식 (I-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-4Da).

청구항 112

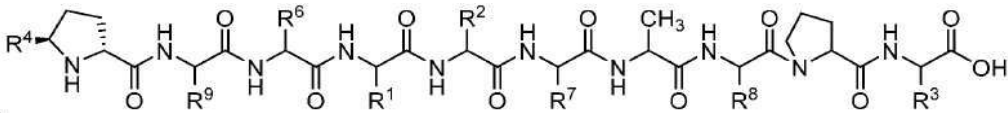
제 68 항 내지 제 105 항 및 제 110 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-4Db).

청구항 113

제 68 항 내지 제 102 항, 제 104 항 내지 제 106 항 및 제 110 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-4Dc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실기 아닌, 화합물:



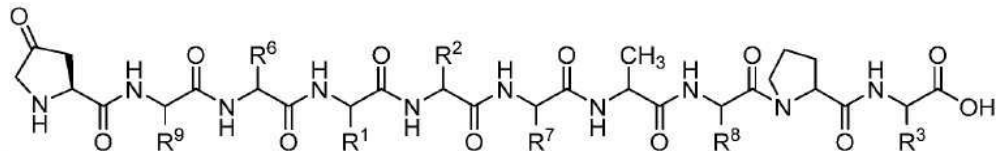
(I-4Dc).

청구항 114

제 68 항 내지 제 98 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R⁴가 옥소인, 화합물.

청구항 115

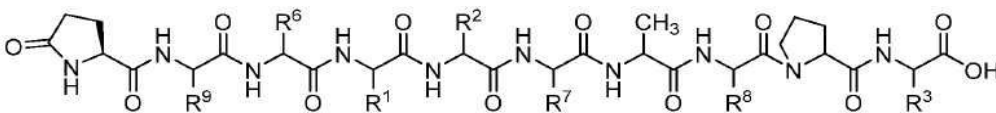
제 114 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-4Ld)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-4Ld).

청구항 116

제 114 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-4Le)의 구조를 갖는, 화합물:

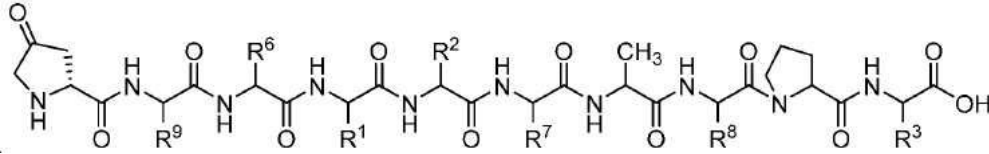


(I-4Le).

청구항 117

제 114 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4Dd)의 구조를 갖는, 화합물:

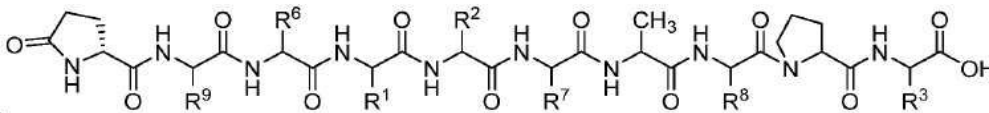


(I-4Dd).

청구항 118

제 114 항에 있어서,

하기 화학식 (I-4De)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-4De).

청구항 119

제 68 항 내지 제 118 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소 또는 알킬이고, 상기 알킬이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 120

제 68 항 내지 제 119 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환된 알킬인, 화합물.

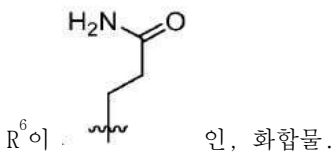
청구항 121

제 68 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 -CH₃인, 화합물.

청구항 122

제 68 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 있어서,

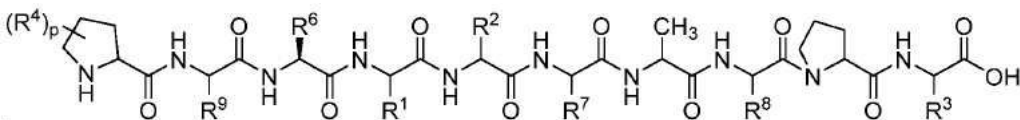


R⁶이 인, 화합물.

청구항 123

제 68 항 내지 제 122 항 중 어느 한 항에 있어서,

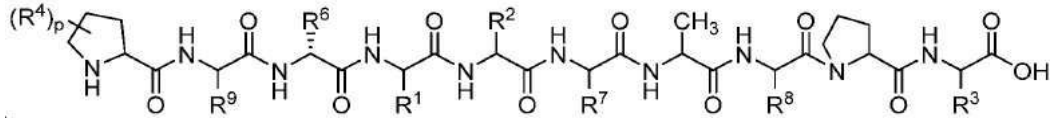
하기 화학식 (I-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-6L).

청구항 124

제 68 항 내지 제 122 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-6D)의 구조를 갖는, 화합물:



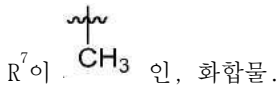
(I-6D).

청구항 125

제 68 항 내지 제 124 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^7 이 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 알킬인, 화합물.

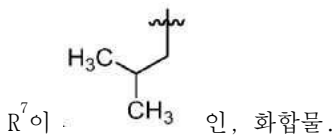
청구항 126

제 68 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서,



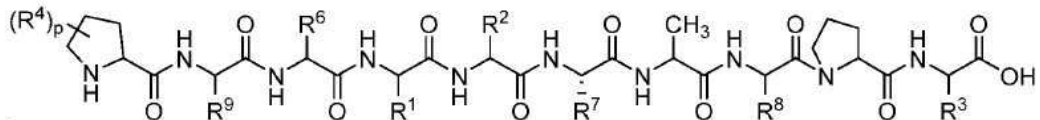
청구항 127

제 68 항 내지 제 125 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 128

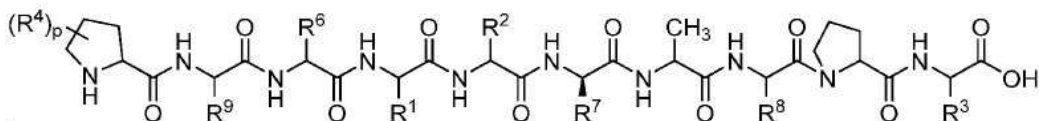
제 68 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-7L)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-7L).

청구항 129

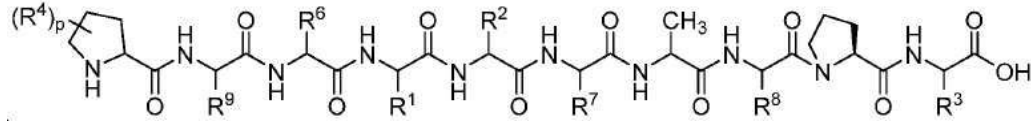
제 68 항 내지 제 127 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-7D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-7D).

청구항 130

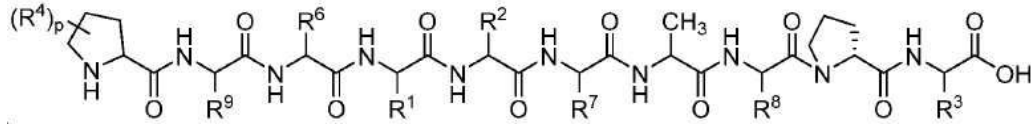
제 68 항 내지 제 129 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-11L)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-11L).

청구항 131

제 68 항 내지 제 129 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (I-11D)의 구조를 갖는, 화합물:



(I-11D).

청구항 132

제 68 항 내지 제 131 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^8 이 $-CH_3$ 또는 $-H$ 인, 화합물.

청구항 133

제 68 항 내지 제 131 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^8 이 $-H$ 인, 화합물.

청구항 134

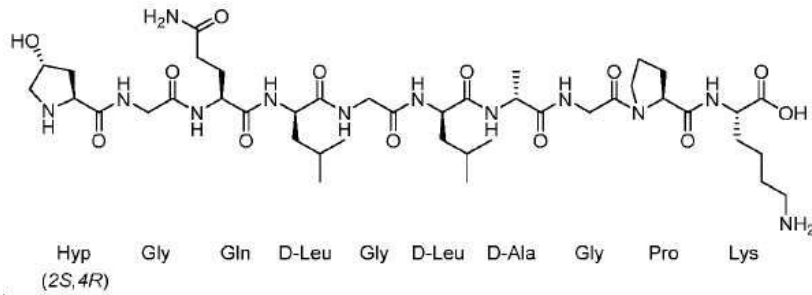
제 68 항 내지 제 133 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 $-CH_3$ 또는 $-H$ 인, 화합물.

청구항 135

제 68 항 내지 제 133 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 $-H$ 인, 화합물.

청구항 136

제 68 항에 있어서,
 하기 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 137

제 68 항에 있어서,

상기 화합물이 HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 이때 Xaa가 Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, homo-Ser, Asp(Me), 및 Asn(Me)로부터 선택되고; 상기 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 138

제 137 항에 있어서,

상기 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 139

제 68 항에 있어서,

상기 화합물이 HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 이때 Xaa가 Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, 및 (N-Me)Gly로부터 선택되고; 상기 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 140

제 139 항에 있어서,

상기 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 141

제 68 항에 있어서,

상기 화합물이 HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 이때 Xaa가 Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala, 및 Nle(6-OH)로부터 선택되고; 상기 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 142

제 141 항에 있어서,

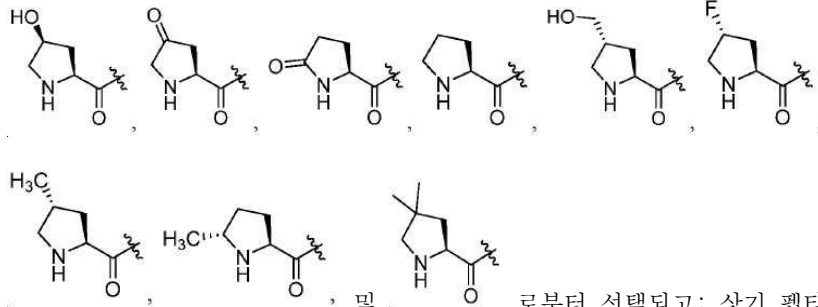
상기 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

청구항 143

제 68 항에 있어서,

상기 화합물이 Xaa-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드, 또는 이의

약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 이때 Xaa가



로부터 선택되고; 상기 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

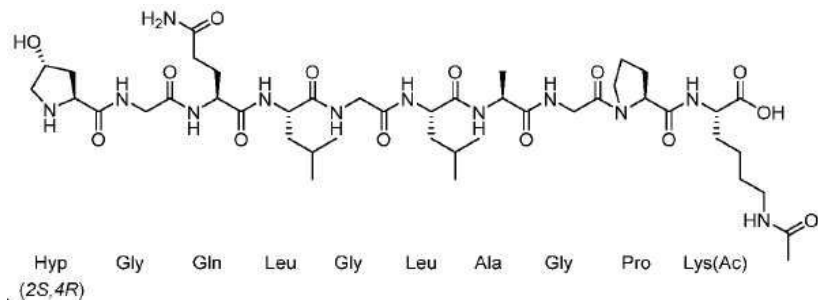
청구항 144

제 143 항에 있어서,

상기 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기가 D-아미노산 잔기인, 화합물.

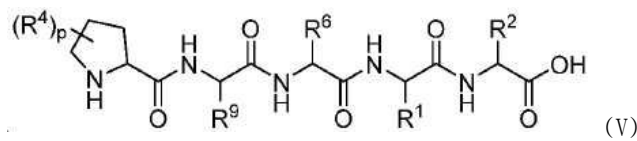
청구항 145

하기 구조를 갖는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 146

하기 화학식 (V)로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

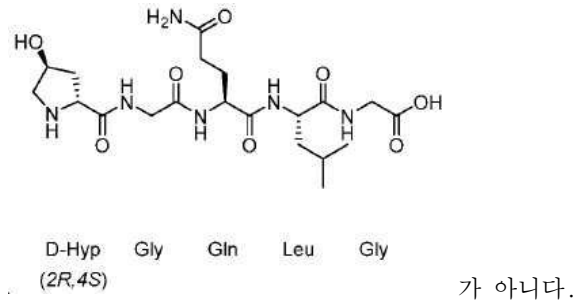
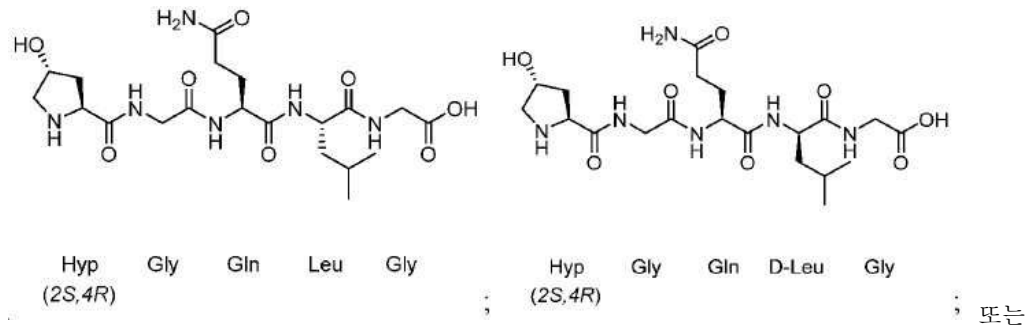
R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R⁶은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R⁹는 수소 또는 알킬이되,

상기 화합물은



청구항 147

제 146 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^4 가 각 경우에 하이드록실이고;

p가 1이고;

R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

R^9 가 수소인, 화합물.

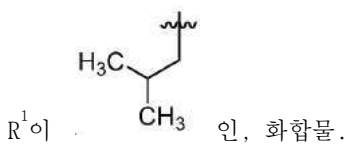
청구항 148

제 146 항 또는 제 147 항에 있어서,

R^1 이 치환된 또는 미치환된 알킬인, 화합물.

청구항 149

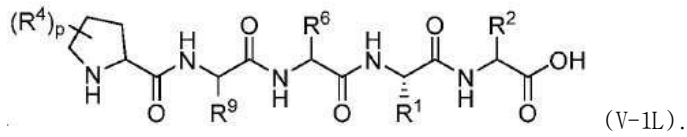
제 146 항 내지 제 148 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 150

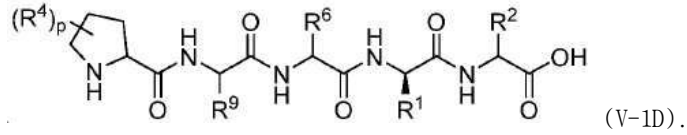
제 146 항 내지 제 149 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (V-1L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 151

제 146 항 내지 제 149 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 152

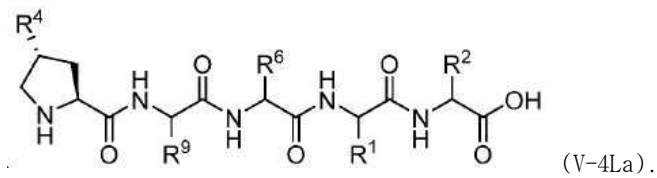
제 146 항 내지 제 151 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^2 가 H인, 화합물.

청구항 153

제 146 항 내지 제 152 항 중 어느 한 항에 있어서,
 p 가 1이고; R^4 가 하이드록실인, 화합물.

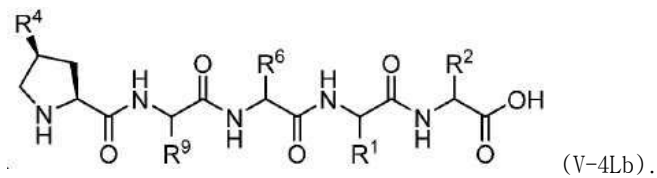
청구항 154

제 146 항 내지 제 153 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-4La)의 구조를 갖는, 화합물:



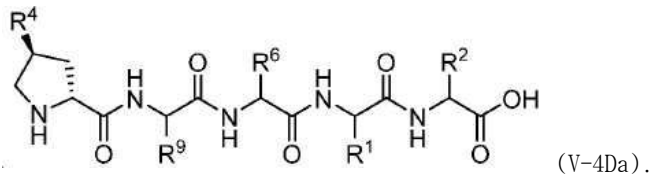
청구항 155

제 146 항 내지 제 153 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:



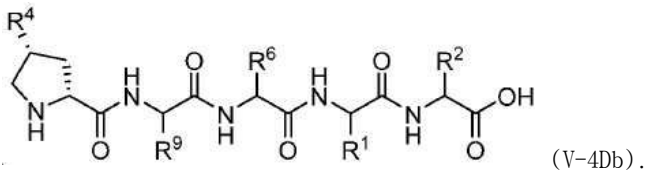
청구항 156

제 146 항 내지 제 153 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 157

제 146 항 내지 제 153 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:

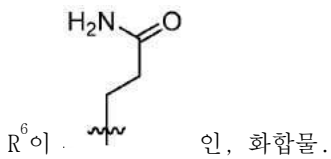


청구항 158

제 146 항 내지 제 157 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된 알킬인, 화합물.

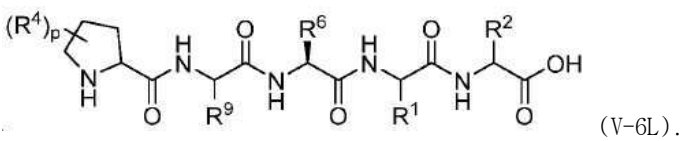
청구항 159

제 146 항 내지 제 158 항 중 어느 한 항에 있어서,



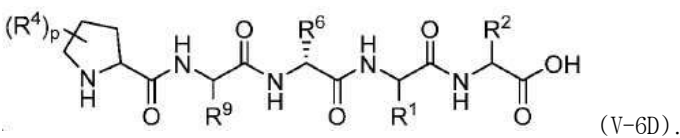
청구항 160

제 146 항 내지 제 159 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 161

제 146 항 내지 제 159 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (V-6D)의 구조를 갖는, 화합물:



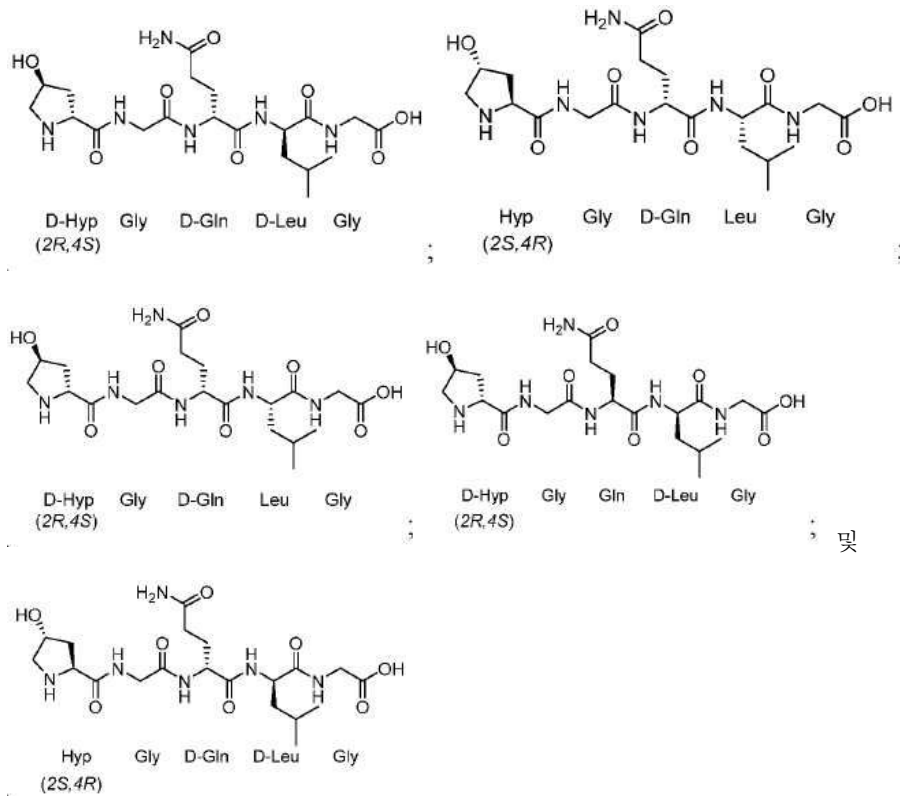
청구항 162

제 146 항 내지 제 161 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 $-H$ 인, 화합물.

청구항 163

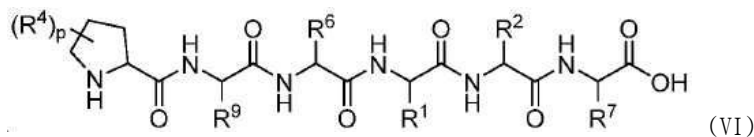
제 146 항에 있어서,

하기로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 164

화학식 (VI)으로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

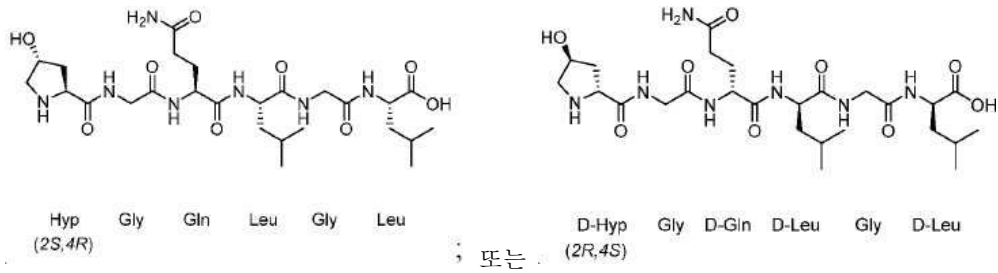
p 는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 알킬이고;

R^9 은 수소 또는 알킬이되,

상기 화합물은



청구항 165

제 164 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^4 가 각 경우에 하이드록실이고;

p가 1이고;

R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

R^9 가 수소인, 화합물.

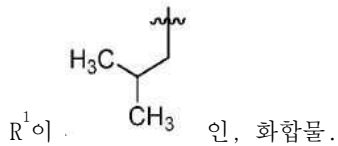
청구항 166

제 164 항 또는 제 165 항에 있어서,

R^1 이 치환된 또는 미치환된 알킬인, 화합물.

청구항 167

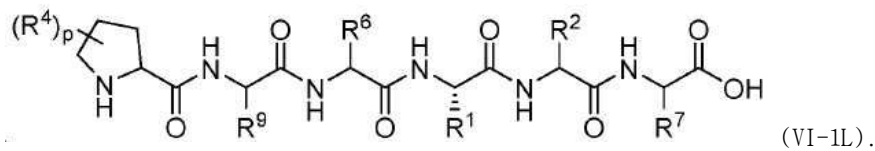
제 164 항 내지 제 166 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 168

제 164 항 내지 제 167 항 중 어느 한 항에 있어서,

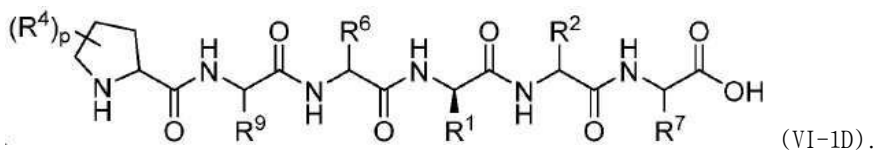
하기 화학식 (VI-1L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 169

제 164 항 내지 제 167 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (VI-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 170

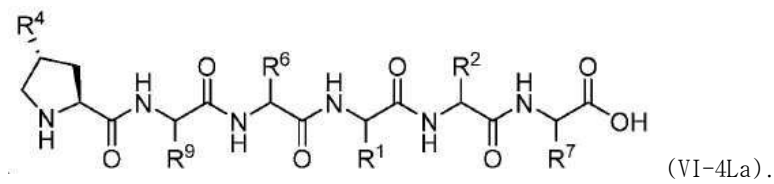
제 164 항 내지 제 169 항 중 어느 한 항에 있어서,
R²가 H인, 화합물.

청구항 171

제 164 항 내지 제 170 항 중 어느 한 항에 있어서,
p가 1이고; R⁴가 하이드록실인, 화합물.

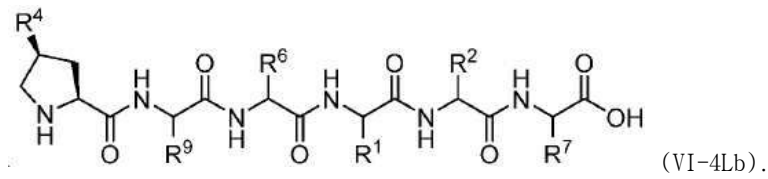
청구항 172

제 164 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VI-4La)의 구조를 갖는, 화합물:



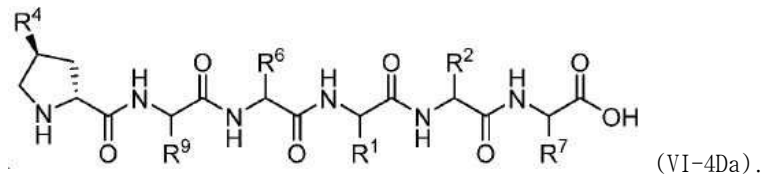
청구항 173

제 164 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VI-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:



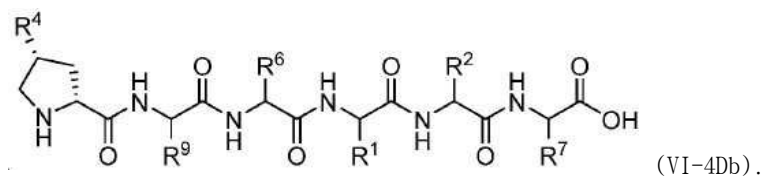
청구항 174

제 164 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VI-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 175

제 164 항 내지 제 171 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VI-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:

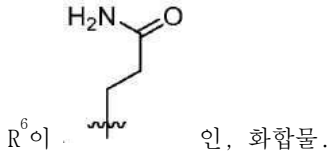


청구항 176

제 164 항 내지 제 175 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된 알킬인, 화합물.

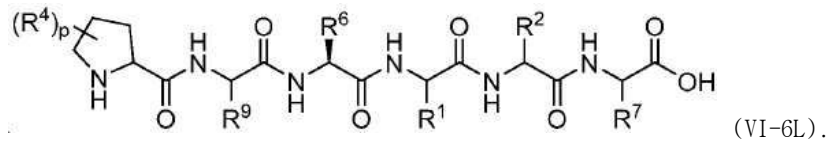
청구항 177

제 164 항 내지 제 176 항 중 어느 한 항에 있어서,



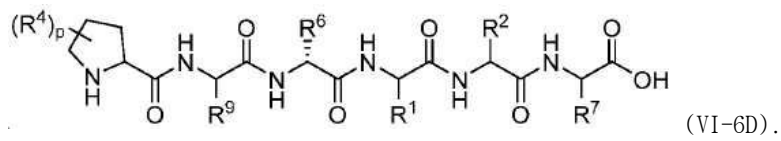
청구항 178

제 164 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VI-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 179

제 164 항 내지 제 177 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VI-6D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 180

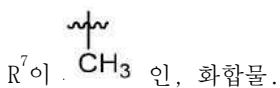
제 164 항 내지 제 179 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 -H인, 화합물.

청구항 181

제 164 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^7 이 (C_1-C_{10}) 알킬인, 화합물.

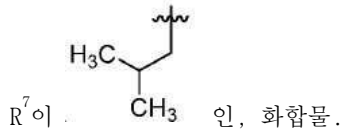
청구항 182

제 164 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서,



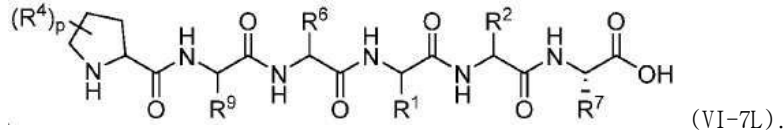
청구항 183

제 164 항 내지 제 180 항 중 어느 한 항에 있어서,



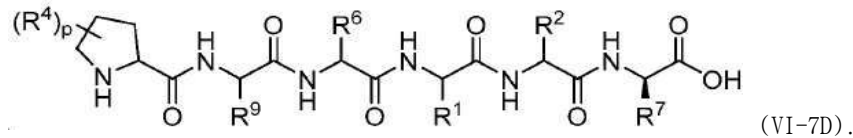
청구항 184

제 164 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VI-7L)의 구조를 갖는, 화합물:



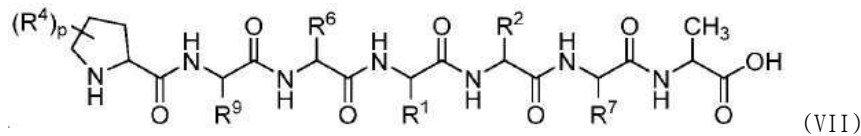
청구항 185

제 164 항 내지 제 183 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VI-7D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 186

하기 화학식 (VII)로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

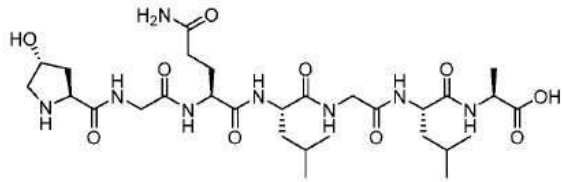
p 는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 알킬이고;

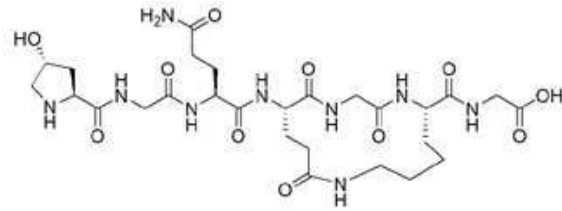
R^9 는 수소 또는 알킬이되,

상기 화합물은



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala
(2S,4R)

또는



Hyp Gly Gln Glu Gly Lys Gly
(2S,4R) [아미드 결합]

가 아니다.

청구항 187

제 186 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^4 가 각 경우에 하이드록실이고;

p가 1이고;

R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

R^9 가 수소인, 화합물.

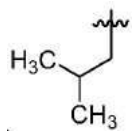
청구항 188

제 186 항 또는 제 187 항에 있어서,

R^1 이 치환된 또는 미치환된 알킬인, 화합물.

청구항 189

제 186 항 내지 제 188 항 중 어느 한 항에 있어서,

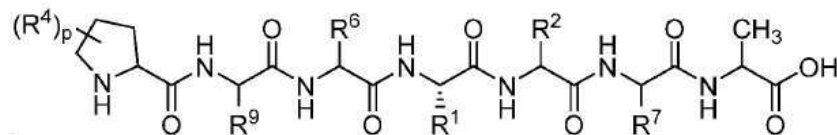


R^1 이 이 인, 화합물.

청구항 190

제 186 항 내지 제 189 항 중 어느 한 항에 있어서,

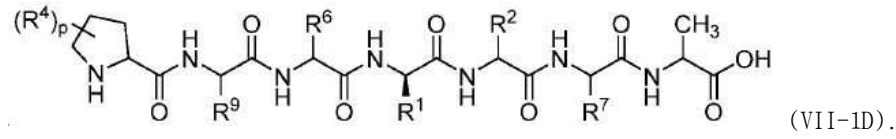
하기 화학식 (VII-1L)의 구조를 갖는, 화합물:



(VII-1L).

청구항 191

제 186 항 내지 제 189 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VII-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 192

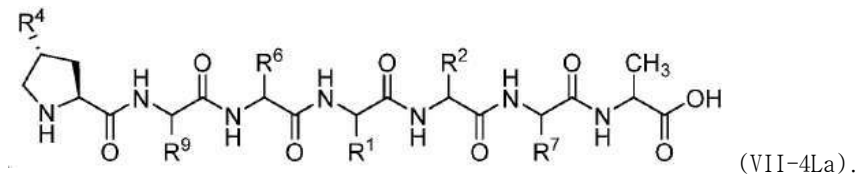
제 186 항 내지 제 191 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^2 가 H인, 화합물.

청구항 193

제 186 항 내지 제 192 항 중 어느 한 항에 있어서,
 p 가 1이고; R^4 가 하이드록실인, 화합물.

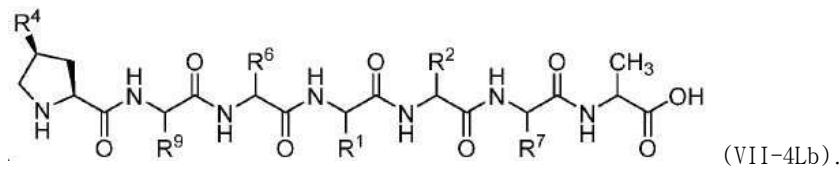
청구항 194

제 186 항 내지 제 193 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VII-4La)의 구조를 갖는, 화합물:



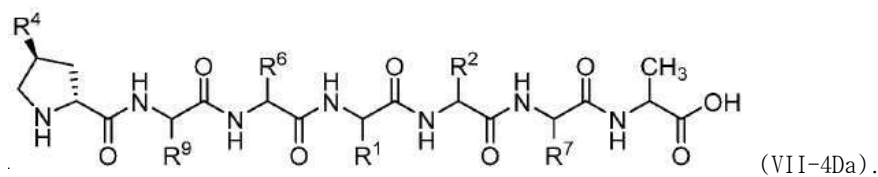
청구항 195

제 186 항 내지 제 193 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VII-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 196

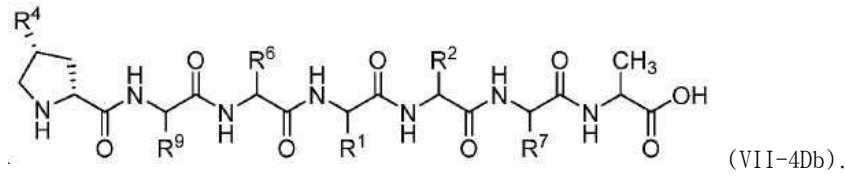
제 186 항 내지 제 193 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (VII-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 197

제 186 항 내지 제 193 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (VII-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:

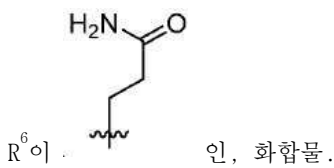


청구항 198

제 186 항 내지 제 197 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁶이 하나의 -C(=O)NH₂로 치환된 알킬인, 화합물.

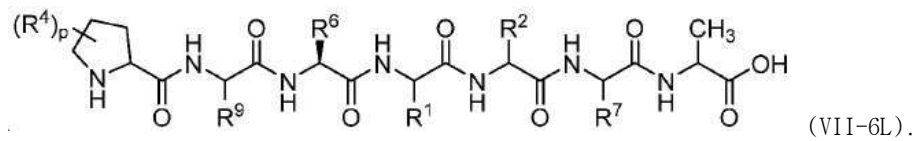
청구항 199

제 186 항 내지 제 198 항 중 어느 한 항에 있어서,



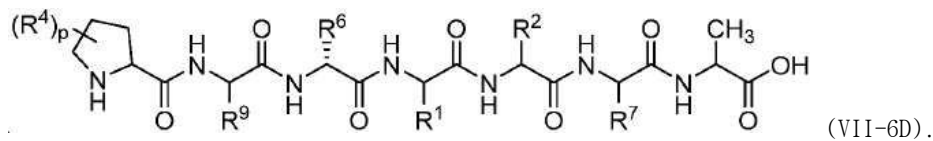
청구항 200

제 186 항 내지 제 199 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VII-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 201

제 186 항 내지 제 199 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (VII-6D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 202


제 186 항 내지 제 201 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁹가 -H인, 화합물.

청구항 203

제 186 항 내지 제 202 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁷이 (C₁-C₁₀)알킬인, 화합물.

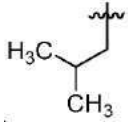
청구항 204

제 186 항 내지 제 203 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷이  인, 화합물.

청구항 205

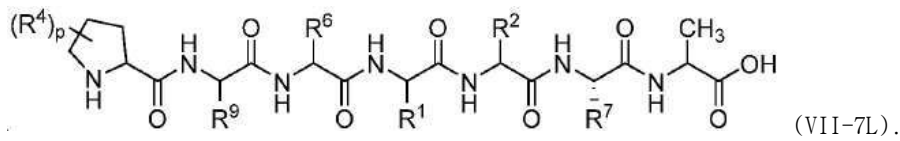
제 186 항 내지 제 203 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷이  인, 화합물.

청구항 206

제 186 항 내지 제 205 항 중 어느 한 항에 있어서,

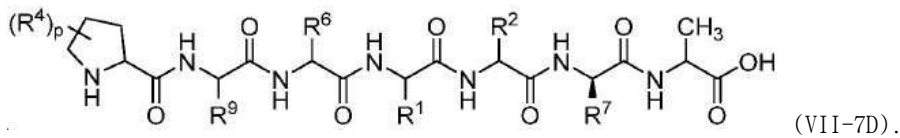
하기 화학식 (VII-7L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 207

제 186 항 내지 제 205 항 중 어느 한 항에 있어서,

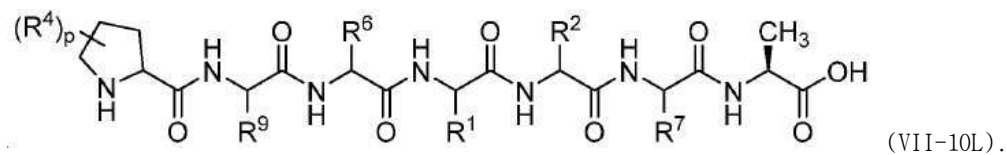
하기 화학식 (VII-7D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 208

제 186 항 내지 제 207 항 중 어느 한 항에 있어서,

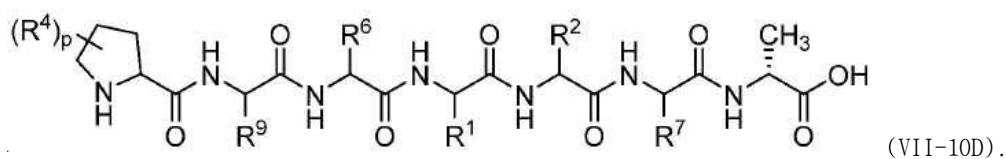
하기 화학식 (VII-10L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 209

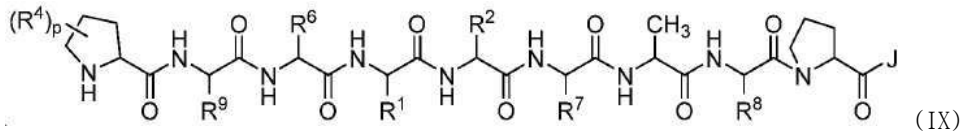
제 186 항 내지 제 207 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (VII-10D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 210

하기 화학식 (IX)로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

J는 OH 또는 $-NR^xR^y$ 이고;

R^x 및 R^y 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 및 임의로 치환된 알콕시알킬로부터 선택되거나, R^x 및 R^y 는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

청구항 211

제 210 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^4 가 각 경우에 하이드록실이고;

p가 1이고;

R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

R^9 가 수소인, 화합물.

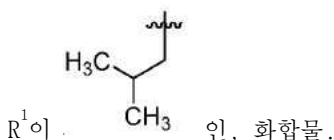
청구항 212

제 210 항 또는 제 211 항에 있어서,

R^1 이 치환된 또는 미치환된 알킬인, 화합물.

청구항 213

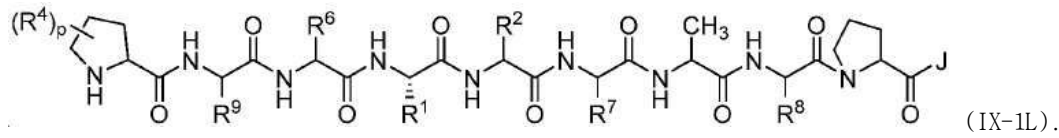
제 210 항 내지 제 212 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 214

제 210 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서,

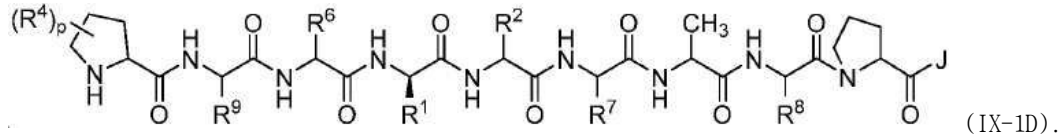
하기 화학식 (IX-1L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 215

제 210 항 내지 제 213 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (IX-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 216

제 210 항 내지 제 215 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 H인, 화합물.

청구항 217

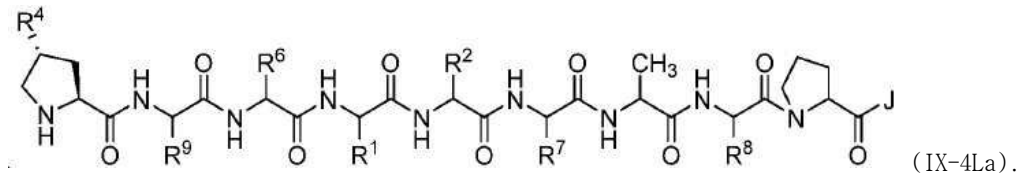
제 210 항 내지 제 216 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1이고; R⁴가 하이드록실인, 화합물.

청구항 218

제 210 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서,

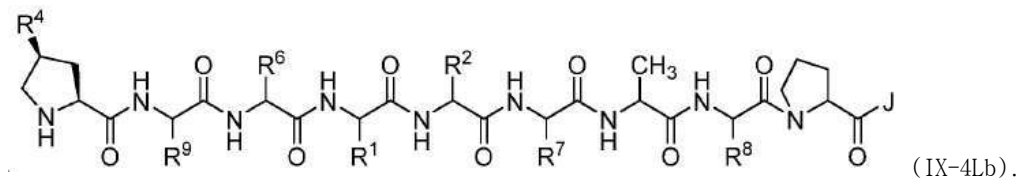
하기 화학식 (IX-4La)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 219

제 210 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서,

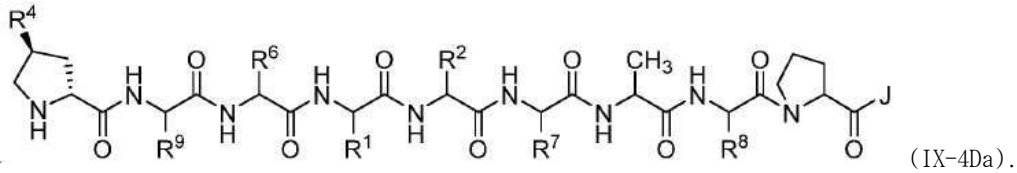
하기 화학식 (IX-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 220

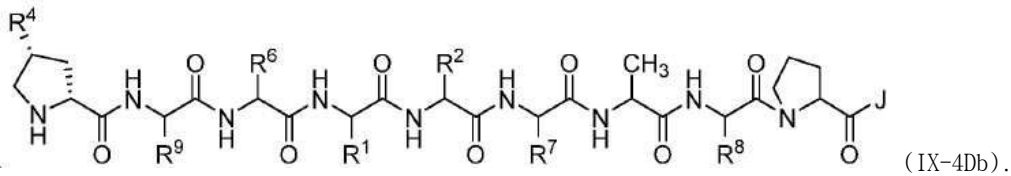
제 210 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (IX-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 221

제 210 항 내지 제 217 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (IX-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:

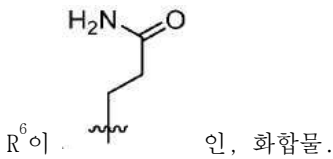


청구항 222

제 210 항 내지 제 221 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^6 이 하나의 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된 알킬인, 화합물.

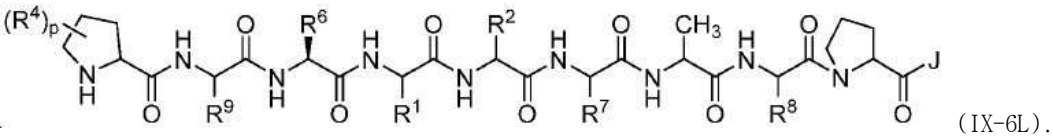
청구항 223

제 210 항 내지 제 222 항 중 어느 한 항에 있어서,



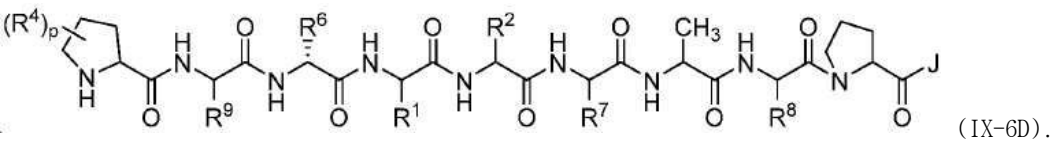
청구항 224

제 210 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (IX-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 225

제 210 항 내지 제 223 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (IX-6D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 226

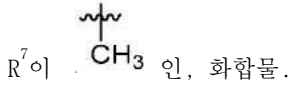
제 210 항 내지 제 225 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^9 가 -H인, 화합물.

청구항 227

제 210 항 내지 제 226 항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁷이 (C₁-C₁₀)알킬인, 화합물.

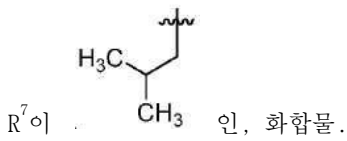
청구항 228

제 210 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서,



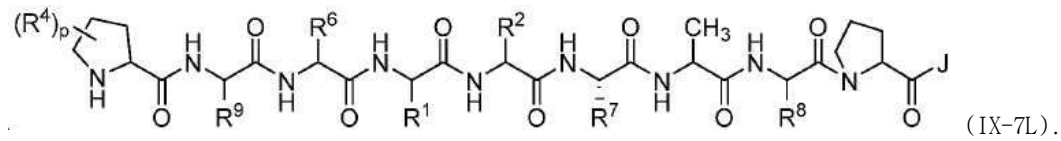
청구항 229

제 210 항 내지 제 227 항 중 어느 한 항에 있어서,



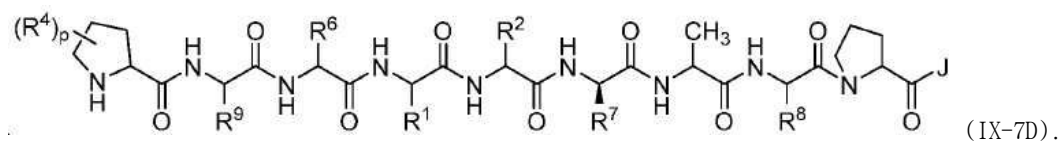
청구항 230

제 210 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (IX-7L)의 구조를 갖는, 화합물:



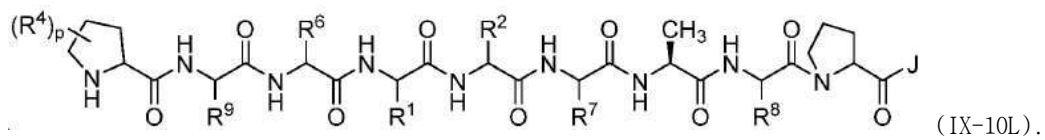
청구항 231

제 210 항 내지 제 229 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (IX-7D)의 구조를 갖는, 화합물:



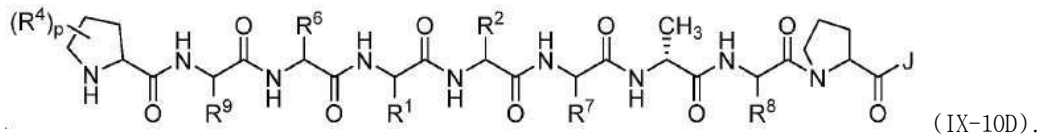
청구항 232

제 210 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (IX-10L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 233

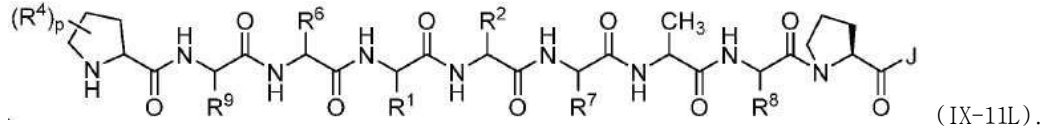
제 210 항 내지 제 231 항 중 어느 한 항에 있어서,
하기 화학식 (IX-10D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 234

제 210 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서,

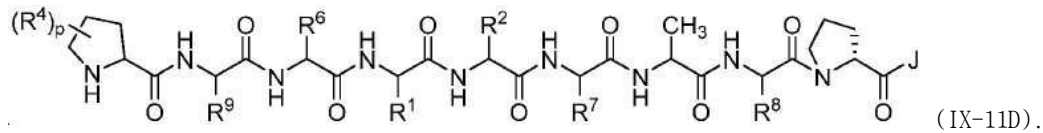
하기 화학식 (IX-11L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 235

제 210 항 내지 제 233 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (IX-11D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 236

제 210 항 내지 제 235 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁸이 -CH₃ 또는 -H인, 화합물.

청구항 237

제 210 항 내지 제 236 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁸이 -H인, 화합물.

청구항 238

제 210 항 내지 제 237 항 중 어느 한 항에 있어서,

J가 OH인, 화합물.

청구항 239

제 210 항 내지 제 237 항 중 어느 한 항에 있어서,

J가 -NR^xR^y인, 화합물.

청구항 240

제 239 항에 있어서,

R^x 및 R^y가 각각 독립적으로 알킬인, 화합물.

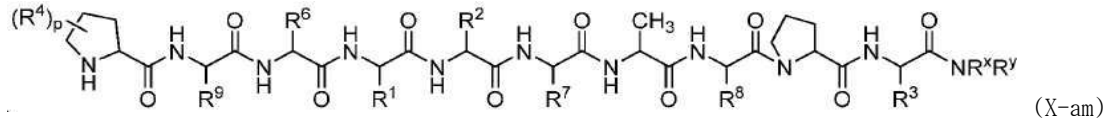
청구항 241

제 239 항에 있어서,

R^x 및 R^y가 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성하는, 화합물.

청구항 242

하기 화학식 (X-am)으로 표시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

R^6 은 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

J는 OH 또는 $-NR^xR^y$ 이고;

R^x 및 R^y 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 및 임의로 치환된 알콕시알킬로부터 선택되거나, R^x 및 R^y 는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

청구항 243

제 242 항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 이 각각 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

R^b 가 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^6 이 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬인, 화합물.

청구항 244

제 242 항 또는 제 243 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, -

(알킬렌)-C(=O)OR^a, -C(=S)OR^a, -C(=O)SR^a, -C(=S)SR^a, -(알킬렌)-C(=O)N(R^a)₂, -C(=S)N(R^a)₂, 및 -C(-NR^a)N(R^a)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 화합물.

청구항 245

제 242 항 내지 제 244 항 중 어느 한 항에 있어서,

지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, -R^a, -OR^a, -N(R^a)₂, -N(R^a)₃⁺, -NHC(=O)R^c, -C(=O)R^c, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)OR^a, -(알킬렌)-C(=O)OR^a, 및 -(알킬렌)-C(=O)N(R^a)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인, 화합물.

청구항 246

제 245 항에 있어서,

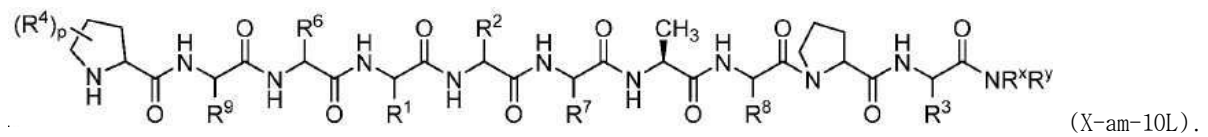
R^a가, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^c가, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 247

제 242 항 내지 제 246 항 중 어느 한 항에 있어서,

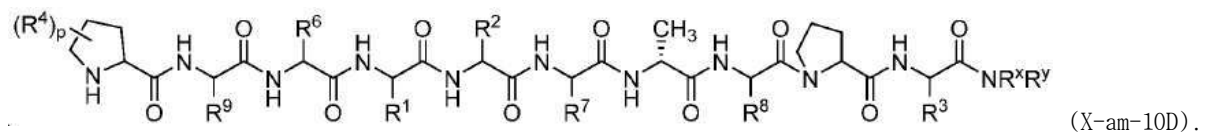
하기 화학식 (X-am-10L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 248

제 242 항 내지 제 246 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-10D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 249

제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀) 할로알킬인, 화합물.

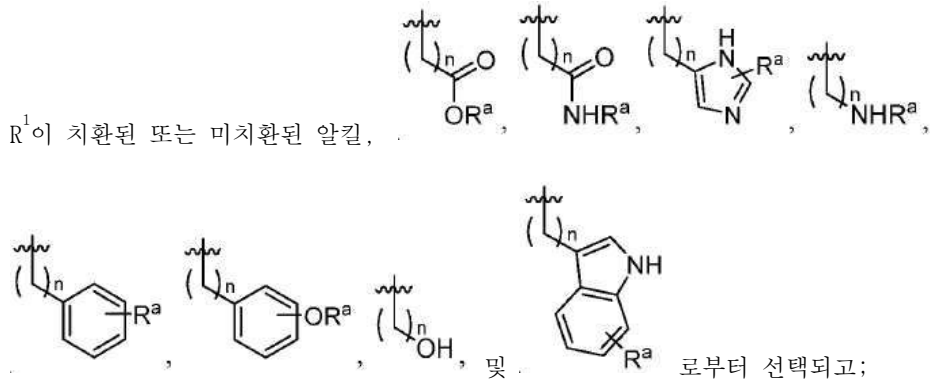
청구항 250

제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 251

제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,

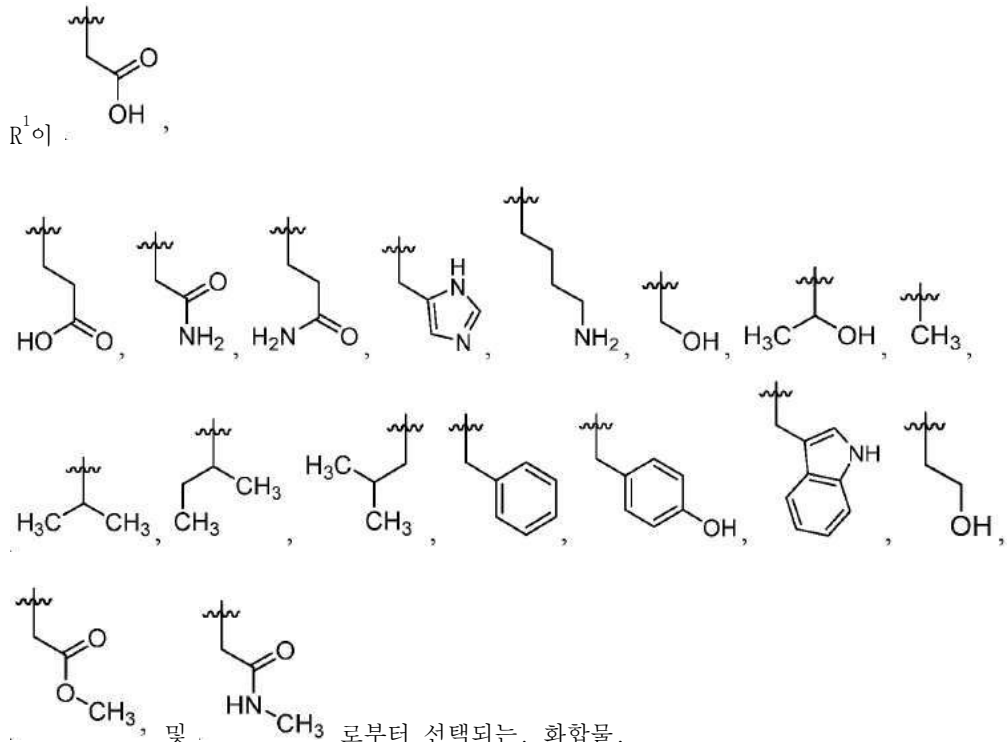


R^a가 수소 또는 알킬이고;

n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

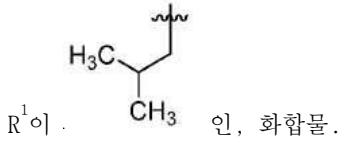
청구항 252

제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,



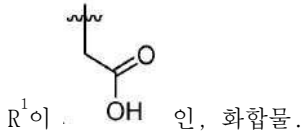
청구항 253

제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 254

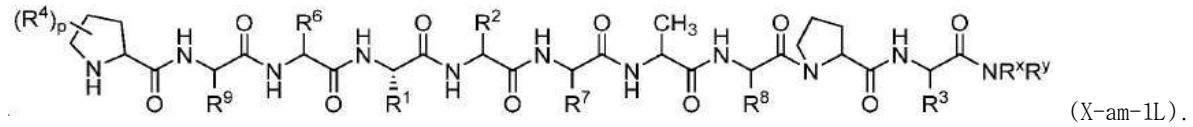
제 242 항 내지 제 248 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 255

제 242 항 내지 제 254 항 중 어느 한 항에 있어서,

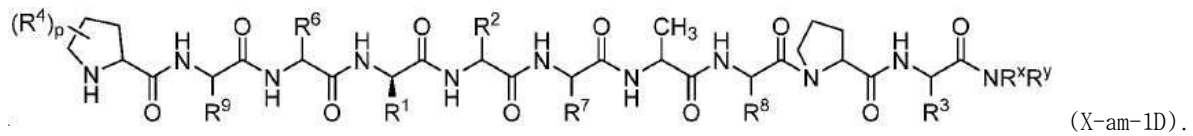
하기 화학식 (X-am-1L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 256

제 242 항 내지 제 254 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-1D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 257

제 242 항 내지 제 256 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬인, 화합물.

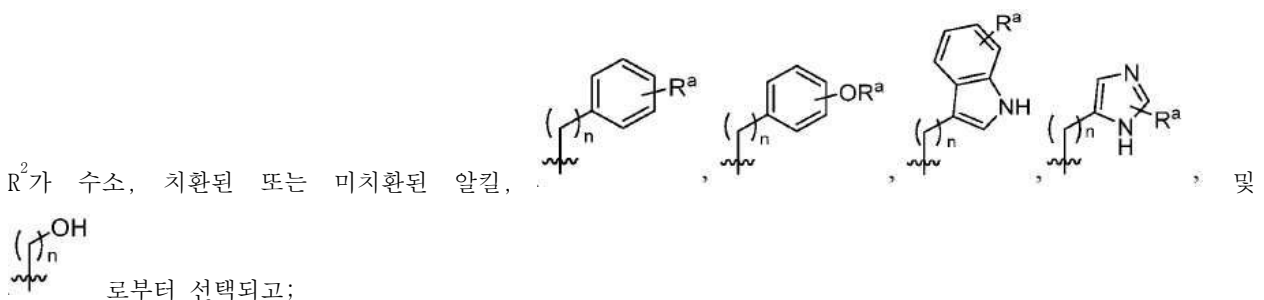
청구항 258

제 242 항 내지 제 256 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬인, 화합물.

청구항 259

제 242 항 내지 제 256 항 중 어느 한 항에 있어서,

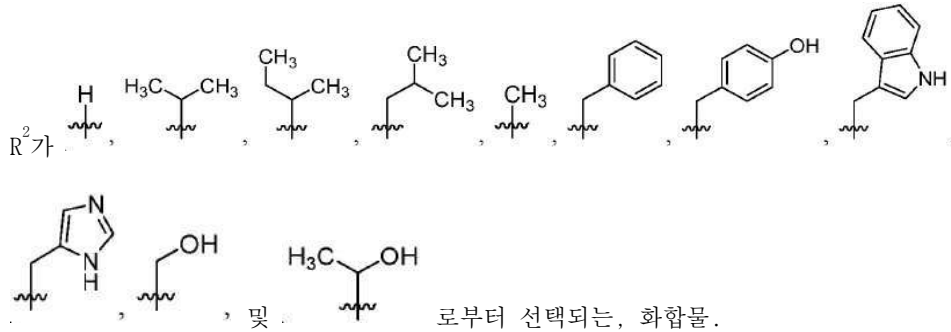


R⁹가 수소 또는 알킬이고;

n이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

청구항 260

제 242 항 내지 제 256 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 261

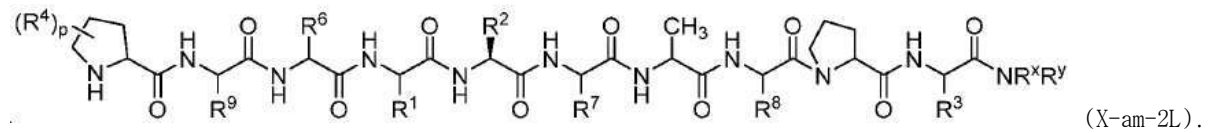
제 242 항 내지 제 256 항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 수소인, 화합물.

청구항 262

제 242 항 내지 제 260 항 중 어느 한 항에 있어서,

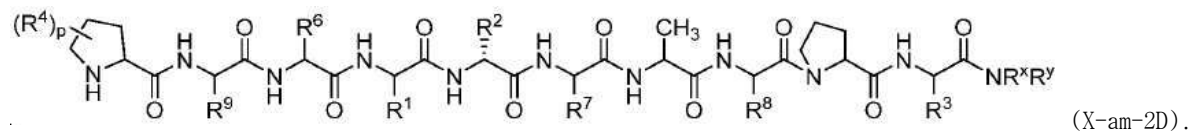
하기 화학식 (X-am-2L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 263

제 242 항 내지 제 260 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-2D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 264

제 242 항 내지 제 263 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬인, 화합물.

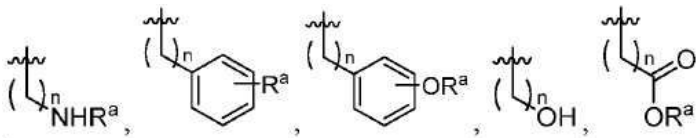
청구항 265

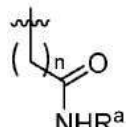
제 242 항 내지 제 263 항 중 어느 한 항에 있어서,

R³이 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬인, 화합물.

청구항 266

제 242 항 내지 제 263 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 치환된 또는 미치환된 알킬, , 및

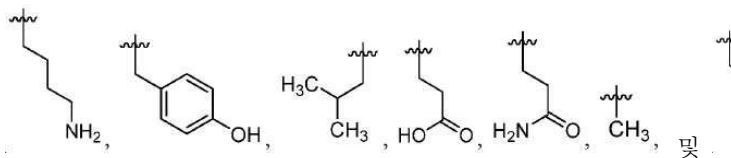
로부터 선택되고;

R^a 가 수소 또는 알킬이고;

n 이 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수인, 화합물.

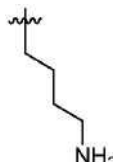
청구항 267

제 242 항 내지 제 263 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 로부터 선택되는, 화합물.

청구항 268

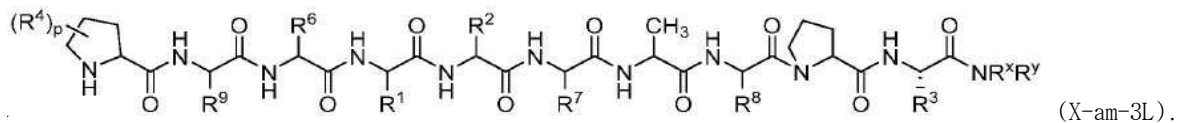
제 242 항 내지 제 263 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 인, 화합물.

청구항 269

제 242 항 내지 제 268 항 중 어느 한 항에 있어서,

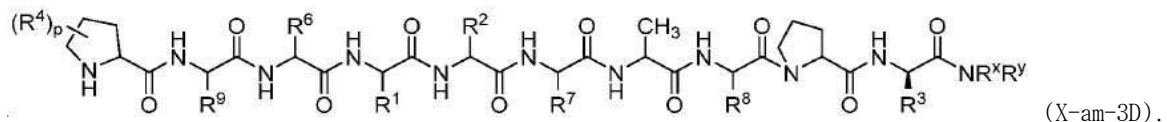
하기 화학식 (X-am-3L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 270

제 242 항 내지 제 268 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-3D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 271

제 242 항 내지 제 270 항 중 어느 한 항에 있어서,

p 가 1 또는 2이고; R^4 가, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실,

및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 272

제 242 항 내지 제 270 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1 또는 2이고; R⁴가, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 273

제 272 항에 있어서,

R⁴가 하이드록실인, 화합물.

청구항 274

제 272 항에 있어서,

R⁴가 -CH₃인, 화합물.

청구항 275

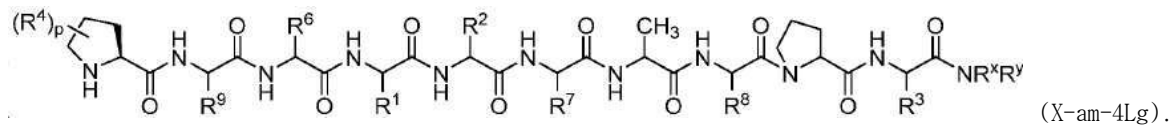
제 271 항 내지 제 274 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1인, 화합물.

청구항 276

제 242 항 내지 제 275 항 중 어느 한 항에 있어서,

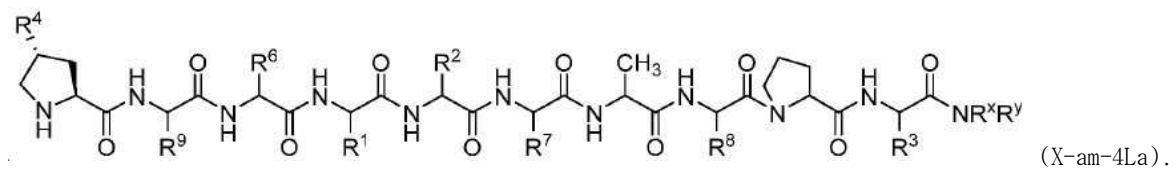
하기 화학식 (X-am-4Lg)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 277

제 242 항 내지 제 276 항 중 어느 한 항에 있어서,

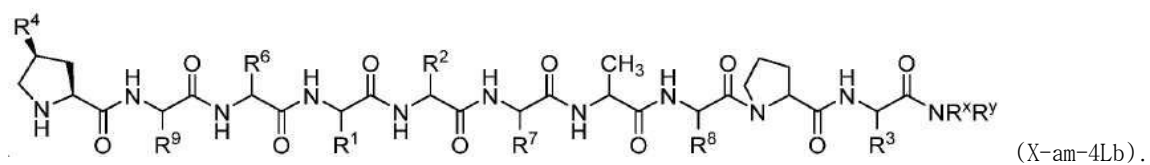
하기 화학식 (X-am-4La)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 278

제 242 항 내지 제 276 항 중 어느 한 항에 있어서,

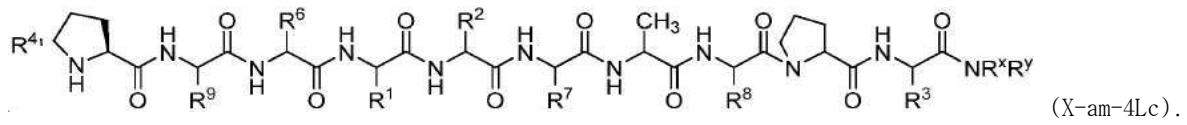
하기 화학식 (X-am-4Lb)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 279

제 242 항 내지 제 272 항 및 제 274 항 내지 제 276 항 중 어느 한 항에 있어서,

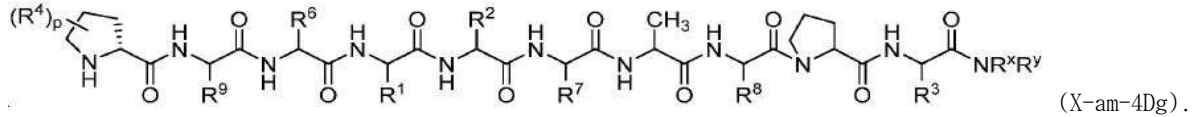
하기 화학식 (X-am-4Lc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실이 아닌, 화합물:



청구항 280

제 242 항 내지 제 275 항 중 어느 한 항에 있어서,

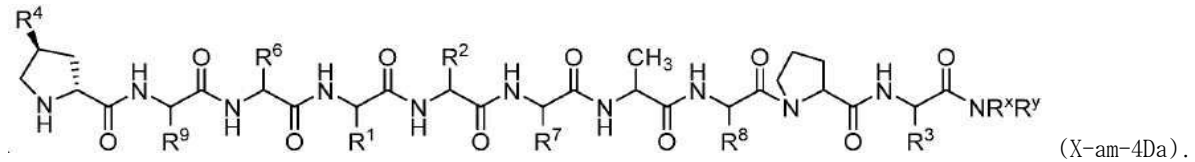
하기 화학식 (X-am-4Dg)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 281

제 242 항 내지 제 275 항 및 제 280 항 중 어느 한 항에 있어서,

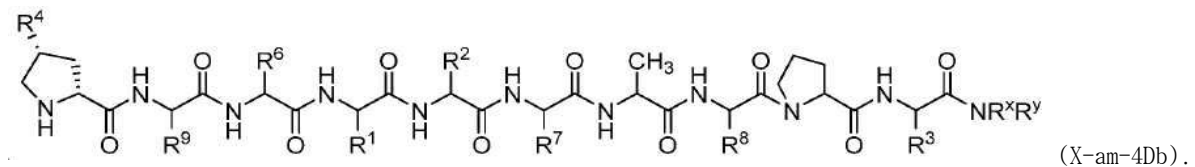
하기 화학식 (X-am-4Da)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 282

제 242 항 내지 제 275 항 및 제 280 항 중 어느 한 항에 있어서,

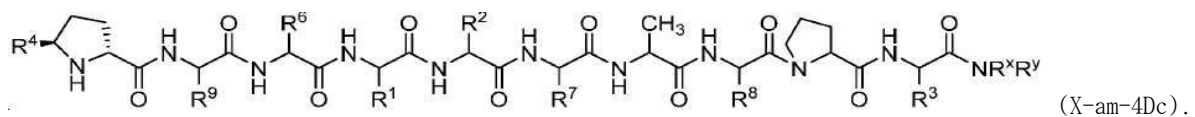
하기 화학식 (X-am-4Db)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 283

제 242 항 내지 제 272 항, 제 274 항 내지 제 276 항 및 제 280 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-4Dc)의 구조를 갖되, R⁴가 하이드록실이 아닌, 화합물:



청구항 284

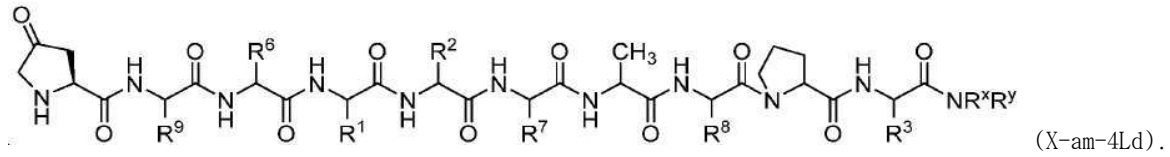
제 242 항 내지 제 268 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁴가 옥소인, 화합물.

청구항 285

제 284 항에 있어서,

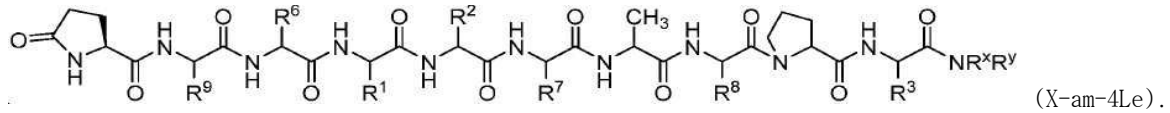
하기 화학식 (X-am-4Ld)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 286

제 284 항에 있어서,

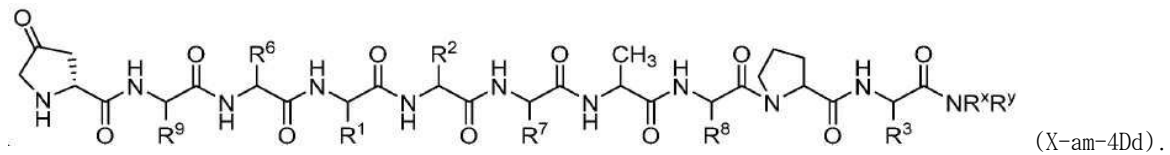
하기 화학식 (X-am-4Le)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 287

제 284 항에 있어서,

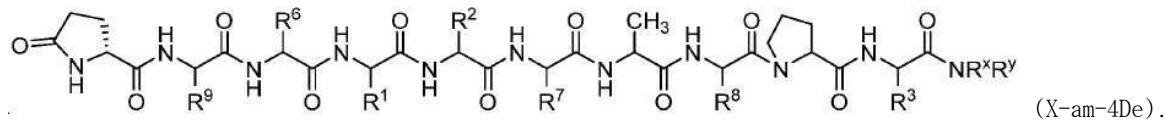
하기 화학식 (X-am-4Dd)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 288

제 284 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-4De)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 289

제 242 항 내지 제 288 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소 또는 알킬이고, 상기 알킬이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 290

제 242 항 내지 제 289 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 하나의 -C(=O)NH₂로 임의로 치환된 알킬인, 화합물.

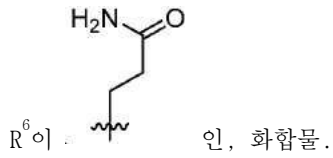
청구항 291

제 242 항 내지 제 290 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 -CH₃인, 화합물.

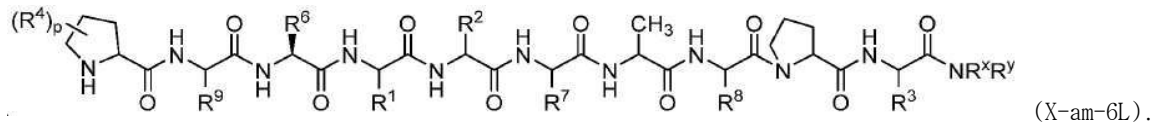
청구항 292

제 242 항 내지 제 290 항 중 어느 한 항에 있어서,



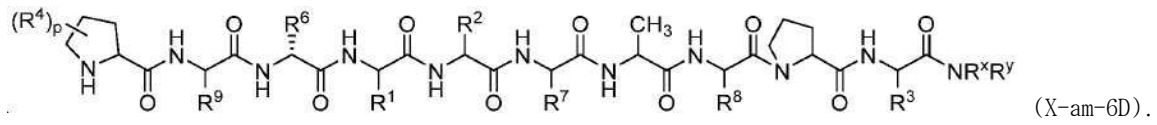
청구항 293

제 242 항 내지 제 292 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (X-am-6L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 294

제 242 항 내지 제 292 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (X-am-6D)의 구조를 갖는, 화합물:

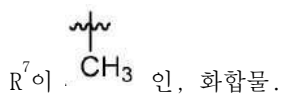


청구항 295

제 242 항 내지 제 294 항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^7 이 (C₁-C₁₀)알킬인, 화합물.

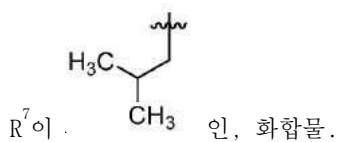
청구항 296

제 242 항 내지 제 295 항 중 어느 한 항에 있어서,



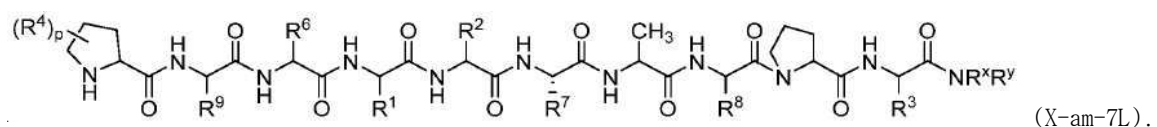
청구항 297

제 242 항 내지 제 295 항 중 어느 한 항에 있어서,



청구항 298

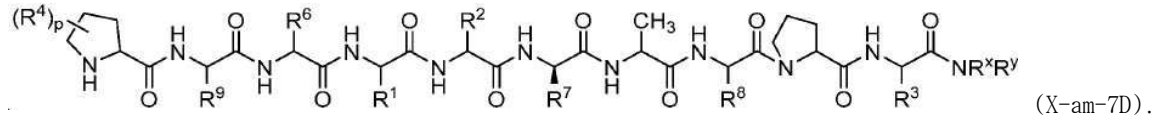
제 242 항 내지 제 297 항 중 어느 한 항에 있어서,
 하기 화학식 (X-am-7L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 299

제 242 항 내지 제 297 항 중 어느 한 항에 있어서,

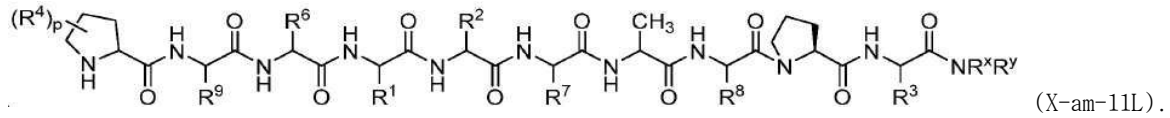
하기 화학식 (X-am-7D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 300

제 242 항 내지 제 299 항 중 어느 한 항에 있어서,

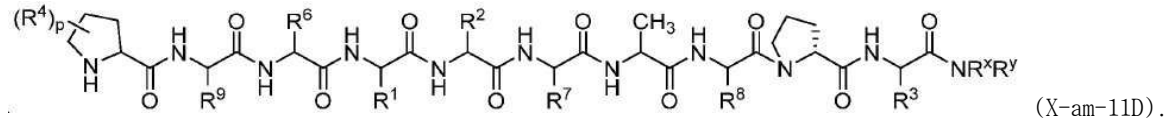
하기 화학식 (X-am-11L)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 301

제 242 항 내지 제 299 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 (X-am-11D)의 구조를 갖는, 화합물:



청구항 302

제 242 항 내지 제 301 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁸이 -CH₃ 또는 -H인, 화합물.

청구항 303

제 242 항 내지 제 301 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁸이 -H인, 화합물.

청구항 304

제 242 항 내지 제 303 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁹가 -CH₃ 또는 -H인, 화합물.

청구항 305

제 242 항 내지 제 303 항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁹가 -H인, 화합물.

청구항 306

제 242 항 내지 제 305 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^x 및 R^y가 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬인, 화합물.

청구항 307

제 242 항 내지 제 305 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^x 및 R^y 가 각각 독립적으로 임의로 치환된 알콕실알킬인, 화합물.

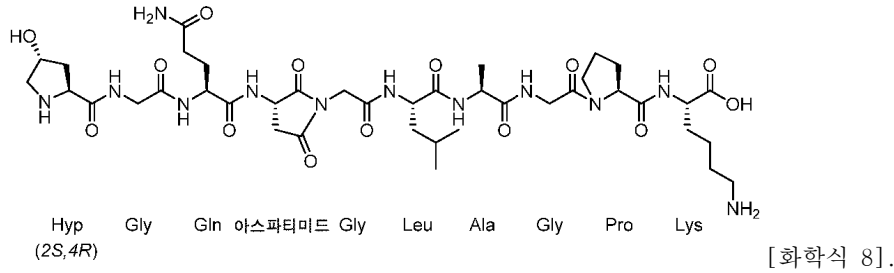
청구항 308

제 242 항 내지 제 305 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^x 및 R^y 가 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성하는, 화합물.

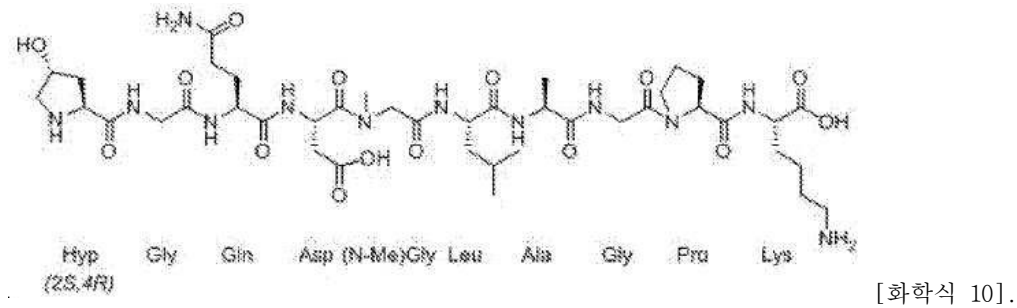
청구항 309

하기 화학식 8로 표시된 화합물의 염:



청구항 310

하기 화학식 10으로 표시된 화합물의 염:



청구항 311

제 1 항 내지 제 67 항, 제 309 항 및 제 310 항 중 어느 한 항에 따른 염 또는 제 68 항 내지 제 308 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 312

제 311 항에 있어서,

예를 들어, 안약으로서, 눈에 국부 투여하기 위하여 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 313

제 311 항 또는 제 312 항에 있어서,

제 68 항 내지 제 308 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 화합물의 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 이상이 염으로서 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 314

제 313 항에 있어서,

상기 화합물의 95% 이상이 염으로서 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 315

제 314 항에 있어서,

상기 화합물의 99% 이상이 염으로서 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 316

제 1 항 내지 제 67 항, 제 309 항 및 제 310 항 중 어느 한 항에 따른 염, 제 68 항 내지 제 308 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 311 항 내지 제 315 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 눈 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 눈 질환을 치료하는 방법.

청구항 317

제 316 항에 있어서,

상기 눈 질환이 망막증, 각막염, 건성 황반 변성, 습성 황반 변성, 안구 건조 증후군, 건성 결막염 및 각결막 상피 장애로부터 선택되는, 방법.

청구항 318

제 316 항 또는 제 317 항에 있어서,

상기 화합물 또는 조성물을 투여하는 단계가 상기 대상체의 눈에 국부 투여함을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 2018년 11월 14일자 출원된 미국 가출원 제62/767,180호를 우선권 주장하고; 이의 내용은 본원에 참조로 혼입된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 눈 질환을 치료하기 위한 펩타이드 및 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

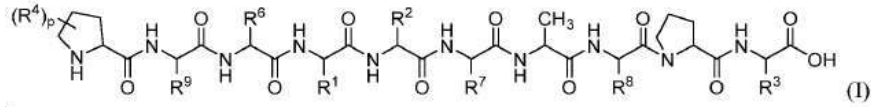
[0005] 안구 건조증 또는 건성 각결막염은, 눈물 분비 장애로 인한 안구 표면에 대한 손상으로서, 넓은 의미에서, 정의 될 수 있다(Joossen C 등, *Exp. Eye Res.*, 146:172-8, 2016). 안구 건조증은 다양한 인자의 조합으로 인해 눈 알에 눈물 분비 장애 및 손상 및 불편을 야기시키는 것으로 공지된다. 안구 건조증의 발병이 나이와 밀접한 관련이 있어도, 이의 발병률은 콘택트 렌즈, 컴퓨터, 및 스마트 기기의 사용으로 건조한 환경에 장기간 노출로 인해 젊은 연령층에서 증가 중이다(Stern ME 등, *Int. Rev. Immunol.*, 32: 19-41, 2013).

[0006] 구체적으로, 안구 건조증은 각막의 및 결막의 상피의 점액 분비 그리고 점액-분비하는 배상 세포의 분비를 감소시켜, 눈알의 윤활에서 급격한 감소를 초래한다. 게다가, 안구 건조증은 각막의 표면에 손상을 야기시켜, 그 때문에 각막에 플루오레세인 염료의 침투를 증가시킨다. 이들 안구 건조증의 증상은, 염화코발트지를 사용하는, 셔머(Schirmer) 테스트를 통해서 눈물 분비에서의 변화로서 평가될 수 있다. 더욱이, 안구 건조증을 동반할 수 있는 각막에 대한 손상은 일반 형광성 염료 및 슬릿-램프 형광광도계를 사용하여 쉽게 평가될 수 있다.

[0007] 그 동안, 안구 건조증에 대한 대부분의 치료는 증상 요법으로 국한되고, 이의 치료 효율은 종종 매우 낮다. 현재, 인공 눈물은 안구 건조증의 치료를 위한 첫번째 선택이다. 대표적 증상 요법으로서 인공 눈물은 불충분한 눈물을 보충할 뿐이고; 더구나, 이들은 빈번하게 눈에 투여될 필요가 있다는 단점에 시달린다(Kim CS 등, *Nutrients* 8. pii: E750, 2016). 히알루론산 나트륨 그리고 자가 혈청에서 추출한 안약은 개발되었고 안구 건조증을 앓고 있는 환자에서 사용되었다. 게다가, 눈물 및 점액의 분비를 촉진시키는, 레바미피드(rebamipide)(OPC-127959) 및 디쿠아포솔(diquafosol) 나트륨과 같은 합성 화합물은 개발 및 사용되었다. 이들 약물의 장기 사용은, 하지만, 다양한 부작용 예컨대 안구 충혈 및 각막의 석회화를 일으킬 수 있다(Bernauer W 등, *Br. J. Ophthalmol.*, 90:285-8, 2006). 그러므로, 안구 건조증을 치료하기 위한 안전하고 효과적인 치료적 제제의 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0008] 특정 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 염을 제공한다:



[0010] 상기 식에서,

[0011] R¹, R², 및 R³은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

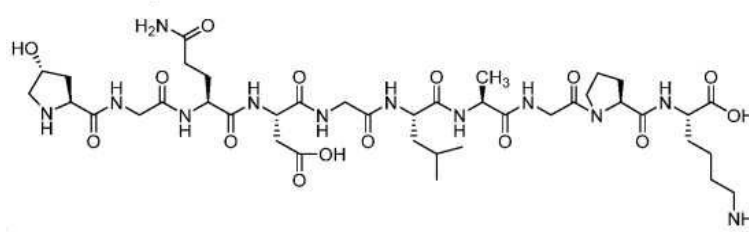
[0012] R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0013] R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0014] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0015] R⁶은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

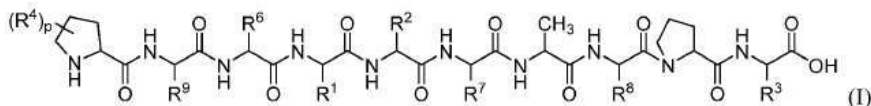
[0016] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;



[0017] 여기서 상기 화합물은

[0018] 바람직하게는 여기서 상기 화합물은 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함한다.

[0019] 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0021] 상기 식에서,

[0022] R¹, R², 및 R³은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0023] R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0024] R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

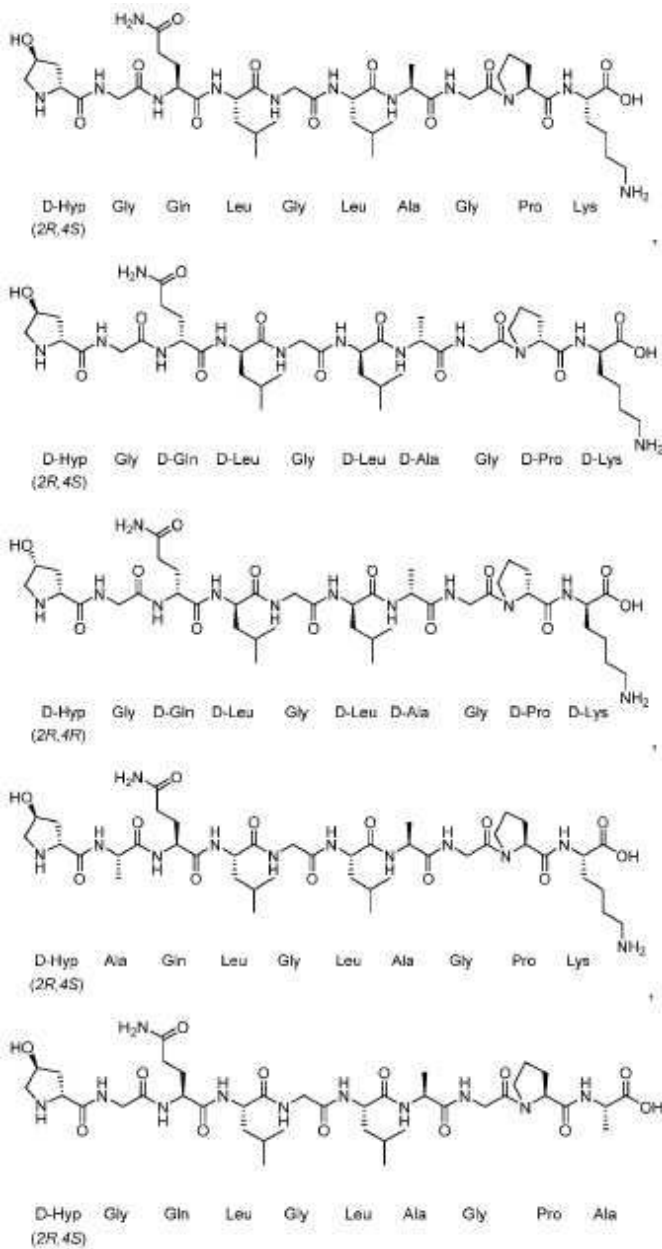
[0025] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0026] R⁶은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0027] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

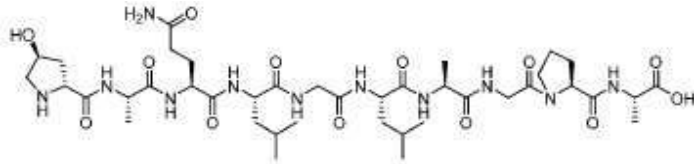
[0028] (a) R¹, R², 및 R³ 중 하나 이상이 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬인 것; (b) 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 중 하나 이상이 -R^a, -OR^a, -SR^a, -N(R^a)₂, -N(R^a)₃⁺, =NR^a, -NHC(=O)R^c, -C(=O)R^c, -C(=O)N(R^a)₂, -S(=O)₂R^c, -OS(=O)₂OR^a, -S(=O)₂OR^a, -S(=O)₂N(R^a)₂, -S(=O)R^c, -OP(=O)(OR^a)₂, -(알킬렌)-C(=O)R^c, -C(=S)R^c, -C(=O)OR^a, -(알킬렌)-C(=O)OR^a, -C(=S)OR^a, -C(=O)SR^a, -C(=S)SR^a, -(알킬렌)-C(=O)N(R^a)₂, -C(=S)N(R^a)₂, 및 -C(-NR^a)N(R^a)₂로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R^a 또는 R^c의 적어도 1개의 경우가 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인 것; (c) 상기 화합물이 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함하는 것; 및 (d) 상기 화합물이 R^a의 적어도 2개의 경우; R^c의 적어도 2개의 경우; 또는 R^a의 적어도 1개의 경우 및 R^c의 적어도 1개의 경우를 포함하고; R^a 및/또는 R^c의 적어도 1개의 경우가 다른 경우와 상이한 것 중 하나 이상이 발생하고;

[0029] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:



또는

[0030]

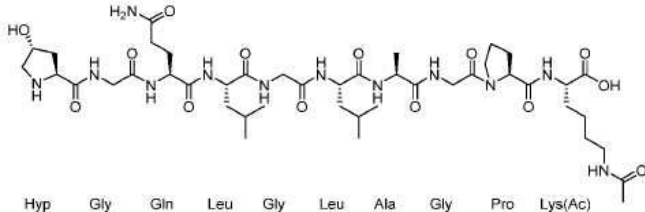


D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

[0031]

[0032]

일부 양태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

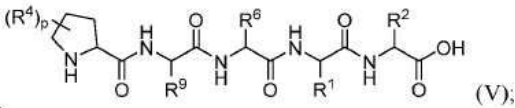


Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)
(2S,4R)

[0033]

[0034]

추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (V)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0035]

[0036]

상기 식에서,

[0037]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0038]

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0039]

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0040]

p는 0, 1, 또는 2이고;

[0041]

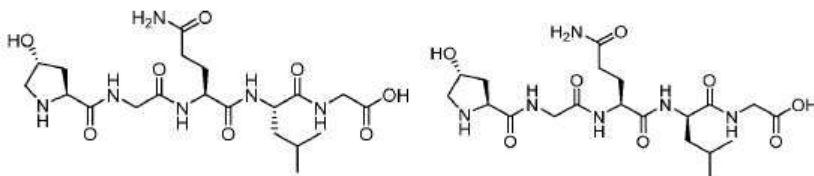
R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0042]

R^9 는 수소 또는 알킬이고;

[0043]

여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:

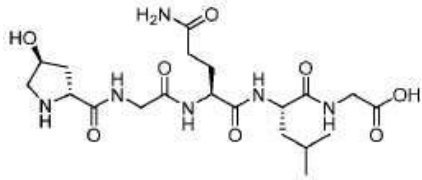


Hyp Gly Gln Leu Gly
(2S,4R)

Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

[0044]

; 또는

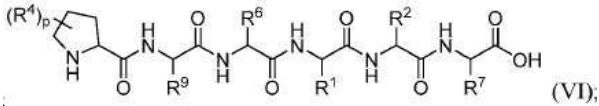


D-Hyp Gly Gln Leu Gly
(2R,4S)

[0045]

[0046]

추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (VI)으로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0047]

[0048]

상기 식에서,

[0049]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고

[0050]

R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0051]

R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0052]

p는 0, 1, 또는 2이고;

[0053]

R⁶은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0054]

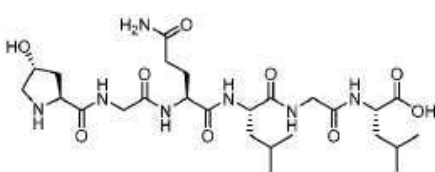
R⁷은 수소 또는 알킬이고;

[0055]

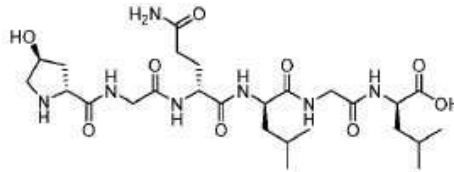
R⁹은 수소 또는 알킬이고;

[0056]

여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu
(2S,4R)

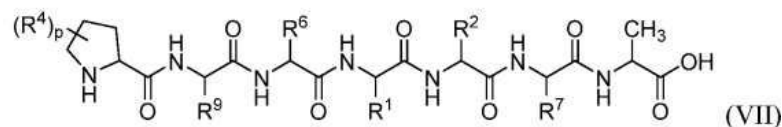


D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu
(2R,4S)

[0057]

[0058]

더욱 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (VII)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0059]

[0060]

상기 식에서,

[0061]

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0062] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

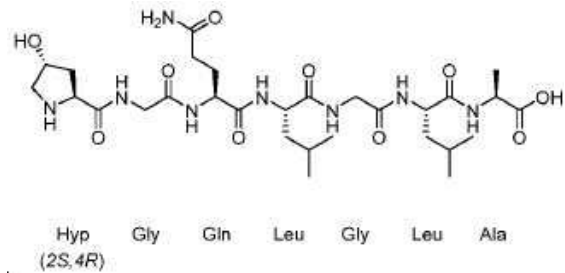
[0063] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0064] p 는 0, 1, 또는 2이고;

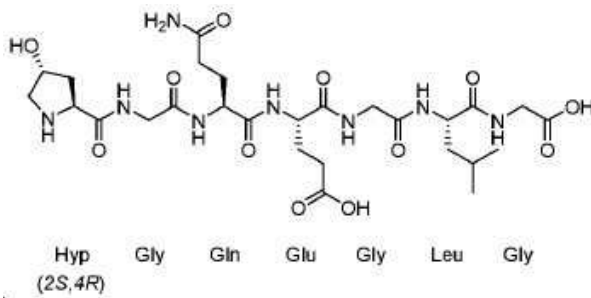
[0065] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0066] R^7 은 수소 또는 알킬이고;

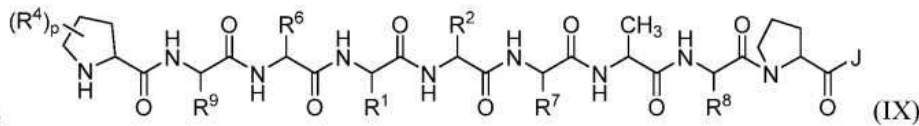
[0067] R^9 은 수소 또는 알킬이고;



[0068] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니다: 또는



[0069] 더욱 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 (IX)로 표시된 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0070]

[0071] 상기 식에서,

[0072] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0073] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0074] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0075] p 는 0, 1, 또는 2이고;

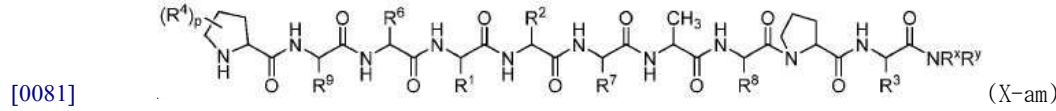
[0076] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0077] R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0078] J는 OH 또는 $-NR^xR^y$ 이고;

[0079] R^x 및 R^y 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕실알킬로부터 선택되거나, R^x 및 R^y 는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

[0080] 본 발명은 또한 화학식 (X-am)으로 표시된 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0082] 상기 식에서,

[0083] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0084] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0085] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0086] p는 0, 1, 또는 2이고;

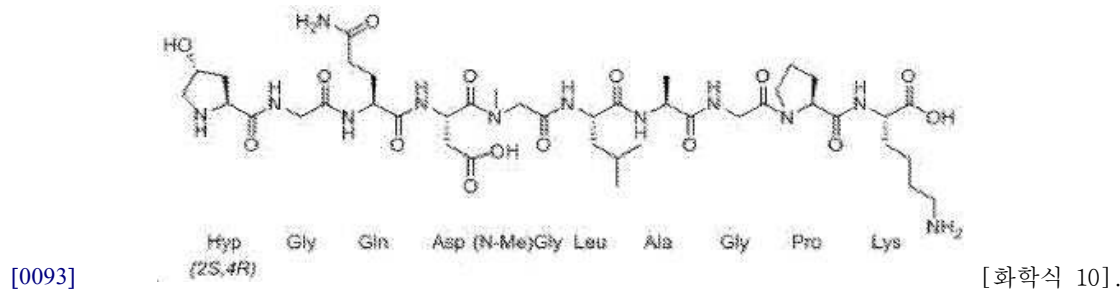
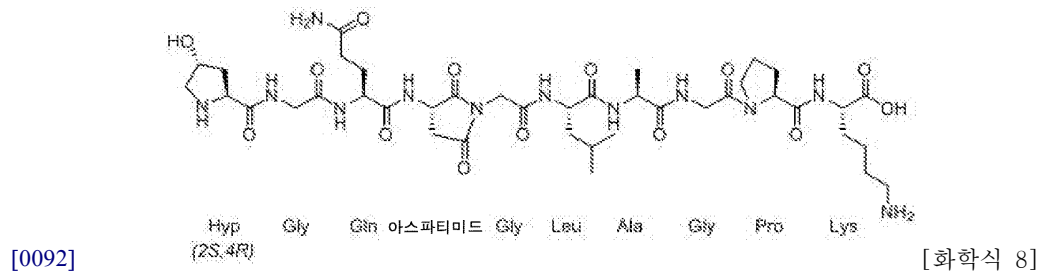
[0087] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0088] R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0089] J는 OH 또는 $-NR^xR^y$ 이고;

[0090] R^x 및 R^y 는 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕실알킬로부터 선택되거나, R^x 및 R^y 는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

[0091] 본 발명은 또한 하기 화합물의 염을 제공한다:



[0094] 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 화합물 또는 염을 포함하는 약학적 조성물이 본 발명에 의해 또한 제공된다.

[0095] 본 발명은 눈 질환을 치료하는 방법을 또한 제공하고, 예컨대 눈 질환은, 본 발명의 화합물 또는 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여함으로써, 망막증, 각막염, 건성 황반 변성, 습성 황반 변성, 안구 건조증, 건성

각결막염 및 각결막 상피 장애로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0096]

- 도 1은 본 발명의 구현예에 따라 제조된 펩타이드의 순서 및 특징을 도시하는 다이어그램이다.
- 도 2는 본 발명의 구현예에 따라 제조된 펩타이드를 합성하기 위한 공정을 도시하는 다이어그램이다.
- 도 3은 본 발명의 구현예에 따라 제조된 펩타이드의 정제 절차를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 4는 안와의 눈물샘 절제의 절차를 도시하는 사진이다.
- 도 5는 눈이 YDE-001 내지 YDE-028로 투여된 랫트 모델의 체중에서의 변화를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 6은 눈이 YDE-029 내지 YDE-043으로 투여된 랫트 모델의 체중에서의 변화를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 7은 랫트 모델의 눈에 제제를 투여하는 절차를 도시하는 사진이다.
- 도 8은 염화코발트지를 사용하여 랫트 모델의 눈물 분비의 양을 측정하는 절차를 도시하는 사진이다.
- 도 9는 눈이 염화코발트지를 사용하여 YDE-001 내지 YDE-028로 투여된 랫트 모델의 눈물 분비의 양 측정의 결과를 도시하는 사진이다.
- 도 10은 눈이 YDE-001 내지 YDE-028로 투여된 랫트 모델의 눈물 분비의 양에서의 변화를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 11은 눈이 염화코발트지를 사용하여 YDE-029 내지 YDE-043으로 투여된 랫트 모델의 눈물 분비의 양 측정의 결과를 도시하는 사진이다.
- 도 12는 눈이 YDE-029 내지 YDE-043으로 투여된 랫트 모델의 눈물 분비의 양에서의 변화를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 13은 이의 각막에 대한 손상을 확인하기 위해 랫트 모델의 눈에 형광성 물질을 투여하는 절차를 도시하는 사진이다.
- 도 14는 눈이 형광성 물질을 사용하여 YDE-001 내지 YDE-028로 투여된 랫트 모델의 각막에 대한 손상 측정의 결과를 도시하는 사진이다.
- 도 15는 눈이 YDE-001 내지 YDE-028로 투여된 랫트 모델의 각막의 손상의 회복을 확인하기 위해 형광 염료의 투과성을 도시하는 다이어그램이다.
- 도 16은 눈이 형광성 물질을 사용하여 YDE-029 내지 YDE-043으로 투여된 랫트 모델의 각막에 대한 손상 측정의 결과를 도시하는 사진이다.
- 도 17은 눈이 YDE-029 내지 YDE-043으로 투여된 랫트 모델의 각막의 손상의 회복을 확인하기 위해 형광 염료의 투과성을 도시하는 다이어그램이다.
- 도 18은 1번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 48 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 19는 2번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 48 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 20은 3번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 48 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 21은 4번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 48 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 22는 1번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 23은 2번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

- 도 24는 3번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 25는 4번 플레이트의 인간 각막의 상피 세포에 대한 hEGF의 치료로부터 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 26은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YY-101의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 27은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YY-102의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 28은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-011의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 29는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-038의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 30은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-042의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 31은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-043의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 32는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-044의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 33은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-045의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 34는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-049의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 35는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-054의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 36은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-057의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 37은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-058의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 38은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-059의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 39는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-060의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 40은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-072의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 41은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-073의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 42는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-074의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 43은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-075의 치료로부터 (a) 48 시간 또는 (b) 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 44는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-078의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

- 도 45는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-080의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 46은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-081의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 47은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-083의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 48은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-084의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 49는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-086의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 50은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-001의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 51은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-010의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 52는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-029의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 53은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-092의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 54는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-053의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 55는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-064의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 56은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-066의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 57은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-012의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 58은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-019의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 59는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-055의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 60은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-085의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 61은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-047의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 62는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-048의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 63은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-050의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 64는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-051의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.
- 도 65는 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-052의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

도 66은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-056의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

도 67은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-061의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

도 68은 인간 각막의 상피 세포에 대한 YDE-062의 치료로부터 48 시간 및 72 시간 후 세포 성장 속도를 도시하는 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] 본 발명은 눈 질환 예컨대 안구 건조증을 치료하기 위한 치료적 제제의 놀라운 발견에 기초한다. 제제의 유효성은 이들 펩타이드를 합성하고, 안구 건조증을 가진 랫트의 눈에 이들을 투여하고, 서머 테스트 및 형광성 염료 침착 테스트를 통해서 눈 보호 효과를 확인함으로써 입증되었다.

[0098] 본 발명의 신규한 펩타이드가 눈에 투여되는 경우, 눈물 분비의 양을 증가시키고 손상된 각막의 회복을 촉진시킨다. 그러므로, 이들은 눈 질환을 치료하기 위한 치료적 제제로서 유리하게 사용될 수 있다.

[0099] 정의

[0100] 당업계에서 사용된 관행에 따르면, 본원에 화학식에서 "~~R~~"은 모이어티 또는 치환기 "R"이 백본 구조에 부착되는 것을 나타내는데 사용된다.

[0101] "알킬"은 1차, 2차, 3차, 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이고, 직선형, 분지형, 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포괄한다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₀ 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 적당한 알킬 기는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필(i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸(s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필(t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸(n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 및 옥틸(-CH₂)₇CH₃)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0102] "알콕시"는 화학식 -O-알킬을 갖는 기를 지칭하고, 여기서 상기 정의된 바와 같은 알킬 기는 산소 원자를 통해 모체 화합물에 부착된다. 알콕시 기의 알킬 모이어티는, 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 알콕시), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₂ 알콕시), 1 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₀ 알콕시), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 알콕시)를 가질 수 있다. 적당한 알콕시 기의 예는 메톡시(-O-CH₃ 또는 -OMe), 에톡시(-OCH₂CH₃ 또는 -OEt), 및 t-부톡시(-OC(CH₃)₃ 또는 -OtBu)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0103] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로젠 원자에 의해 대체되는 알킬 기이다. 할로알킬 기의 알킬 모이어티는 1 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₁-C₂₀ 할로알킬), 1 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₂ 할로알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₁-C₁₀ 할로알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₁-C₆ 할로알킬)를 가질 수 있다. 적당한 할로알킬 기의 예는 -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, 및 -CH₂CF₃을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0104] "알케닐"은 1차, 2차, 3차, 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이고, 직선형, 분지형, 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포괄하고, 하나 이상의 불포화된 영역, 즉, 탄소-탄소 sp² 이중 결합을 갖는다. 예를 들어, 알케닐

기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₂-C₂₀ 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₂ 알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₀ 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₂-C₆ 알케닐)를 가질 수 있다. 적당한 알케닐 기의 예는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 사이클로펜테닐(-C₅H₇), 및 5-헥세닐(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0105] "알키닐"은 1차, 2차, 3차, 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이고, 직선형, 분지형, 환형 기, 또는 이들의 조합을 포괄하고, 하나 이상의 탄소-탄소 sp³ 삼중 결합을 갖는다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자(즉, C₂-C₂₀ 알키닐), 2 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₂ 알키닐), 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₀ 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자(즉, C₂-C₆ 알키닐)를 가질 수 있다. 적당한 알케닐 기의 예는 아세틸렌성(-C≡H) 및 프로파길(-CH₂C≡CH)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0106] "알킬렌"은 분지형, 직선형, 또는 환형일 수 있는(또는 분지형, 직선형, 또는 환형 모이어티의 조합을 가질 수 있는) 포화된 탄화수소 기를 지칭하고 모체 알칸의 동일한 탄소 원자 또는 2개 상이한 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개 원자기를 갖는다. 예를 들어, 알킬렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 알킬렌 기의 예는 1,2-에틸렌(-CH₂-CH₂-)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0107] "알케닐렌"은 분지형, 직선형, 또는 환형일 수 있는(또는 분지형, 직선형, 또는 환형 모이어티의 조합을 가질 수 있는) 불포화된 탄화수소 기를 지칭하고 모체 알켄의 동일한 탄소 원자 또는 2개 상이한 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개 원자기를 갖는다. 예를 들어, 알케닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 알케닐렌 기의 예는 1,2-에테닐렌(-CH=CH-)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0108] "알키닐렌"은 분지형, 직선형, 또는 환형일 수 있는(또는 분지형, 직선형, 또는 환형 모이어티의 조합을 가질 수 있는) 불포화된 탄화수소 기를 지칭하고 모체 알킨의 동일한 탄소 원자 또는 2개 상이한 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유래된 2개 원자기를 갖는다. 예를 들어, 알키닐렌 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 알키닐렌 라디칼의 예는 아세틸레닐렌(-C≡C-), 프로파길렌(-CH₂C≡C-), 및 4-펜틸렌(-CH₂CH₂CH₂C≡C-)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0109] "아릴"은 방향족 탄화수소 기를 지칭한다. 예를 들어, 아릴 기는 6 내지 20개의 탄소 원자, 6 내지 14개의 탄소 원자, 또는 6 내지 12개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 전형적 아릴 기의 예는 벤젠(예를 들어, 페닐), 치환된 벤젠, 치환된 또는 미치환된 나프탈렌, 치환된 또는 미치환된 안트라센 등에서 유래된 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0110] "아릴알킬"은, 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 다른 sp³ 탄소 원자에 결합된 1개의 수소 원자가 아릴 기에 의해 대체되는, 지환식 알킬 기를 지칭한다. 전형적 아릴알킬 기의 예는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등(각각의 이들은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아릴알킬 기는 7 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 이의 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0111] "아릴알케닐"은, sp² 탄소 원자가 또한 사용될 수 있어도, 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 다른 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 기에 의해 대체되는 지환식 알케닐 기를 지칭한다. 아릴알케닐의 아릴 모이어티는, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아릴 기일 수 있고, 아릴알케닐의 알케닐 모이어티는, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 알케닐 기를 포함할 수 있다. 아릴알케닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 이의 알케닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0112] "아릴알키닐"은, sp 탄소 원자가 또한 사용될 수 있어도, 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 다른 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 아릴 기에 의해 대체되는 지환식 알키닐 기를 지칭한다. 아릴알키닐의 아릴 모이어티는, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 아릴 기일 수 있고, 아릴알키닐의 알키닐 모이어티는, 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 알키닐 기를 포함할 수 있다. 아릴알키닐 기는 8 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

예를 들어, 이의 알킬닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 아릴 모이어티는 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

- [0113] "사이클로알킬"은 고리에서 탄소 원자만을 포함하는 포화된 단환 또는 다환을 지칭한다. 사이클로알킬 기는 단환으로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 이환으로서 7 내지 12개의 탄소 원자, 그리고 다환으로서 최대 약 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 단환식 사이클로알킬은 3 내지 7개의 고리 원자, 더욱 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬은 7 내지 12개의 고리 원자를 가질 수 있고 융합된 고리 시스템, 스피로환식 고리 시스템, 또는 가교된 고리 시스템일 수 있다. 예시적 사이클로알킬 기에서, 원자는 비사이클로[4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템으로 배열될 수 있다. 단환식 사이클로알킬의 비-제한 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함한다(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음).
- [0114] 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴 등, 예를 들어, "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴알킬", "치환된 헤테로사이클릴", 및 "치환된 카보사이클릴(예를 들어, 치환된 사이클로알킬)"에 관하여 용어 "치환된"은 알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 카보사이클릴(예를 들어, 사이클로알킬)의 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기에 의해 대체되는 것을 의미한다. 전형적 치환기의 예는 할로, 할로알킬, 옥소, -CN, -NO₂, =N-OH, -N₃, -R, -OR, -SR, -N(R)₂, -N(R)₃⁺, =NR, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)N(R)₂, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂N(R)₂, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)₂, -(알킬렌)-C(=O)R, -C(=S)R, -C(=O)OR, -(알킬렌)-C(=O)OR, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -(알킬렌)-C(=O)N(R)₂, -C(=S)N(R)₂, 및 -C(-NR)N(R)₂를 포함하고, R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이나, 이에 제한되지 않는다. 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 기는 또한 유사하게 치환될 수 있다.
- [0115] 당업자는 모이어티 예컨대 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등이 하나 이상의 치환기로 치환되는 경우, 이들이 선택적으로 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등의 모이어티로서 지칭될 수 있음(즉, 모체 "알킬", "아릴", 또는 "헤테로사이클릴" 모이어티의 하나 이상의 수소 원자가 본원에 기재된 바와 같은 치환기에 의해 대체됨)을 이해할 것이다. "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등의 모이어티가 "치환된"으로 본원에서 기재되거나 치환된(또는 임의로 치환된, 예를 들어, 치환기의 수가 0 또는 양수임)으로 도면에서 묘사되면, 용어 "알킬", "아릴", "헤테로사이클릴" 등은 "알킬렌", "아릴렌", "헤테로사이클릴렌" 등과 호환적인 것으로 이해되어야 한다.
- [0116] 당업자는 화학식 I의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가 허용가능하게 안정한 약학적 조성물로 제형화될 수 있는 약학적으로 유용한 화합물로서 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 하는 것을 인식할 것이다. 그러한 안정성을 갖는 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범위 내에 해당하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0117] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자 예컨대 O, N, 또는 S에 의해 대체되는 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 모체 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)에 의해 대체되면, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알콕시 기(예를 들어, -OCH₃), 아민 기(예를 들어, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ 등), 또는 티오알킬 기(예를 들어, -SCH₃)일 수 있다. 모체 분자에 부착되지 않는 알킬 기의 비-말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)에 의해 대체되면, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 알킬 에테르(예를 들어, -CH₂CH₂-O-CH₃ 또는 기타 등등), 알킬아민(예를 들어, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ 등), 또는 티오알킬 에테르(예를 들어, -CH₂-S-CH₃)일 수 있다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)에 의해 대체되면, 생성된 헤테로알킬 기는 각각 하이드록시알킬 기(예를 들어, -CH₂CH₂-OH), 아미노알킬 기(예를 들어, -CH₂NH₂), 또는 알킬티올 기(예를 들어, -CH₂CH₂-SH)일 수 있다. 예를 들어, 헤테로알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 바람직하게는, 헤테로알킬 기는 사슬에서 2 내지 20, 2 내지 10, 또는 2 내지 6개의 총 원자(즉, 탄소 원자 더하기 조합된 헤테로원자)를 갖는다. C₁-C₆ 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 헤테로알킬 기를 지칭한다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 문헌 예컨대 Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), 구체적으로 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, from 1950 to the present), 구체적으로 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566 에서 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 특이적 구현예에서, "헤테로사이클"은 하나 이

상의(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의) 탄소 원자가 헤테로원자(예를 들어, O, N, 또는 S)에 의해 대체되는 본원에 정의된 바와 같은 카보사이클을 포함한다. 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 포화된, 부분적으로 불포화된, 및 방향족 고리(즉, 헤테로방향족 고리)를 포함한다. 치환된 헤테로사이클은, 예를 들어, 카보닐 기를 포함하여, 본원에 개시된 임의의 치환기로 치환된 헤테로환식 고리를 포함한다.

[0119] 예시적 헤테로사이클은 피리딘, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 테트라하이드로티오펜, 황-산화된 테트라하이드로티오펜, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조푸라닐, 티아나프테닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리디닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸리, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살라닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 옥신돌릴, 및 벤즈사졸리닐을 포함하나(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음), 이에 제한되지 않는다.

[0120] 예로서, 탄소-결합된 헤테로사이클은, 피라진의 2, 3, 4, 5, 또는 6-위치에, 피리다진의 3, 4, 5, 또는 6-위치에, 피리미딘의 2, 4, 5, 또는 6-위치에, 피라진의 2, 3, 5, 또는 6-위치에, 푸란, 테트라하이드로푸란, 티오프란, 티오펜, 피롤, 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5-위치에, 옥사졸, 이미다졸, 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5-위치에, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5-위치에, 아지리딘의 2 또는 3-위치에, 아제티딘의 2, 3, 또는 4-위치에, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-위치에, 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-위치에 결합될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 더욱 전형적으로, 탄소-결합된 헤테로사이클의 예는 2-피리딘, 3-피리딘, 4-피리딘, 5-피리딘, 6-피리딘, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 및 5-티아졸릴을 포함한다(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음).

[0121] 예로서, 질소-결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 또는 1H-인다졸의 1-위치에, 이소인돌 또는 이소인돌린의 2-위치에, 모르폴린의 4-위치에, 그리고 카바졸 또는 β-카볼린의 9-위치에 결합될 수 있으나(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음), 이에 제한되지 않는다. 더욱 전형적으로, 질소-결합된 헤테로사이클의 예는 1-아지리디닐, 1-아제티딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐을 포함한다(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음).

[0122] "헤테로사이클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 1개의 수소 원자가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알킬렌 모이어티)에 의해 대체되는 지환식 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적 헤테로사이클릴알킬 기의 예는 헤테로사이클릴-CH₂-, 2-(헤테로사이클릴)에탄-1-일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 이의 "헤테로사이클릴" 모이어티는 문헌 예컨대 "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"에서 기재된 것들 그리고 상기 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 당업자는 생성된 기가 화학적으로 안정하면, 헤테로사이클릴 기가 탄소-대-탄소 결합 또는 탄소-대-헤테로원자 결합을 통해서 헤테로사이클릴알킬의 알킬 모이어티에 부착될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 헤테로사이클릴알킬 기의 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 헤테로사이클릴알킬의 예는 황, 산소, 및/또는 질소를 함유하는 5-원 헤테로사이클, 예컨대 티아졸릴메틸, 2-티아졸릴에탄-1-일, 이미다졸릴메틸, 옥사졸릴메틸, 티아디아졸릴메틸 등; 그리고 황, 산소, 및/또는 질소를 함유하는 6-원 헤테로사이클 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리다질메틸, 피리미딜메틸, 피라지닐메틸 등을 포함하나(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음), 이에 제한되지 않는다.

[0123] "헤테로사이클릴알케닐"은, sp² 탄소 원자가 또한 사용될 수 있어도, 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알케닐렌 모이어티)에 의해 대체되는 지환식 알케닐 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴알케닐 기의 헤테로사이클릴 모이어티는 문헌 예컨대

"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"에서 기재된 것들 그리고 본원에 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 헤테로사이클릴알케닐 기의 알케닐 모이어티는 본원에 기재된 임의의 알케닐 기를 포함한다. 당업자는 생성된 기가 화학적으로 안정하면, 헤테로사이클릴 기가 탄소-대-탄소 결합 또는 탄소-대-헤테로원자 결합을 통해 헤테로사이클릴알케닐의 알케닐 모이어티에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴알케닐 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 헤테로사이클릴알케닐 기의 알케닐 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0124] "헤테로사이클릴알킬"은, sp 탄소 원자가 또한 사용될 수 있어도, 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp³ 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 헤테로사이클릴 라디칼(즉, 헤테로사이클릴-알킬렌 모이어티)에 의해 대체되는 치환식 알킬 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴알킬 기의 헤테로사이클릴 모이어티는 문헌 예컨대 "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"에서 기재된 것들 및 본원에 기재된 임의의 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 헤테로사이클릴알킬 기의 알킬 모이어티는 본원에 기재된 임의의 알킬 기를 포함한다. 당업자는, 생성된 기가 화학적으로 안정하면, 헤테로사이클릴 기가 탄소-대-탄소 결합 또는 탄소-대-헤테로원자 결합을 통해 헤테로사이클릴알킬의 알킬 모이어티에 부착될 수 있음을 이해할 것이다. 헤테로사이클릴알킬 기는 3 내지 20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 헤테로사이클릴알킬 기의 알킬 모이어티는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 이의 헤테로사이클릴 모이어티는 2 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0125] "헤테로아릴"은 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릴을 지칭한다. 방향족 고리에서 함유될 수 있는 적당한 헤테로원자의 비-제한 예는 산소, 황, 및 질소를 포함한다. 헤테로아릴 고리의 비-제한 예는, 피리디닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 카바졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 피리다질, 피리미딜, 피라질 등을 포함하여, 본원에 "헤테로사이클릴"의 정의에서 나열된 것들의 모두를 포함한다(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음).

[0126] "카보사이클" 또는 "카보사이클릴"은 단환으로서 3 내지 7개의 탄소 원자, 이환으로서 7 내지 12개의 탄소 원자, 및 다환으로서 최대 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 고리를 지칭한다. 단환식 카보사이클은 3 내지 7개의 고리 원자, 더욱 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 이환식 사이클로알킬은 7 내지 12개의 고리 원자를 가질 수 있고 융합된 고리 시스템, 스피로환식 고리 시스템, 또는 가교된 고리 시스템일 수 있다. 예시적 사이클로알킬 기에서, 원자는 비사이클로[4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템으로 배열될 수 있다. 단환식 사이클로알킬의 비-제한 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함한다(이들 각각은 치환될 수 있거나 미치환될 수 있음).

[0127] "아실"은 (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-알킬, -C(=O)-카보사이클, 및 (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-헤테로사이클을 지칭하고, 여기서 상기 알킬, 카보사이클, 또는 헤테로사이클 모이어티는 본원에 정의된 바와 같다. "아실"의 비-제한 예는 -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -C(=O)CH(CH₃)₂, -C(=O)C(CH₃)₃, (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-페닐, (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-사이클로프로필, (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-사이클로부틸, (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-사이클로펜틸, (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-사이클로헥실, 및 (치환되거나 미치환되는) -C(=O)-피리딜을 포함한다.

[0128] "아릴헤테로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로알킬을 지칭하고, 여기서 (어느 한쪽 탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착될 수 있는) 수소 원자는 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기에 의해 대체된다. 생성된 기가 화학적으로 안정하면, 아릴 기는 헤테로알킬 기의 탄소 원자 또는 헤테로알킬 기의 헤테로원자에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아릴헤테로알킬 기는 -알킬렌-O-아릴, -알킬렌-O-알킬렌-아릴, -알킬렌-NH-아릴, -알킬렌-NH-알킬렌-아릴, -알킬렌-S-아릴, -알킬렌-S-알킬렌-아릴 등의 화학식을 가질 수 있다. 게다가, 상기 화학식에서 임의의 알킬렌 모이어티는 본원에 정의되거나 예시된 임의의 치환기로 추가 치환될 수 있다.

[0129] "헤테로아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하고, 여기서 수소 원자는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기에 의해 대체된다. 헤테로아릴알킬의 비-제한 예는 -CH₂-피리디닐, -CH₂-피롤릴, -CH₂-옥사졸릴, -CH₂-인돌릴, -CH₂-이소인돌릴, -CH₂-푸라닐, -CH₂-티에닐, -CH₂-벤조푸라닐, -CH₂-벤조티오펜닐, -CH₂-카바졸릴, -CH₂-이미다졸릴, -CH₂-티아졸릴, -CH₂-이속사졸릴, -CH₂-피라졸릴, -CH₂-이소티아졸릴, -CH₂-퀴놀릴, -CH₂-이소퀴놀릴, -CH₂-피리다질, -CH₂-피리미딜, -CH₂-피라질, -CH(CH₃)-피리디닐, -CH(CH₃)-피롤릴,

-CH(CH₃)-옥사졸릴, -CH(CH₃)-인돌릴, -CH(CH₃)-이소인돌릴, -CH(CH₃)-푸라닐, -CH(CH₃)-티에닐, -CH(CH₃)-벤조푸라닐, -CH(CH₃)-벤조티오펜닐, -CH(CH₃)-카바졸릴, -CH(CH₃)-이미다졸릴, -CH(CH₃)-티아졸릴, -CH(CH₃)-이속사졸릴, -CH(CH₃)-피라졸릴, -CH(CH₃)-이소티아졸릴, -CH(CH₃)-퀴놀릴, -CH(CH₃)-이소퀴놀릴, -CH(CH₃)-피리다질, -CH(CH₃)-피리미딜, -CH(CH₃)-피라질 등을 포함한다.

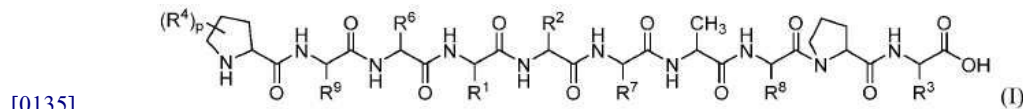
[0130] "실릴옥시"는 기 -O-SiR₃을 지칭하고, 여기서 각 R은 독립적으로 알킬, (치환되거나 미치환되는) 아릴, 또는 (치환되거나 미치환되는) 헤테로아릴이다. 실릴옥시의 비-제한 예는 -O-Si(CH₃)₃, -O-Si(CH₃)₂tBu, -O-Si(tBu)₂CH₃, -O-Si(tBu)₃, -O-Si(CH₃)₂Ph, -O-Si(Ph)₂CH₃, 및 -O-Si(Ph)₃을 포함한다.

[0131] 용어 "임의로 치환된"은 1개, 2개, 또는 더 많은 치환기를 임의로 갖는 화학식 I의 화합물의 특정한 모이어티 (예를 들어, 임의로 치환된 아릴 기)를 지칭한다.

[0132] 용어 "이의 에스테르"는 분자의 임의의 -COOH 작용기가 -COOR 작용기가 되도록 변형되거나 분자의 임의의 -OH 작용기가 -OC(=O)R이도록 변형되는 화합물의 임의의 에스테르를 지칭한다. 여기에서, 에스테르의 R 모이어티는 안정한 에스테르 모이어티를 형성하는 임의의 탄소-함유 기일 수 있고, 이는, 비제한적으로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 및 이들의 치환된 유도체를 포함한다. 에스테르의 예는 에스테르 예컨대 아래 기재된 바와 같은 "호변이성체성 에놀"의 상기 기재된 것들을 또한 포함할 수 있다.

[0133] 본 발명의 화합물

[0134] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 염을 제공한다:



[0136] 상기 식에서,

[0137] R¹, R², 및 R³은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0138] R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

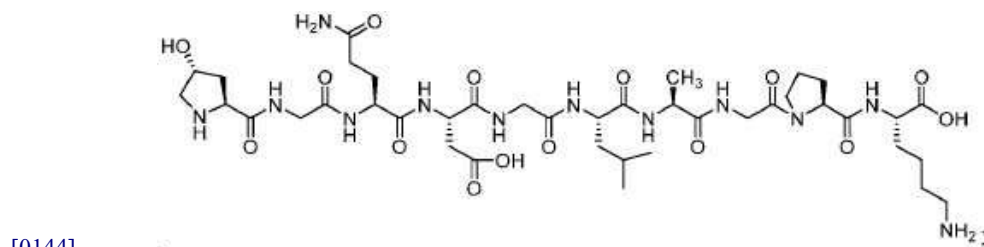
[0139] R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0140] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0141] R⁶은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0142] R⁷, R⁸, 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0143] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니고:



[0145] 바람직하게는 여기서 상기 화합물은 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함한다.

[0146] 특정 구현예에서, R¹, R², 및 R³은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로

사이클릴알킬이고;

[0147] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

[0148] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0149] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0150] R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0151] 일부 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0152] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

[0153] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

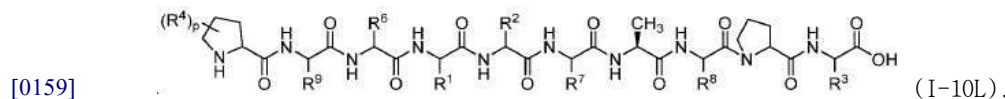
[0154] 더욱 특정한 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-R^a$, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, 및 $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0155] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

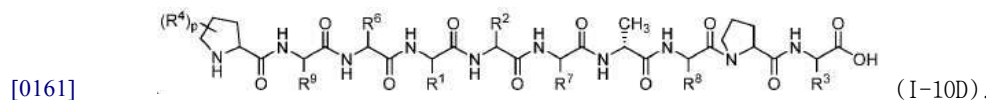
[0156] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

[0157] 특정한 그와 같은 구현예에서, R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고; R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

[0158] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-10L)의 구조를 갖는다:

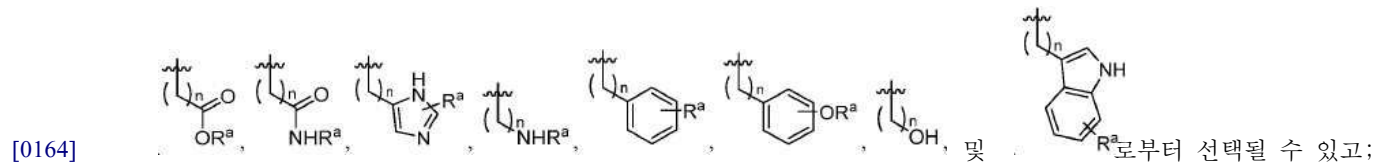


[0160] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-10D)의 구조를 가질 수 있다:



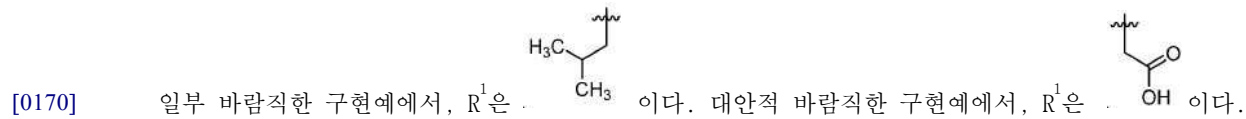
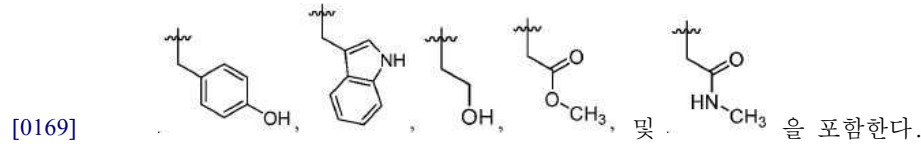
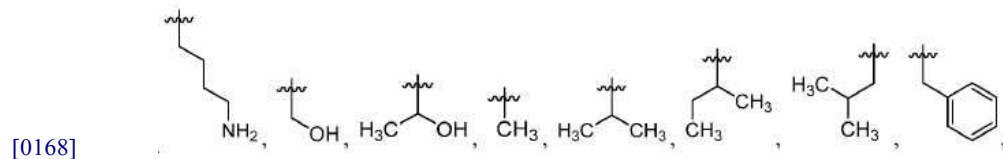
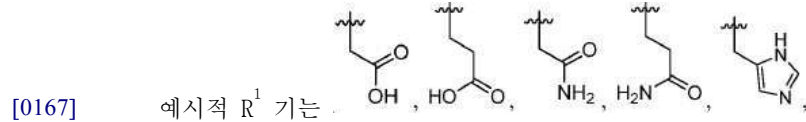
[0162] 특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

[0163] 더욱 구체적으로, R¹은 치환된 또는 미치환된 알킬,

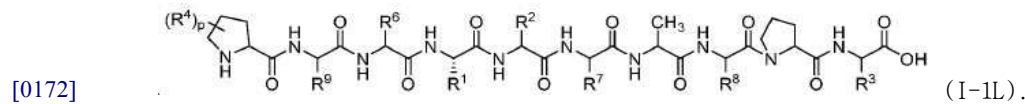


[0165] R^a는 수소 또는 알킬이고;

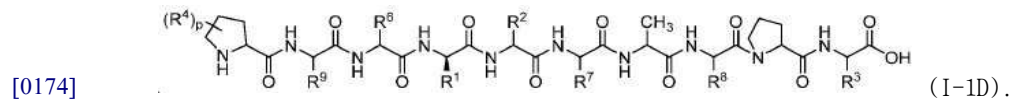
[0166] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.



[0171] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-1L)의 구조를 갖는다:

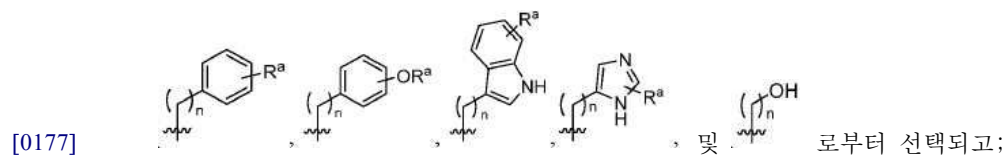


[0173] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-1D)의 구조를 가질 수 있다:



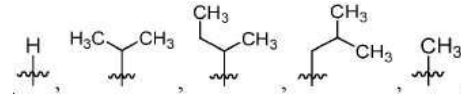
[0175] 특정 구현예에서, R²는 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

[0176] 일부 구현예에서, R²는 수소, 치환된 또는 미치환된 알킬,



[0178] R^a는 수소 또는 알킬이고;

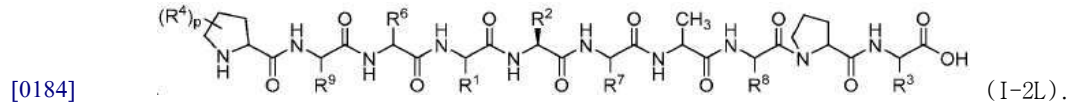
[0179] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.

[0180] 예시적 R² 기는 

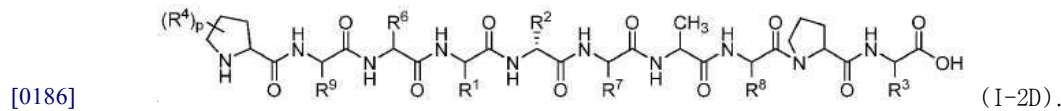
[0181]  를 포함한다.

[0182] 바람직하게는, R²는 수소이다.

[0183] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-2L)의 구조를 갖는다:

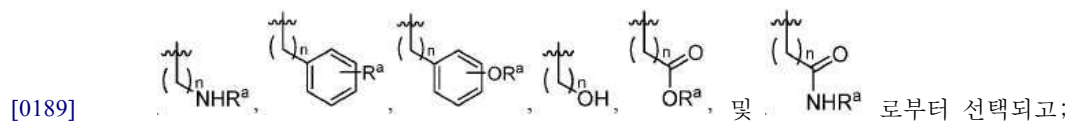


[0185] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-2D)의 구조를 가질 수 있다:



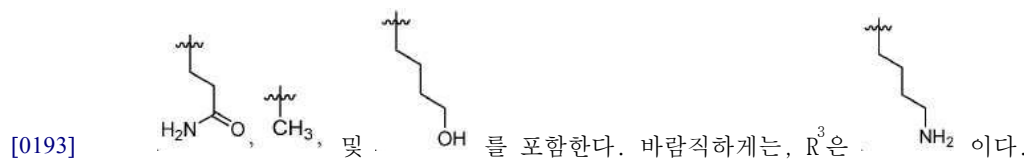
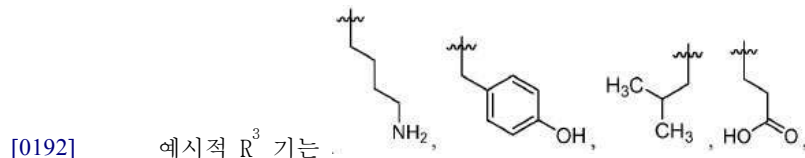
[0187] 특정 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬이다.

[0188] 일부 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 알킬,

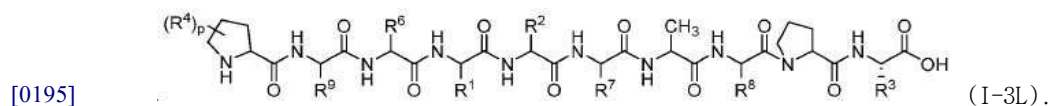


[0190] R^a는 수소 또는 알킬이고;

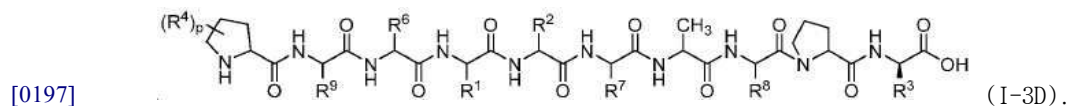
[0191] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.



[0194] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-3L)의 구조를 갖는다:



[0196] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-3D)의 구조를 가질 수 있다:



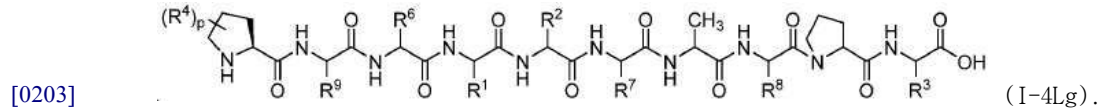
[0198] 특정 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다.

[0199] 특정 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다.

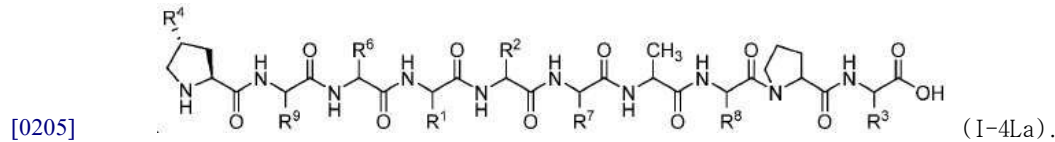
[0200] 특정 바람직한 구현예에서, R⁴는 하이드록실이다. 대안적 바람직한 구현예에서, R⁴는 -CH₃이다.

[0201] 임의의 상기 구현예에서, p는 1일 수 있다.

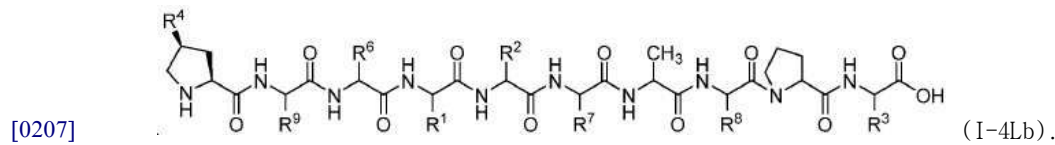
[0202] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lg)의 구조를 갖는다:



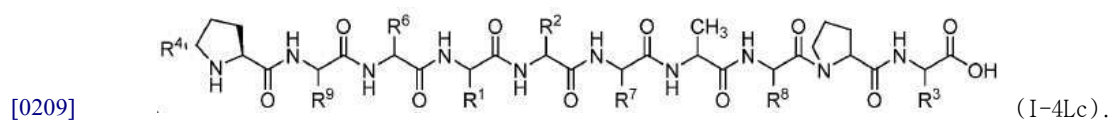
[0204] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4La)의 구조를 갖는다:



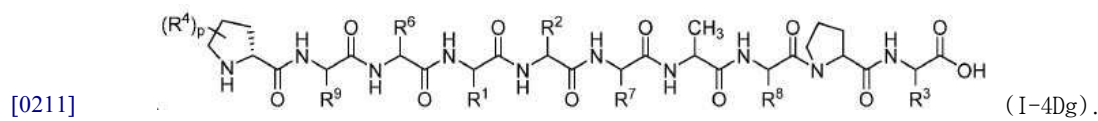
[0206] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lb)의 구조를 갖는다:



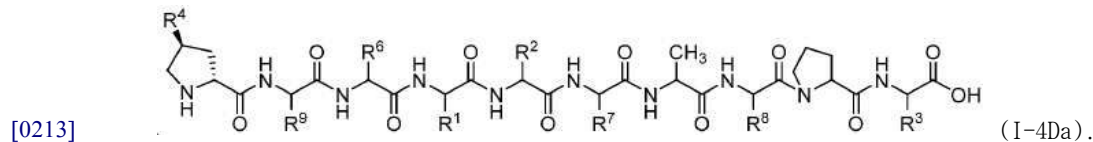
[0208] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):



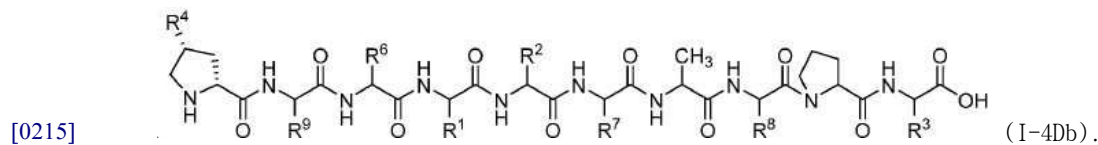
[0210] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dg)의 구조를 갖는다:



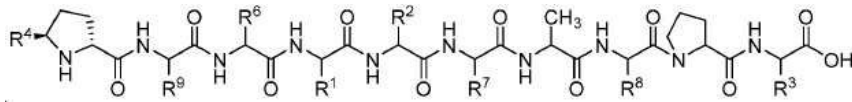
[0212] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Da)의 구조를 갖는다:



[0214] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Db)의 구조를 갖는다:



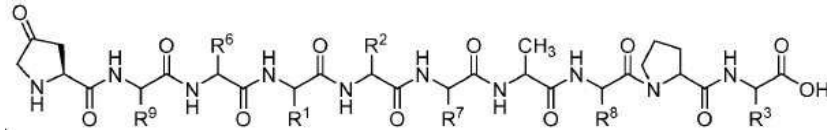
[0216] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):



[0217] (I-4Dc).

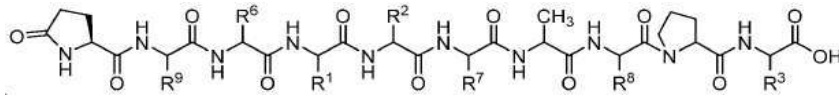
[0218] 특정 구현예에서, R⁴는 옥소이다.

[0219] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Ld)의 구조를 갖는다:



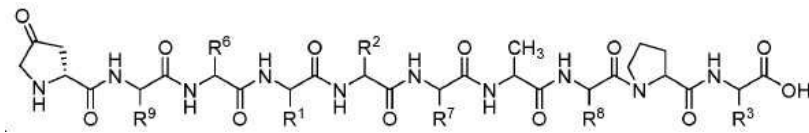
[0220] (I-4Ld).

[0221] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Le)의 구조를 갖는다:



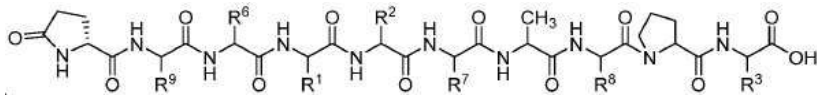
[0222] (I-4Le).

[0223] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dd)의 구조를 갖는다:



[0224] (I-4Dd).

[0225] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4De)의 구조를 갖는다:



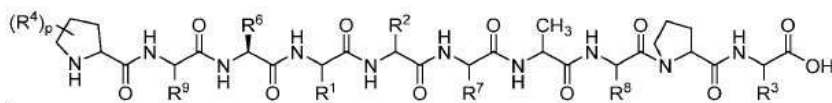
[0226] (I-4De).

[0227] 특정 구현예에서, R⁶는 수소 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된다. 특정 구현예에서, 여기서 R⁶는 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이다. 예를 들어, R⁶는 -CH₃일 수 있



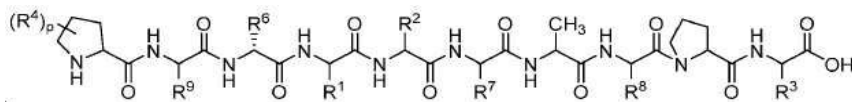
다. 대안적으로, R⁶는 일 수 있다.

[0228] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-6L)의 구조를 갖는다:


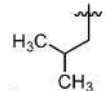


[0229] (I-6L).

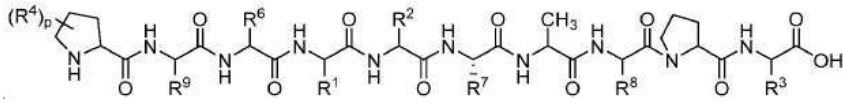
[0230] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-6D)의 구조를 가질 수 있다:



[0231] (I-6D).

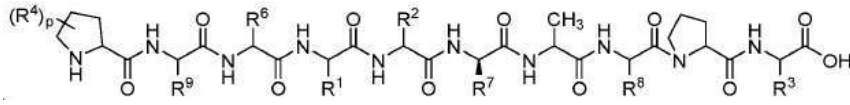
[0232] 특정 구현예에서, R⁷는 (C₁-C₁₀)알킬, 바람직하게는  또는  이다.

[0233] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-7L)의 구조를 갖는다:



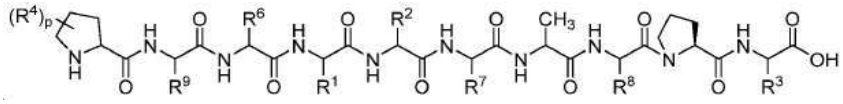
[0234] (I-7L).

[0235] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-7D)의 구조를 가질 수 있다:



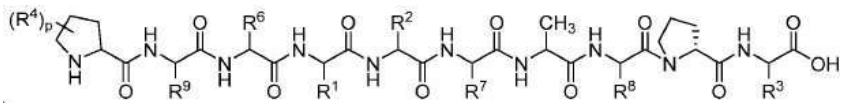
[0236] (I-7D).

[0237] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-11L)의 구조를 갖는다:



[0238] (I-11L).

[0239] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-11D)의 구조를 가질 수 있다:



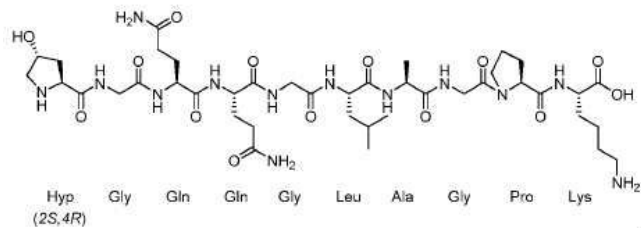
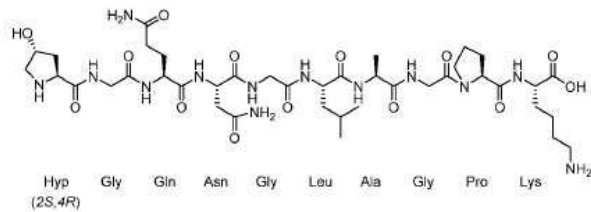
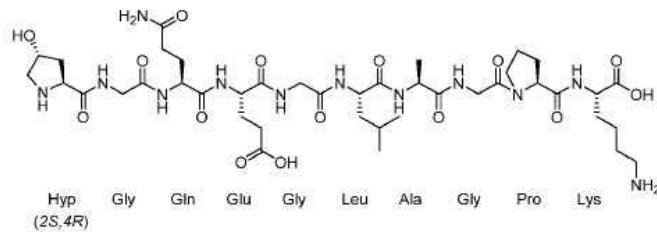
[0240] (I-11D).

[0241] 특정 구현예에서, R⁸은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

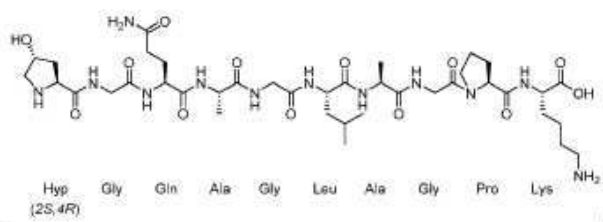
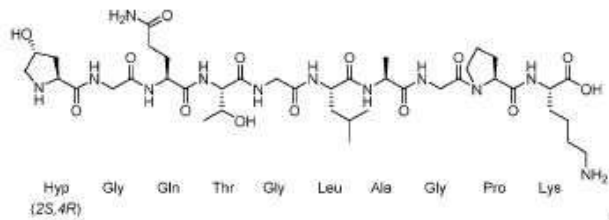
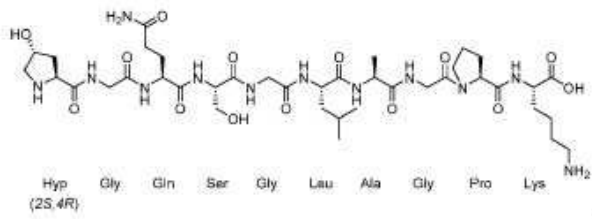
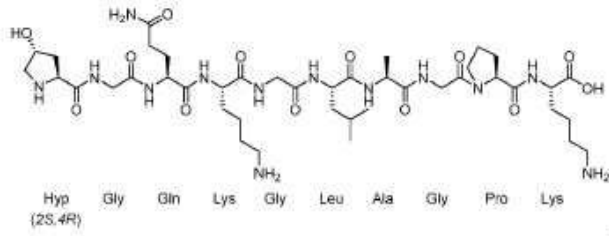
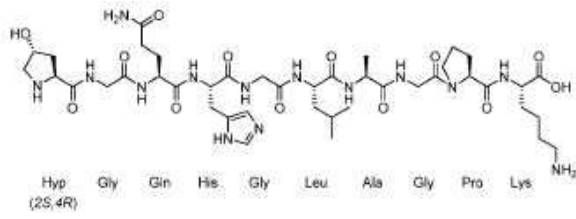
[0242] 특정 구현예에서, R⁹은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0243] 특정 구현예에서, 화합물은 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 또는 8개 이상의 D-아미노산 잔기를 포함한다.

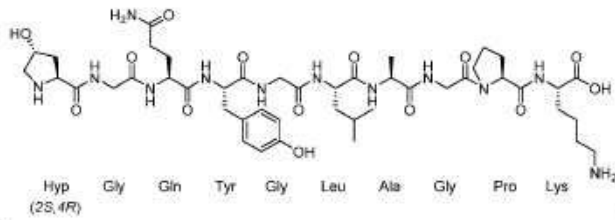
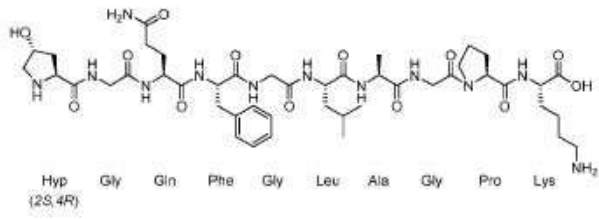
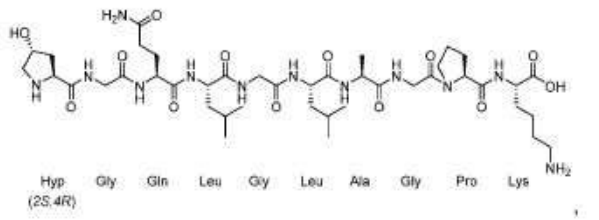
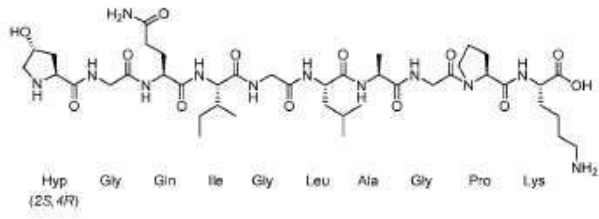
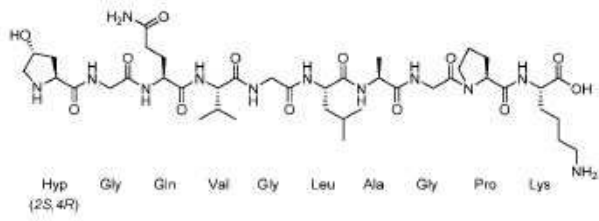
[0244] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 염을 제공하고, 여기서 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:



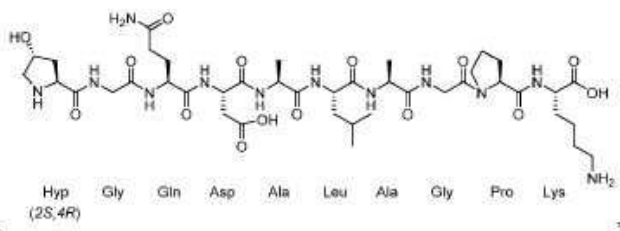
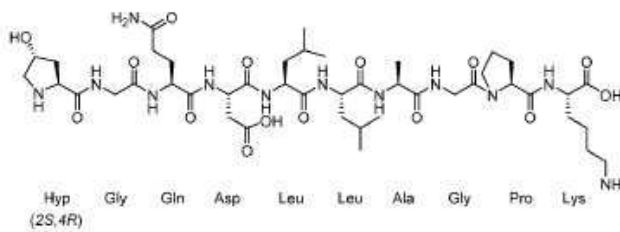
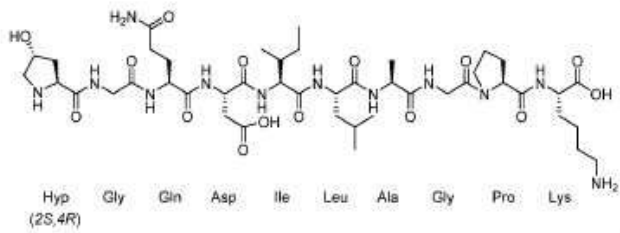
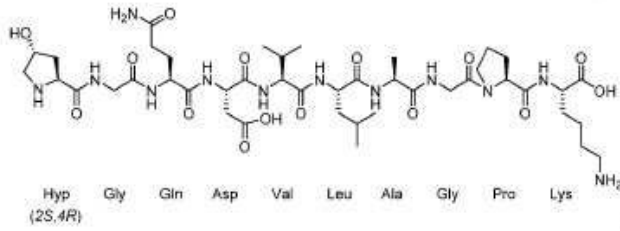
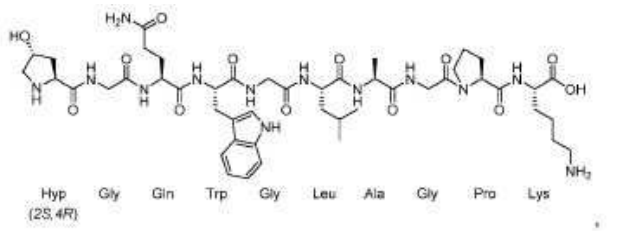
[0245]



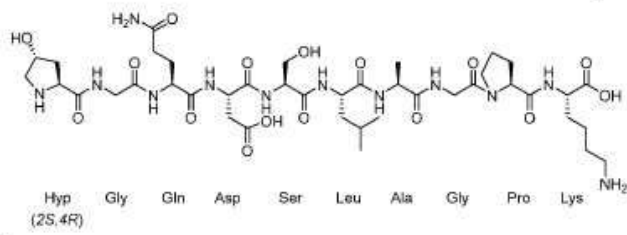
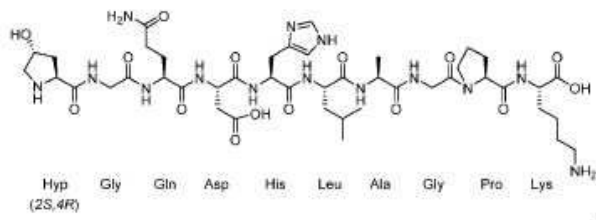
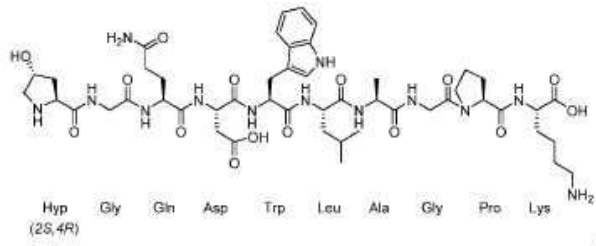
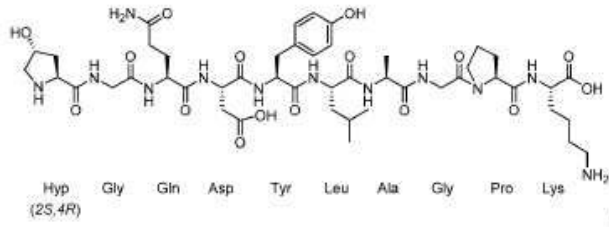
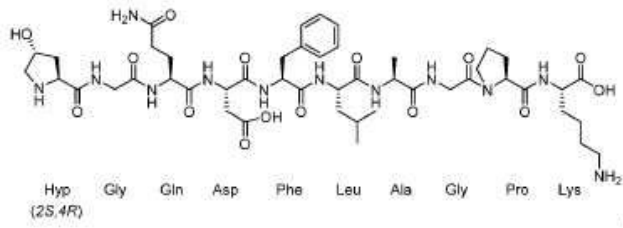
[0246]



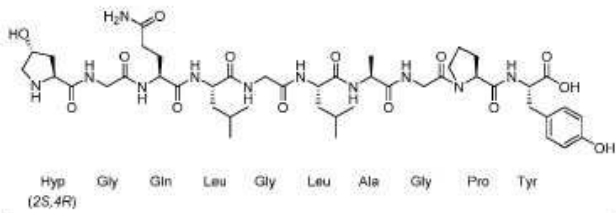
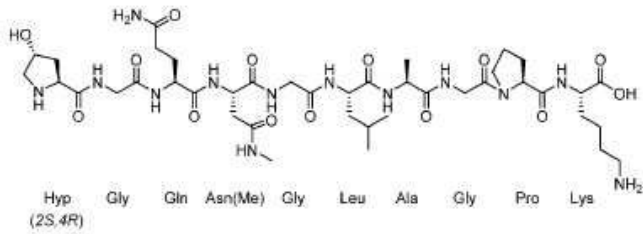
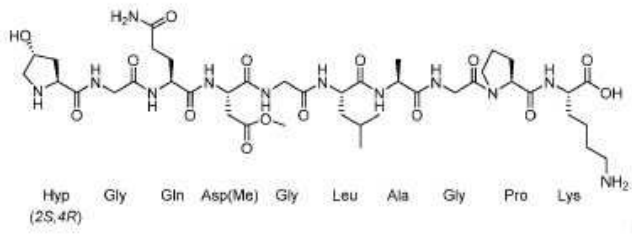
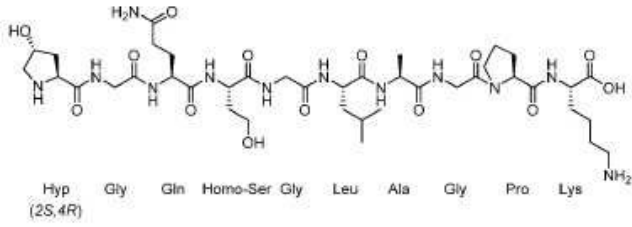
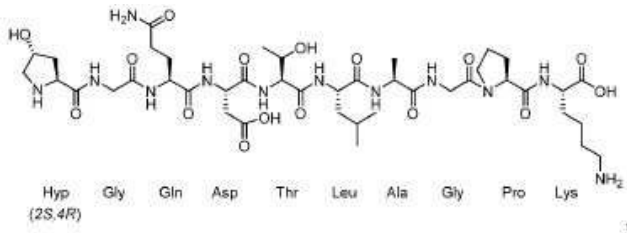
[0247]



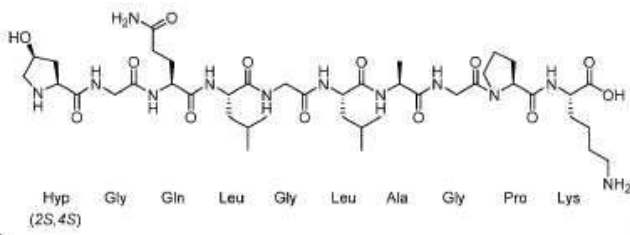
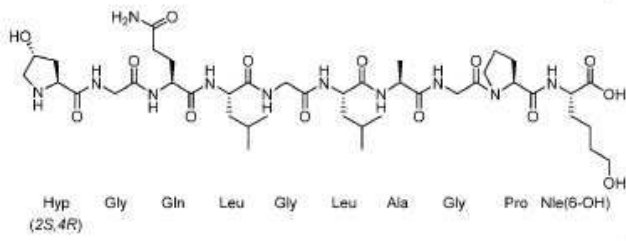
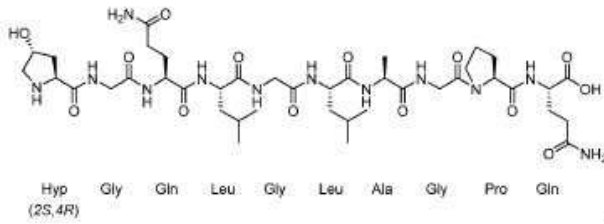
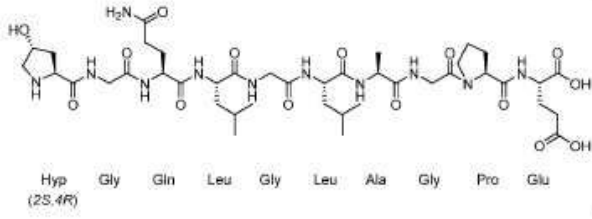
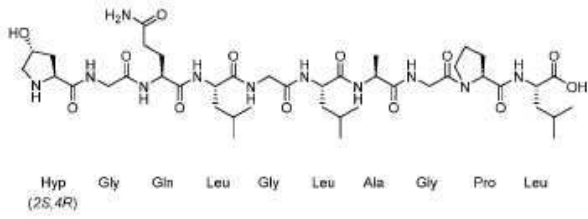
[0248]



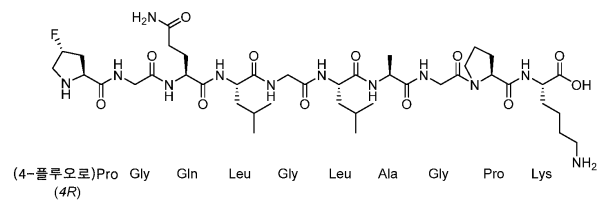
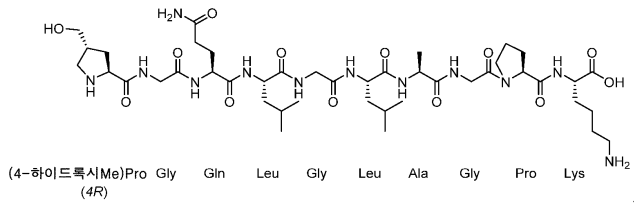
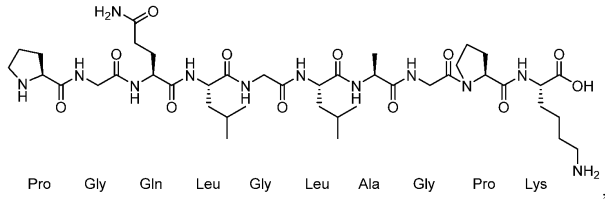
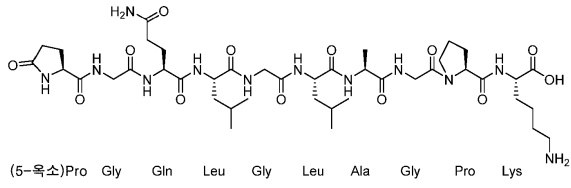
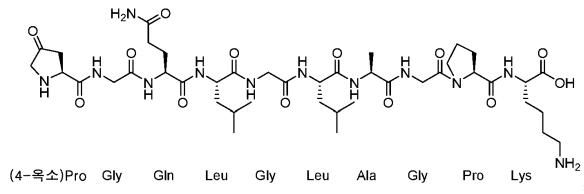
[0249]



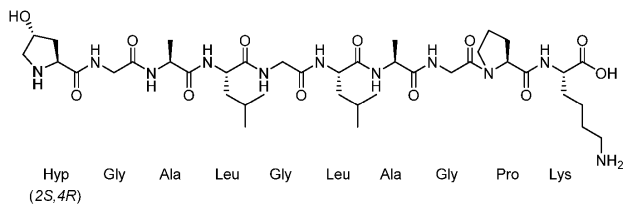
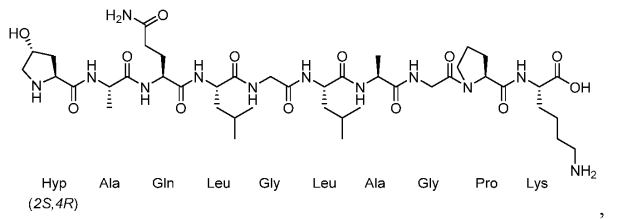
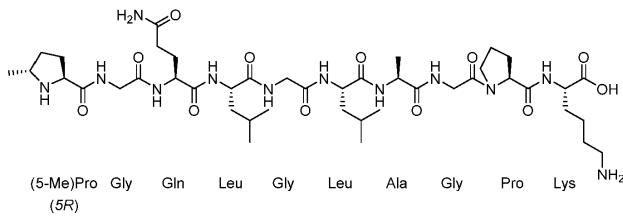
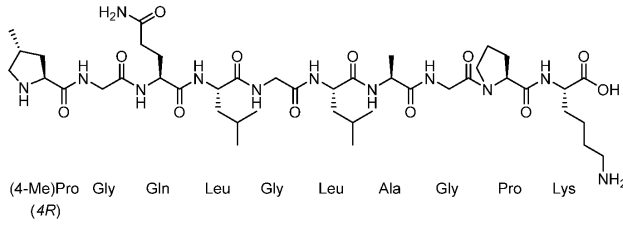
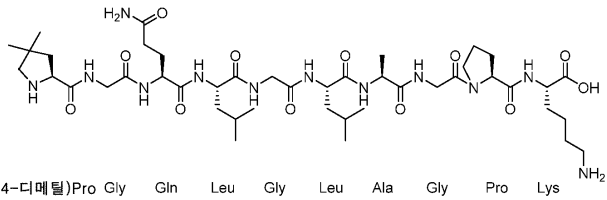
[0250]



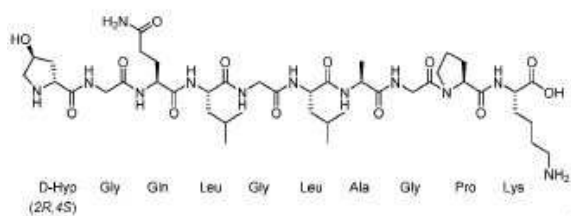
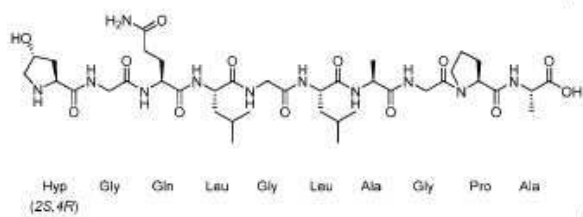
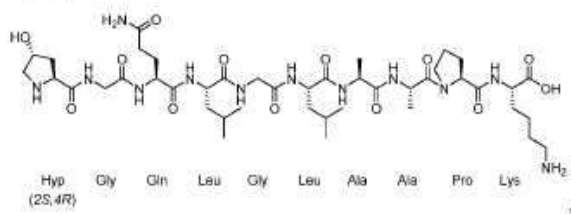
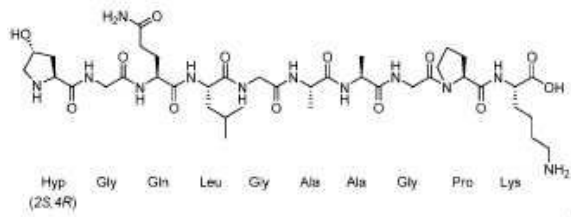
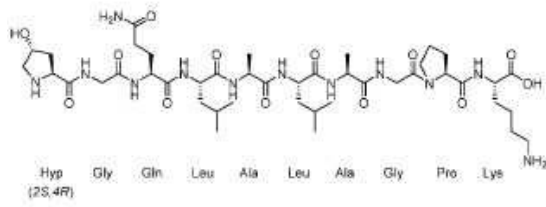
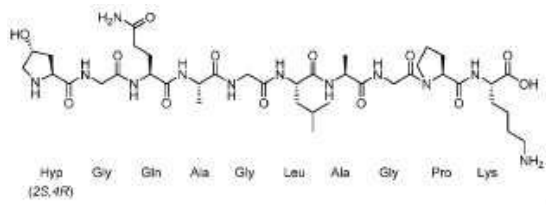
[0251]



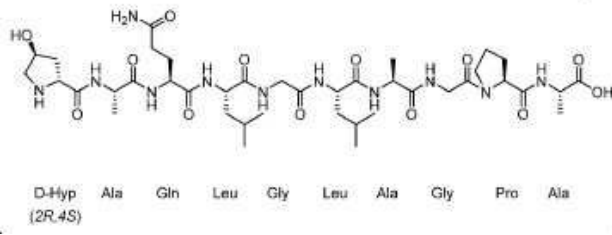
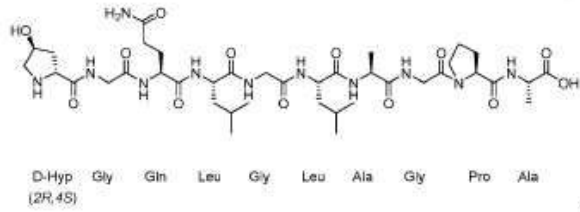
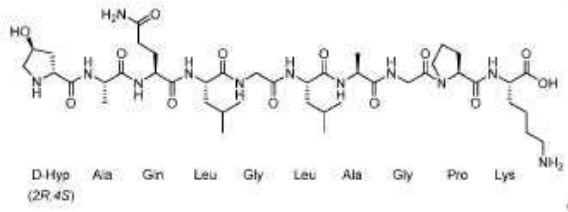
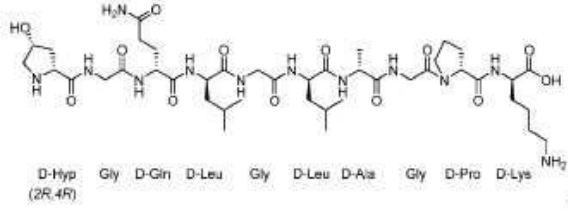
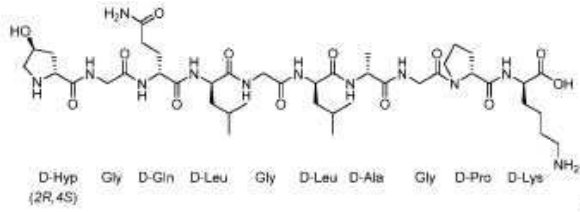
[0252]



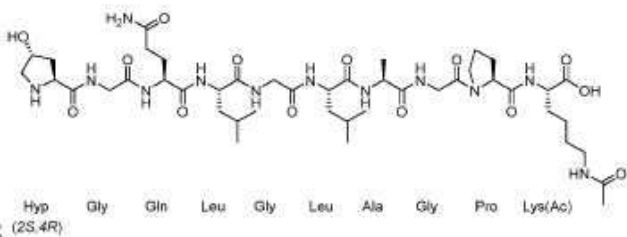
[0253]



[0254]

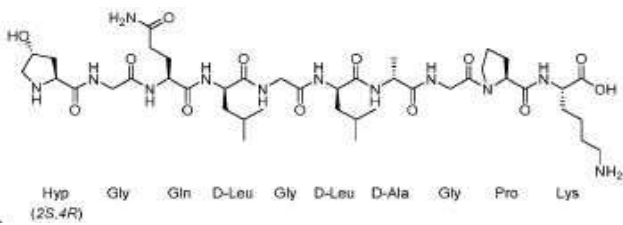


[0255]



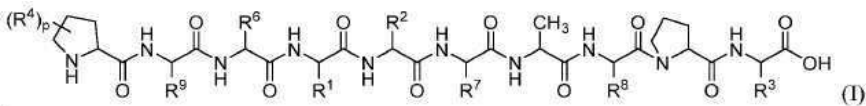
[0256]

; 및



[0257]

[0258] 본 발명은 또한 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



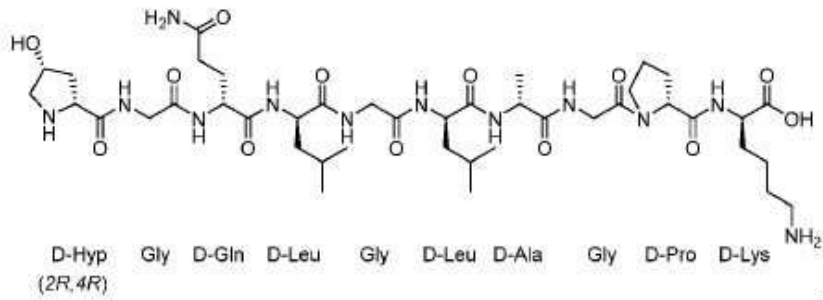
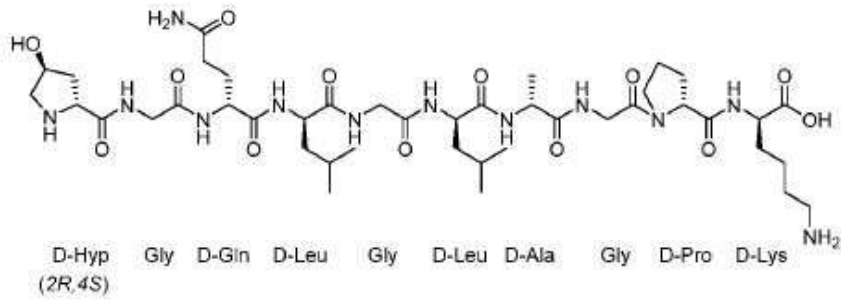
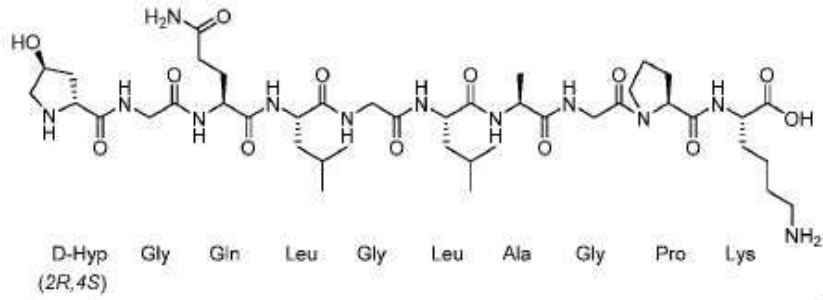
[0259]

[0260]

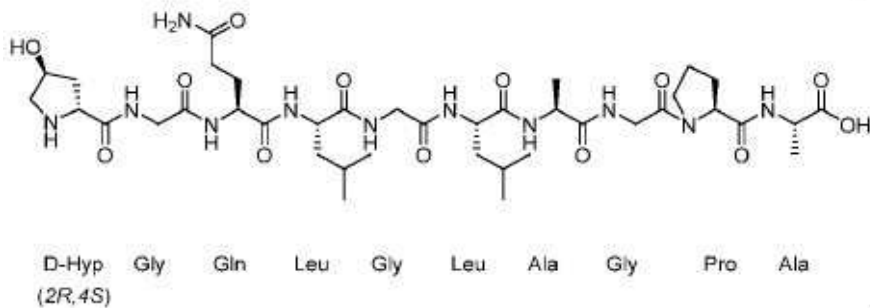
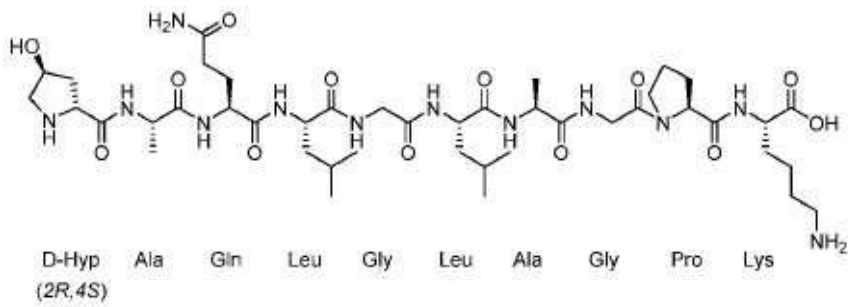
상기 식에서,

- [0261] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;
- [0262] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;
- [0263] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0264] p는 0, 1, 또는 2이고;
- [0265] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;
- [0266] R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0267] (a) R^1 , R^2 , 및 R^3 중 하나 이상이 치환된 또는 미치환된 (C_2-C_{10})할로알킬인 것; (b) 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 중 하나 이상이 $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R^a 또는 R^c 의 적어도 1개의 경우는 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬인 것;
- [0268] (c) 상기 화합물은 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함하는 것; 및 (d) 상기 화합물은 R^a 의 적어도 2개의 경우; R^c 의 적어도 2개의 경우; 또는 R^a 의 적어도 1개의 경우 및 R^c 의 적어도 1개의 경우를 포함하고; R^a 및/또는 R^c 의 적어도 1개의 경우는 다른 경우와 상이한 것 중 하나 이상의 경우가 발생하고;

[0269] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:

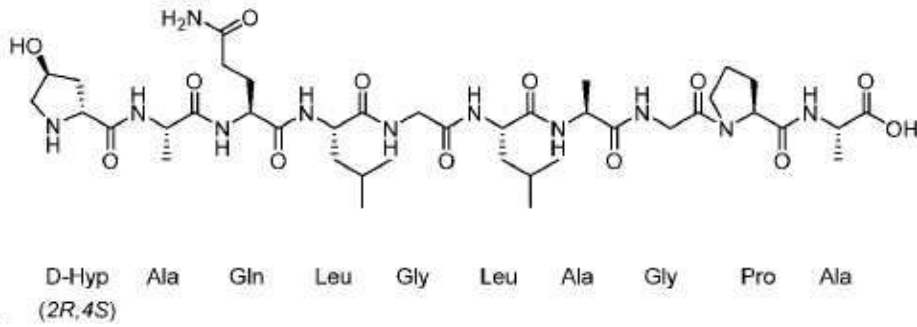


[0270]



[0271]

또는



[0272]

[0273]

[0274]

[0275]

[0276]

[0277]

[0278]

[0279]

[0280]

[0281]

[0282]

[0283]

[0284]

[0285]

특정 구현예에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 중 하나 이상이 치환된 또는 미치환된 (C_2-C_{10})알킬이다.

특정 구현예에서, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클릴알킬 중 하나 이상이 $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R^a 또는 R^c 의 적어도 1개의 경우는 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

특정 구현예에서, 화합물은 하나 이상의 D-아미노산 잔기를 포함한다.

특정 구현예에서, 화합물은 R^a 의 적어도 2개의 경우; R^c 의 적어도 2개의 경우; 또는 R^a 의 적어도 1개의 경우 및 R^c 의 적어도 1개의 경우를 갖고; R^a 및/또는 R^c 의 적어도 1개의 경우는 다른 경우와 상이하다.

특정 구현예에서,

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

일부 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴,

헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

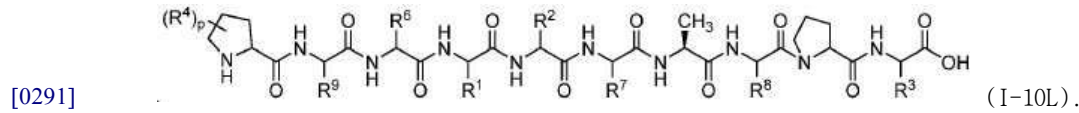
[0286] 더욱 특정한 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-R^a$, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, 및 $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0287] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

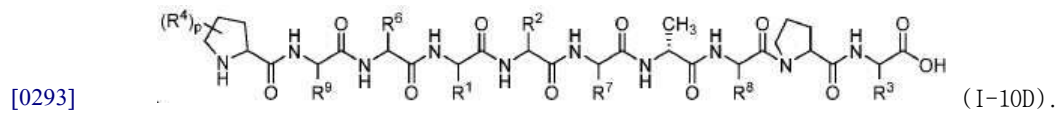
[0288] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

[0289] 특정한 그와 같은 구현예에서, R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고; R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

[0290] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-10L)의 구조를 갖는다:



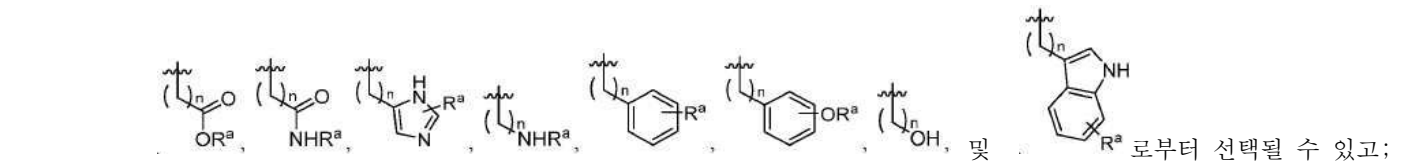
[0292] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-10D)의 구조를 가질 수 있다:



[0294] 특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 (C_2-C_{10})할로알킬이다.

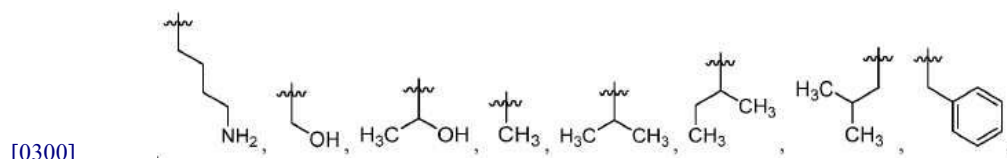
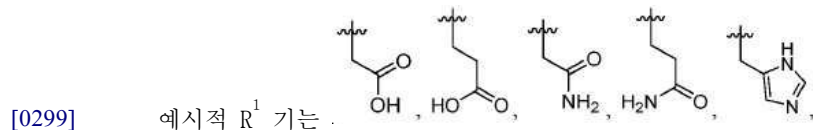
[0295] 특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

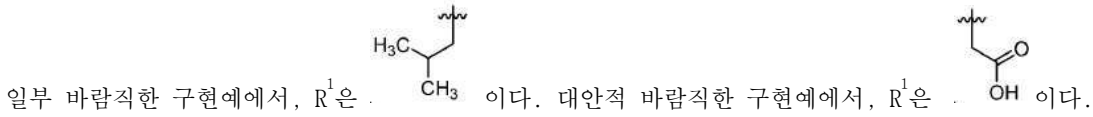
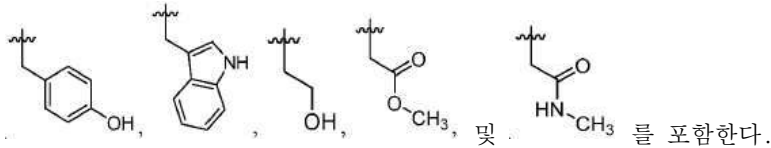
[0296] 더욱 구체적으로, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬,



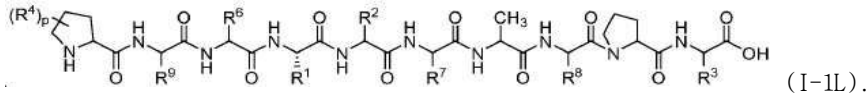
[0297] R^a 는 수소 또는 알킬이고;

[0298] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.

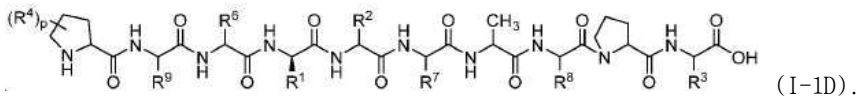




[0303] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-1L)의 구조를 갖는다:

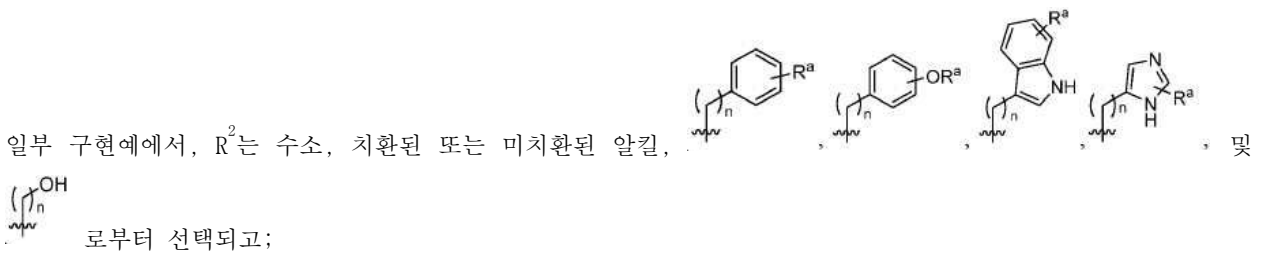


[0305] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-1D)의 구조를 가질 수 있다:



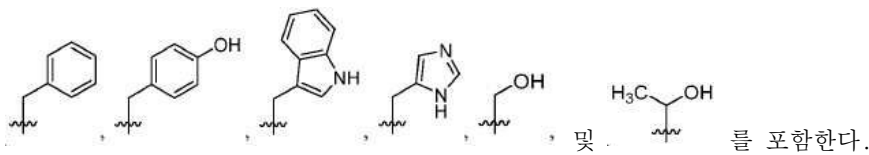
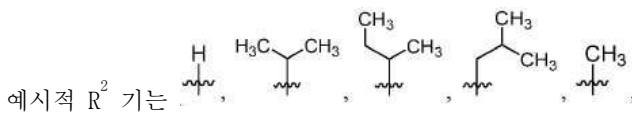
[0307] 특정 구현예에서, R²는 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀) 할로알킬이다.

[0308] 특정 구현예에서, R²는 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.



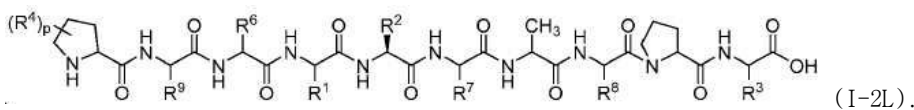
[0310] R^a는 수소 또는 알킬이고;

[0311] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.

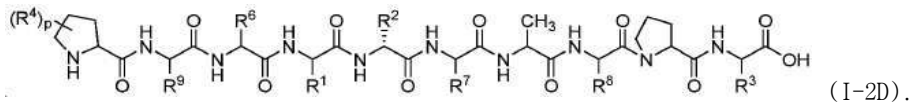


[0314] 바람직하게는, R²는 수소이다.

[0315] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-2L)의 구조를 갖는다:

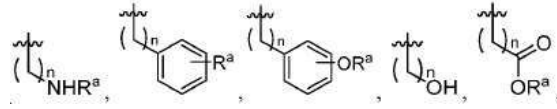
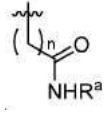


[0317] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-2D)의 구조를 가질 수 있다:



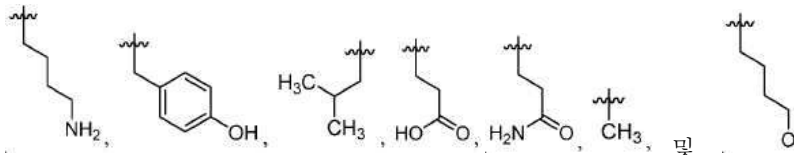
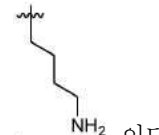
[0319] 특정 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬이다.

[0320] 특정 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬이다.

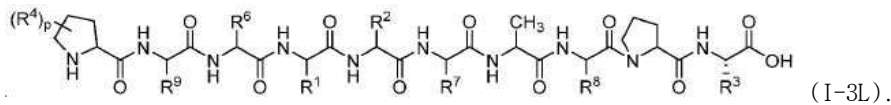
[0321] 일부 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 알킬, , 및  로부터 선택되고;

[0322] R^a는 수소 또는 알킬이고;

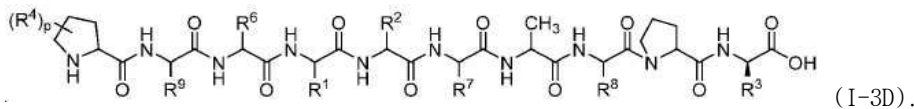
[0323] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.

[0324] 예시적 R³ 기는  를 포함한다. 바람직하게는, R³은  이다.

[0325] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-3L)의 구조를 갖는다:



[0327] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-3D)의 구조를 가질 수 있다:



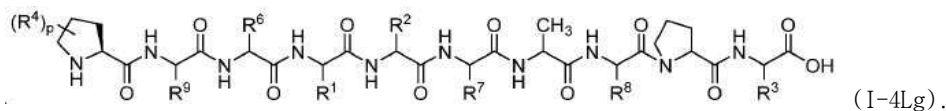
[0329] 특정 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다.

[0330] 특정 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다.

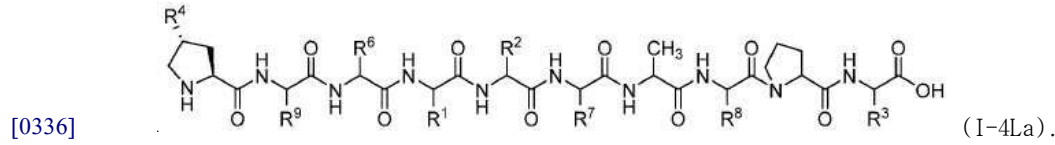
[0331] 특정 바람직한 구현예에서, R⁴는 하이드록실이다. 대안적 바람직한 구현예에서, R⁴는 -CH₃이다.

[0332] 임의의 상기 구현예에서, p는 1일 수 있다.

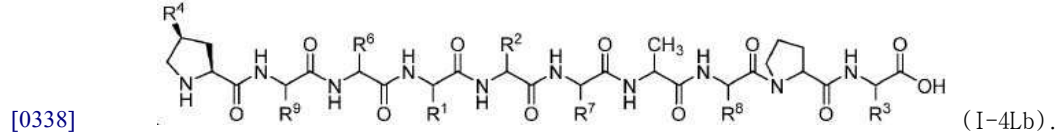
[0333] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lg)의 구조를 갖는다:



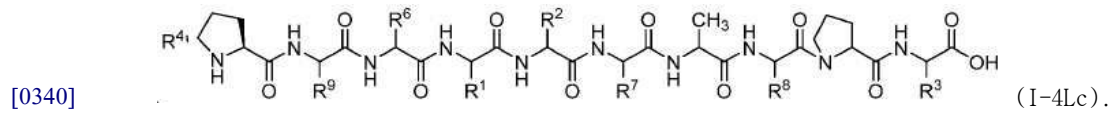
[0335] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4La)의 구조를 갖는다:



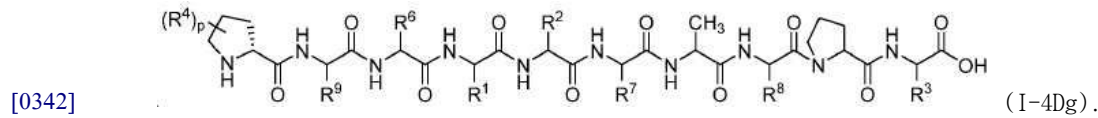
[0337] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lb)의 구조를 갖는다:



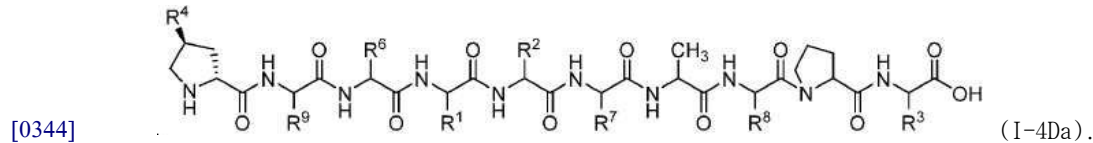
[0339] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Lc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):



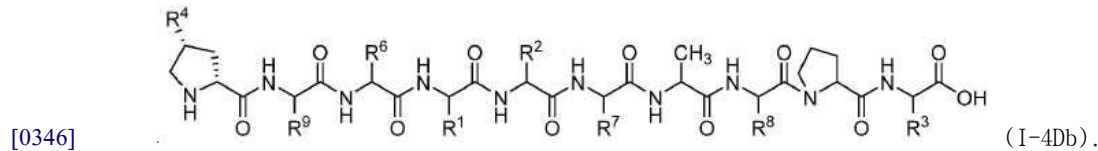
[0341] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dg)의 구조를 갖는다:



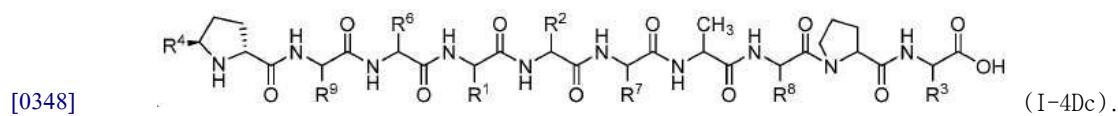
[0343] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Da)의 구조를 갖는다:



[0345] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Db)의 구조를 갖는다:

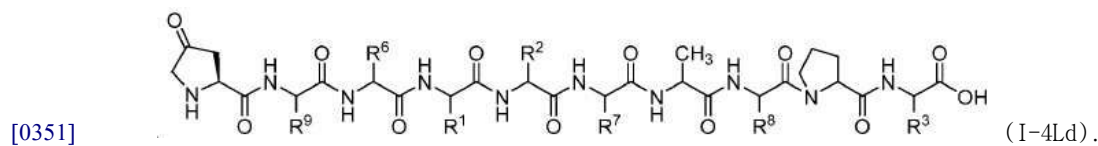


[0347] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):

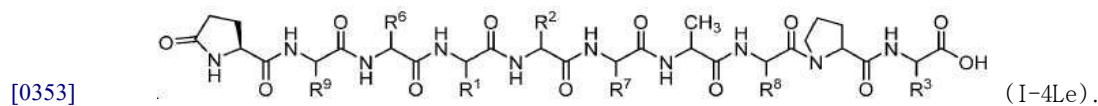


[0349] 특정 구현예에서, R⁴는 옥소이다.

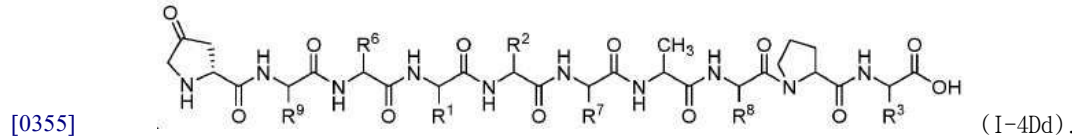
[0350] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Ld)의 구조를 갖는다:



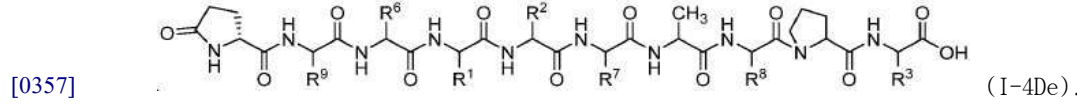
[0352] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Le)의 구조를 갖는다:



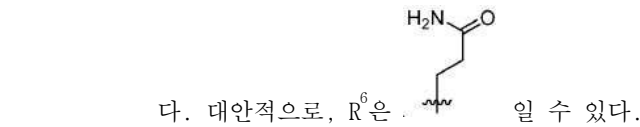
[0354] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4Dd)의 구조를 갖는다:



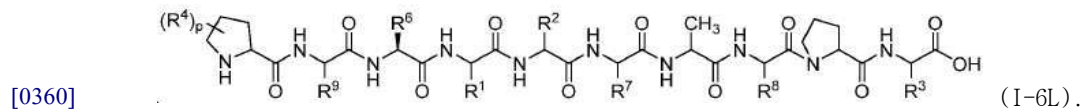
[0356] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-4De)의 구조를 갖는다:



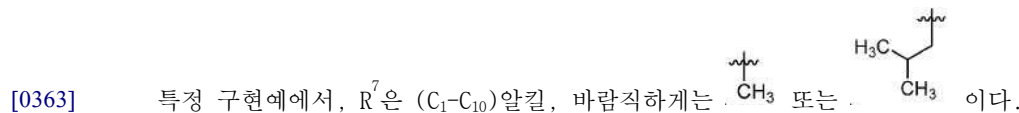
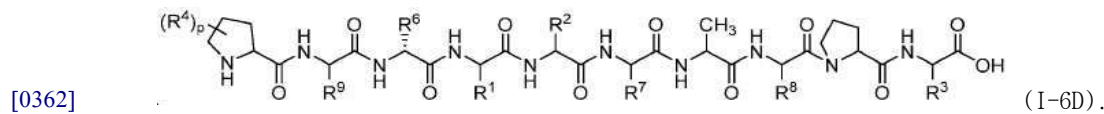
[0358] 특정 구현예에서, R⁶은 수소 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된다. 특정 구현예에서, 여기서 R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이다. 예를 들어, R⁶은 -CH₃일 수 있



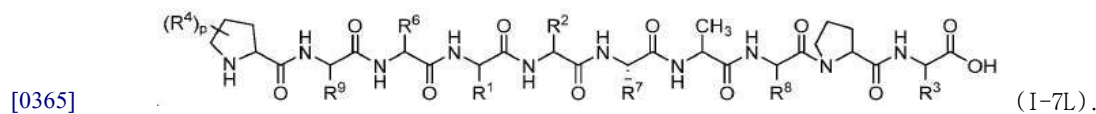
[0360] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-6L)의 구조를 갖는다:



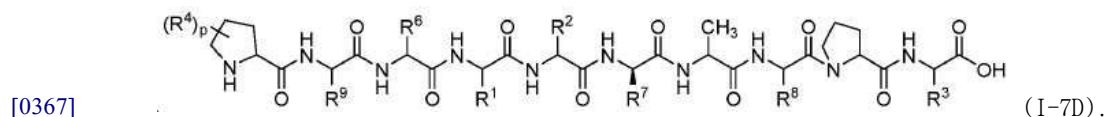
[0362] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-6D)의 구조를 가질 수 있다:



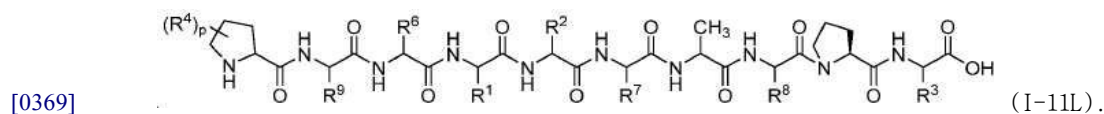
[0365] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-7L)의 구조를 갖는다:



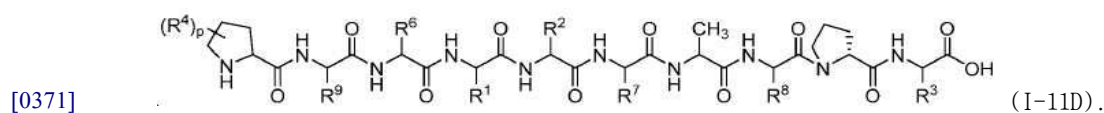
[0367] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-7D)의 구조를 가질 수 있다:



[0369] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (I-11L)의 구조를 갖는다:



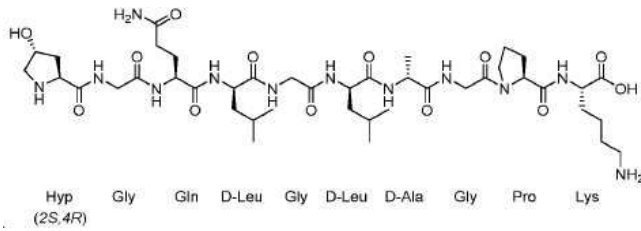
[0371] 대안적으로, 화합물은 화학식 (I-11D)의 구조를 가질 수 있다:



[0372] 특정 구현예에서, R⁸은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0373] 특정 구현예에서, R⁹은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0374] 특정 구현예에서, 화합물은



[0375] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

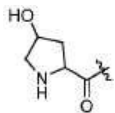
[0376] 특정 구현예에서, 화합물은 HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 여기서 Xaa는 Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, homo-Ser, Asp(Me), 및 Asn(Me)로부터 선택되고; 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0377] 특정한 그와 같은 구현예에서, 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0378] 펩타이드는 콜라겐 II형 α1-유래된 펩타이드의 변이체일 수 있다. 콜라겐 II형 α1은 동물 연골세포에서 유래된 세포외 매트릭스로부터 단리될 수 있다.

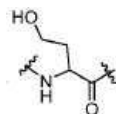
[0379] 본 발명에서 사용된 용어 "펩타이드"는 2개 이상의 아미노산이 펩타이드 결합에 의해 연결되는 화합물을 지칭한다. 더욱이, 구성하는 아미노산의 수에 따라 디펩타이드, 트리펩타이드, 테트라펩타이드 등으로 분류된다. 올리고펩타이드는 약 10개 이하 펩타이드 결합을 갖고, 폴리펩타이드는 복수의 펩타이드 결합을 갖는다. 게다가, 본 발명에서 펩타이드는 이의 아미노산 잔기가 치환되는 돌연변이된 펩타이드를 포함한다.

[0380] 본 발명에서 사용된 용어 "HyP"는, 하이드록실 기(-OH)가 프롤린의 4-위치에서 탄소 원자에 결합되는, 하이드록시시프롤린이라 불리는 아미노산을 지칭한다. HyP는 C₅H₉NO₃의 구조를 갖고 하기와 같이 묘사될 수 있다:



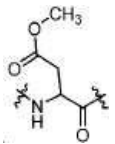
[0381] HyP는 모든 이성질체를 포함할 수 있다. 게다가, HyP는 달리 명시되지 않으면 "2S,4R"의 입체화학으로 표시된 이성질체일 수 있다.

[0381] 본 발명에서 사용된 용어 "homo-Ser"은 일명 호모세린이고 측쇄에서 하이드록실 기를 갖는 α-아미노산을 지칭한다. homo-Ser은 미생물 및 식물에서 트레오닌 및 메티오닌의 생합성에서 존재하는 중간체이다. homo-Ser은 하

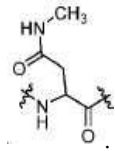


[0382] 기와 같이 묘사될 수 있다:

[0382] 본 발명에서 사용된 용어 "Asp(Me)"는 아스파르트산의 4-위치에서 탄소 원자에 결합된 하이드록실 기(OH)의 수소 원자가 메틸 기(CH₃)에 의해 치환되는 아미노산을 나타낸다. Asp(Me)는 하기와 같이 묘사될 수 있다:

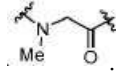


[0383] 본 발명에서 사용된 용어 "Asn(Me)"는 아스파라긴의 4-위치에서 탄소 원자에 결합된 아민 기(NH₂)의 수소 원자



가 메틸 기(CH₃)에 의해 치환되는 아미노산을 나타낸다. Asn(Me)는 하기와 같이 묘사될 수 있다:

[0384] 본 발명에서 사용된 용어 "(N-Me)Gly"는 글리신의 2-위치에서 탄소 원자에 결합된 아민 기(NH₂)의 수소 원자가



메틸 기(CH₃)에 의해 대체되는 아미노산을 나타낸다. (N-Me)Gly는 하기와 같이 묘사될 수 있다:

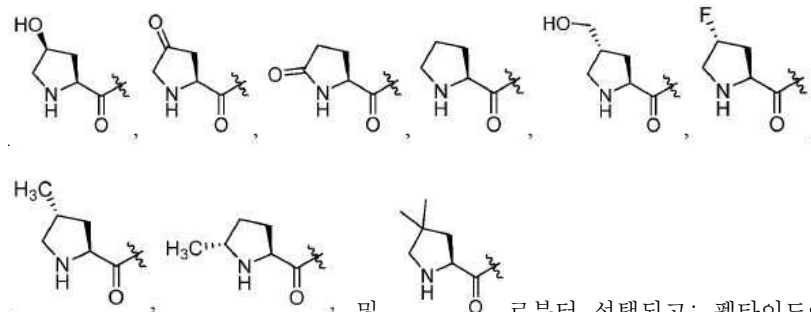
[0385] 특정 구현예에서, 화합물은 HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 여기서 Xaa는 Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, 및 (N-Me)Gly로부터 선택되고; 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0386] 특정한 그와 같은 구현예에서, 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0387] 특정 구현예에서, 화합물은 HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 여기서 Xaa는 Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala, 및 Nle(6-OH)로부터 선택되고; 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0388] 특정한 그와 같은 구현예에서, 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

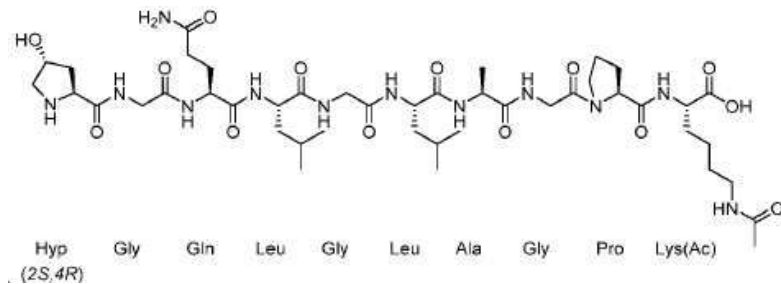
[0389] 특정 구현예에서, 화합물은 Xaa-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys로 표시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 입체이성질체이고; 여기서 Xaa는



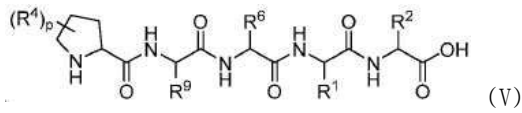
[0390] 로부터 선택되고; 펩타이드에서 하나 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0391] 특정한 그와 같은 구현예에서, 펩타이드에서 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 아미노산 잔기는 D-아미노산 잔기이다.

[0392] 특정 구현예에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0393] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (V)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0395]

[0396]

[0397]

[0398]

[0399]

[0400]

[0401]

[0402]

[0403]

상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

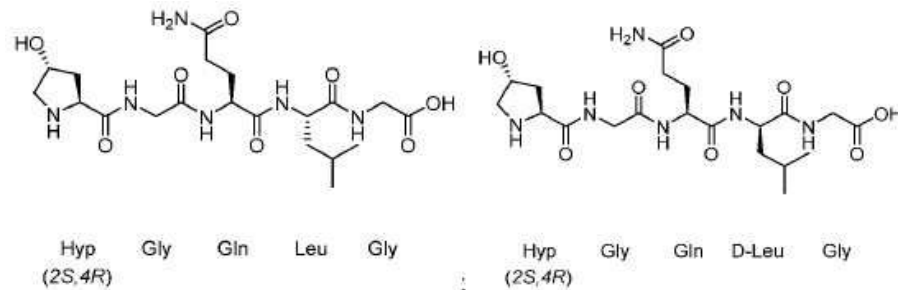
R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

p 는 0, 1, 또는 2이고;

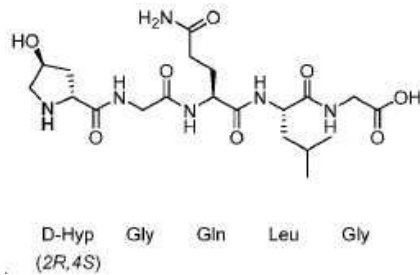
R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

R^9 는 수소 또는 알킬이고;

여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:



[0404]



[0405]

[0406] 특정 구현예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0407] R^4 는 각각의 경우에 하이드록실이고;

[0408] p 는 1이고;

[0409] R^6 은 $-C(=O)NH_2$ 의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이고;

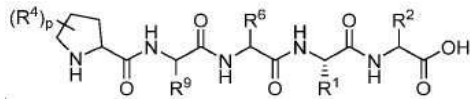
[0410] R^9 는 수소이다.

[0411]

특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 예컨대 이다.

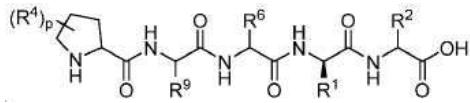
[0412]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (V-1L)의 구조를 갖는다:



[0413] (V-1L).

[0414] 대안적으로, 화합물은 화학식 (V-1D)의 구조를 가질 수 있다:

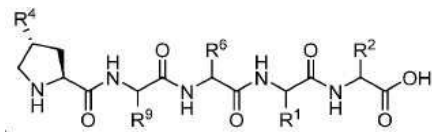


[0415] (V-1D).

[0416] 특정 구현예에서, R²는 H이다.

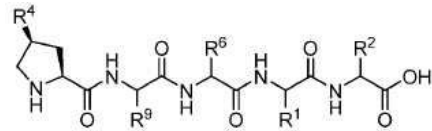
[0417] 특정 구현예에서, p는 1이고; R⁴는 하이드록실이다.

[0418] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (V-4La)의 구조를 갖는다:



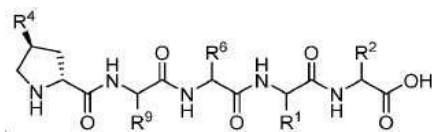
[0419] (V-4La).

[0420] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식(V-4Lb)의 구조를 갖는다:



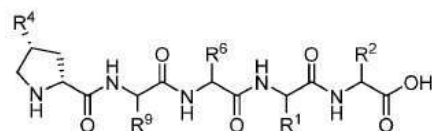
[0421] (V-4Lb).

[0422] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (V-4Da)의 구조를 갖는다:

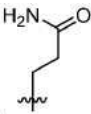


[0423] (V-4Da).

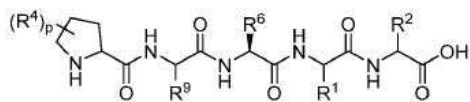
[0424] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (V-4Db)의 구조를 갖는다:



[0425] (V-4Db).

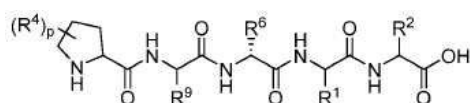
[0426] 특정 구현예에서, R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 치환된 알킬, 예컨대  이다.

[0427] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (V-6L)의 구조를 갖는다:



[0428] (V-6L).

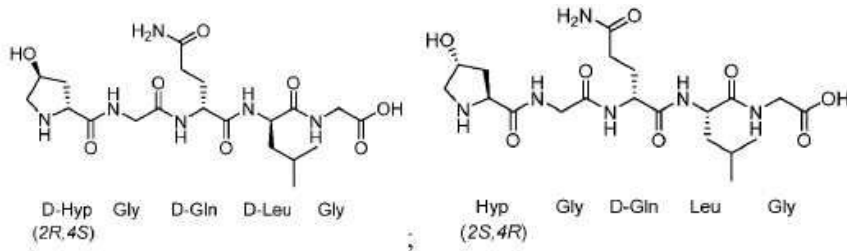
[0429] 대안적으로, 화합물은 화학식 (V-6D)의 구조를 가질 수 있다:



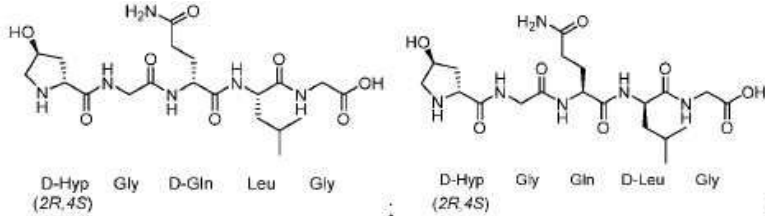
[0430] (V-6D).

[0431] 특정 구현예에서, R⁹는 -H이다.

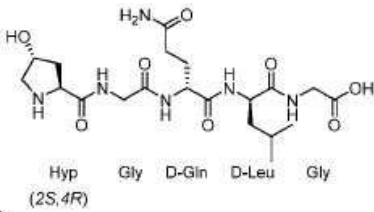
[0432] 특정 구현예에서, 화합물은



[0433] ;

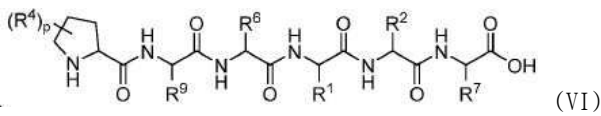


[0434] ; 및



[0435] , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[0436] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (VI)으로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0437] [0438] 상기 식에서,

[0439] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0440] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0441] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

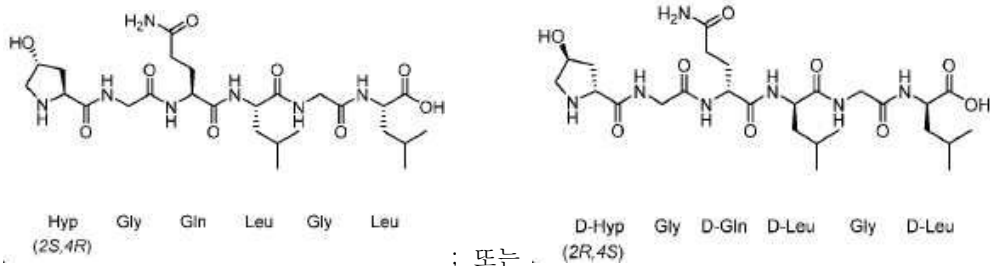
[0442] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0443] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0444] R^7 은 수소 또는 알킬이고;

[0445] R^9 은 수소 또는 알킬이고;

[0446] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:



[0447]

[0448]

[0449]

[0450]

[0451]

[0452]

[0453]

[0454]

[0455]

[0456]

[0457]

[0458]

[0459]

[0460]

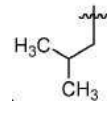
[0461]

[0462]

[0463]

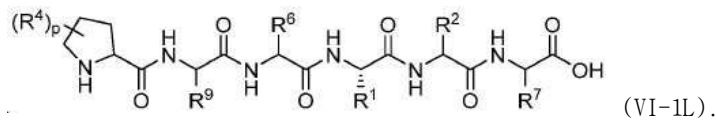
[0464]

[0465]

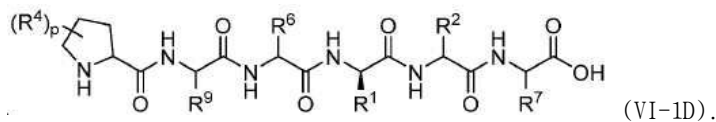


특정 구현예에서, R¹은 치환된 또는 미치환된 알킬, 예컨대 이다.

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-1L)의 구조를 갖는다:



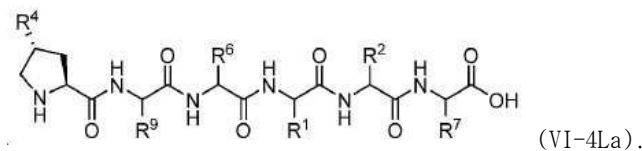
대안적으로, 화합물은 화학식 (VI-1D)의 구조를 가질 수 있다:



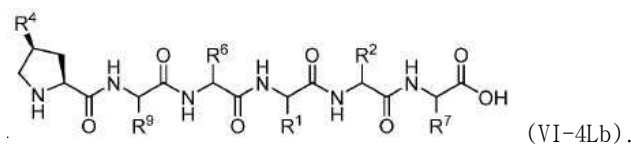
특정 구현예에서, R²는 H이다.

특정 구현예에서, p는 1이고; R⁴는 하이드록실이다.

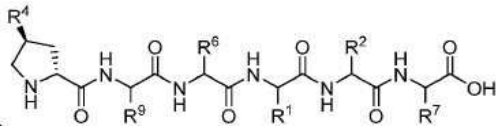
특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-4La)의 구조를 갖는다:



특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-4Lb)의 구조를 갖는다:

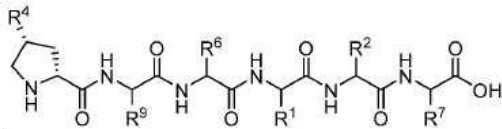


특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-4Da)의 구조를 갖는다:

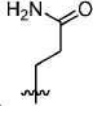


[0466] (VI-4Da).

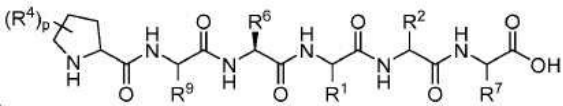
[0467] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-4Db)의 구조를 갖는다:



[0468] (VI-4Db).

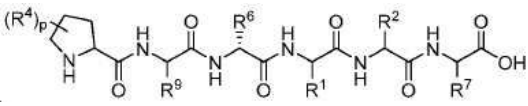
[0469] 특정 구현예에서, R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 치환된 알킬, 예컨대  이다.

[0470] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-6L)의 구조를 갖는다:





[0471] (VI-6L).

[0472] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VI-6D)의 구조를 가질 수 있다:

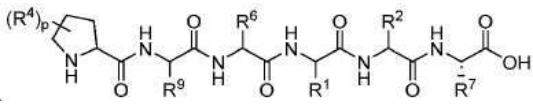


[0473] (VI-6D).

[0474] 특정 구현예에서, R⁹는 -H이다.

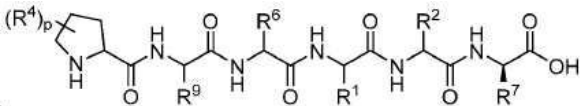
[0475] 특정 구현예에서, R⁷은 (C₁-C₁₀)알킬, 예컨대  CH₃ 또는  이다.

[0476] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VI-7L)의 구조를 갖는다:



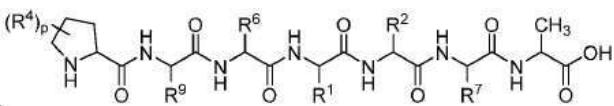
[0477] (VI-7L).

[0478] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VI-7D)의 구조를 가질 수 있다:



[0479] (VI-7D).

[0480] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (VII)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0481] (VII)

[0482] 상기 식에서,

[0483] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0484] R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0485] R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

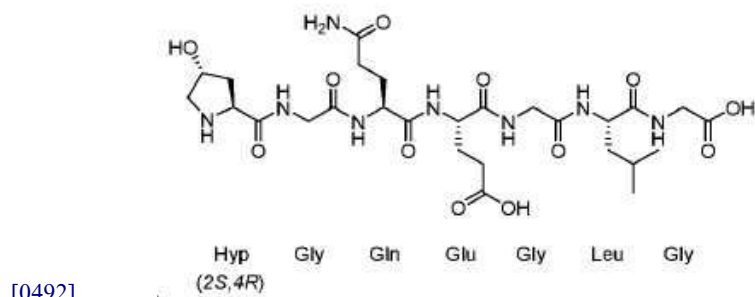
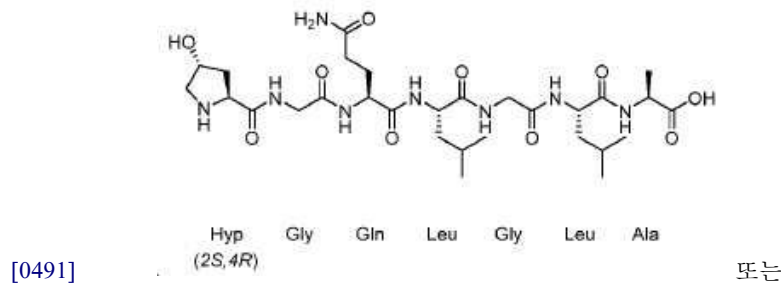
[0486] p 는 0, 1, 또는 2이고;

[0487] R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0488] R^7 은 수소 또는 알킬이고;

[0489] R^9 는 수소 또는 알킬이고;

[0490] 여기서 상기 화합물은 하기가 아니다:



[0493] 특정 구현예에서,

[0494] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0495] R^4 는 각각의 경우에 하이드록실이고;

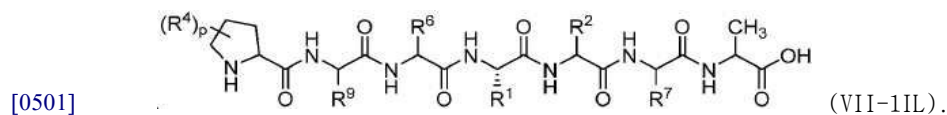
[0496] p 는 1이고;

[0497] R^6 은 $-C(=O)NH_2$ 의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이고;

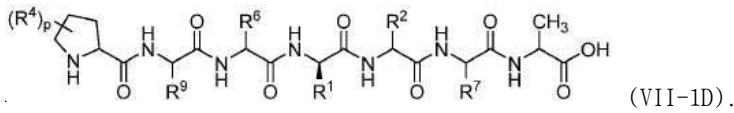
[0498] R^9 는 수소이다.

[0499] 특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 예컨대 이다.

[0500] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-1L)의 구조를 갖는다:



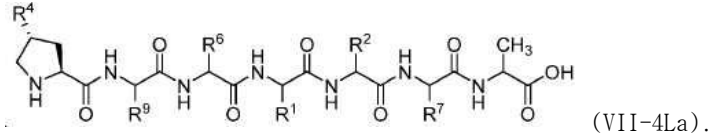
[0502] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VII-1D)의 구조를 가질 수 있다:



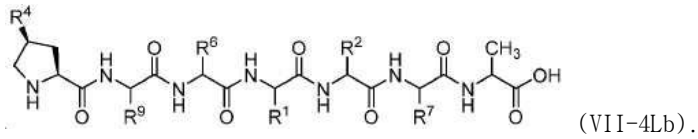
[0504] 특정 구현예에서, R²는 H이다.

[0505] 특정 구현예에서, p는 1이고; R⁴는 하이드록실이다.

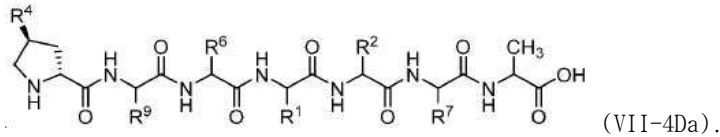
[0506] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-4La)의 구조를 갖는다:



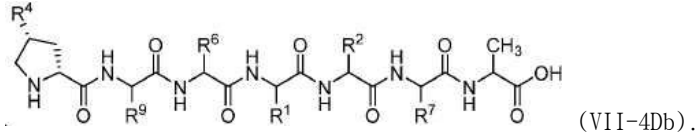
[0508] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-4Lb)의 구조를 갖는다:

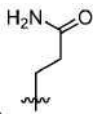


[0510] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-4Da)의 구조를 갖는다:

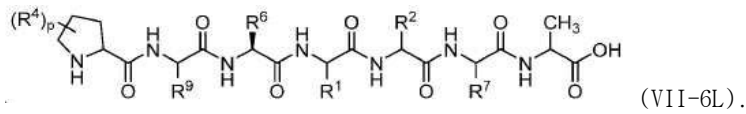


[0512] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-4Db)의 구조를 갖는다:

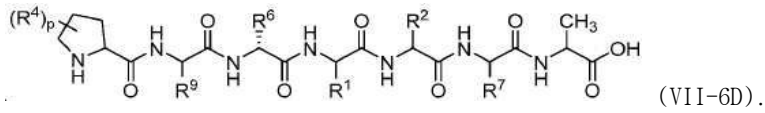


[0514] 특정 구현예에서, R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 치환된 알킬, 예컨대  이다.


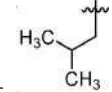
[0515] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-6L)의 구조를 갖는다:



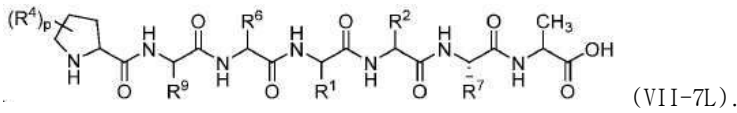
[0517] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VII-6D)의 구조를 가질 수 있다:



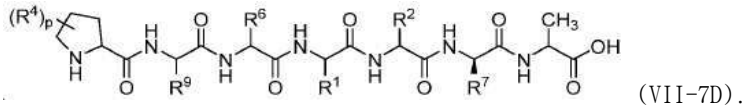
[0519] 특정 구현예에서, R⁹는 -H이다.

[0520] 특정 구현예에서, R⁷은 (C₁-C₁₀)알킬, 예컨대  또는  이다.

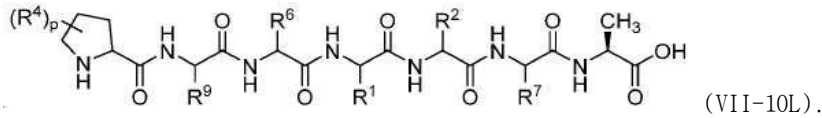
[0521] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-7L)의 구조를 갖는다:



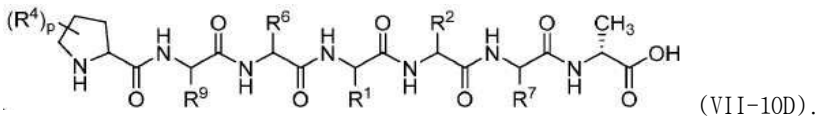
[0523] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VII-7D)의 구조를 가질 수 있다:



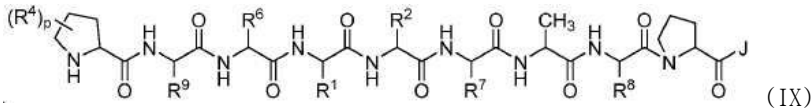
[0525] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (VII-10L)의 구조를 갖는다:



[0527] 대안적으로, 화합물은 화학식 (VII-10D)의 구조를 가질 수 있다:



[0529] 본 발명은 또한 화학식 (IX)로 표시되는 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0531] 상기 식에서,

[0532] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0533] R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0534] R^b는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0535] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0536] R⁶은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0537] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0538] J는 OH 또는 -NR^xR^y이고;

[0539] R^x 및 R^y는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕실알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R^x 및 R^y는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

[0540] 화학식 (IX)의 예시적 화합물은 YDE-100 내지 YDE-107을 포함한다.

[0541] 화학식 (IX)의 화합물의 특정 구현예에서,

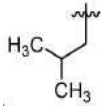
[0542] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0543] R⁴는 각각의 경우에 하이드록실이고;

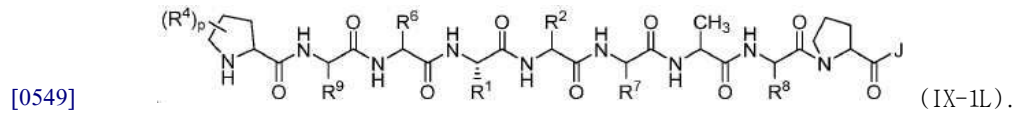
[0544] p는 1이고;

[0545] R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이고;

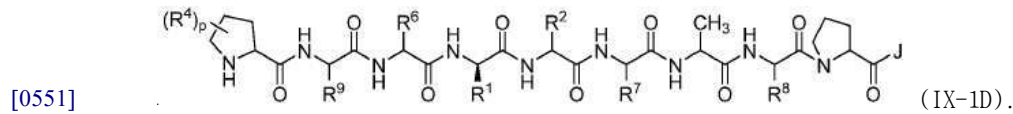
[0546] R⁹는 수소이다.

[0547] 화학식 (IX)의 화합물의 특정 구현예에서, R¹은 치환된 또는 미치환된 알킬, 예를 들어  이다.

[0548] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-1L)의 구조를 갖는다:

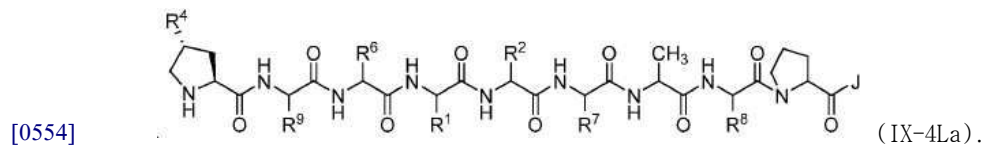


[0550] 대안적으로, 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-1D)의 구조를 갖는다:

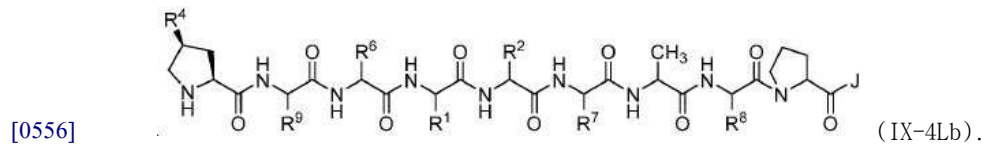


[0552] 특정 구현예에서, R²는 H이다.

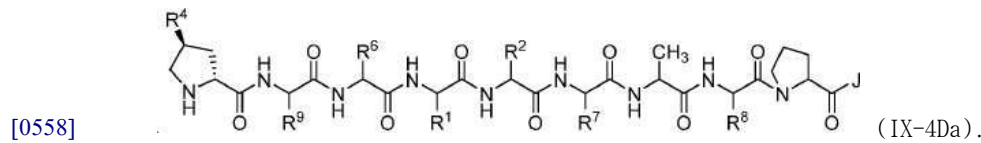
[0553] 특정 구현예에서, p는 1이고; R⁴는 하이드록실이다. 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-4La)의 구조를 갖는다:



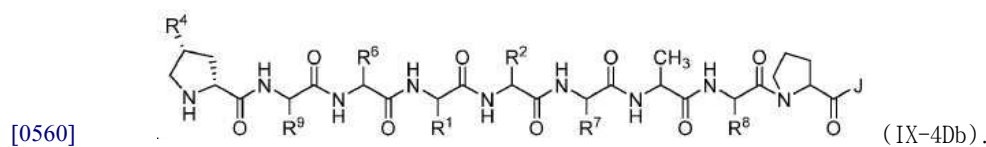
[0555] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-4Lb)의 구조를 갖는다:

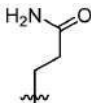


[0557] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-4Da)의 구조를 갖는다:

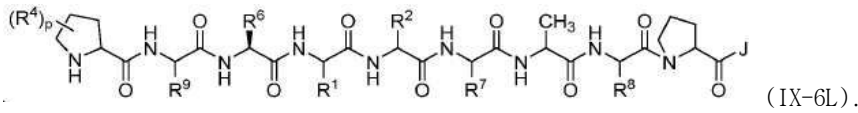


[0559] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-4Db)의 구조를 갖는다:

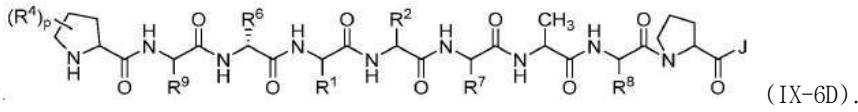


[0561] 특정 구현예에서, R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 치환된 알킬이고, 예를 들어, R⁶은  일 수 있다.


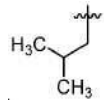
[0562] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-6L)의 구조를 갖는다:



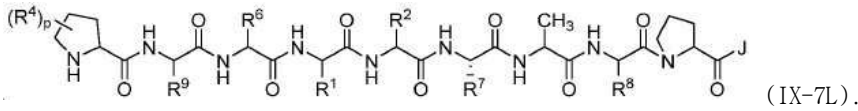
[0564] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-6D)의 구조를 갖는다:



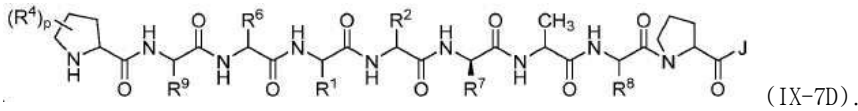
[0566] 특정 구현예에서, R⁹는 -H이다.

[0567] 특정 구현예에서, R⁷은 (C₁-C₁₀)알킬이다. 예를 들어, R⁷은  또는  일 수 있다.

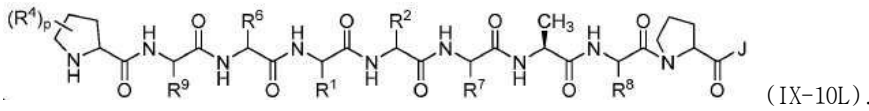
[0568] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-7L)의 구조를 갖는다:



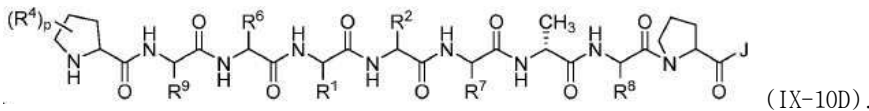
[0570] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-7D)의 구조를 갖는다:



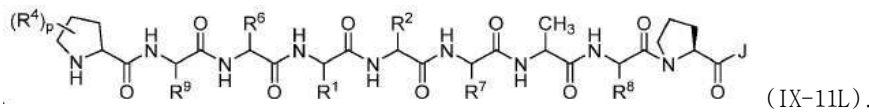
[0572] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-10L)의 구조를 갖는다:



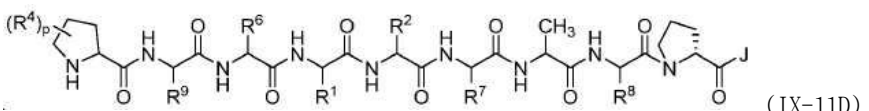
[0574] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-10D)의 구조를 갖는다:



[0576] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-11L)의 구조를 갖는다:



[0578] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (IX-11D)의 구조를 갖는다:

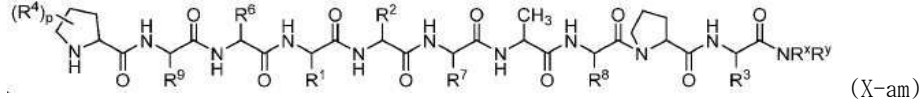


[0580] 특정 구현예에서, R⁸은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0581] 특정 구현예에서, J는 OH이다. 대안적으로, 다른 구현예에서, J는 -NR^xR^y이다. 특정한 그와 같은 구현예에서, R^x 및 R^y는 각각 독립적으로 알킬이다. 대안적으로, R^x 및 R^y는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0582] 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 화학식 (X-am)으로 표시된 화합물 화합물; 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염을 제공한다:



[0583]

상기 식에서,

[0584]

[0585]

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0586]

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 옥소, $-OR^b$, $-CH_2OR^b$, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택되고;

[0587]

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0588]

p는 0, 1, 또는 2이고;

[0589]

R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0590]

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0591]

J는 OH 또는 $-NR^xR^y$ 이고;

[0592]

R^x 및 R^y 는 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알콕실알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나, R^x 및 R^y 는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

[0593]

화학식 (X-am)의 예시적 화합물은 YDE-93 및 YDE-96을 포함한다.

[0594]

화학식 (X-am)의 화합물의 특정 구현예에서,

[0595]

R^1 , R^2 , 및 R^3 은 각각 독립적으로 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0596]

R^4 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 옥소, 하이드록실, $-OR^b$, 하이드록시알킬, $-CH_2OR^b$, 및 할로로부터 선택되고;

[0597]

R^b 는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0598]

R^6 은 수소 또는 치환된 또는 미치환된 알킬이고;

[0599]

R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0600]

특정 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-CN$, $-NO_2$, $=N-OH$, $-N_3$, $-R^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $=NR^a$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-S(=O)_2R^c$, $-OS(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)_2$, $-S(=O)R^c$, $-OP(=O)(OR^a)_2$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)R^c$, $-C(=S)R^c$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, $-C(=S)OR^a$, $-C(=O)SR^a$, $-C(=S)SR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=S)N(R^a)_2$, 및 $-C(-NR^a)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0601]

R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

[0602]

R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

[0603] 추가 구현예에서, 지시된 경우, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬은 미치환되거나 할로, 할로알킬, 옥소, $-R^a$, $-OR^a$, $-N(R^a)_2$, $-N(R^a)_3^+$, $-NHC(=O)R^c$, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-(\text{알킬렌})-C(=O)OR^a$, 및 $-(\text{알킬렌})-C(=O)N(R^a)_2$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

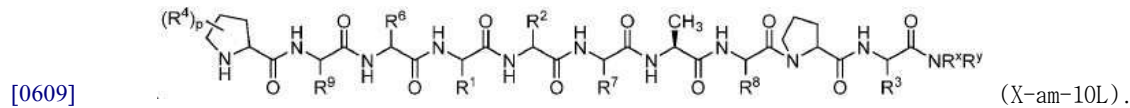
[0604] R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이고;

[0605] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬, 또는 (사이클로알킬)알킬이다.

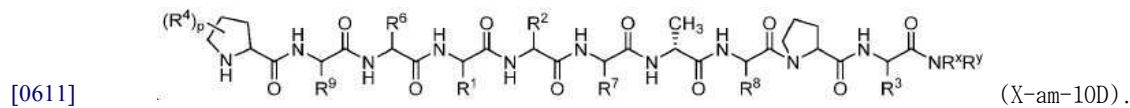
[0606] 더욱 추가 구현예에서, R^a 는, 각 경우에 독립적으로, 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0607] R^c 는, 각 경우에 독립적으로, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴알킬이다.

[0608] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-10L)의 구조를 갖는다:

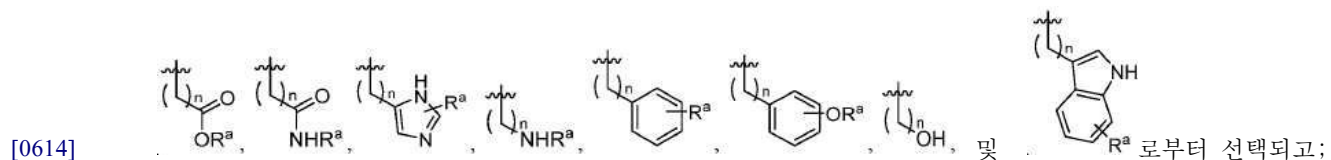


[0610] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-10D)의 구조를 갖는다:



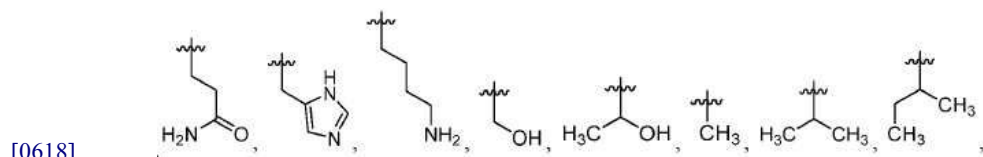
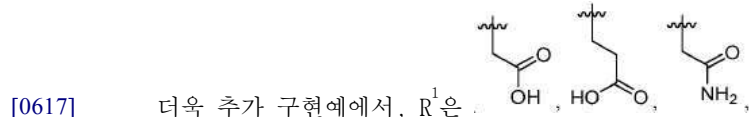
[0612] 특정 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 (C_2-C_{10})할로알킬이다. 대안적으로, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬일 수 있다.

[0613] 더욱 추가 구현예에서, R^1 은 치환된 또는 미치환된 알킬,

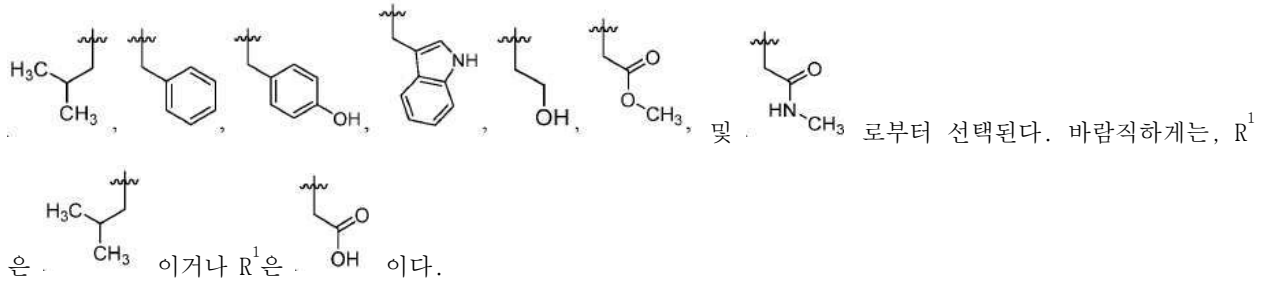


[0615] R^a 는 수소 또는 알킬이고;

[0616] n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.



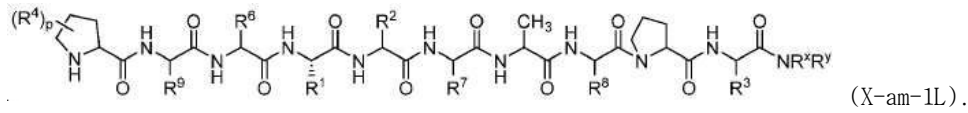
[0619]



[0620]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-1L)의 구조를 갖는다:

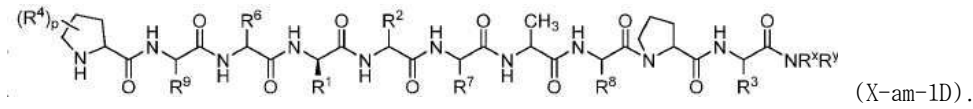
[0621]



[0622]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-1D)의 구조를 갖는다:

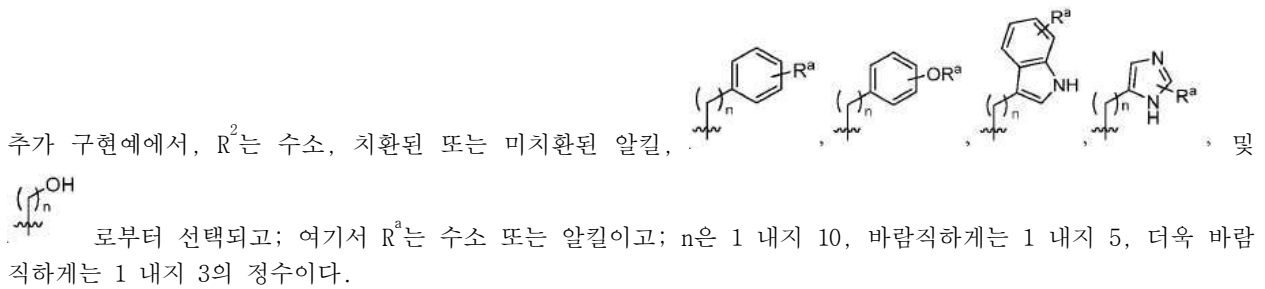
[0623]



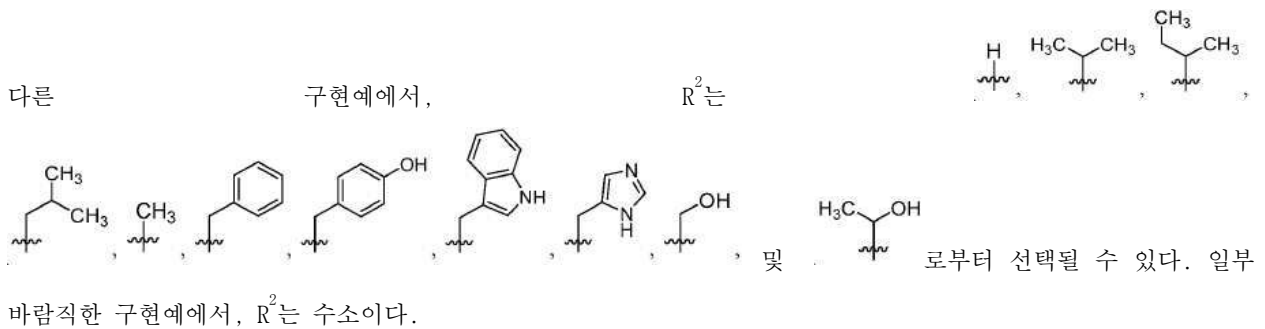
[0624]

특정 구현예에서, R²는 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬이다. 대안적으로, R²는 H 또는 치환된 또는 미치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로사이클릴알킬일 수 있다.

[0625]



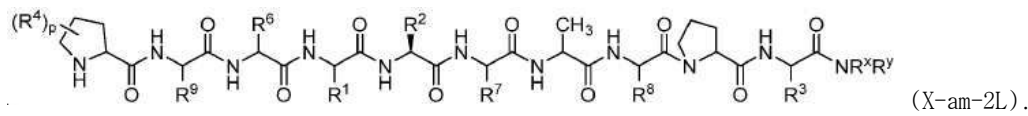
[0626]



[0627]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-2L)의 구조를 갖는다:

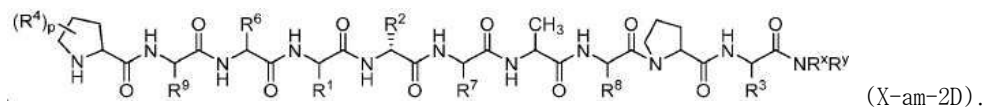
[0628]



[0629]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-2D)의 구조를 갖는다:

[0630]

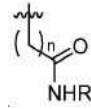
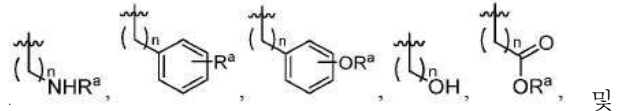


[0631]

특정 구현예에서, R³는 치환된 또는 미치환된 (C₂-C₁₀)할로알킬이다. 대안적으로, R³는 치환된 또는 미치환된 알킬 또는 아릴알킬일 수 있다.

[0632]

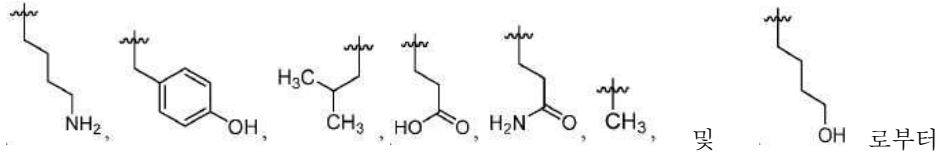
특정 구현예에서, R³은 치환된 또는 미치환된 알킬,



로부터 선택되고; R^a는 수소 또는 알킬이고; n은 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 5, 더욱 바람직하게는 1 내지 3의 정수이다.

[0633]

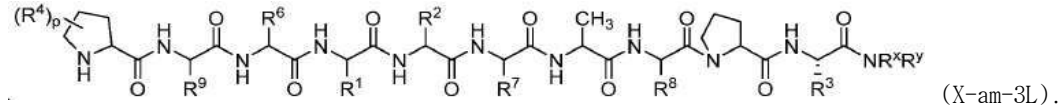
추가 구현예에서, R³은



선택되고; 바람직하게는 R³은 이다.

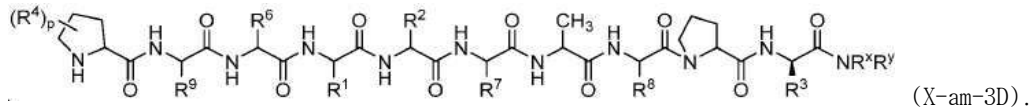
[0634]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-3L)의 구조를 갖는다:



[0635]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-3D)의 구조를 갖는다:



[0637]

[0638]

특정 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, 치환된 또는 미치환된 알킬, -OR^b, -CH₂OR^b, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다.

[0639]

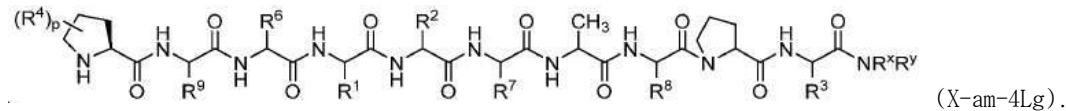
추가 구현예에서, p는 1 또는 2이고; R⁴는, 각 경우에 독립적으로, -CH₃, 할로, 하이드록실, 및 하이드록시알킬로부터 선택된다. 바람직하게는, R⁴는 하이드록실이거나 R⁴는-CH₃이다.

[0640]

특정 구현예에서, p는 1이다.

[0641]

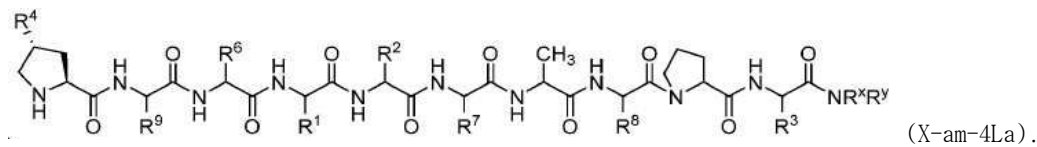
특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Lg)의 구조를 갖는다:



[0642]

[0643]

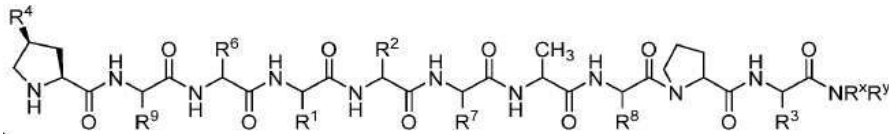
특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4La)의 구조를 갖는다:



[0644]

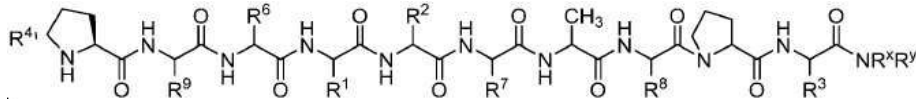
[0645]

특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Lb)의 구조를 갖는다:



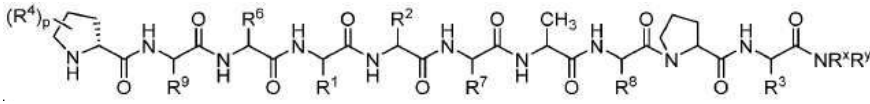
[0646] (X-am-4Lb).

[0647] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Lc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):



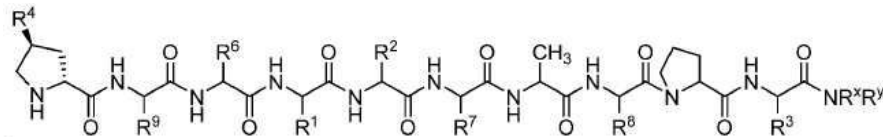
[0648] (X-am-4Lc).

[0649] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Dg)의 구조를 갖는다:



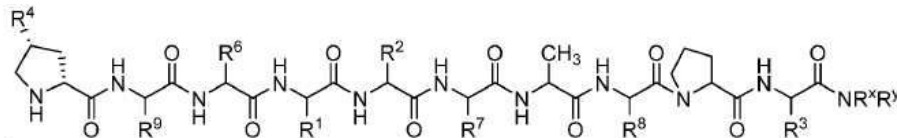
[0650] (X-am-4Dg).

[0651] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Da)의 구조를 갖는다:



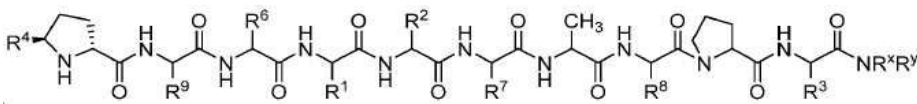
[0652] (X-am-4Da).

[0653] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Db)의 구조를 갖는다:



[0654] (X-am-4Db).

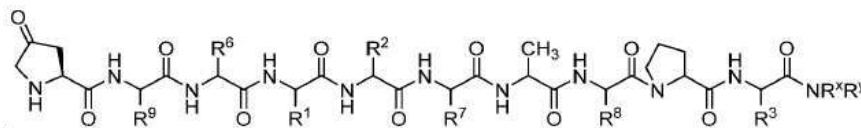
[0655] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Dc)의 구조를 갖는다(단 R⁴는 하이드록실이 아니다):



[0656] (X-am-4Dc).

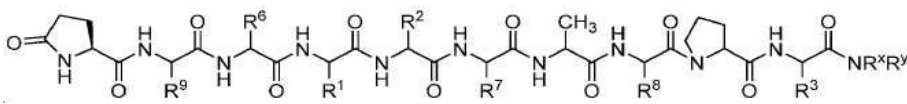
[0657] 특정 구현예에서, R⁴는 옥소이다.

[0658] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Ld)의 구조를 갖는다:



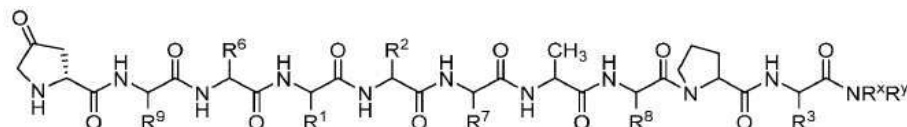
[0659] (X-am-4Ld).

[0660] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Le)의 구조를 갖는다:



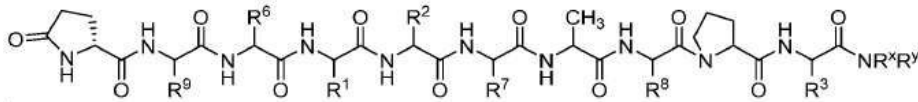
[0661] (X-am-4Le).

[0662] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4Dd)의 구조를 갖는다:



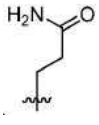
[0663] (X-am-4Dd).

[0664] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-4De)의 구조를 갖는다:



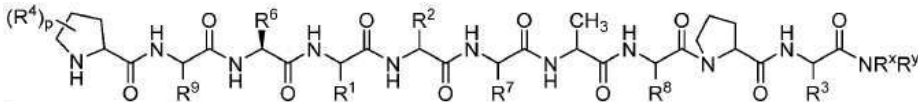
[0665] (X-am-4De).

[0666] 특정 구현예에서, R⁶은 수소 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환되고; 바람직하게는 R⁶은 -C(=O)NH₂의 1개 발생으로 임의로 치환된 알킬이다. 예를 들어, R⁶은 -CH₃일 수 있거나 R⁶은



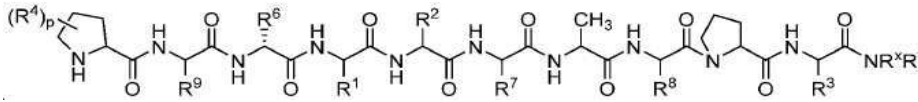
일 수 있다.

[0667] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-6L)의 구조를 갖는다:



[0668] (X-am-6L).

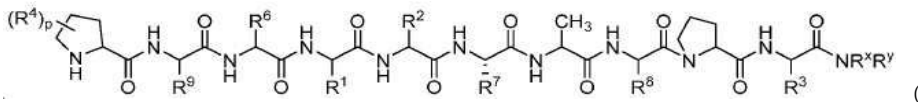
[0669] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-6D)의 구조를 갖는다:



[0670] (X-am-6D).

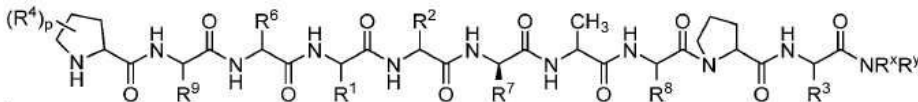
[0671] 특정 구현예에서, R⁷은 (C₁-C₁₀)알킬이다. 예를 들어, R⁷은 CH₃ 또는 일 수 있다.

[0672] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-7L)의 구조를 갖는다:



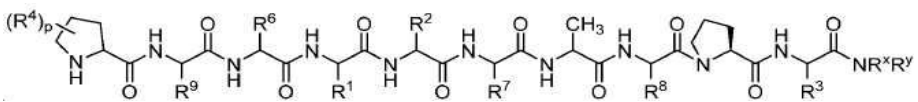
[0673] (X-am-7L).

[0674] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-7D)의 구조를 갖는다:



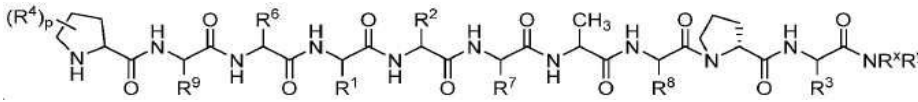
[0675] (X-am-7D).

[0676] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-11L)의 구조를 갖는다:



[0677] (X-am-11L).

[0678] 특정 구현예에서, 화합물은 화학식 (X-am-11D)의 구조를 갖는다:



[0679] (X-am-11D).

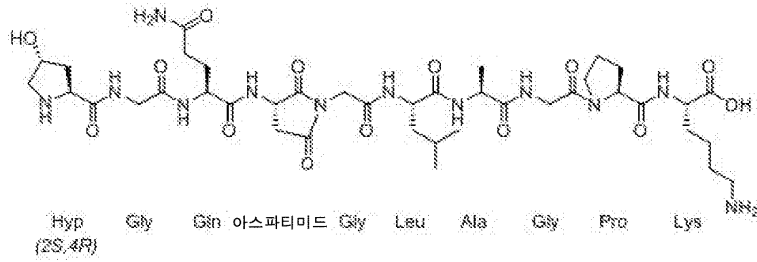
[0680] 특정 구현예에서, R⁸은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0681] 특정 구현예에서, R⁹은 -CH₃ 또는 -H, 바람직하게는 -H이다.

[0682] 특정 구현예에서, R^x 및 R^y는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬이다. 대안적 구현예에서, R^x 및 R^y는 각각 독

립적으로 임의로 치환된 알콕실알킬이다. 추가 대안적 구현예에서, R^x 및 R^y는 개입하는 질소 원자와 함께 고리를 형성한다.

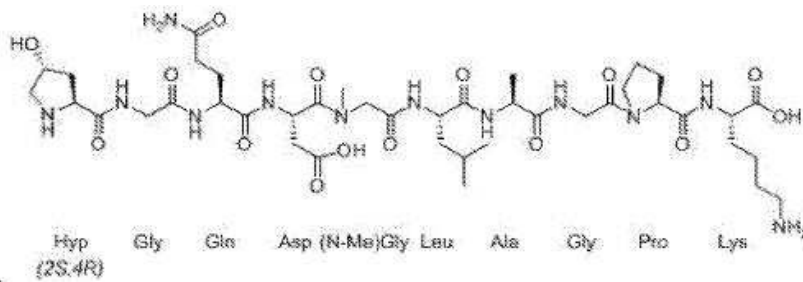
[0683] 본 발명은 또한 화학식 8로 표시된 화합물의 염:



[화학식 8];

[0685] 및

[0686] 화학식 10으로 표시된 화합물의 염을 제공한다:



[화학식 10].

[0688] 특정 구현예에서, 화합물은 전구약물일 수 있고, 예를 들어, 여기서 모체 화합물에서 하이드록실은 에스테르 또는 카보네이트로서 제시되거나, 모체 화합물에서 존재하는 카복실산은 에스테르로서 제시되거나, 아미노기는 아미드로서 제시된다. 특정한 그와 같은 구현예에서, 전구약물은 생체내 활성 모체 화합물로 대사된다(예를 들어, 에스테르는 상응하는 하이드록실 또는 카복실산으로 가수분해된다).

[0689] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 라세미성일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상 이성질체에서 농축될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee 초과, 또는 심지어 95% ee 이상을 가질 수 있다.

[0690] 본 발명의 화합물은 1개 초과 입체중심을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체 이성질체에서 농축될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de 초과, 또는 심지어 95% de 이상을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체발생 중심에서 실질적으로 하나의 이성체 상대배치를 갖고, 남아있는 입체발생 중심에서 여러 이성체 상대배치를 갖는다.

[0691] 특정 구현예에서, 화합물에서 주어진 입체중심의 거울상 이성질체 초과량은 적어도 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 92% ee, 94% ee, 95% ee, 96% ee, 98% ee 또는 더 많은 ee이다.

[0692] 본원에서 사용된 바와 같이, 입체화학 없이 작도된 단일 결합은 화합물의 입체화학을 나타내지 않는다. 화학식 (I)의 화합물은 입체화학이 나타나지 않는 화합물의 예를 제공한다.

[0693] 본원에서 사용된 바와 같이, 해시 또는 굵은 썬기 결합은 절대 입체화학 상대배치를 나타낸다.

[0694] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물의 치료적 제제는 화합물의 하나의 거울상 이성질체를 주로 제공하기 위해 농축될 수 있다. 거울상 이성질체성으로 농축된 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60 몰%, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99 몰%의 1개 거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 1개 거울상 이성질체에서 농축된 화합물은 다른 거울상 이성질체가 실질적으로 없고, 여기서 실질적으로 없음은 당해 물질이, 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물에서, 다른 거울상 이성질체의 양과 비교해서 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98 그램의 제 1 거울상 이성질체 및 2 그램의 제 2 거울상 이성질체를 함유하면, 98 몰%의 제 1 거울상 이성질체 및 단 2%의 제 2 거울상 이성질체로 이루어진다고 이야기될 것이다.

- [0695] 특정 구현예에서, 치료적 제제는 본 발명의 화합물의 하나의 부분입체 이성질체를 주로 제공하기 위해 농축될 수 있다. 부분입체 이성질체성으로 농축된 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60 몰%, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99 몰%의 1개 부분입체 이성질체를 포함할 수 있다.
- [0696] *약학적 조성물*
- [0697] 특정 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 염 또는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0698] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은, 예를 들어, 안약으로서 눈에 국부 투여하기 위하여 제형화된다.
- [0699] 특정 구현예에서 화합물의 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%는 염으로서 존재한다. 바람직하게는, 화합물의 적어도 95%는 염으로서 존재한다. 더더욱 바람직하게는, 화합물의 적어도 99%는 염으로서 존재한다.
- [0700] 특정 구현예에서, 본 발명은, 본 발명의 임의의 염 또는 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 인간 환자에서 사용에 적당한 약학적 제제를 제공한다. 특정 구현예에서, 약학적 제제는 본원에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 것이다. 특정 구현예에서, 약학적 제제는 인간 환자에서 사용하기에 적당해지기 위해 충분히 낮은 발열원 활성을 갖는다.
- [0701] 본 발명의 하나의 구현예는 본 발명의 염 또는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 선택적으로 상기 화합물을 투여하는 방법에 관한 사용법을 포함하는 약학적 키트를 제공한다.
- [0702] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체는 포유류, 예컨대 인간, 또는 비-인간 포유류이다. 동물, 예컨대 인간에게 투여된 경우, 조성물 또는 화합물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물로서 바람직하게는 투여된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 당업계에서 널리 공지되고, 예를 들어, 수용액, 예컨대 물 또는 생리학적으로 완충된 식염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대 올리브 오일, 또는 주사가능한 유기 에스테르를 포함한다. 특정 바람직한 구현예에서, 그와 같은 약학적 조성물이 인간 투여를 위한, 특히 침습성 투여의 경로(즉, 상피 장벽을 통해서 이송 또는 확산을 우회하는 경로, 예컨대 주사 또는 이식)를 위한 경우, 수용액은 무발열원이거나, 실질적으로 무발열원이다. 부형제는, 예를 들어, 제제의 지연된 방출을 초래하기 위해 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 약학적 조성물은 투여량 단위 형태, 예컨대 정제, (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 과립, 재구성을 위한 동결건조제, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사 또는 기타 등등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국부 투여에 적당한 용액, 예컨대 안약으로 존재할 수 있다.
- [0703] 약학적으로 허용가능한 담체는, 예를 들어, 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물의 흡수를 증가시키도록 또는 용해도를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용가능한 제제를 함유할 수 있다. 그와 같은 생리학적으로 허용가능한 제제는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 수크로오스 또는 텍스트란, 향산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트 제제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용가능한 제제를 포함하는, 약학적으로 허용가능한 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여의 경로에 의존한다. 제제 또는 약학적 조성물은 자가유화하는 약물 전달 시스템 또는 자가미세유화하는 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학적 조성물(제제)은 또한, 예를 들어, 본 발명의 화합물을, 그 안에 편입시킬 수 있는, 리포솜 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 상대적으로 제조 및 투여하기 쉬운 비독성, 생리학적으로 허용가능한 및 대사가가능한 담체이다.
- [0704] 어구 "약학적으로 허용가능한"은, 건전한 의료 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적당한, 그들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여량 형태를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다.
- [0705] 본원에서 사용된 바와 같이 어구 "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립 할 수 있고 환자에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 (1) 당류, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말화된 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 황

석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충 제제, 예컨대 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열원 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충액 용액; 및 (21) 약학적 제제에 이용된 기타 비-독성 상용성 물질을 포함한다.

[0706] 약학적 조성물(제제)은, 예를 들어, 경구로(예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액, 정제, (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트에서처럼 드렌치 (drench)); 구강 점막을 통해서 흡수(예를 들어, 설하로); 항문으로, 직장으로 또는 질로(예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로서); 비경구로(예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내로, 정맥내로, 피하로 또는 척 수강내로 포함); 비강으로; 복강내로; 피하로; 경피로(예를 들어 피부에 적용된 패치로서); 및 국부로(예를 들어, 피부에 적용된 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 안약으로서) 투여를 포함하는 임의의 다수의 투여의 경로로 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입을 위하여 제형화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 단순히 용해될 수 있거나 멸균수에서 현탁될 수 있다. 이에 적당한 조성물 및 적절한 투여의 경로의 상세는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 및 4,172,896, 뿐만 아니라 거기에 인용된 특허에서 찾아질 수 있다.

[0707] 제형은 단위 투여량 형태로 편리하게 제시될 수 있고 약학의 분야에서 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투여량 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 중인 숙주, 특정한 투여 모드에 의존하여 다양할 것이다. 단일 투여량 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 가져오는 화합물의 그 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30% 범위 일 것이다.

[0708] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물을, 담체 및, 선택적으로, 하나 이상의 액세서리 성분과 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미분 고체 담체, 또는 양쪽과 균일하게 및 친밀하게 회합시키고, 그 다음, 필요하면, 생산물을 성형함으로써 제조된다.

[0709] 경구 투여에 적당한 본 발명의 제형은 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 카세(cachet), 환제, 정제, (방향 첨가된 기초, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스를 사용하는) 로젠지(lozenge), 동결건 조제, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체에서 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 유탕액으로서, 또는 엘릭시르(elixir) 또는 시럽으로서, 또는 (불활성 기초, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용하는) 향정으로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물의 소정량을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 지약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0710] 경구 투여((스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)을 위한 고체 투여량 형태를 제조하기 위해, 활성 성분은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 및/또는 하기 중 어느 하나와 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 우무, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산 나트륨; (5) 용액 지연 제제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤 제제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 그와 같은 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 황산 라우릴 나트륨, 및 이들의 혼합물; (10) 복합 제제, 예컨대, 변형된 및 미변형된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색 제제. (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 약학적 조성물은 또한 완충 제제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[0711] 정제는, 선택적으로 하나 이상의 액세서리 성분과, 압축 또는 성형함으로써 만들어질 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예

를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성 또는 분산 제제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 보습된 분말화된 화합물의 혼합물을 적당한 기계에서 성형시킴으로써 만들어질 수 있다.

- [0712] 약학적 조성물의 정제, 및 다른 고체 투여량 형태, 예컨대 당의정, (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐을 포함하는) 캡슐, 환제 및 과립은 선택적으로 약학적-제형화 분야에서 널리 공지된 코팅물 및 셸(shell), 예컨대 장용 코팅물 및 다른 코팅물로 입수되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어, 원하는 방출 프로파일, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 제공하기 위한 다양한 분율로 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 그 안에 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 박테리아-잔류 필터를 통해서 여과에 의해, 또는 멸균수나, 사용 직전 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매체에서 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균 제제를 편입시킴으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명 제제를 함유할 수 있고 이들이, 선택적으로, 지연된 방식으로, 위장관의 특정 부분에서, 단독으로, 또는 우선적으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내장된 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우, 상기-기재된 부형제 중 하나 이상과 미세-캡슐화된 형태일 수 있다.
- [0713] 경구 투여에 유용한 액체 투여량 형태는 약학적으로 허용가능한 유타액, 제구성을 위한 동결건조제, 미세유타액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 외에도, 액체 투여량 형태는 당업계에서 흔히 사용된 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 사이클로헥스트린 및 이의 유도체, 용해제 및 유타제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실, 땅콩, 옥수수, 싹(예를 들어, 밀 싹), 올리브, 피마자 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0714] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤 제제, 유타 및 현탁 제제, 감미, 향미, 착색, 방향 및 보존 제제를 포함할 수 있다.
- [0715] 활성 화합물 외에도, 유타액은, 예를 들어, 에톡시화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 우무 및 트래거캔스, 그리고 이들의 혼합물로서 현탁 제제를 함유할 수 있다.
- [0716] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약학적 조성물의 제형은 좌약으로서 제시될 수 있고, 이는 하나 이상의 활성 화합물을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적당한 비자극 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 실온에서 고체이지만, 체온에서 액체이고, 이에 따라, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0717] 입에 투여하기 위한 약학적 조성물의 제형은 구강세정제, 또는 경구 스프레이, 또는 경구 연고로서 제시될 수 있다.
- [0718] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 다른 관내 장치를 통한 전달을 위하여 제형화될 수 있다. 그와 같은 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장, 또는 장에 전달하는데 특히 유용할 수 있다.
- [0719] 질 투여에 적당한 제형은 또한 당업계에서 적절한 것으로 공지되는 바와 같은 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0720] 국부 또는 경피 투여를 위한 투여량 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용가능한 담체와, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충액, 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0721] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 활성 화합물 외에도, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0722] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 외에도, 부형제, 예컨대 락토오스, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 규산 칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가적으로 통상적인 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 미치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

- [0723] 경피 패치는 본 발명의 화합물의 신체로의 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는다. 그와 같은 투여량 형태는 활성 화합물을 적합한 매체에서 용해 또는 분산시킴으로써 만들어질 수 있다. 흡수 향상제는 또한 피부에 걸쳐서 화합물의 흐름을 증가시키는데 사용될 수 있다. 그와 같은 흐름의 속도는 어느 한쪽 속도 제어 막을 제공함으로써 또는 중합체 매트릭스 또는 겔에서 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0724] 안과 제형, 눈 연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 고려된다. 예시적 안과 제형은 미국 공개 번호 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 및 2005/004074 및 미국 특허 번호 6,583,124에서 기재되고, 이의 내용은 본원에서 참조로 혼입된다. 원한다면, 액체 안과 제형은 누액, 수양액 또는 유리액의 것과 유사한 특성을 갖거나 그러한 유체와 호환가능하다. 바람직한 투여의 경로는 국소 투여(예를 들어, 국부 투여, 예컨대 안약, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.
- [0725] 본원에서 사용된 바와 같이 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은, 보통 주사로 장용 및 국부 투여 이외의 투여의 모드를 의미하고, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 비경구 투여에 적당한 약학적 조성물은 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액에 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합으로 포함하고, 이는 항산화제, 완충액, 제균제, 제형을 의도된 이식자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁 제제 또는 농후 제제를 함유할 수 있다.
- [0726] 본 발명의 약학적 조성물에서 이용될 수 있는 적당한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적당한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트를 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0727] 이들 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤 제제, 유탁 제제 및 분산 제제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균 제제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 조성물에 등장성 제제, 예컨대 당류, 염화 나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 게다가, 주사가 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 야기될 수 있다.
- [0728] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장하기 위해, 약물의 흡수를 피하 또는 근육내 주사로부터 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 수 용해도가 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수의 속도는 그 다음 이의 용해의 속도에 의존하고, 차례로, 결정 크기 및 결정질 형태에 의존할 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클에서 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0729] 주사 가능한 저장소 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에서 대상 화합물의 미세캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비, 및 이용된 특정한 중합체의 성격에 의존하여, 약물 방출의 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)를 포함한다. 저장소 주사가 가능한 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 미세유탁액에서 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0730] 본 발명의 방법에서 사용을 위하여, 활성 화합물은 그 자체로 또는, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.
- [0731] 도입의 방법은 또한 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 다양한 느린 방출 중합체성 장치는 개발되었고, 단백질성 바이오의약품을 포함하는, 약물의 제어된 전달을 위하여 최근 몇년 동안 생체내 테스트되었다. 양쪽 생분해성 및 비-분해성 중합체를 포함하는, (하이드로겔을 포함하는) 다양한 생체적합성 중합체는 특정한 표적 위치에 화합물의 지속된 방출을 위하여 임플란트를 형성하는데 사용될 수 있다.
- [0732] 약학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에 독성 없이, 특정한 환자에 대하여 원하는 치료적 반응, 조성물, 및 투여의 모드를 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 가변될 수 있다.
- [0733] 선택되는 투여량 수준은 이용된 특정한 화합물 또는 화합물의 조합의 활성, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미

드, 투여의 경로, 투여의 시간, 이용중인 특정한 화합물(들)의 배출의 속도, 치료의 지속기간, 이용된 특정한 화합물(들)과 조합하여 사용된 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료중인 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반 건강 및 이전 병력, 그리고 의료 분야에서 널리 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0734] 당업계에서 통상적인 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 필요한 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료적 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성되는 때까지 점차적으로 투여량을 증가시키기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 약학적 조성물 또는 화합물의 용량을 개시할 수 있다. "치료적 유효량"은 원하는 치료적 효과를 이끌어내는데 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량이 대상체의 체중, 성별, 연령, 및 병력에 따라 가변할 것이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 기타 인자는, 비제한적으로, 환자의 병태의 심각성, 치료중인 장애, 화합물의 안정성, 및, 필요하다면, 본 발명의 화합물과 투여중인 또 다른 유형의 치료적 제제를 포함할 수 있다. 더 많은 총 용량은 제제의 다중 투여에 의해 전달될 수 있다. 유효성 및 투여량을 결정하는 방법은 당업계에서 숙련된 이들에게 공지된다(Isselbacher 등. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본원에서 참조로 혼입됨).

[0735] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용된 활성 화합물의 적당한 일일 용량은 치료적 효과를 가져오는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 그 양일 것이다. 그와 같은 효과적 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 의존할 것이다.

[0736] 원한다면, 활성 화합물의 효과적 일일 용량은, 선택적으로, 단위 투여량 형태로, 하루 내내 적절한 간격에 별도로 투여된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 더 많은 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 활성 화합물은 매일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 활성 화합물은 매일 1회 투여될 것이다.

[0737] 이러한 치료를 받고 있는 환자는 영장류, 특히 인간, 및 기타 포유류, 예컨대 말, 소, 돼지 및 양; 그리고 일반적으로 가금류 및 애완동물을 포함하여, 도움이 필요한 임의의 동물이다.

[0738] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나 또 다른 유형의 치료적 제제와 공동으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "공동 투여"는 이전에 투여된 치료적 화합물이 신체에서 여전히 효과적이면서 제 2 화합물이 투여되도록 2개 이상의 상이한 치료적 화합물의 임의의 형태의 투여를 지칭한다(예를 들어, 2개 화합물은, 2개 화합물의 상승작용성 효과를 포함할 수 있는, 환자에서 동시 효과적이다). 예를 들어, 상이한 치료적 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도 제형으로, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상이한 치료적 화합물은 1 시간, 12 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 72 시간, 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 그래서, 그러한 치료를 받는 개체는 상이한 치료적 화합물의 조합된 효과로부터 혜택을 받을 수 있다.

[0739] 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가의 치료적 제제(들)와 본 발명의 화합물의 공동 투여는 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, V, VI, 또는 VII의 화합물) 또는 하나 이상의 추가의 치료적 제제(들)의 각 개별 투여에 비해 개선된 유효성을 제공한다. 특정한 그와 같은 구현예에서, 공동 투여는 부가적 효과를 제공하고, 여기서 부가적 효과는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료적 제제(들)의 개별 투여의 효과의 각각의 합계를 지칭한다.

[0740] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 예를 들어, 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 과염소산, 인산, 포름산, 아세트산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 석신산, 타르타르산, 글리콜산, 살리실산, 시트르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 말론산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 나프탈렌-2-설폰산, 옥살산, 만델산 및 기타 산을 포함하는 무기 또는 유기 산에서 유래된 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염 형태는 염을 포함하는 분자의 비가 1:1이 아닌 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염은 염기의 분자 당 1개 초과 무기 또는 유기 산 분자, 예컨대 화학식 I, V, VI, 또는 VII의 화합물의 분자 당 2개 염산 분자를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 염은 염기의 분자 당 1개 미만 무기 또는 유기 산 분자, 예컨대 타르타르산의 분자 당 화학식 I, V, VI, 또는 VII의 화합물의 2개 분자를 포함할 수 있다.

[0741] 추가 구현예에서, 본 발명의 고려된 염은, 비제한적으로, 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려된 염은, 비제한적으로, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화 칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 피페

라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민, 및 아연 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려된 염은, 비제한적으로, Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속 염을 포함한다.

[0742] 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 또한 다양한 용매화물로서, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등과 실재할 수 있다. 그러한 용매화물의 혼합물은 또한 제조될 수 있다. 그러한 용매화물의 공급원은, 제제 또는 결정화 용매에 내재된, 결정화의 용매 출신, 또는 이러한 용매에 우발적일 수 있다.

[0743] 습윤 제제, 유탕제 및 윤회제, 예컨대 황산 라우릴 나트륨 및 스테아르산 마그네슘, 뿐만 아니라 착색 제제, 방출 제제, 코팅 제제, 감미, 향미 및 방향 제제, 보존제 및 향산화제는 또한 조성물에서 존재할 수 있다.

[0744] 약학적으로 허용가능한 향산화제의 예는 (1) 수용성 향산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 비설파이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 설파이트 등; (2) 유용성 향산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트 제제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

[0745] 치료의 방법

[0746] 본 발명은 또한, 본 발명의 염, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 염 또는 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 눈 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0747] 구체적으로, 눈 질환은 망막증, 각막염, 건성 황반 변성, 습성 황반 변성, 안구 건조증, 각결막 상피 장애, 증식성 유리체망막증, 색소성 망막증, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 미성숙 망막증, 증식성 망막증, 허혈성 망막증, 유행성 각결막염, 아토피 각막염, 상 변연 각막염, 건성 익상 각막염, 체관 각결막염, 공막염, 각막의 이식 거부, 맥락막 혈관신생, 신생혈관 녹내장, 허혈성 시신경병증, 수정체후 섬유형성증, 당뇨병성 황반, 신생혈관 홍채 질환, 홍색증, 근시, 폰 히펠-린다우(Von Hippel-Lindau) 증후군, 안구 히스토플라스마증, 중심 망막 정맥 폐색, 쇼그렌(Sjogren) 증후군 및 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 눈 질환은 망막증, 각막염, 황반 변성, 안구 건조증 및 각결막 상피 장애로부터 선택될 수 있다.

[0748] 특정 바람직한 구현예에서, 눈 질환은 망막증, 각막염, 건성 황반 변성, 습성 황반 변성, 안구 건조증, 건성 각결막염 및 각결막 상피 장애로부터 선택된다.

[0749] 본 발명의 염 또는 화합물을 활성 약학적 성분으로서 포함하는, 눈 질환 치료를 위한 약학적 조성물은 담체, 부형제, 붕괴제, 감미제, 코팅 제제, 팽윤 제제, 윤회제, 슬립 제제, 향미제, 향산화제, 완충액, 제균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 및 결합제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 비경구 투여를 위한 제형은 멸균된 수성 용액, 비-수성 용액, 현탁액, 유탕액, 동결건조된 제제, 좌약 등일 수 있다.

[0750] 대상체에게 투여되는 본 발명의 염 또는 화합물의 용량은 질환의 종류, 질환의 심각성, 약학적 조성물에서 함유된 활성 약학적 성분 및 기타 성분의 양 및 종류, 제형의 유형, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 및 식단, 투여의 시간 및 경로, 치료의 지속기간, 및 동시에 사용된 약물과 같은 다양한 인자에 의존하여 조정될 수 있다.

[0751] 하지만, 원하는 효과를 위하여, 약학적 조성물에서 함유된 염 또는 화합물의 유효량은 0.0001 µg/일 내지 100 µg/일 수 있다. 그러한 사건에서, 투여는 하루에 1회 실시될 수 있거나, 몇몇 용량으로 분할될 수 있다. 구체적으로, 약학적 조성물에서 함유된 염 또는 화합물의 농도는 1000 µM 내지 0.001 µM일 수 있다. 또한, 약학적 조성물에서 함유된 염 또는 화합물의 농도는 100 µM 내지 0.005 µM 또는 50 µM 내지 0.02 µM일 수 있다.

[0752] 게다가, 필요하면, 약학적 조성물에서 함유된 염 또는 화합물의 농도는 30 µM 내지 1 µM일 수 있다. 더욱이, 약학적 조성물에서 함유된 펩타이드 또는 화합물의 농도는 0.01 µM 내지 1 µM일 수 있다.

[0753] 게다가, 대상체는 포유류, 특히 인간일 수 있다. 투여 경로는 투여 방법, 체액의 부피 및 점성 등을 고려하여 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 구체적으로, 투여는 적용, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 경피, 비강내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안내, 및 피내로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 경로를 통해서 실시될 수 있다. 바람직하게는, 투여는 대상체의 눈에 국부 투여를 포함한다.

[0754] 특히, 바람직하게는 안약으로서 용도로 눈에 적용될 수 있다.

[0755] 본 발명이 현재 일반적으로 기재되면서, 본 발명의 특정 양태 및 구현예의 예시의 목적으로만 포함되며, 본 발

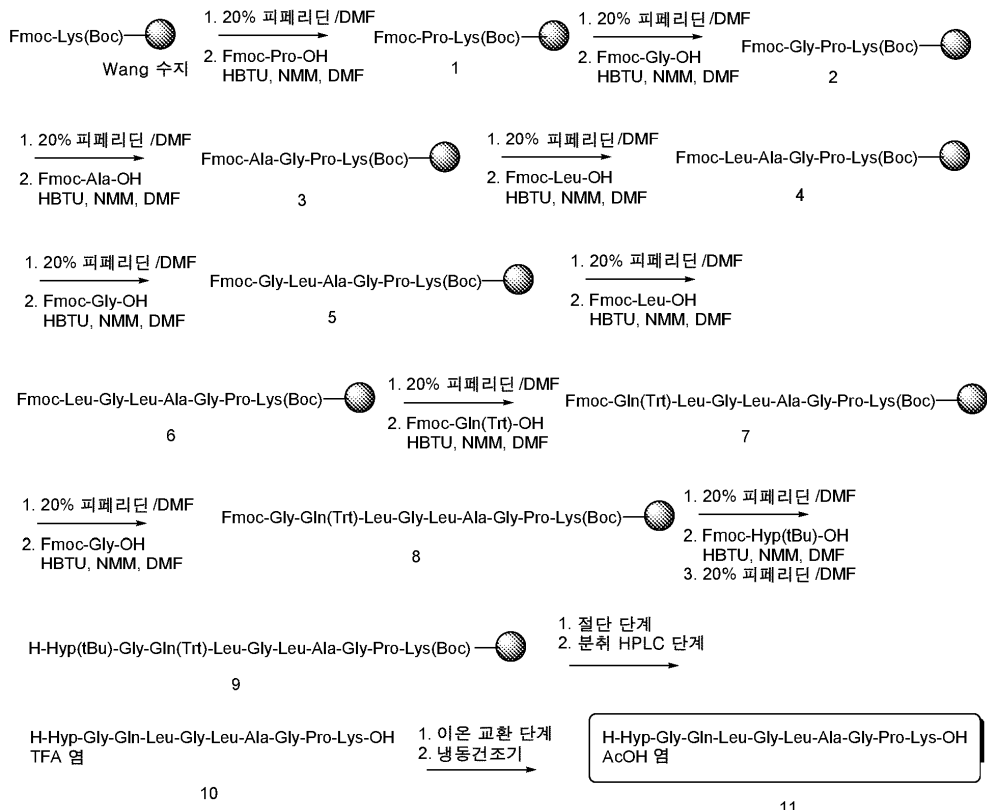
명을 제한하려는 의도가 아닌 하기 실시예를 참조로 보다 쉽게 이해될 것이다.

[0756] **실시예**

[0757] **실시예 1: YDE 유도체의 제조**

[0758] 동물 연골세포에서 유래된 세포의 매트릭스의 단백질 분석은 Center of Biomedical Mass Spectrometry(Diatech Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)의 백(Baek)의 그룹에서 수행되었다. 콜라겐 II형 α1 단백질의 아미노산 서열의 일부인, 프롤린-GQDGLAGPK(P-GQDGLAGPK)는 상기 단백질 분석을 통해 획득되었다.

[0759] YDE-011에 대한 예시적 단백질 합성은 후술한다. 본 발명의 다른 화합물(예를 들어, YDE-001 - YDE-086)은, 예를 들어, 원하는 단계에서 상이한 아미노산 빌딩 블록 시약에서 치환함으로써 유사한 절차를 통해서 만들어진다.



[0760] 10 11

[0761] YDE-011에 대한 예시적 절차

[0762] **고체 상 합성**

[0763] **Fmoc-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(1)**

[0764] 여과 막이 구비된 고체 상 합성 반응기에 DCM(30 mL)내 Fmoc-Lys(Boc)-Wang 수지(1.75 g, 1 밀리몰)가 첨가되었고 그 다음 30 분 동안 팽윤되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액이 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25mL)내 Fmoc-Pro-OH(3.37 g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.

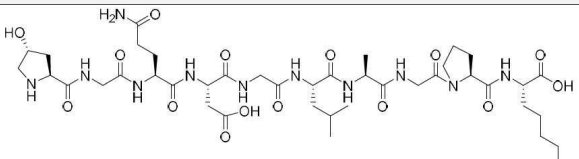
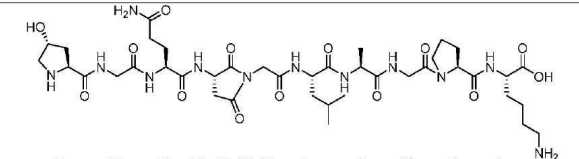
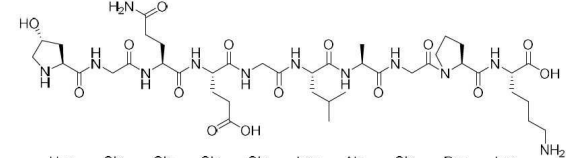
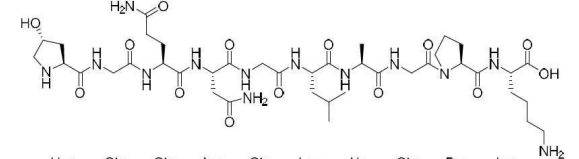
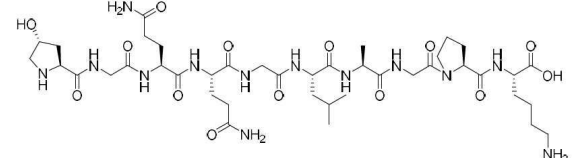
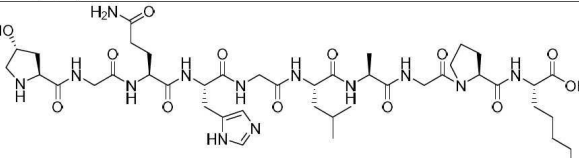
[0765] **Fmoc-Gly-Pro-Lys(Boc)- Wang 수지(2)**

[0766] Fmoc-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(1)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Gly-OH(3.0g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.

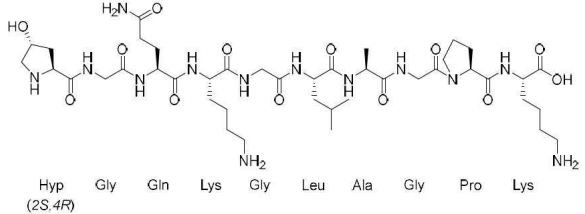
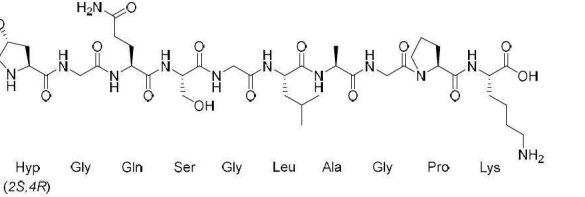
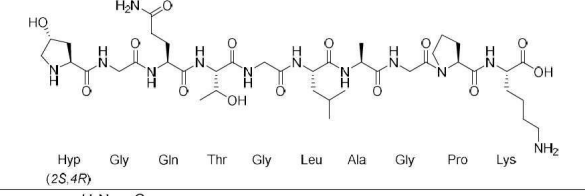
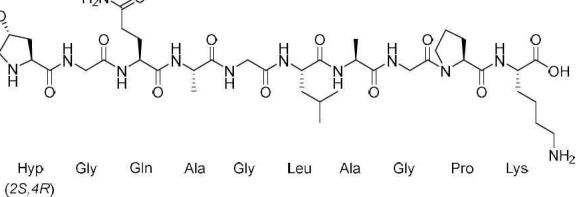
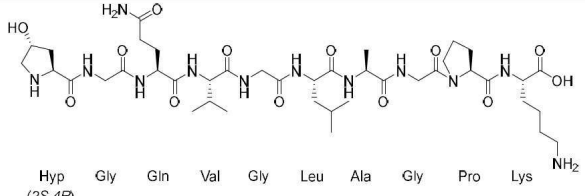
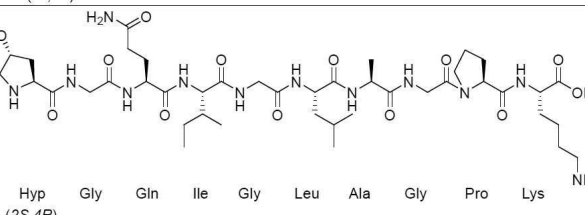
- [0767] **Fmoc-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(3)**
- [0768] Fmoc-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(2)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Ala-OH(3.1g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0769] **Fmoc-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(4)**
- [0770] Fmoc-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(3)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Leu-OH(3.5g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0771] **Fmoc-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(5)**
- [0772] Fmoc-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(4)에, DMF(40 mL)내 10 mL 피페리딘은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Gly-OH(3.0g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0773] **Fmoc-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(6)**
- [0774] Fmoc-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(5)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Leu-OH(3.5g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0775] **Fmoc-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(7)**
- [0776] Fmoc-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(6)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Gln(Trt)-OH(6.1g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL, 10eq)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0777] **Fmoc-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(8)**
- [0778] Fmoc-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(7)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Gly-OH(3.0g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 각각 첨가되었다. 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. 수지는 다음 단계에 추가 정제 없이 사용되었다.
- [0779] **H-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(9)**
- [0780] Fmoc-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(8)에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었고 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 동안 세정되었다. 수지에, DMF(25 mL)내 Fmoc-Hyp(tBu)-OH(4.2g, 10 밀리몰)의 용액 그리고 DMF(25mL)내 HBTU(3.8g, 10 밀리몰) 및 N-메틸모르폴린(2.0g, 20 밀리몰)의 용액은 첨가되었고 반응 혼합물은 1 시간 동안 교반되었고 수지는 배수되었다. Fmoc-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지에, DMF(40mL)내 피페리딘(10 mL)의 용액은 첨가되었다. 반응 혼합물은 5 분 동안 교반되었고 그 다음 수지는 배수되었다. 수지는 DMF(50 mL)로 6회 세정되었다.

- [0781] 수지로부터의 제거
- [0782] H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH TFA 염(10)
- [0783] 1 밀리몰 H-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang 수지(9)에, 30 mL의 각테일 용액 (87.5% TFA/2.5% 1,2-에탄디티올/2.5% H₂O/5.0% 티오아니솔)은 첨가되었고 반응 혼합물은 2 시간 동안 교반되었고 HPLC로 반응 혼합물을 모니터링하였다. 여과된 용액에 차가운 디에틸 에테르(500 mL)가 첨가되어 미정제 펩타이드를 침전시켰다. 침전된 펩타이드는 여과 기구를 통해서 여과되었고 500 mL의 디에틸 에테르로 세정되었다. 미정제 펩타이드는 진공 하에서 건조되어 105%(1g)를 제공하였다.
- [0784] 정제 단계
- [0785] H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH TFA 염(10)
- [0786] 미정제 화합물은 분취 HPLC 시스템으로 정제되었다
- [0787] 염 교환 단계
- [0788] H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH AcOH 염(11)
- [0789] 정제된 화합물은 이온 교환 수지에 의해 TFA 염부터 AcOH 염으로 교환되었다. 이온 교환된 펩타이드는 동결건조기로 건조되었다.
- [0790] YDE-001 내지 YDE-092 펩타이드는, 하나 이상의 상이한 아미노산 잔기를 펩타이드 프롤린-GQDGLAGPK에 치환시킴으로써, 상기 나타난 예시적 절차와 유사한 방식으로 ANYGEN(Gwangju, Korea)에 의해 분석되었다(도 1 및 표 1).
- [0791] ANYGEN에 의해 수행된 YDE-001 내지 YDE-075 펩타이드를 합성하기 위한 공정 및 이의 정제 절차는 도 2 및 3에서 묘사된다.

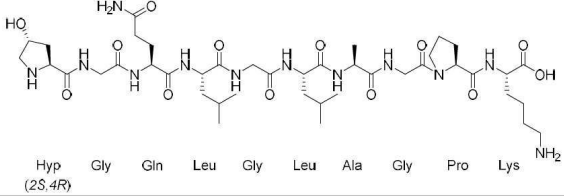
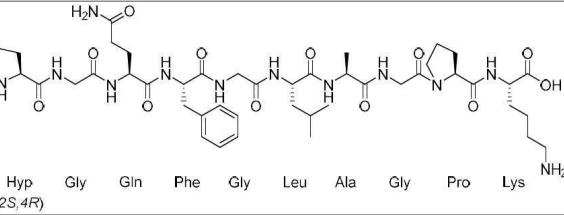
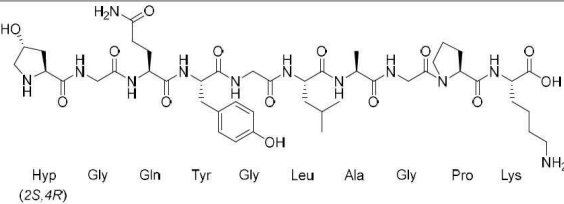
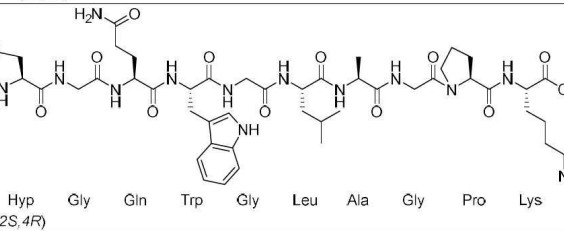
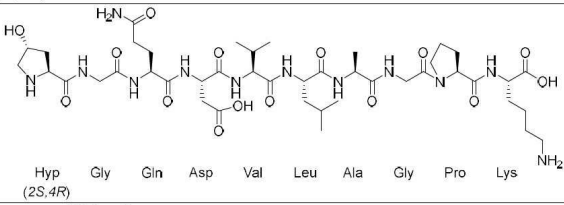
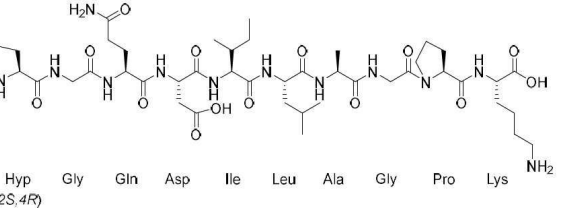
[0792] [표 1]

번호	화학 구조	서열번호.
YY-101	 <p>Hyp Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 201
YY-102	 <p>Hyp Gly Gln 아스파라미드 Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 202
YDE-001	 <p>Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 1
YDE-002	 <p>Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 2
YDE-003	 <p>Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 3
YDE-004	 <p>Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	서열번호: 4

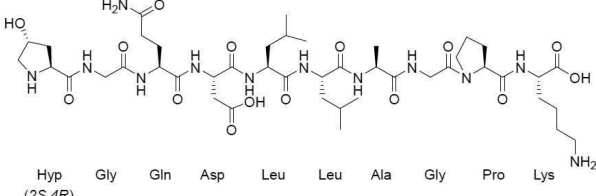
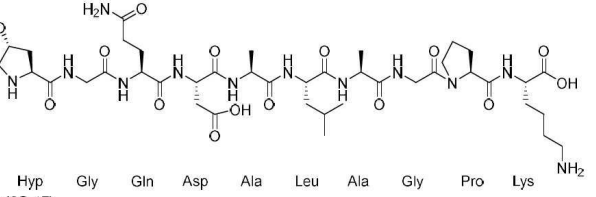
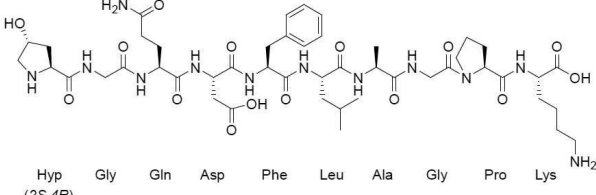
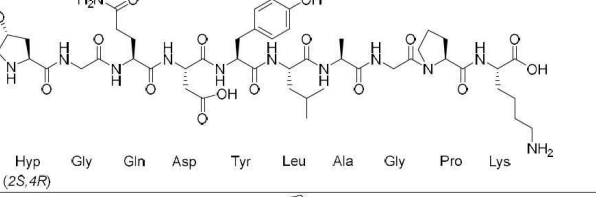
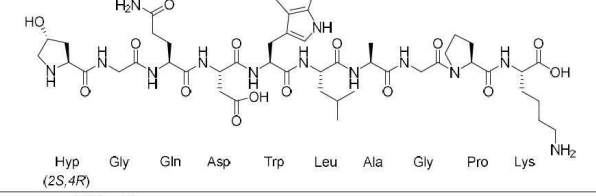
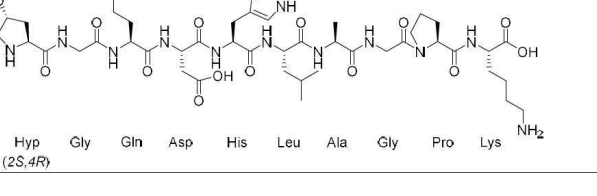
[0793]

<p>YDE-005</p>	 <p>Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 5</p>
<p>YDE-006</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 6</p>
<p>YDE-007</p>	 <p>Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 7</p>
<p>YDE-008</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 8</p>
<p>YDE-009</p>	 <p>Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 9</p>
<p>YDE-010</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 10</p>

[0794]

<p>YDE-011</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 11</p>
<p>YDE-012</p>	 <p>Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 12</p>
<p>YDE-013</p>	 <p>Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 13</p>
<p>YDE-014</p>	 <p>Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 14</p>
<p>YDE-015</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 15</p>
<p>YDE-016</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)</p>	<p>서열번호: 16</p>

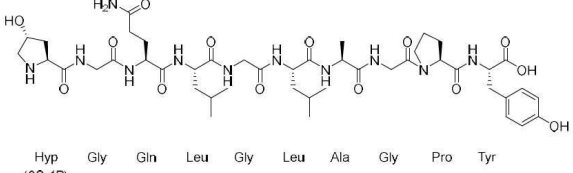
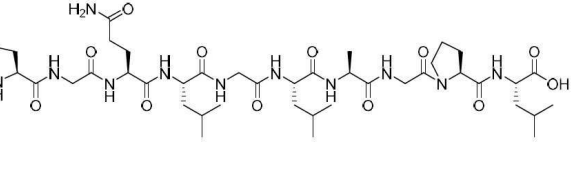
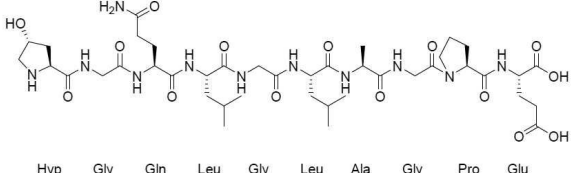
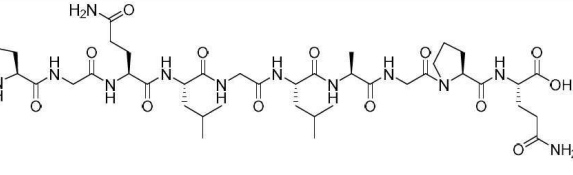
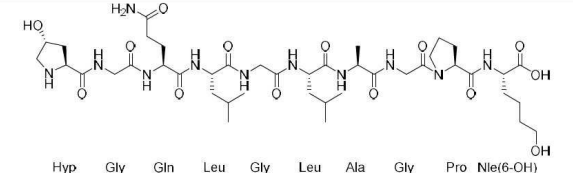
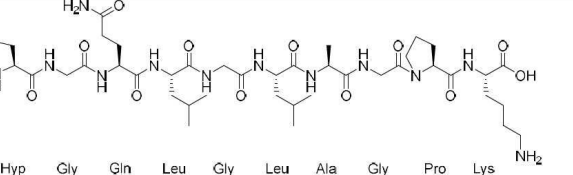
[0795]

<p>YDE-017</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 17</p>
<p>YDE-018</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 18</p>
<p>YDE-019</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 19</p>
<p>YDE-020</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 20</p>
<p>YDE-021</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 21</p>
<p>YDE-022</p>	 <p>Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 22</p>

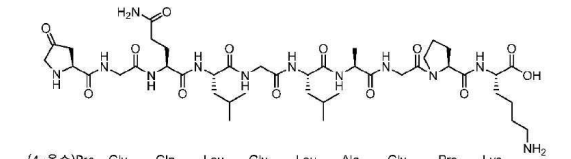
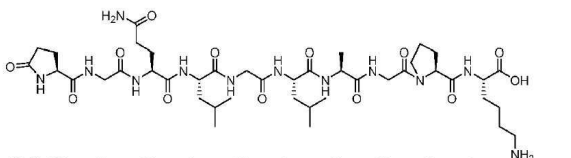
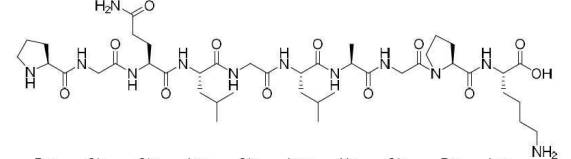
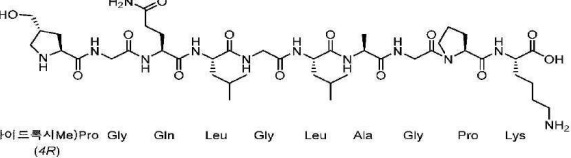
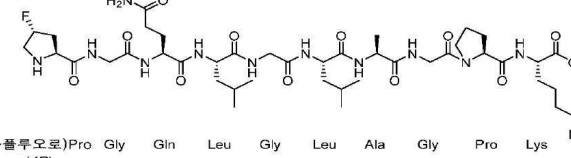
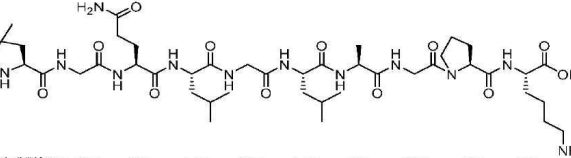
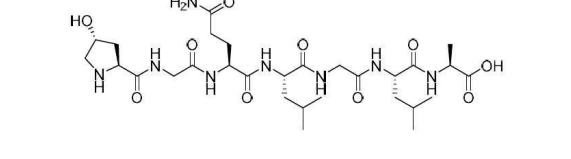
[0796]

<p>YDE-023</p>	<p>Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 23</p>
<p>YDE-024</p>	<p>Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 24</p>
<p>YDE-025</p>	<p>Hyp Gly Gln Asp (Me)Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 25</p>
<p>YDE-026</p>	<p>Hyp Gly Gln 호모-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 26</p>
<p>YDE-027</p>	<p>Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 27</p>
<p>YDE-028</p>	<p>Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 28</p>

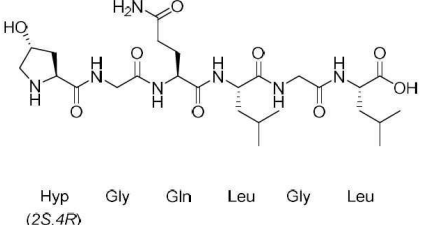
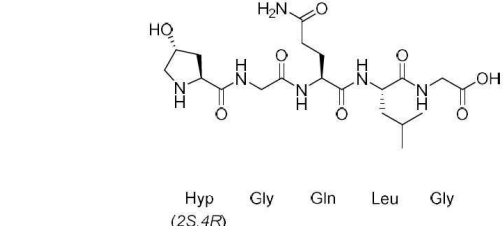
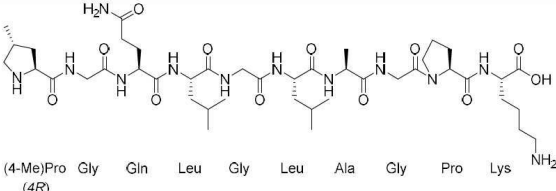
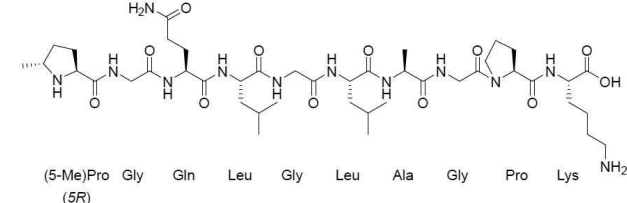
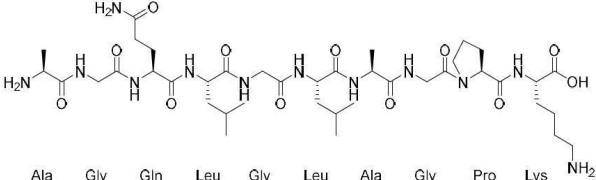
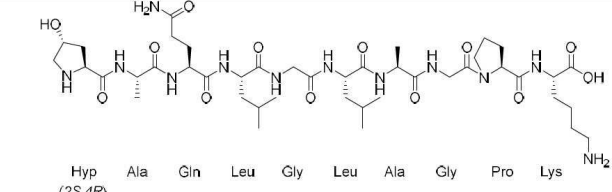
[0797]

<p>YDE-029</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 29</p>
<p>YDE-030</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 30</p>
<p>YDE-031</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 31</p>
<p>YDE-032</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 32</p>
<p>YDE-033</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH) (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 33</p>
<p>YDE-034</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2S,4S)</p>	<p>서열번호: 34</p>

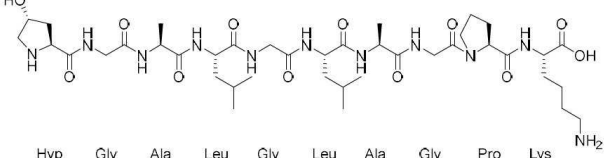
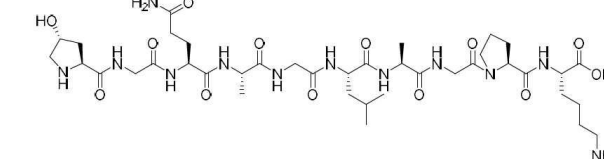
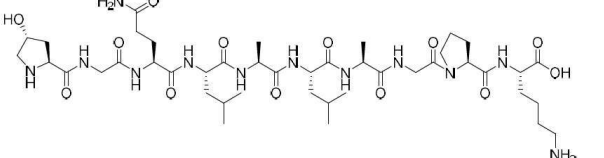
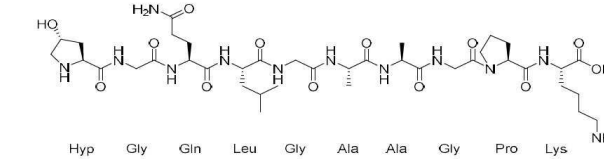
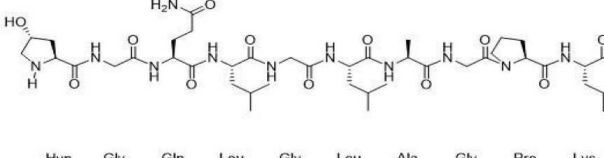
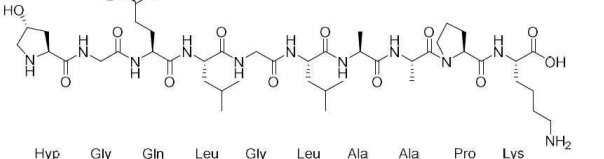
[0798]

<p>YDE-035</p>	 <p>(4-옥소)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호: 35</p>
<p>YDE-036</p>	 <p>(5-옥소)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호: 36</p>
<p>YDE-037</p>	 <p>Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호: 37</p>
<p>YDE-038</p>	 <p>(4-하이드록시메)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (4R)</p>	<p>서열번호: 38</p>
<p>YDE-039</p>	 <p>(4-플루오로)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (4R)</p>	<p>서열번호: 39</p>
<p>YDE-040</p>	 <p>(4-디메틸)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	<p>서열번호: 40</p>
<p>YDE-041</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala (2S, 4R)</p>	<p>서열번호: 41</p>

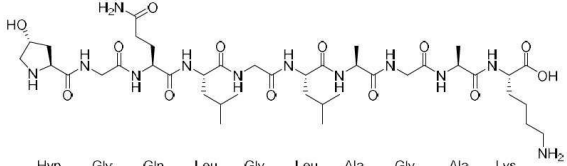
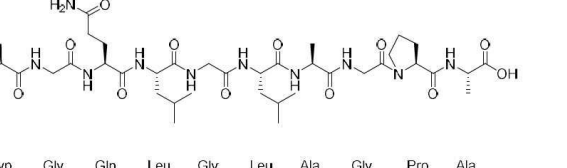
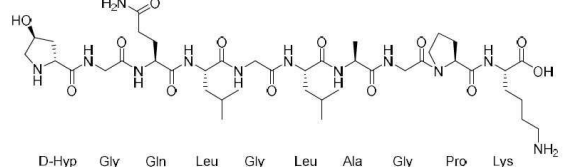
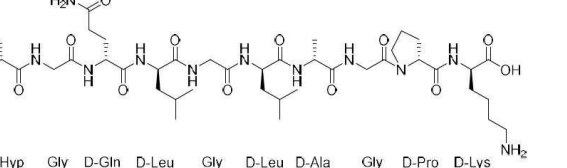

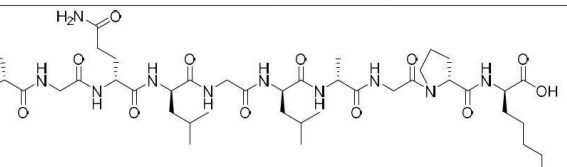
[0799]

<p>YDE-042</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 42</p>
<p>YDE-043</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 43</p>
<p>YDE-044</p>	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (4R)</p>	<p>서열번호: 44</p>
<p>YDE-045</p>	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (5R)</p>	<p>서열번호: 45</p>
<p>YDE-047</p>	 <p>Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 47</p>
<p>YDE-048</p>	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 48</p>

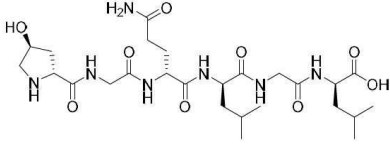
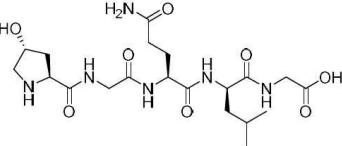
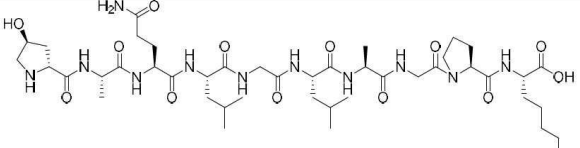
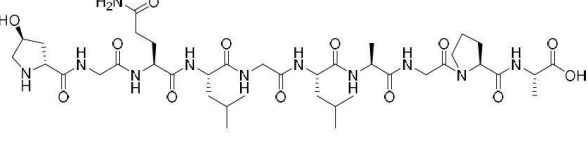
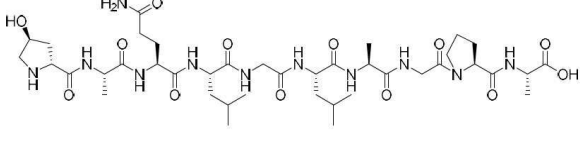
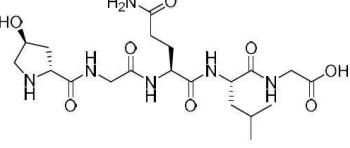
[0800]

<p>YDE-049</p>	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 49</p>
<p>YDE-050</p>	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 8</p>
<p>YDE-051</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 51</p>
<p>YDE-052</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 52</p>
<p>YDE-053</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 11</p>
<p>YDE-054</p>	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys NH₂ (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 54</p>

[0801]

<p>YDE-055</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 55</p>
<p>YDE-056</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	<p>서열번호: 56</p>
<p>YDE-057</p>	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 57</p>
<p>YDE-058</p>	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 58</p>
<p>YDE-059</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Glu Gly Lys Gly 아미드 결합</p>	<p>서열번호: 59</p>
<p>YDE-060</p>	 <p>D-Hyp (2R,4R) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys NH₂</p>	<p>서열번호: 60</p>

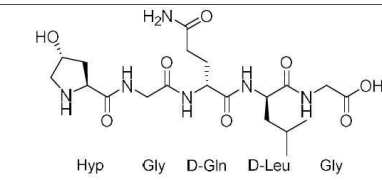
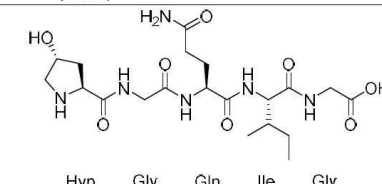
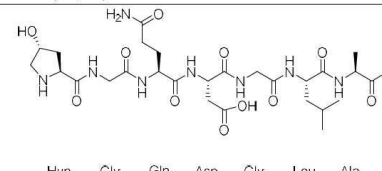
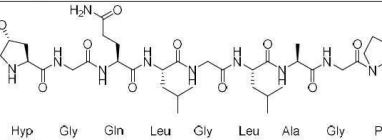
[0802]

<p>YDE-064</p>	 <p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 64</p>
<p>YDE-066</p>	 <p>Hyp Gly Gln D-Leu Gly (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 66</p>
<p>YDE-072</p>	 <p>D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 72</p>
<p>YDE-073</p>	 <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 73</p>
<p>YDE-074</p>	 <p>D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 74</p>
<p>YDE-075</p>	 <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 75</p>

[0803]

<p>YDE-078</p>	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac) (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 78</p>
<p>YDE-080</p>	<p>Hyp Gly Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly Pro Lys (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 80</p>
<p>YDE-081</p>	<p>D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 81</p>
<p>YDE-083</p>	<p>Hyp Gly D-Gln Leu Gly (2S,4R)</p>	<p>서열번호: 83</p>
<p>YDE-084</p>	<p>D-Hyp Gly D-Gln Leu Gly (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 84</p>
<p>YDE-085</p>	<p>D-Hyp Gly Gln D-Leu Gly (2R,4S)</p>	<p>서열번호: 85</p>

[0804]

<p>YDE-086</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly D-Gln D-Leu Gly</p>	<p>서열번호: 86</p>
<p>YDE-092</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Ile Gly</p>	<p>서열번호: 92</p>
<p>YDE-094</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Gly Leu Ala</p>	<p>서열번호: 94</p>
<p>YDE-100</p>	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro</p>	<p>서열번호: 100</p>

[0805]

[0806]

YDE 유도체의 분석

[0807]

실시예 1에서 제조된 YDE 유도체는 HPLC로 분석되었다. 그 결과, 합성된 YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, YDE-075, YDE-078, YDE-080, YDE-081, YDE-083, YDE-084, YDE-085, YDE-086, YDE-092, YDE-094, 및 YDE-100의 순도가 각각 98.3%, 98.9%, 98.7%, 98.5%, 99.1%, 99.4%, 98.0%, 99.6%, 99.6%, 99.2%, 98.1%, 98.3%, 96.1%, 98.9%, 95.1%, 98.6%, 96.9%, 99.5%, 98.0%, 98.1%, 98.8%, 98.2%, 97.2%, 98.6%, 98.8%, 98.7%, 99.2%, 98.7%, 98.1%, 97.5%, 96.5%, 97.4%, 98.7%, 97.8%, 95.5%, 97.5%, 97.2%, 96.9%, 99.3%, 98.0%, 99.4%, 96.4%, 95.1%, 98.6%, 97.4%, 98.8%, 97.4%, 95.8%, 98.9%, 96.9%, 98.8%, 97.7%, 95.0%, 97.9%, 96.3%, 97.8%, 99.2%, 98.6%, 95.9%, 99.2%, 99.0%, 95.1%, 95.0%, 97.4%, 및 98.7%이었음이 확인되었다.

[0808]

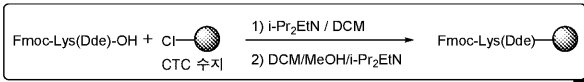
게다가, 실시예 1에서 제조된 YDE 유도체는 Ion-Mass로 분석되었다. 그 결과, 합성된 YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, YDE-075, YDE-078, YDE-080, YDE-081, YDE-083, YDE-084, YDE-085, YDE-086, YDE-092, YDE-094, 및 YDE-100의 분자량이 각각 969.6, 954.8, 967.7, 977.1, 968.1, 926.9, 941.1, 910.7, 939.7, 953.0, 953.7, 987.8, 1003.8, 1025.9, 996.7, 1011.0, 1011.4, 968.7, 1044.4, 1061.4, 1084.5, 1035.0, 984.9, 999.1, 969.7, 942.0, 937.6, 967.3, 988.1, 960.6, 954.2, 991.1, 954.4, 990.7, 950.9, 937.6, 968.1, 955.4, 966.0, 709.3, 622.2, 486.8, 951.3, 951.3, 911.4, 967.5, 896.5, 911.0, 967.3, 911.2, 953.2, 967.2, 927.4, 896.4, 952.8, 953.4, 670.1, 953.3, 599.7, 486.5, 966.1, 895.8, 909.1, 486.4, 995.1, 953.1, 486.5, 486.5, 486.5, 486.5, 486.5, 486.5, 673.2, 및 823.9이었음이 확인되었다.

- [0809] **실시예 2: 변형된 C-말단을 가진 YDE 유도체의 제조**
- [0810] **YDE 펩타이드의 제조**
- [0811] YDE-011의 아미노산 서열의 유도체인, YDE 펩타이드(YDE-093, YDE-096, 및 YDE-101 내지 YDE-107)는 YDE 펩타이드, 예컨대 YDE-011의 C-말단 변형을 통해 획득되었다.
- [0812] C-말단 변형된 펩타이드를 제조하기 위해, Fmoc 고체-상 펩타이드 합성(SPPS)은, WO 2018/225961에서 기재된 표준 절차에 기반하여 수행되었고 추가로 C-말단 아미드화 반응은 실시되었다.
- [0813] 본 발명의 펩타이드는, 예를 들어, 원하는 단계에서 상이한 아미노산 빌딩 블록 시약에서 치환함으로써, 유사한 절차를 통해서 만들어진다.
- [0814] **YDE-093의 예시적 제조**
- [0815] C-말단 아미드화된 펩타이드 YDE-093을 제조하기 위해, 합성 공정은 아래, **반응식 A**에서 묘사된 바와 같이 실행되었다. Fmoc 보호된 10-mer 펩타이드(Fmoc-Hyp-H-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-Lys(Dde)-OH)는 WO 2018/225961에서 기재된 절차에 따라 제조되었다.
- [0816] 선택되는 아미노산 서열에 기반하여, 사슬 반응은 아래와 같이 이러한 순서로 실행되었다:
- [0817] 1) Fmoc-Lys(Dde)-OH
- [0818] 2) Fmoc-Pro-OH
- [0819] 3) Fmoc-Gly-OH
- [0820] 4) Fmoc-Ala-OH
- [0821] 5) Fmoc-Leu-OH
- [0822] 6) Fmoc-Gly-OH
- [0823] 7) Fmoc-Leu-OH
- [0824] 8) Fmoc-Gln(Trt)-OH
- [0825] 9) Fmoc-Gly-OH
- [0826] 10) Fmoc-Hyp(tBu)-OH

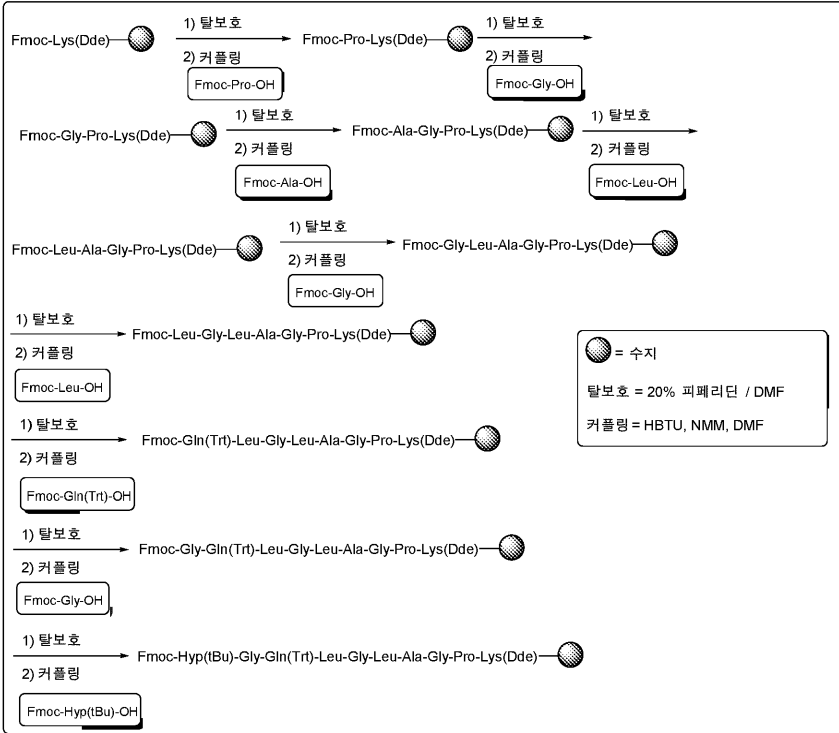
[0827]

반응식 A:

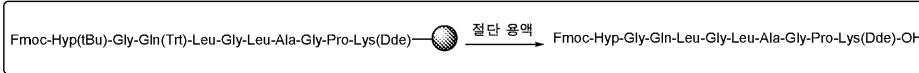
수지 로딩



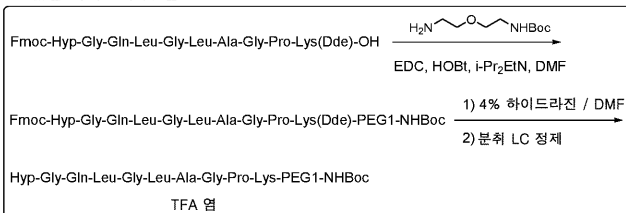
빌딩 블록 커플링



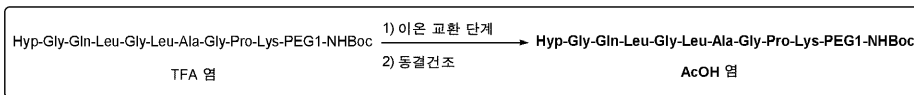
수지 절단



C-말단 아마이드화 및 탈보호



염 교환



[0828]

[0829]

DMF (10mL)내 Fmoc-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-Lys(Dde)-OH(500 mg, 0.37 mmol) 및 tert-부틸(2-(2-아미노에톡시)에틸)카바메이트(91 mg, 0.44 mmol)의 용액에 HOBt(76 mg, 0.56 mmol), EDCI(107 mg, 0.56 mmol) 및 i-Pr₂EtN(24 μL, 0.136 mmol)이 0°C에 첨가되었고 1 시간 동안 동일한 온도에서 교반되었다. 1 시간 후, 반응 혼합물은 실온까지 가온되었고 16 시간 동안 교반되었다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물은 물(20mL)에 부어졌고 DCM(20mL x 2)으로 추출되었다. 조합된 유기 층은 물(20mL x 2)로 추가 세정되었고 진공 하에 농축되었다. 잔류물은 디에틸 에테르로부터 침전되어서 원하는 Fmoc-보호된 펩타이드(400 mg, 71%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0830]

Fmoc-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-Lys(Dde)-PEG1-NHBoc(400 mg, 0.26 mmol)는 반응 용기에 넣어졌고 DMF 용액(10 mL)내 4% 하이드라진은 첨가되었고 30 분 동안 교반되었고, 그 다음 디에틸 에테르(40 mL)는 첨가되어 침전을 유도하였다. 그 이후, 침전물은 여과로 수집되었고, 이어서 과량의 에테르로 2회 세정하여 미정제 펩타이드 YDE-093(정량적 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. 미정제 YDE-093은 분취 HPLC 시스템으로 정제되었

다. 정제된 펩타이드는 이온 교환 수지에 의해 TFA 염부터 AcOH 염까지 교환되었다. 이온 교환된 펩타이드는 동결건조기로 건조되었다.

[0831] YDE-093, YDE-096, 및 YDE-101 내지 YDE-107은 아래 표 1A에서 묘사된다.

[0832] [표 1A]

번호	화학 구조	서열번호.
YDE-093	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH-PEG-NHBoc (2S,4R)</p>	서열번호: 93
YDE-096	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH-PEG1-NHCbz (2S,4R)</p>	서열번호: 96
YDE-101	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (디메틸) (2S,4R)</p>	서열번호: 101
YDE-102	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (디에틸) (2S,4R)</p>	서열번호: 102
YDE-103	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (아제티딘) (2S,4R)</p>	서열번호: 103
YDE-105	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (메틸에틸) (2S,4R)</p>	서열번호: 105
YDE-106	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (피롤리딘) (2S,4R)</p>	서열번호: 106
YDE-107	<p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro (이소프로필에틸) (2S,4R)</p>	서열번호: 107

[0833]

[0834] **YDE 펩타이드의 분석**

[0835] 실시예 2에서 제조된 YDE 펩타이드는 HPLC로 분석되었다. 그 결과, 합성된 YDE-093, YDE-096, YDE-101, YDE-102, YDE-103, YDE-105, YDE-106 및 YDE-107의 순도가 각각 99.1%, 95.4%, 96.7%, 97.2%, 97.9%, 97.4%, 97.2% 및 98.2%이었음이 확인되었다.

[0836] 게다가, 실시예 2에서 제조된 YDE 유도체는 Ion-Mass로 분석되었다. 그 결과, 합성된 YDE-093, YDE-096, YDE-101, YDE-102, YDE-103, YDE-105, YDE-106 및 YDE-107의 분자량이 1139.0, 1173.6, 851.9, 880.1, 864.5, 866.1, 878.4 및 894.3이었음이 확인되었다.

[0837] **실시예 3: YDE 유도체로 안구 건조증에 관한 눈 보호 효과의 평가**

[0838] 안구 건조증을 가진 랫트의 준비

[0839] 실시예 1에서 제조된 YDE-001 내지 YDE-028로 안구 건조증에 관한 눈 보호 효과를 평가하기 위해, 총 320마리의 스프라그-다우리(Sprague-Dawley)형 숫컷 랫트(OrientBio, Seungnam, Korea)는 7 일 동안 적응되었다. 그 이후, 안구 건조증은 안와의 눈물샘 절제(이후, ELGE)를 통해서 264마리의 테스트 랫트에서 유도되었다. 눈 이상이 없는 8마리의 테스트 랫트는 대조 그룹으로서 가짜 수술을 받았다.

[0840] 랫트는 설치류 마취 기계(Surgivet, Waukesha, Wis., USA) 및 인공호흡기(Model 687, Harvard Apparatus, Cambridge, UK)를 사용하여 2% 내지 3%의 이소플루란(Hana Pharm. Co., Hwasung, Korea), 70%의 N₂O, 및 28.6%의 O₂의 혼합된 기체를 흡입함으로써 전신으로 마취되었다. 그 이후, 교근 위 및 시신경 아래 피하 영역에서 위치한 안와의 눈물샘은 왼쪽 귀 이주의 앞부분에 10mm의 크기로 가로 절개를 통해서 절제되었다. 피부는 일반 방법으로 봉합되었다. ELGE 수술 시간은 각 랫트에 대하여 5 분을 초과하지 않았다. ELGE 수술로부터 6 일후, 안구 건조증이 유도되었는지 여부인 눈물 분비의 양을 측정함으로써 서머 테스트를 통해서 체크되었다. 한편으로는, 가짜 수술을 받은 대조 그룹의 각 랫트는 피부 절개를 통해서 안와의 눈물샘의 존재 및 위치에 대하여 체크되었고, 피부는 그 다음 이의 절제 없이 봉합되었다(도 4).

[0841] ELGE 수술전 측정된 ELGE 테스트 그룹의 평균 중량은 241.59 ± 13.56 g이었고, ELGE 수술로부터 6 일후 측정된 평균 중량은 297.38 ± 34.02 g이었다. 가짜 수술전 측정된 대조 그룹의 평균 중량은 240.13±25.63 g이었고, 가짜 수술로부터 6 일후 측정된 평균 중량은 297.38±34.02 g이었다(도 5).

[0842] 대조 그룹의 눈물 분비의 평균 양은 8.34 ± 0.73 mm³이었고, ELGE 테스트 그룹의 눈물 분비의 평균 양은 3.55 ± 0.70 mm³이었다. 그룹 당 8마리의 랫트 그리고 총 32개 그룹은 눈물 분비의 평균 양에 근거하여 선택되었다.

[0843] 참조 약물로서, 현재 시판중인, 3% 디쿠아포솔(diquafosol) 나트륨(Santen, Tokyo, Japan; 이후, DS)은 사용되었다.

[0844] 본 동물 테스트는 대구 한의 대학교의 동물 실험 윤리 위원회의 사전 승인으로 수행되었다(승인 번호 DHU2017-003, 2017년 1월 12일). 모든 테스트 동물은 식수를 제외하고 최종 희생 및 ELGE 수술전 18 시간 동안 단식되었다.

[0845] 32개 그룹은 표 2에서 요약된다.

[표 2]

그룹 분류	총 32개 그룹; 그룹당 8마리 랫트
가짜 대조 그룹	가짜 수술후 생리적 식염수로 투여된 그룹
ELGE 대조 그룹	ELGE 수술후 생리적 식염수로 투여된 그룹
참조	ELGE 수술후 DS 로 투여된 그룹
YY-102	ELGE 수술후 0.3% YY-102 용액으로 투여된 그룹
YDE 시리즈	0.3% YDE-01 내지 YDE-28 용액 중 어느 하나로 투여된 그룹 (총 28개 그룹)

[0846]

[0847] 게다가, 실시예 1에서 제조된 YDE-029 내지 YDE-043으로 안구 건조증에 관한 눈 보호 효과를 평가하기 위해, 총 200마리의 스프라그-다우리형 숫컷 랫트(OrientBio, Seungnam, Korea)는 7 일 동안 적응되었다. 안구 건조증은 ELGE를 통해서 165 마리의 테스트 랫트에서 유도되었다. 눈 이상이 없는 8마리의 테스트 랫트는 대조 그룹으로서 가짜 수술을 받았다. ELGE는 상기 기재된 바와 같이 실시되었다.

[0848] ELGE 수술전 측정된 ELGE 테스트 그룹의 평균 중량은 264.09±11.53 g이었고, ELGE 수술로부터 6 일후 측정된 평균 중량은 316.13±15.77 g이었다. 가짜 수술전 측정된 대조 그룹의 평균 중량은 263.50±9.24 g이었고, 가짜 수술로부터 6 일후 측정된 평균 중량은 315.25±10.85 g이었다(도 6).

[0849] 대조 그룹의 눈물 분비의 평균 양은 10.90±1.69 mm³이었고, ELGE 테스트 그룹의 눈물 분비의 평균 양은 4.83±

0.99 mm³이었다. 그룹 당 8마리의 랫트 그리고 총 20개의 그룹은 눈물 분비의 평균 양에 근거하여 선택되었다.

[0850] 참조 약물로서, 현재 시판중인, 3% DS는 사용되었다.

[0851] 본 동물 테스트는 대구 한의 대학교의 동물 실험 윤리 위원회의 사전 승인으로 실행되었다(승인 번호 DHU2017-050, 2017년 6월 8일). 모든 테스트 동물은 식수를 제외하고 최종 희생 및 ELGE 수술전 18 시간 동안 단식되었다.

[0852] 20개 그룹은 표 3에서 요약되었다.

[표 3]

그룹 분류	총 20 개 그룹: 그룹당 8 마리 랫트
가짜 대조 그룹	가짜 수술후 생리적 식염수로 투여된 그룹
ELGE 대조 그룹	ELGE 수술후 생리적 식염수로 투여된 그룹
참조	ELGE 수술후 DS 로 투여된 그룹
YY-101	ELGE 수술후 0.3% YY-101 용액으로 투여된 그룹
YY-102	ELGE 수술후 0.3% YY-102 용액으로 투여된 그룹
YDE 시리즈	0.3% YDE-01 내지 YDE-28 용액 중 어느 하나로 투여된 그룹 (총 15 개 그룹)

[0853]

YDE 유도체의 투여

[0854]

[0855] YDE-001 내지 YDE-028의 경우, YY-102 및 28개 YDE-시리즈는 3 mg/ml의 농도로 생리적 식염수에서 각각 용해되었고 총 28회 동안 ELGE 수술로부터 7 일후 14 일 동안 매일 오전 9시 30분 및 오후 3시 30분에 5 µl/눈의 용량으로 투여되었다. DS 용액은 30 mg/ml의 농도로 생리적 식염수에서 용해되었고 총 28회 동안 ELGE 수술로부터 7 일후 14 일 동안 1일 2회 5 µl/눈의 용량으로 투여되었다. 가짜 대조 및 ELGE 대조 그룹의 경우, 투여와 동일한 자극이 적용되었다. 과도한 눈 건조를 예방하기 위해, 생리적 식염수의 동일한 부피는 테스트 물질 대신 동일한 방식으로 적용되었다.

[0856]

더욱이, YDE-029 내지 YDE-043의 경우, YY-102 및 15 YDE-시리즈는 3 mg/ml의 농도로 생리적 식염수에서 각각 용해되었고 총 28회 동안 ELGE 수술로부터 7 일후 14 일 동안 매일 오전 9시 30분 및 오후 3시 30분에 5 µl/눈의 용량으로 투여되었다. DS 용액은 30 mg/ml의 농도로 생리적 식염수에서 용해되었고 총 28회 동안 ELGE 수술로부터 7 일후 14 일 동안 1 일 2회 5 µl/눈의 용량으로 투여되었다. 가짜 대조 및 ELGE 대조 그룹의 경우, 투여와 동일한 자극은 적용되었다. 과도한 눈 건조를 예방하기 위해, 생리적 식염수의 동일한 부피는 테스트 물질 대신 동일한 방식으로 적용되었다(도 7).

[0857]

YDE 유도체에 의한 눈물 분비의 양에서의 변화의 확인

[0858]

ELGE 수술로부터 6 일후, 눈물 분비의 양에서의 변화는 YDE-001 내지 YDE-043의 투여후 7 일차 및 14 일차에 측정되었다. 눈물 분비의 양은 1 x 15 mm의 크기로 염화코발트지(Toyo Roshi Kaisha, Japan)에 의해 흡수된 눈물의 이동 거리에서의 감소로 측정되었다.

[0859]

염화코발트지는 눈물을 흡수하는 60 초 동안 랫트의 측면 안각에서 배치되었다(도 9). 염화코발트지의 구석부터 흡수된 영역의 길이는 전자 디지털 캘리퍼(Myotutoyo, Tokyo, Japan)로 측정되었다(도 8).

[0860]

도 9는 테스트의 결과를 도시하고, 여기서 A는 가짜 대조 그룹에 대한 것이고, B는 ELGE 대조 그룹에 대한 것이고, C는 DS 참조 그룹에 대한 것이고, D는 YY-102 투여된 그룹에 대한 것이고, E 내지 AF는 순서대로 YDE-001 내지 YDE-028 투여된 그룹에 대한 것이다.

[0861]

그 결과, 눈물 분비의 양이 가짜 대조 그룹과 비교해서 ELGE 대조 그룹에서 생리적 식염수의 적용후 7 및 14 일차에 ELGE 수술로부터 6 일후 감소되었음이 확인되었다. YDE 유도체로 처리된 그룹 및 DS 참조 그룹에서, 눈물 분비의 양은, 14 일 동안 이의 투여후 눈물 분비의 양에서 임의의 유의미한 변화를 보여주지 않았던, 3% 용액의 YDE-9, YDE-10, YDE-17, YDE-19, YDE-20, YDE-21, YDE-22, YDE-25, YDE-27, 및 YDE-28로 처리된 그룹을 제외하

고, ELGE 대조 그룹과 비교해서 증가되었다. 특히, 눈물 분비의 양은 DS 참조 그룹과 비교해서 3% 용액의 YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23, 및 YY-102로 처리된 그룹에서 20% 초과만큼 증가되었다.

[0862] 눈물 분비의 구체적 양은 도 10 및 표 4에서 나타난다.

[표 4]

번호	눈물 부피 (mm ³)	
	7 일차	14 일차
YY-101	7.66±0.61	6.00±0.69
YY-102	4.59±1.43	5.77±1.99
YDE-001	4.88±1.62	5.92±2.19
YDE-002	3.84±1.16	5.01±1.67
YDE-003	4.13±1.76	4.88±1.57
YDE-004	3.42±1.06	5.19±1.84
YDE-005	3.85±0.93	5.08±1.91
YDE-006	3.44±1.69	5.35±1.68
YDE-007	3.91±1.28	5.45±1.26
YDE-008	4.57±1.25	6.10±2.36
YDE-009	3.76±1.21	4.54±1.11
YDE-010	3.42±1.31	4.35±1.36
YDE-011	4.22±1.45	6.16±2.16
YDE-012	3.68±0.99	5.67±1.86
YDE-013	5.27±1.50	5.49±1.92
YDE-014	3.81±1.21	5.62±1.85
YDE-015	4.03±2.19	6.65±2.13
YDE-016	4.59±1.13	5.98±2.27
YDE-017	4.00±1.22	4.89±1.50
YDE-018	3.75±1.54	4.99±1.60
YDE-019	4.84±1.39	4.52±1.07
YDE-020	3.41±1.47	4.20±1.35
YDE-021	4.08±1.33	4.90±1.13
YDE-022	3.19±0.67	4.10±0.95
YDE-023	5.32±2.30	5.78±2.23
YDE-024	3.85±1.30	5.72±1.36
YDE-025	3.21±0.72	4.72±2.19
YDE-026	4.32±1.47	6.01±1.83
YDE-027	2.82±0.86	3.95±1.52
YDE-028	4.04±0.99	4.73±1.18

[0863]

[0864] 도 11은 테스트의 결과를 도시하고, 여기서 A는 가짜 대조 그룹에 대한 것이고, B는 ELGE 대조 그룹에 대한 것이고, C는 DS 참조 그룹에 대한 것이고, D는 YY-102 투여된 그룹에 대한 것이고, E 내지 S는 순서대로 YDE-029 내지 YDE-043 투여된 그룹에 대한 것이다.

[0865] 그 결과, 눈물 분비의 양이 가짜 대조 그룹과 비교해서 ELGE 대조 그룹에서 생리적 식염수의 적용 후 7 및 14 일차에 ELGE 수술로부터 6 일후 감소되었음이 확인되었다. YDE 유도체로 처리된 그룹 및 DS 참조 그룹에서, 눈물 분비의 양은, 14 일 동안 이의 투여 후 눈물 분비의 양에서 임의의 유의미한 변화를 보여주지 않았던, 3% 용액의 YDE-029, YDE-030, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-036, 및 YDE-41로 처리된 그룹을 제외하고, ELGE 대조 그룹과 비교해서 증가되었다. 특히, 눈물 분비의 양은 DS 참조 그룹과 비교해서 순서대로 3% 용액의 YDE-040, YDE-043, 및 YDE-042로 처리된 그룹에서 20% 초과만큼 증가되었다.

[0866] 눈물 분비의 구체적 양은 도 12 및 표 5에서 나타난다.

[표 5]

번호	눈물 부피 (mm ³)	
	7 일차	14 일차
YY-101	5.36±0.68	6.25±0.68
YY-102	5.77±1.01	6.60±0.64
YDE-029	5.33±1.43	6.03±1.71
YDE-030	5.69±1.79	6.65±2.17
YDE-031	5.63±1.97	5.91±0.85
YDE-032	5.58±0.80	5.03±0.93
YDE-033	4.99±1.20	4.54±1.16
YDE-034	6.16±1.01	6.43±1.86
YDE-035	4.96±0.96	6.25±0.79
YDE-036	4.95±1.05	5.13±1.03
YDE-037	4.98±0.66	5.80±0.90
YDE-039	6.04±1.01	6.44±1.96
YDE-040	5.77±1.05	8.63±1.53
YDE-041	5.01±1.26	6.25±2.15
YDE-042	6.30±1.08	7.97±1.48
YDE-043	5.90±1.06	8.16±1.42

[0867]

[0868] YDE 유도체에 의한 각막의 손상에서의 변화의 확인

[0869] YDE-001 내지 YDE-028이 14회 눈에 각각 투여된 후, 각막의 투과성에서의 변화는 체크되었다.

[0870] 각막의 투과성을 측정하기 위해, 동물 마취제인, Zoletyl 50TM(Virbac Lab., Carros, France)은 25 mg/kg의 용량으로 복강내로 주사되었다. 그 이후, 1%(v/v) 형광성 용액을 함유하는 식염수(플루오레세인 나트륨 염, Tokyo Kasei Kogyo Co., Tokyo, Japan)는 5 µl/눈의 용량으로 눈에 적용되었다. 그렇게 치료된 눈은 감겨졌고 테이프로 고정되었다. 1 시간 후, 남아있는 형광성 용액은 면봉을 사용하여 제거되었다(도 12). 12 시간 내지 24 시간 후, 각막의 투과성은 청색광 텅스텐 램프 및 안과용 세극등 테이블 탑 모델 생체현미경(Model SM-70N; Takaci Seiko Co., Nakano, Japan)을 사용하여 측정되었다(도 13).

[0871] 도 14는 테스트의 결과를 도시하고, 여기서 A는 가짜 대조 그룹에 대한 것이고, B는 ELGE 대조 그룹에 대한 것이고, C는 DS 참조 그룹에 대한 것이고, D는 YY-102 투여된 그룹에 대한 것이고, E 내지 AF는 순서대로 YDE-001 내지 YDE-028 투여된 그룹에 대한 것이다.

[0872] 그 결과, 형광성 염료의 투과성은 가짜 대조 그룹과 비교해서 ELGE 대조 그룹에서 증가되었다. 형광성 염료의 투과성은 투여 후 14 일차에 ELGE 대조 그룹과 비교해서 3% 용액의 YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27, 및 YDE-28로 처리된 그룹에서 감소되지 않았다. YDE 유도체로 처리된 그룹 및 DS 참조 그룹에서, 형광성 염료의 각막의 투과성은, 3% 용액의 YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27, 및 YDE-28로 처리된 그룹을 제외하고, ELGE 대조 그룹과 비교해서 감소되었다. 특히, 형광성 염료의 투과성은, DS 참조 그룹과 비교해서, 3% 용액의 YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE-23, 및 YY-102로 처리된 그룹에서 20% 초과만큼 감소되었다.

[0873] 형광성 염료의 구체적 투과성은 도 15 및 표 6에서 나타난다.

[표 6]

번호	형광성 염료의 투과성 (%)
YY-101	27.53±5.62
YY-102	27.48±14.37
YDE-001	25.49±11.62
YDE-002	38.26±11.25
YDE-003	40.45±6.46
YDE-004	35.05±11.74
YDE-005	37.98±11.53
YDE-006	33.23±13.26
YDE-007	32.79±10.77
YDE-008	20.32±11.87
YDE-009	41.50±7.86
YDE-010	49.29±12.06
YDE-011	18.11±11.61
YDE-012	31.01±11.38
YDE-013	32.24±7.84
YDE-014	31.15±10.87
YDE-015	15.95±6.48
YDE-016	24.57±10.34
YDE-017	39.76±7.42
YDE-018	38.19±10.96
YDE-019	40.39±12.57
YDE-020	47.84±13.47
YDE-021	37.00±10.49
YDE-022	47.82±10.01
YDE-023	26.51±8.18
YDE-024	30.63±10.41
YDE-025	47.10±11.45
YDE-026	22.63±11.23
YDE-027	50.24±11.94
YDE-028	41.17±10.25

[0874]

[0875] 게다가, YDE-029 내지 YDE-043은 14회 눈에 각각 투여되었고, 각막의 투과성에서의 변화는 그 다음 체크되었다. 각막의 투과성의 측정은 상기 기재된 바와 동일한 방식으로 실시되었다(도 16).

[0876]

그 결과, 형광성 염료의 투과성은 가짜 대조 그룹과 비교해서 ELGE 대조 그룹에서 증가되었다. 형광성 염료의 투과성은 투여 후 14 일차에 ELGE 대조 그룹과 비교해서 3% 용액의 YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36, 및 YDE-41로 처리된 그룹에서 감소되지 않았다. YDE 유도체로 처리된 그룹 및 DS 참조 그룹에서, 형광성 염료의 각막의 투과성은, 3% 용액의 YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36, 및 YDE-41로 처리된 그룹을 제외하고, ELGE 대조 그룹과 비교해서 감소되었다. 특히, 형광성 염료의 투과성은, DS 참조 그룹과 비교해서, 3% 용액의 YDE-40, YDE-43, 및 YDE-42로 처리된 그룹에서 20% 초과만큼 감소되었다.

[0877] 형광성 염료의 구체적 투과성은 도 17 및 표 7에서 나타난다.

[표 7]

번호	형광성 염료의 투과성 (%)
YY-101	33.80±11.11
YY-102	27.89±7.10
YDE-029	63.45±11.57
YDE-030	30.60±13.61
YDE-031	33.35±11.01
YDE-032	58.90±19.81
YDE-033	60.55±21.22
YDE-034	32.17±12.94
YDE-035	27.62±6.51
YDE-036	57.87±22.91
YDE-037	36.30±9.75
YDE-039	29.94±11.40
YDE-040	18.33±9.41
YDE-041	46.38±26.65
YDE-042	20.72±11.37
YDE-043	19.04±7.36

[0878]

[0879] **실시예 4: YDE 유도체의 안정성의 평가**

[0880]

수용액에서 각 테스트 물질의 안정성을 확인하기 위해, 10 mg의 각 샘플은 1 mg/ml의 농도로 1 ml의 물에 용해 되었고, 그 다음 유리 바이알에 투입되었고, 고무 캡으로 막아졌고, 알루미늄 캡으로 밀봉되었고, 장기 저장 조건(25°C, 75% RH)하에 저장되었다. 테스트 물질의 안정성은 장기 저장 조건 하에서 1 주, 2 주, 4 주, 8 주, 및 12 주의 시간에 관련된 물질의 양을 측정함으로써 평가되었다.

[0881]

그 결과, 66.5%의 관련된 물질은 2 주후 YY-101에서 생성되었다. 대조로, 1.1% 내지 30.6%의 관련된 물질은 12 주후 YDE-001 내지 YDE-028에서 생성되었다. 구체적 양은 표 8에서 나타난다.

[표 8]

번호	관련된 서브스턴스의 양 (%, 12 주후)
YY-101	66.51 (2 주후)
YDE-001	3.92
YDE-002	4.93
YDE-003	6.86
YDE-004	2.11
YDE-005	2.97
YDE-006	3.67
YDE-007	3.76
YDE-008	4.42
YDE-009	4.71
YDE-010	4.39
YDE-011	3.83
YDE-012	3.57
YDE-013	5.92
YDE-014	6.72
YDE-015	13.05
YDE-016	11.33
YDE-017	11.88
YDE-018	25.39
YDE-019	13.43
YDE-020	21.54
YDE-021	21.33
YDE-022	19.23
YDE-023	30.66
YDE-024	20.59
YDE-025	5.17
YDE-026	10.15
YDE-027	12.74
YDE-028	1.15

YDE-029	2.77
YDE-030	2.74
YDE-031	34.82
YDE-032	6.16
YDE-033	5.6
YDE-034	1.25
YDE-035	3.89
YDE-036	8.77
YDE-037	2.88
YDE-039	2.19
YDE-040	3.58
YDE-041	3.04
YDE-042	3.98
YDE-043	3.43

[0882]

[0883]

[0884] **실시예 5: YDE 유도체에 의한 각막의 손상의 회복의 평가**

[0885] YDE 유도체가 각막의 손상을 회복할 수 있는지 여부를 확인하기 위해, 인간 1차 각막의 상피 세포의 세포성 성장 속도는 체크되었다.

[0886] 구체적으로, 1차 각막의 상피 세포(ATCC, ATCC PCS-700-010)는, 웰당 5×10^3 세포의 양으로 Corneal Epithelial Cell Growth Kit(ATCC, ATCC PCS-700-040)에서 Corneal Epithelial Cell Basal Medium(ATCC, ATCC PCS-700-030)을 함유하는 96-웰 배양 플레이트(Perkin Elmer, 6005680)에 씨딩되었고, 그 다음 37°C 및 5% CO₂의 조건 하에서 24 시간 동안 배양되었다.

[0887] YDE-001 내지 YDE-075는 10 mM의 농도로 100% DMSO(Sigma, D2660)에 각각 용해되었고, 그 다음 6, 1.9, 0.6, 0.2, 0.06, 0.02, 0.006, 및 0.002 mM의 화합물의 농도에 100% DMSO로 희석되었다. 20 μl의 희석된 YDE 유도체는 DMSO의 농도가 5%로 희석되도록 380 μl의 Corneal Epithelial Cell Basal Medium을 함유하는 96-웰 마이크로플레이트(Greiner Bio-One, 651201)에 첨가되었다.

[0888] 24 시간후, 96-웰 마이크로플레이트에서 희석된 20 μl의 각각의 YDE 유도체는 세포를 함유하는 96-웰 배양물에 첨가되었다. 대조 그룹으로서, hEGF(Sigma, E9644)는 YDE 유도체와 동일한 농도로 처리되었다. YDE-유도체 또는 hEGF로 처리된 세포는 37°C 및 5% CO₂의 조건 하에서 48 시간 및 72 시간 동안 배양되었다(도 18 내지 25).

[0889] 배양된 세포는 제조자의 지침에 따라 CellTiter-Glo 발광성 시약(Promega, G7573)으로 처리되었고 실온에서 30 분 동안 반응되었다. 그 이후, 형광성 신호(또는 발광 신호)는 Envision 2014 Multi-label 플레이트 판독기를 사용하여 체크되었다. 측정된 값은 비히클 대조(100% 증식 세포)를 사용하여 정규화되었다.

[0890] 그 결과, 세포 증식은 YY-101, YY-102, YDE-011, YDE-038, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-049, YDE-054, YDE-057, YDE-058, YDE-059, 및 YDE-060에서 0.3 μM 이하의 농도에 관찰되었다. 특히, 높은 세포 증식 속도는 YY-102, YDE-011, YDE-045, YDE-057, 및 YDE-060에서 나타났다(도 26 내지 43).

[0891] 참조에 의한 편입

[0892] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 혼입되는 것으로 표시된 것처럼 그 전체가 참조로 혼입된다. 상충의 경우, 본원에서 임의의 정의를 포함하는, 본원이 지배할 것이다.

[0893] 균등론

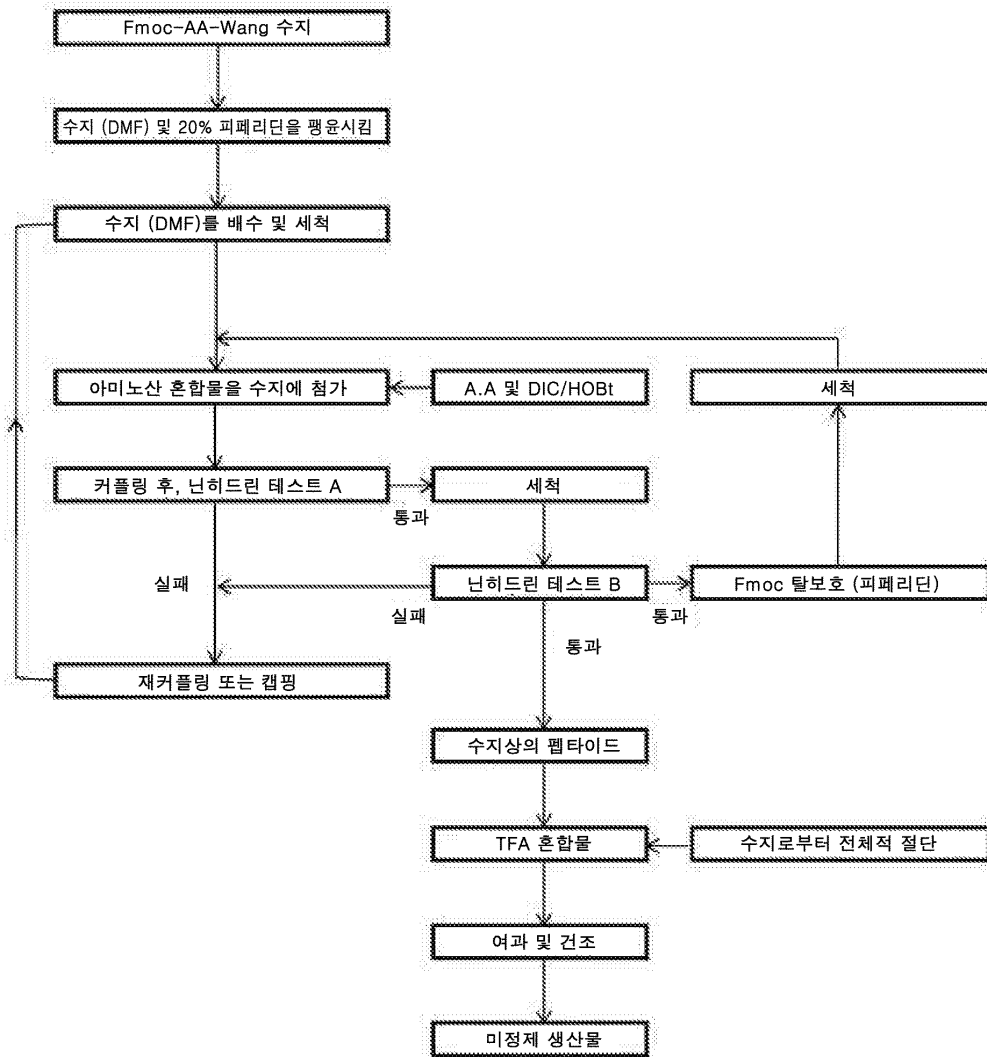
[0894] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 아래 청구항 검토시 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는, 동등물의 전체 범위를 따라, 청구항을, 그리고 그와 같은 변형을 따라, 명세서를 참조로 결정될 수 있다.

도면

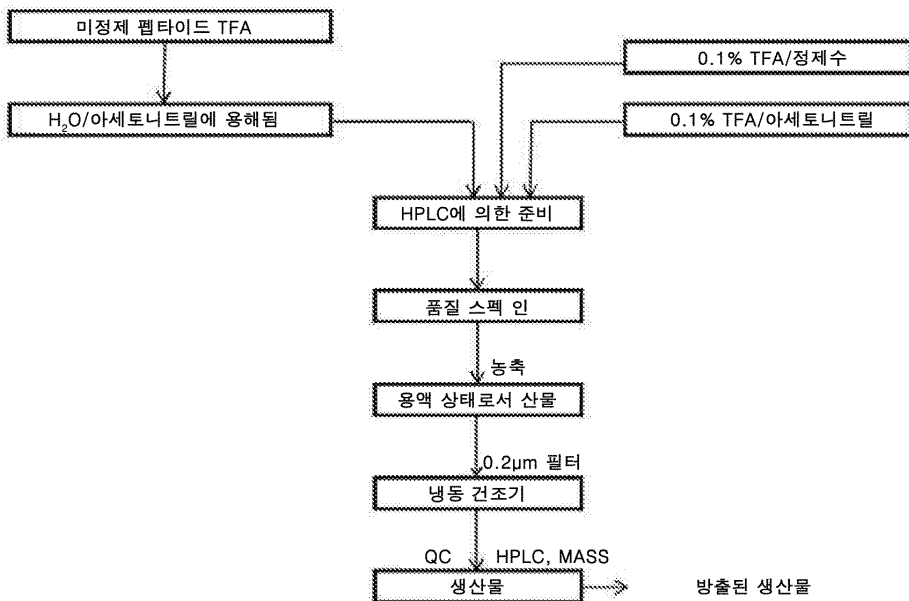
도면1

No.	롯데 번호	펩타이드 명칭	서열	M.W.	순도 (%)	양 (mg)	용해도 (0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	물
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	물
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	물
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	물
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	물
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	물
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	941.0	>98.0%	5.0mg 10.0mg	물
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	물
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	물
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	953.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	물
11	K161399	YDE-011	OGQLGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	953.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	물
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	물
13	K161401	YDE-013	OGQVGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	물
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	물
15	K161403	YDE-015	OGQDVLGPK (O : 하이드록시 프롤린)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	물
16	K161404	YDE-016	OGQDILGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	물
17	K161405	YDE-017	OGQDILGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	물
18	K161406	YDE-018	OGQDALGPK (O : 하이드록시 프롤린)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	물
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	물
20	K161408	YDE-020	OGQDYLGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	물
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	물
22	K161410	YDE-022	OGQDHLGPK (O : 하이드록시 프롤린)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	물
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	물
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O : 하이드록시 프롤린)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	물
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar ; me-Gly) (O : 하이드록시 프롤린)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	물
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S* : homo-Ser) (O : 하이드록시 프롤린)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	물
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D* : D(OMe)) (O : 하이드록시 프롤린)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	물
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N* : N(NMe)) (O : 하이드록시 프롤린)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	물

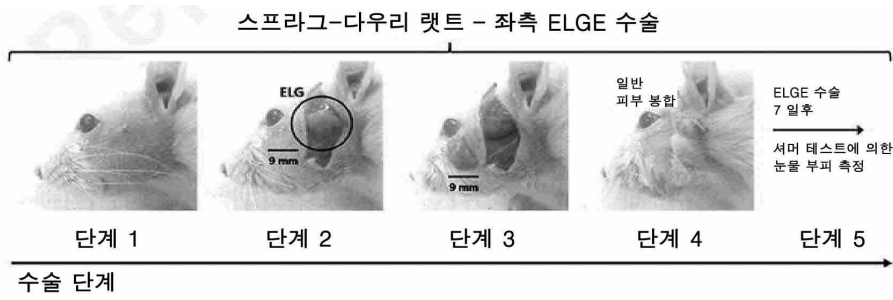
도면2



도면3



도면4



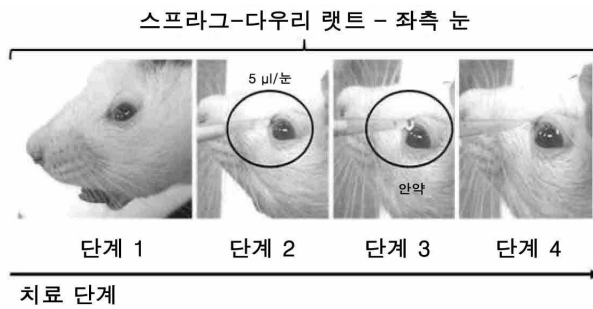
도면5

그룹	항목	하기에서의 체중			체중 증가 [B-A]
		ELGE 수술*	제 1 테스트 물질 국부 안약 [A]	마지막 치료 24 시간 후 [B]*	
대조	가짜	213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
	ELGE	215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
참조	DS	220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
테스트 물질 (0.3% 용액)					
	YY-102	211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
	YDE-01	212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
	YDE-02	210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
	YDE-03	212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
	YDE-04	217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
	YDE-05	212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
	YDE-06	212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
	YDE-07	219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
	YDE-08	213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
	YDE-09	215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
	YDE-10	216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
	YDE-11	219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
	YDE-12	222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
	YDE-13	217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
	YDE-14	216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
	YDE-15	214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
	YDE-16	213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
	YDE-17	214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
	YDE-18	213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
	YDE-19	218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
	YDE-20	217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
	YDE-21	216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
	YDE-22	219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
	YDE-23	219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
	YDE-24	212.13±16.41	298.38±25.85	334.00±31.73	35.63±10.29
	YDE-25	213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
	YDE-26	213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
	YDE-27	214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
	YDE-28	212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

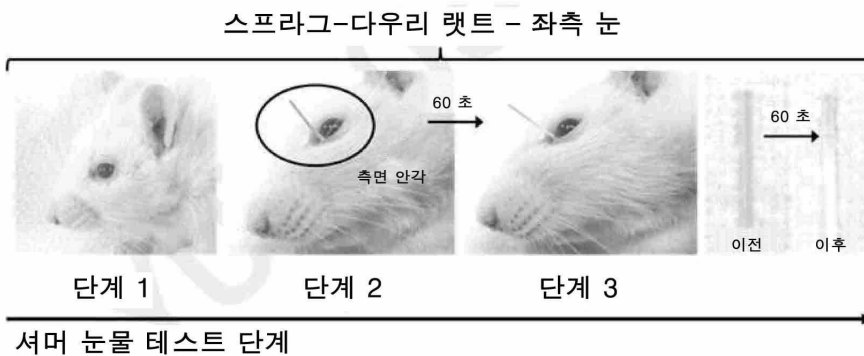
도면6

그룹	하기에서의 체중			체중 증가 [B-A]
	항목	제 1 테스트 물질 국부 안약 [A]	마지막 치료 24 시간 후 [B]*	
대조	ELGE 수술*			
가짜	242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
ELGE	243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
참조				
DS	246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
YY-101	241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
YY-102	242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
테스트 물질 (0.3% 용액)				
YDE-029	242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
YDE-030	243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
YDE-031	241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
YDE-032	242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
YDE-033	243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
YDE-034	243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
YDE-035	240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
YDE-036	242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
YDE-037	244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
YDE-039	242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
YDE-040	241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
YDE-041	244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
YDE-042	239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
YDE-043	246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

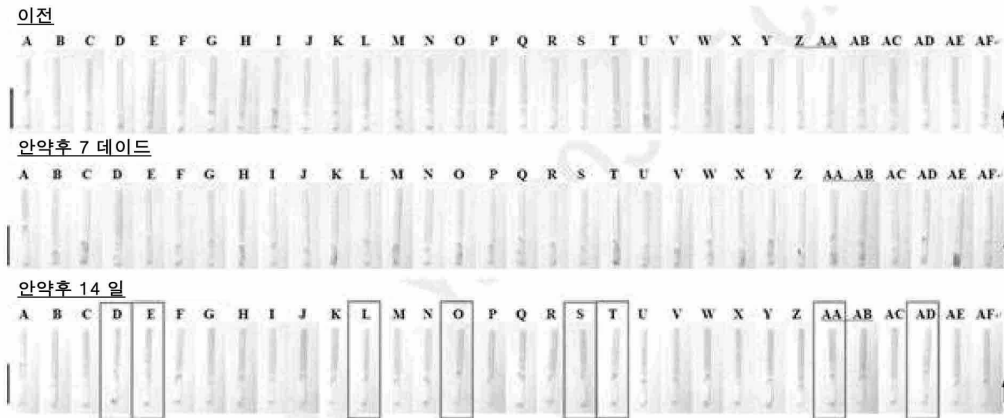
도면7



도면8



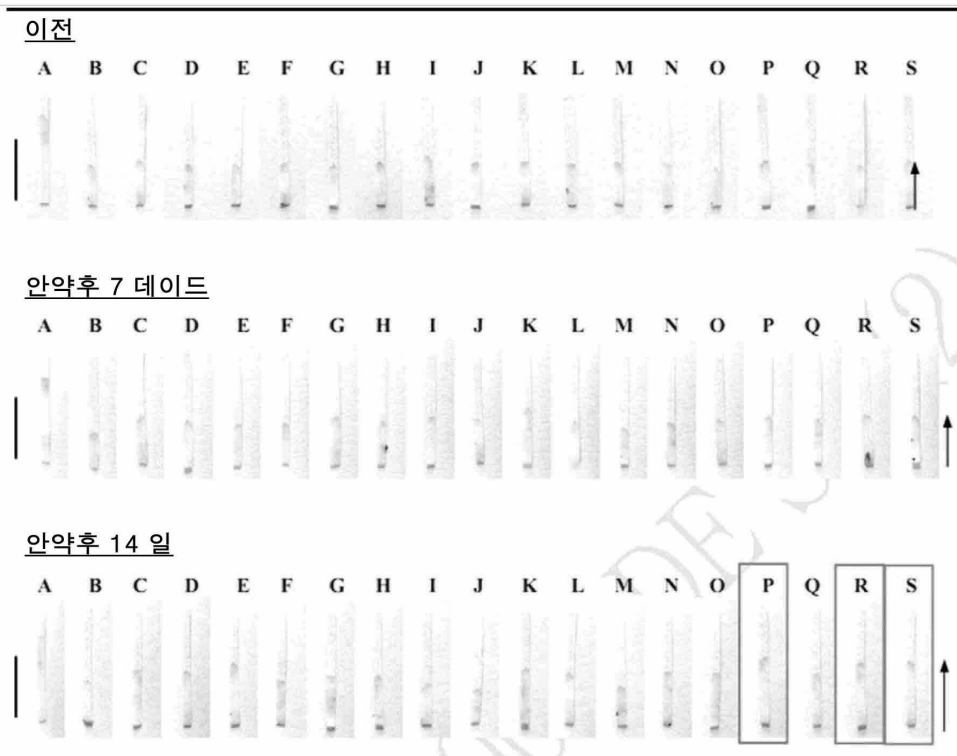
도면9



도면10

항목	테스트 물질 국부 안약후 눈물 부피 (mm)		
	-1 일	7 일	14 일
그룹			
대조			
가짜	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE	3.54±0.78 ^a	2.65±0.85 ^a	3.27±1.06 ^a
참조			
DS	3.53±0.66 ^a	4.10±1.07 ^{ad}	4.80±0.94 ^{ad}
테스트 물질 (0.3% 용액)			
YY-102	3.58±0.93 ^a	4.59±1.43 ^{bc}	5.77±1.99 ^{bc}
YDE-01	3.55±0.93 ^a	4.88±1.62 ^{bc}	5.92±2.19 ^{bc}
YDE-02	3.59±0.75 ^a	3.84±1.16 ^a	5.01±1.67 ^{ad}
YDE-03	3.56±0.74 ^a	4.13±1.76 ^{ad}	4.88±1.57 ^{ad}
YDE-04	3.57±0.55 ^a	3.42±1.06 ^a	5.19±1.84 ^{ad}
YDE-05	3.56±0.86 ^a	3.85±0.93 ^a	5.08±1.91 ^{ad}
YDE-06	3.56±0.65 ^a	3.44±1.69 ^a	5.35±1.68 ^{ad}
YDE-07	3.53±0.68 ^a	3.91±1.28 ^a	5.45±1.26 ^{ad}
YDE-08	3.54±0.82 ^a	4.57±1.25 ^{bc}	6.10±2.36 ^{bc}
YDE-09	3.56±0.78 ^a	3.76±1.21 ^a	4.54±1.11 ^a
YDE-10	3.52±0.61 ^a	3.42±1.31 ^a	4.35±1.36 ^a
YDE-11	3.56±0.88 ^a	4.22±1.45 ^{ad}	6.16±2.16 ^{bc}
YDE-12	3.55±0.71 ^a	3.68±0.99 ^a	5.67±1.86 ^{bc}
YDE-13	3.55±0.49 ^a	5.27±1.50 ^{bc}	5.49±1.92 ^{bc}
YDE-14	3.55±0.66 ^a	3.81±1.21 ^a	5.62±1.85 ^{bc}
YDE-15	3.54±0.73 ^a	4.03±2.19 ^{ad}	6.65±2.13 ^{bc}
YDE-16	3.56±0.93 ^a	4.59±1.13 ^{bc}	5.98±2.27 ^{bc}
YDE-17	3.54±0.91 ^a	4.00±1.22 ^{ad}	4.89±1.50 ^a
YDE-18	3.58±0.68 ^a	3.75±1.54 ^a	4.99±1.60 ^{ad}
YDE-19	3.58±0.63 ^a	4.84±1.39 ^{bc}	4.52±1.07 ^a
YDE-20	3.56±0.86 ^a	3.41±1.47 ^a	4.20±1.35 ^a
YDE-21	3.55±0.72 ^a	4.08±1.33 ^{ad}	4.90±1.13 ^a
YDE-22	3.50±0.75 ^a	3.19±0.67 ^a	4.10±0.95 ^a
YDE-23	3.51±0.72 ^a	5.32±2.30 ^{bc}	5.78±2.23 ^{bc}
YDE-24	3.53±0.63 ^a	3.85±1.30 ^a	5.72±1.36 ^{bc}
YDE-25	3.56±0.75 ^a	3.21±0.72 ^a	4.72±2.19 ^a
YDE-26	3.57±0.57 ^a	4.32±1.47 ^{ad}	6.01±1.83 ^{bc}
YDE-27	3.57±0.64 ^a	2.82±0.86 ^a	3.95±1.52 ^a
YDE-28	3.56±0.91 ^a	4.04±0.99 ^{ad}	4.73±1.18 ^a

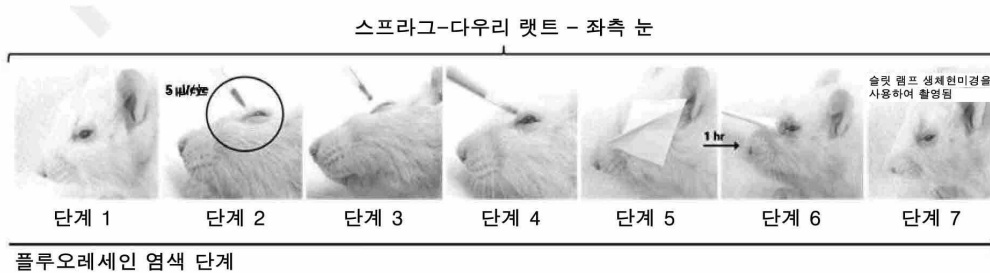
도면11



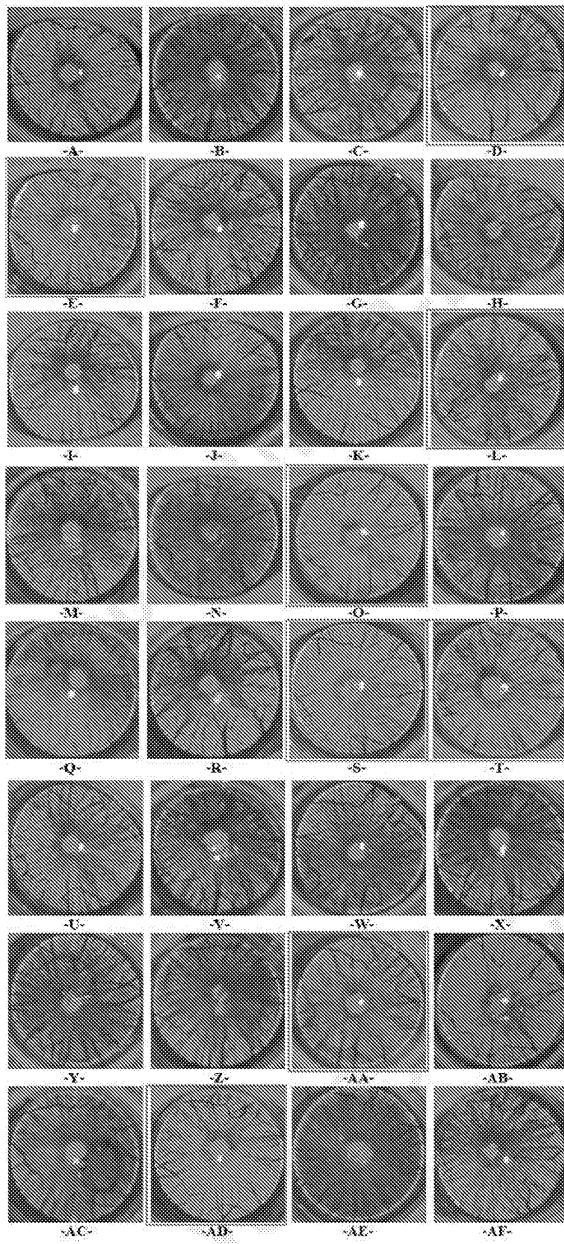
도면12

그룹	항목 테스트 물질 국부 안약후 눈물 부피 (mm)		
	-1 일	7 일	14 일
대조			
가짜	10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
ELGE	4.81±1.09 ^a	4.37±0.83 ^b	4.70±0.65 ^b
참조			
DS	4.74±1.30 ^a	5.72±1.28 ^{be}	6.56±1.15 ^{bd}
YY-101	4.86±1.08 ^a	5.36±0.68 ^{be}	6.25±0.68 ^{bd}
YY-102	4.94±0.71 ^a	5.77±1.01 ^{be}	6.60±0.64 ^{bd}
테스트 물질 (0.3% 용액)			
YDE-029	4.72±1.05 ^a	5.33±1.43 ^b	6.03±1.71 ^b
YDE-030	4.93±1.15 ^a	5.69±1.79 ^b	6.65±2.17 ^b
YDE-031	4.70±0.69 ^a	5.63±1.97 ^b	5.91±0.85 ^{be}
YDE-032	4.94±1.04 ^a	5.58±0.80 ^{be}	5.03±0.93 ^b
YDE-033	4.77±1.32 ^a	4.99±1.20 ^b	4.54±1.16 ^b
YDE-034	4.88±1.07 ^a	6.16±1.01 ^{bd}	6.43±1.86 ^b
YDE-035	4.92±1.18 ^a	4.96±0.96 ^b	6.25±0.79 ^{bd}
YDE-036	4.83±1.07 ^a	4.95±1.05 ^b	5.13±1.03 ^b
YDE-037	4.68±0.83 ^a	4.98±0.66 ^b	5.80±0.96 ^{be}
YDE-039	4.81±1.27 ^a	6.04±1.01 ^{bd}	6.44±1.96 ^{be}
YDE-040	4.77±0.91 ^a	5.77±1.05 ^{be}	8.63±1.53 ^{cd}
YDE-041	4.87±1.19 ^a	5.01±1.26 ^b	6.25±2.15 ^b
YDE-042	4.83±0.84 ^a	6.30±1.08 ^{bd}	7.97±1.48 ^{bd}
YDE-043	4.86±0.81 ^a	5.90±1.06 ^{bd}	8.16±1.42 ^{bd}

도면13



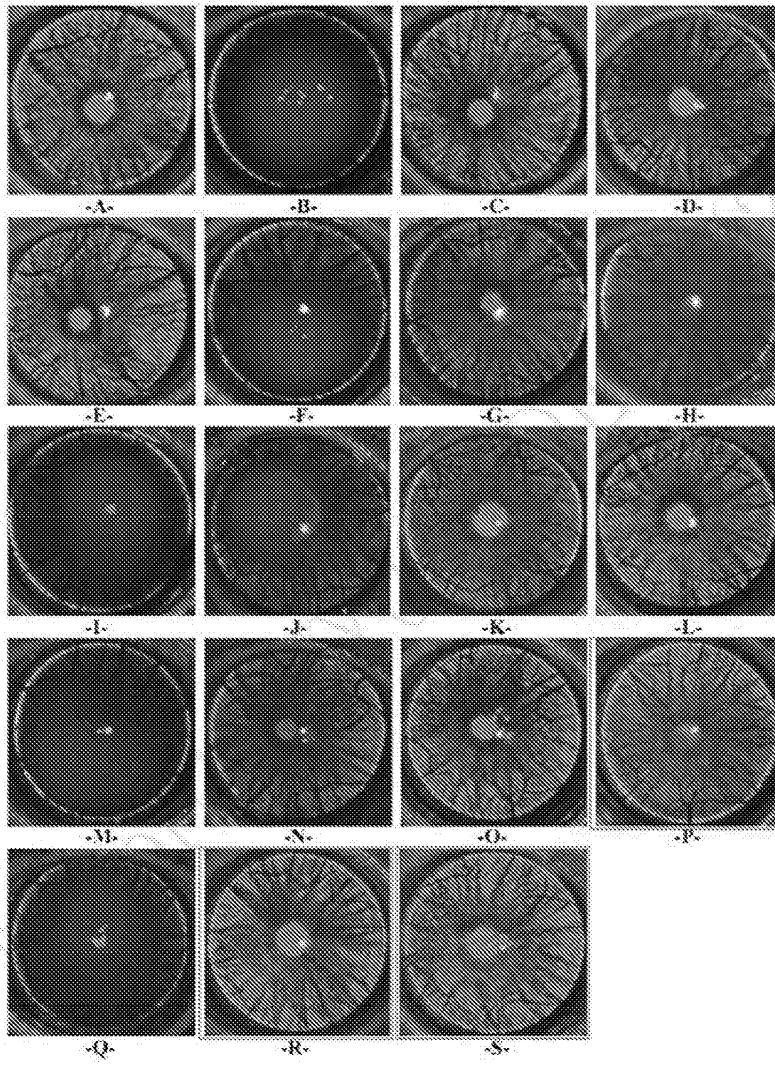
도면14



도면15

그룹	항목	형광성 염색된 각막 영역 (%)
대조		
	가짜	2.62±1.71
	ELGE	57.34±12.83 ^a
참조		
	DS	35.40±13.32 ^a
테스트 물질 (0.3% 용액)		
	YY-102	27.48±14.37 ^{bc}
	YDE-01	25.49±11.62 ^{bc}
	YDE-02	38.26±11.25 ^{bc}
	YDE-03	40.45±6.46 ^{bc}
	YDE-04	35.05±11.74 ^{bc}
	YDE-05	37.98±11.53 ^{bc}
	YDE-06	33.23±13.26 ^{bc}
	YDE-07	32.79±10.77 ^{bc}
	YDE-08	20.32±11.87 ^{bc}
	YDE-09	41.50±7.86 ^{bc}
	YDE-10	49.29±12.06 ^a
	YDE-11	18.11±11.61 ^{bc}
	YDE-12	31.01±11.38 ^{bc}
	YDE-13	32.24±7.84 ^{bc}
	YDE-14	31.15±10.87 ^{bc}
	YDE-15	15.95±6.48 ^{bc}
	YDE-16	24.57±10.34 ^{bc}
	YDE-17	39.76±7.42 ^{bc}
	YDE-18	38.19±10.96 ^{bc}
	YDE-19	40.39±12.57 ^{bc}
	YDE-20	47.84±13.47 ^a
	YDE-21	37.00±10.49 ^{bc}
	YDE-22	47.82±10.01 ^a
	YDE-23	26.51±8.18 ^{bc}
	YDE-24	30.63±10.41 ^{bc}
	YDE-25	47.10±11.45 ^a
	YDE-26	22.63±11.23 ^{bc}
	YDE-27	50.24±11.94 ^a
	YDE-28	41.17±10.25 ^{bc}

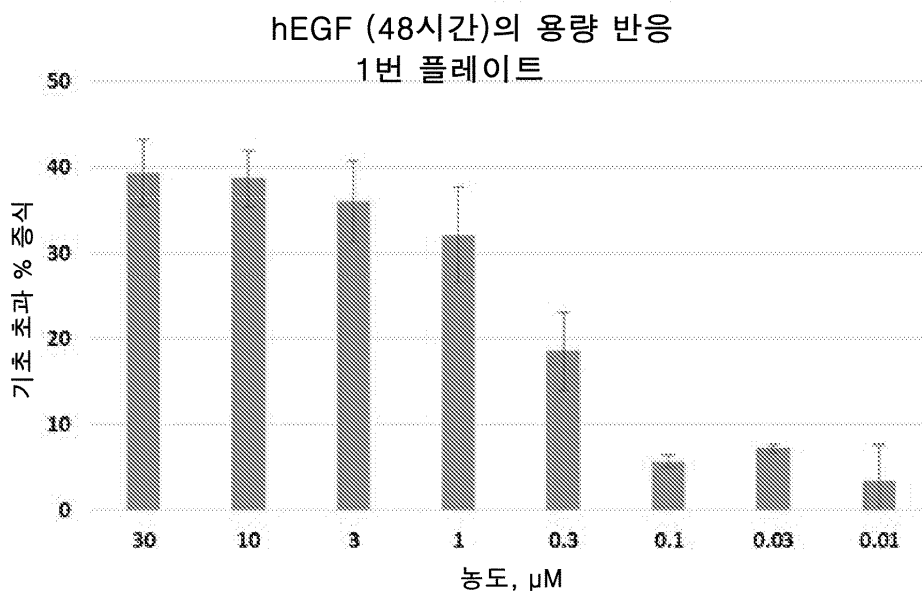
도면16



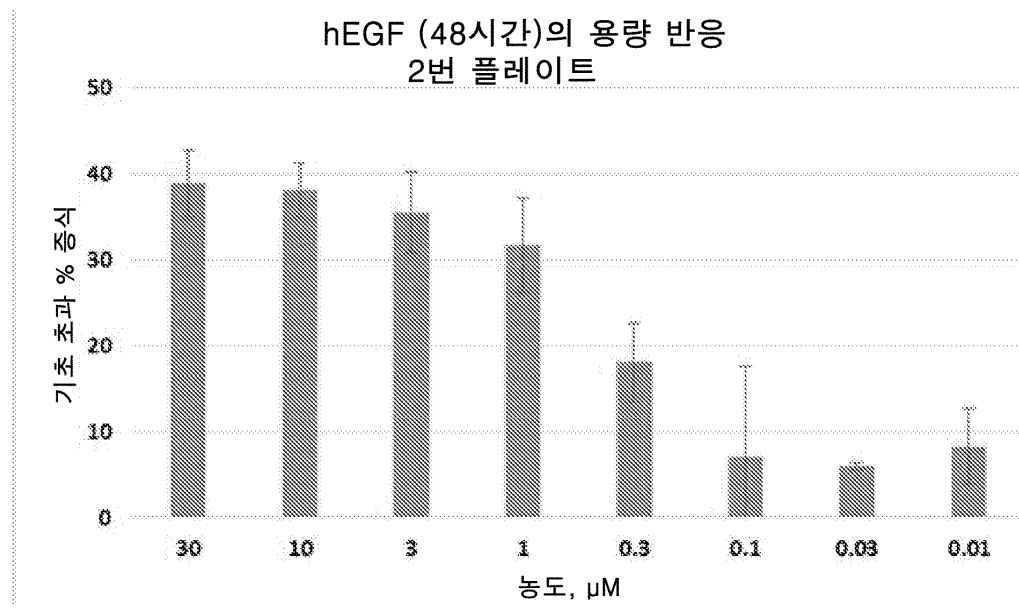
도면17

그룹	항목	형광성 염색된 각막 영역 (%)
대조		
	가짜	1.53±0.65
	ELGE	66.71±10.02 ^b
참조		
	DS	30.03±10.97 ^{bd}
	YY-101	33.80±11.11 ^{bd}
	YY-102	27.89±7.10 ^{bd}
테스트 물질 (0.3% 용액)		
	YDE-029	63.45±11.57 ^b
	YDE-030	30.60±13.61 ^{bd}
	YDE-031	33.35±11.01 ^{bd}
	YDE-032	58.90±19.81 ^b
	YDE-033	60.55±21.22 ^b
	YDE-034	32.17±12.94 ^{bd}
	YDE-035	27.62±6.51 ^{bd}
	YDE-036	57.87±22.91 ^b
	YDE-037	36.30±9.75 ^{bd}
	YDE-039	29.94±11.40 ^{bd}
	YDE-040	18.33±9.41 ^{bd}
	YDE-041	46.38±26.65 ^b
	YDE-042	20.72±11.37 ^{bd}
	YDE-043	19.04±7.36 ^{bd}

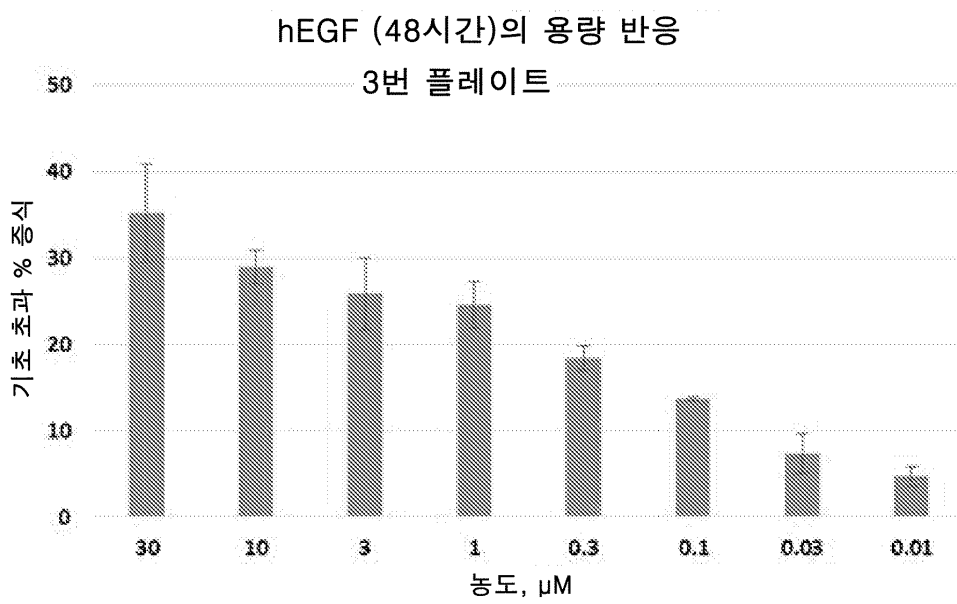
도면18



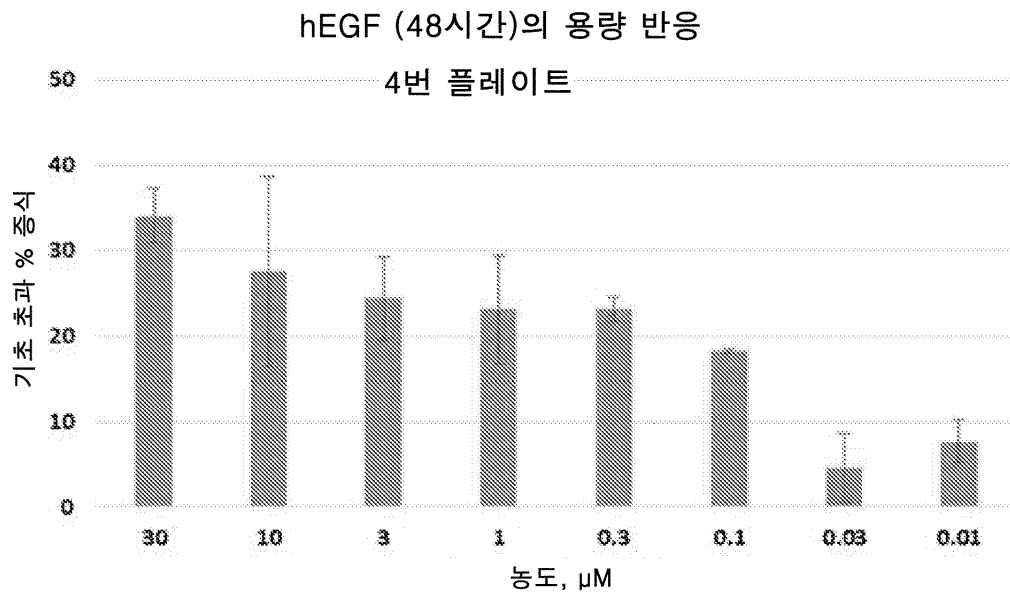
도면19



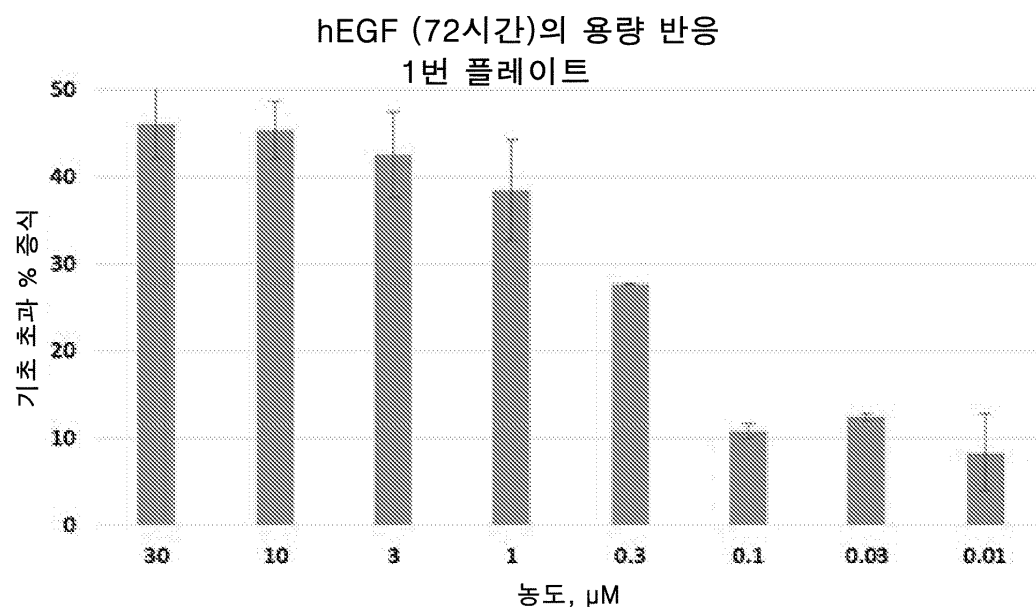
도면20



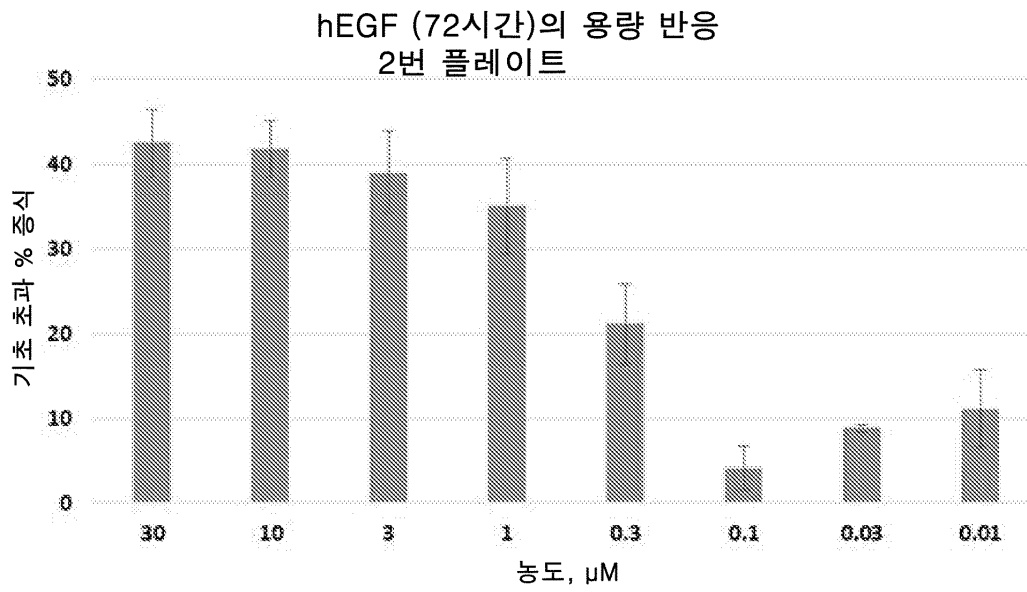
도면21



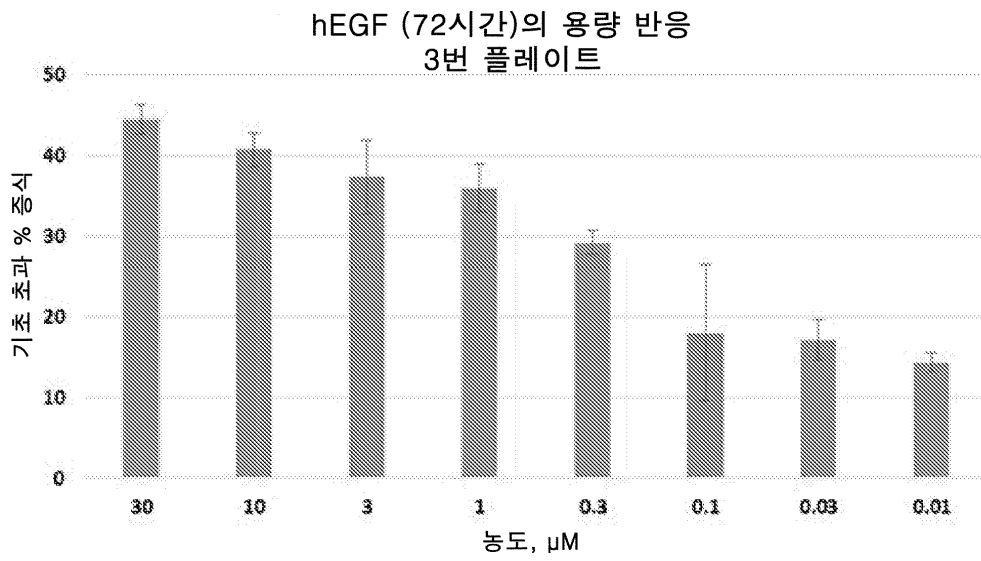
도면22



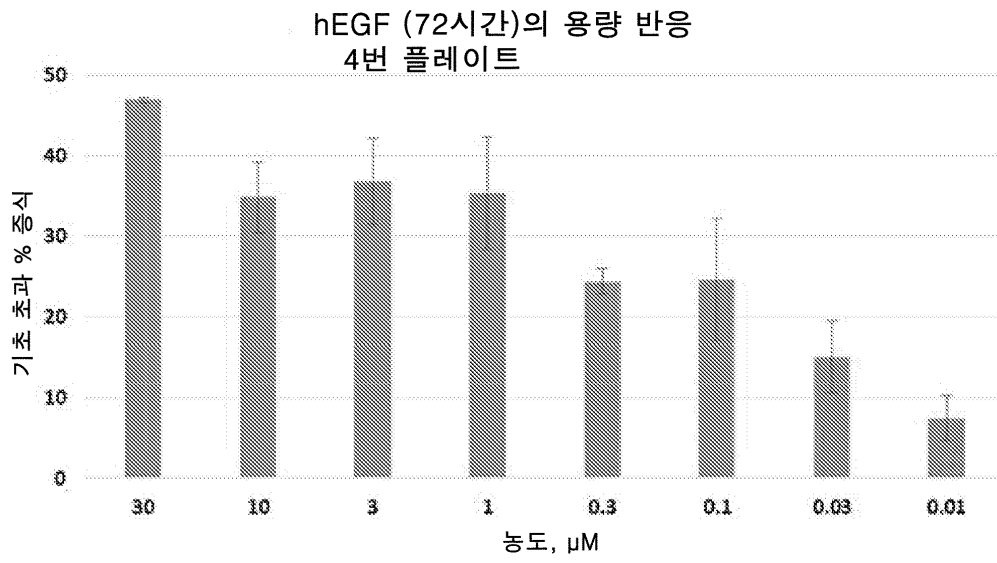
도면23



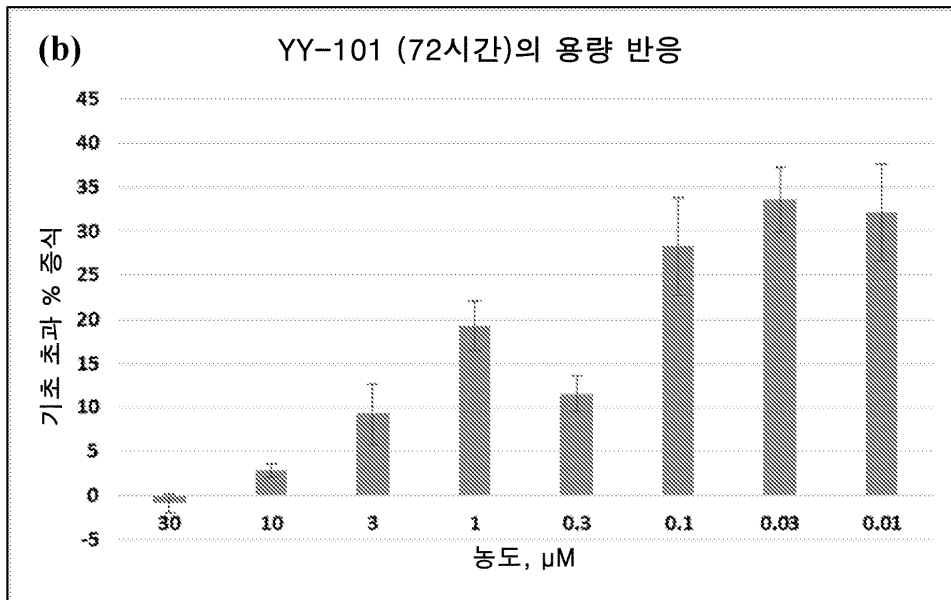
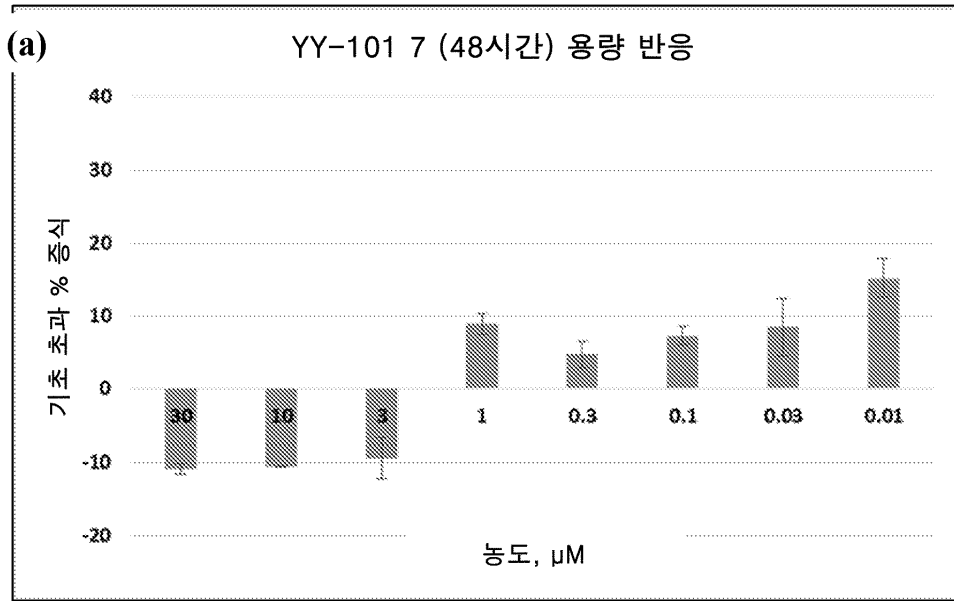
도면24



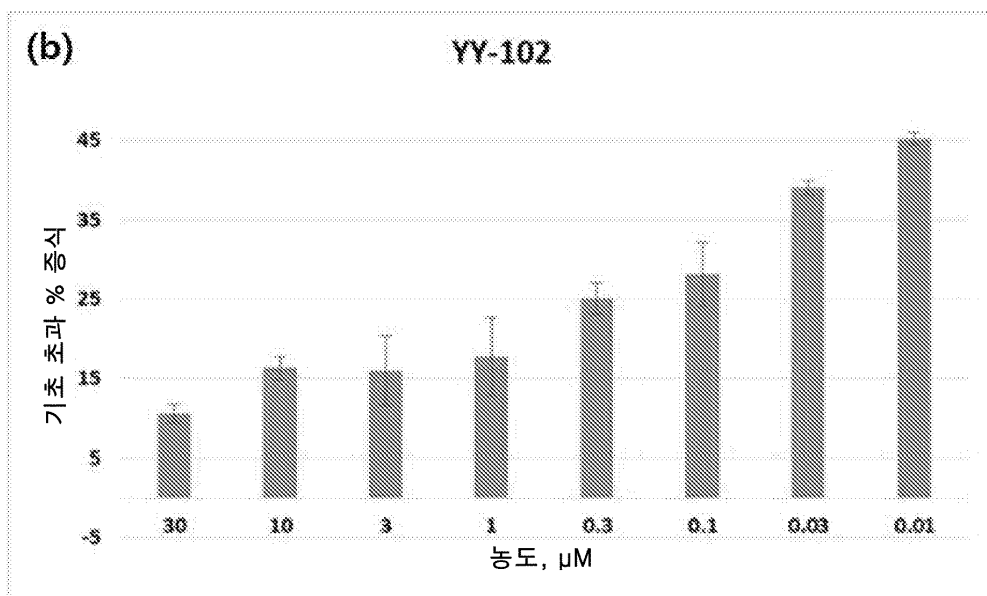
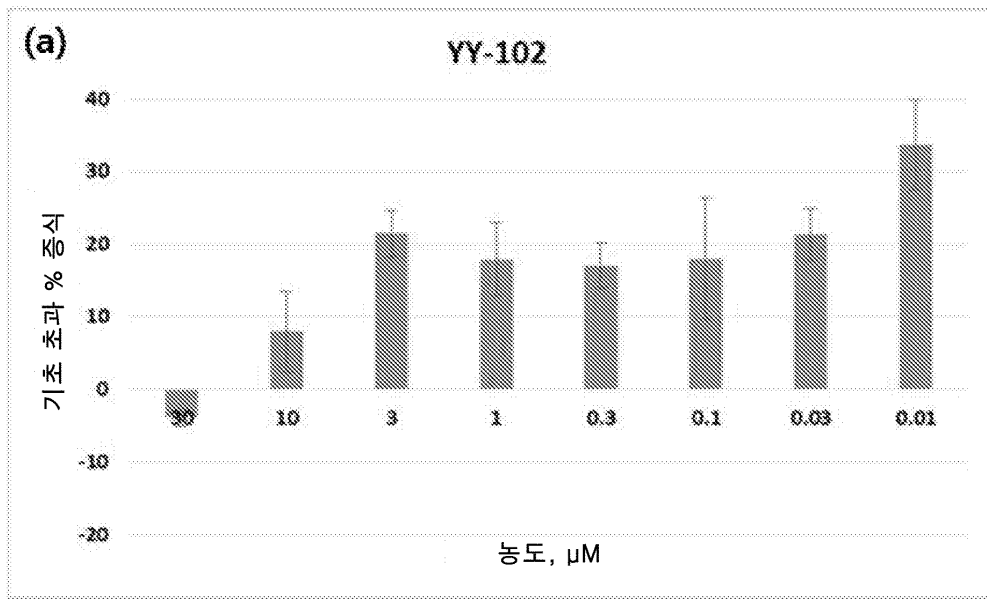
도면25



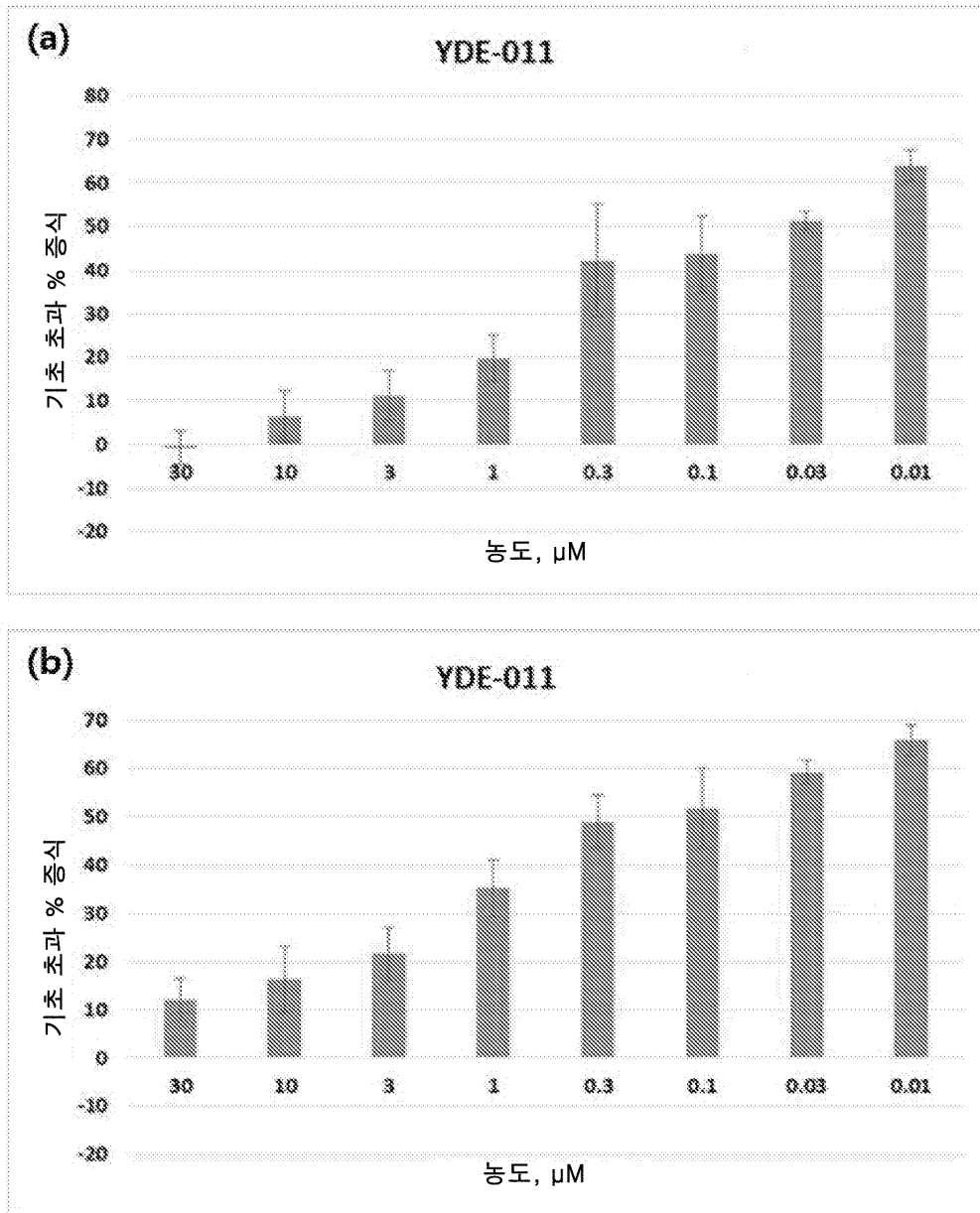
도면26



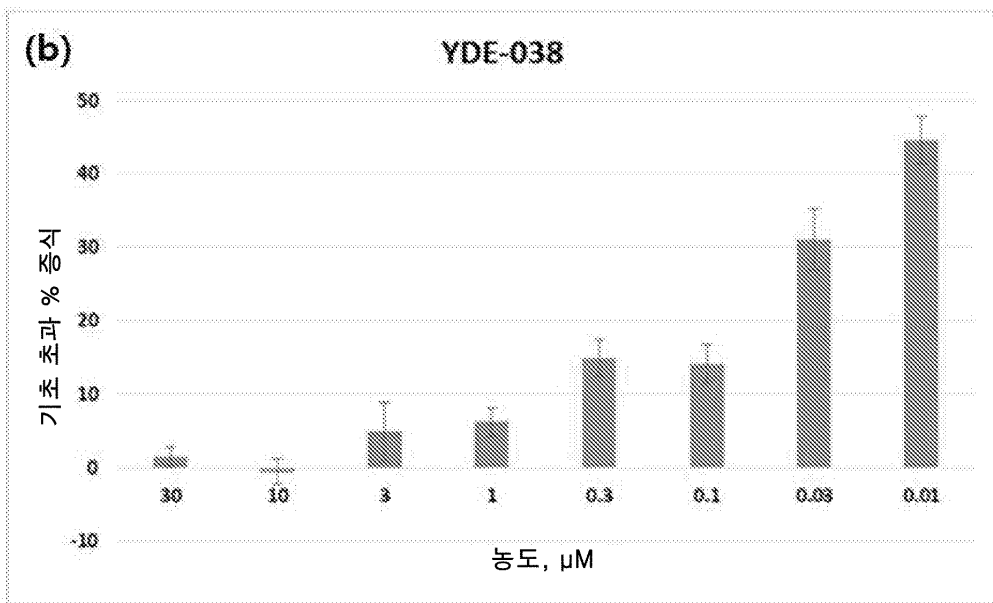
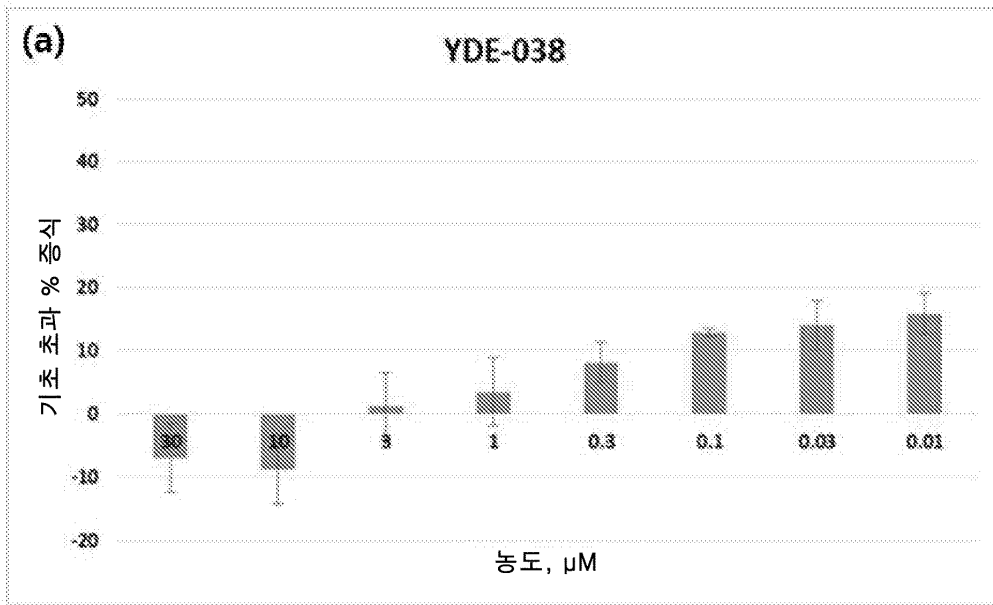
도면27



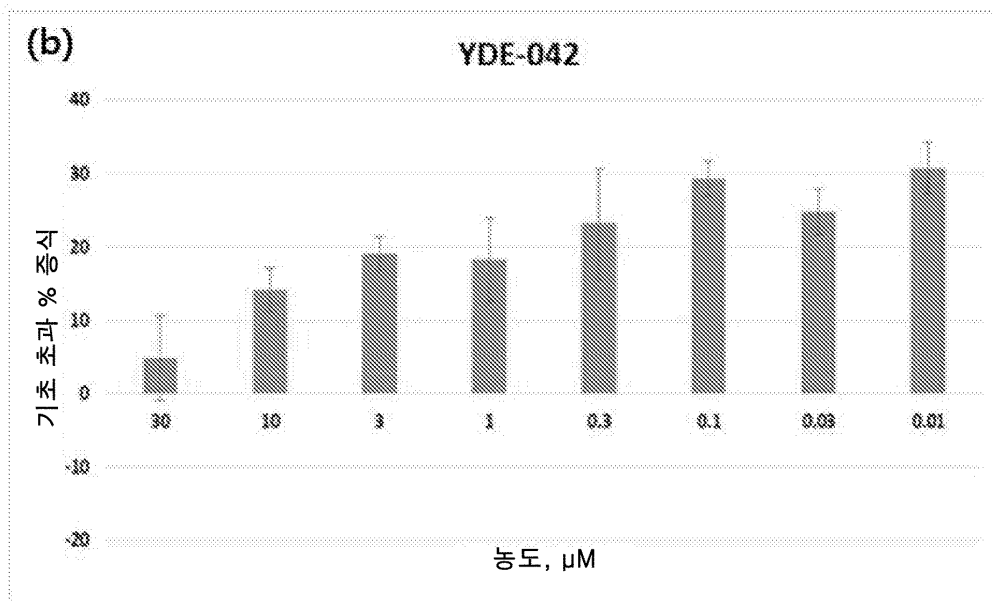
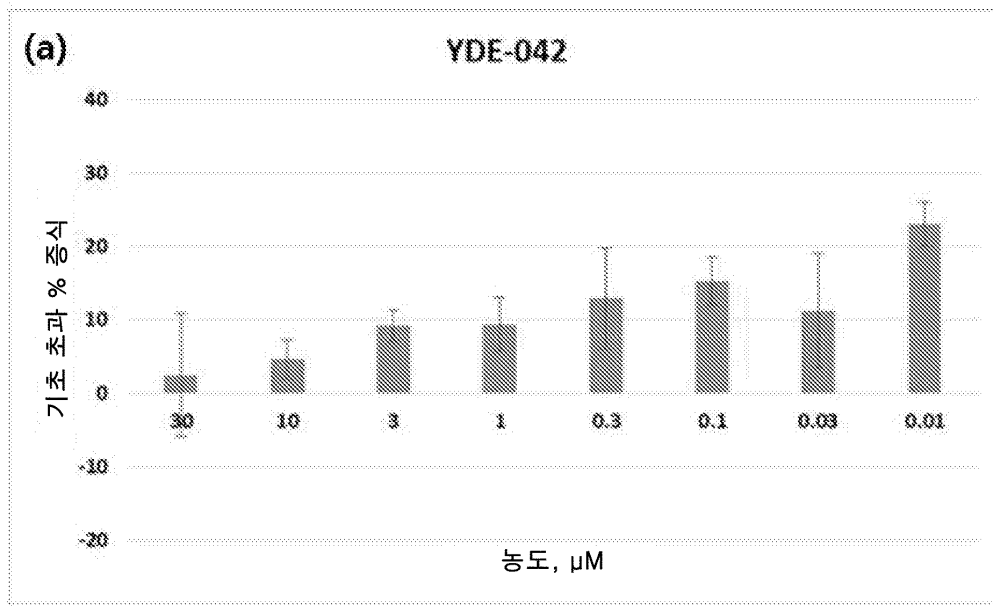
도면28



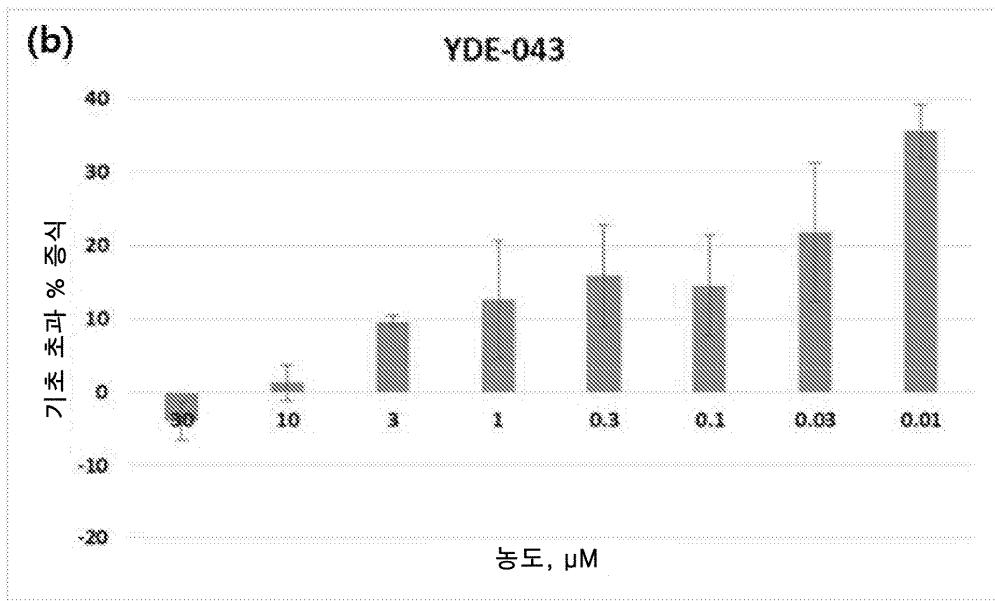
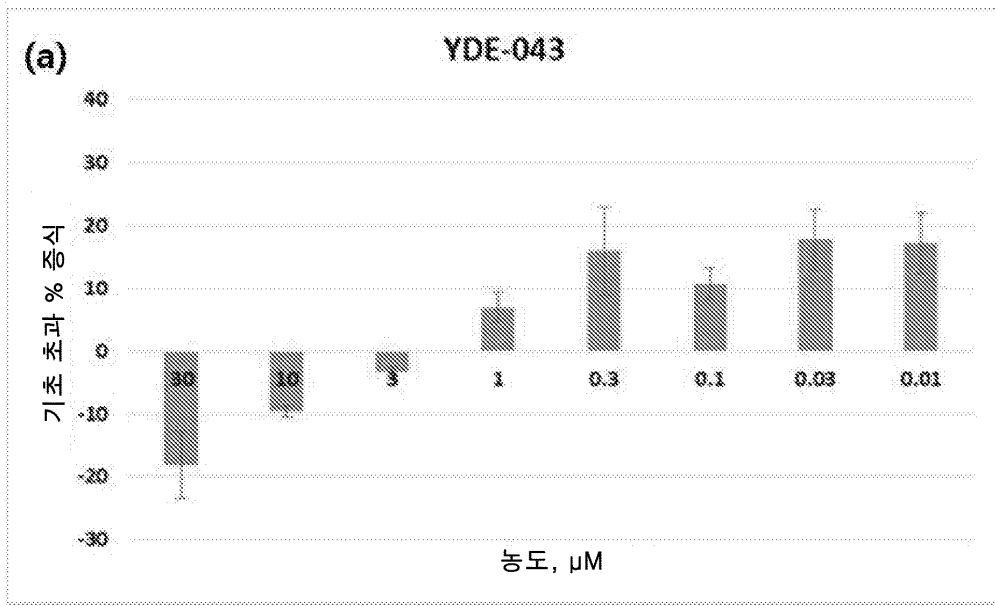
도면29



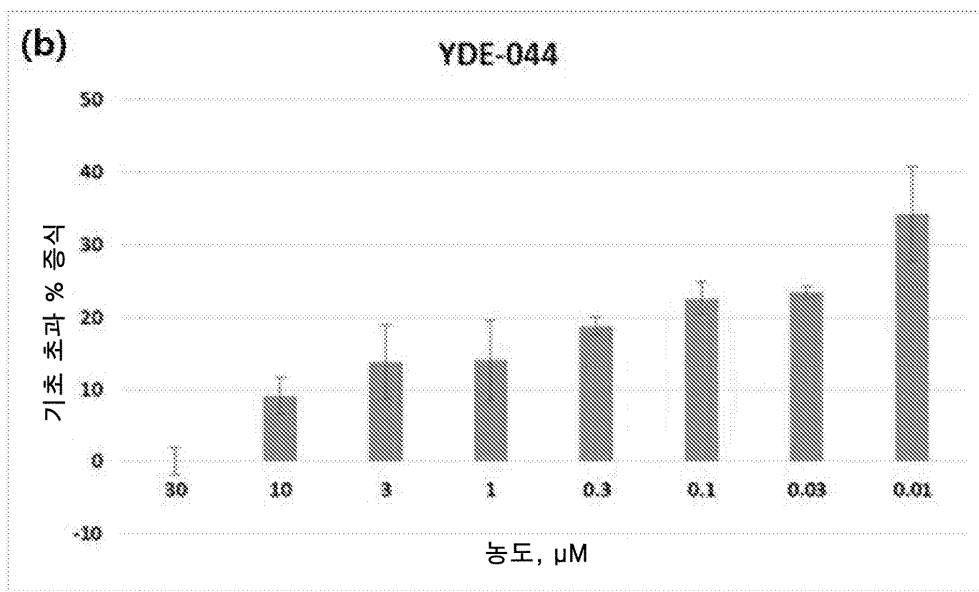
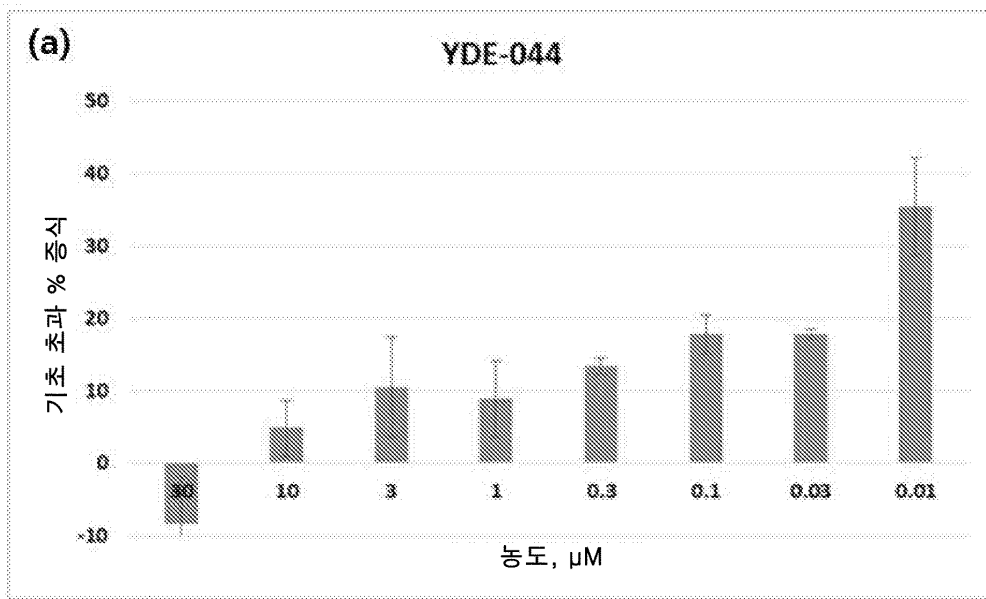
도면30



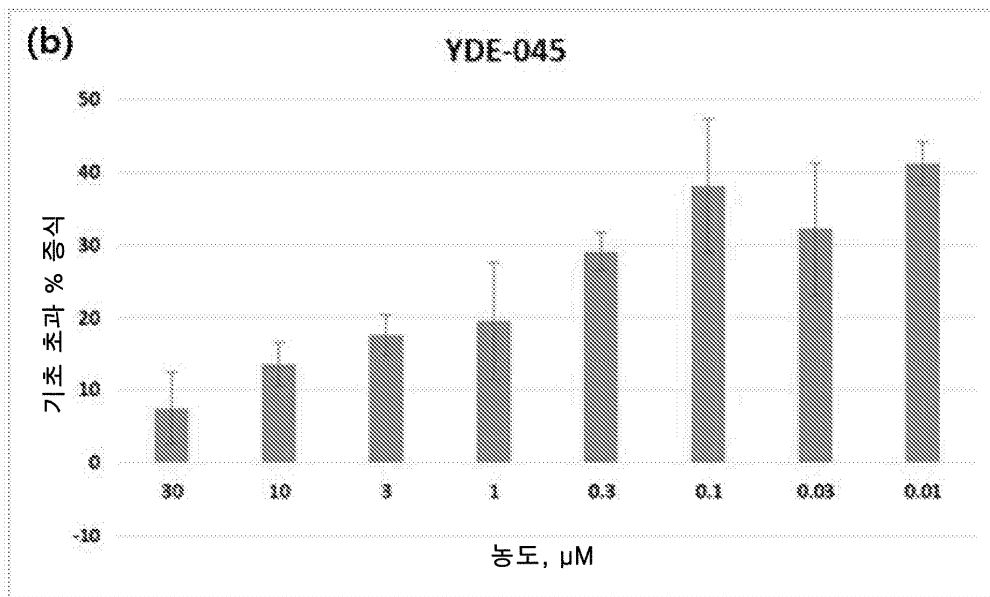
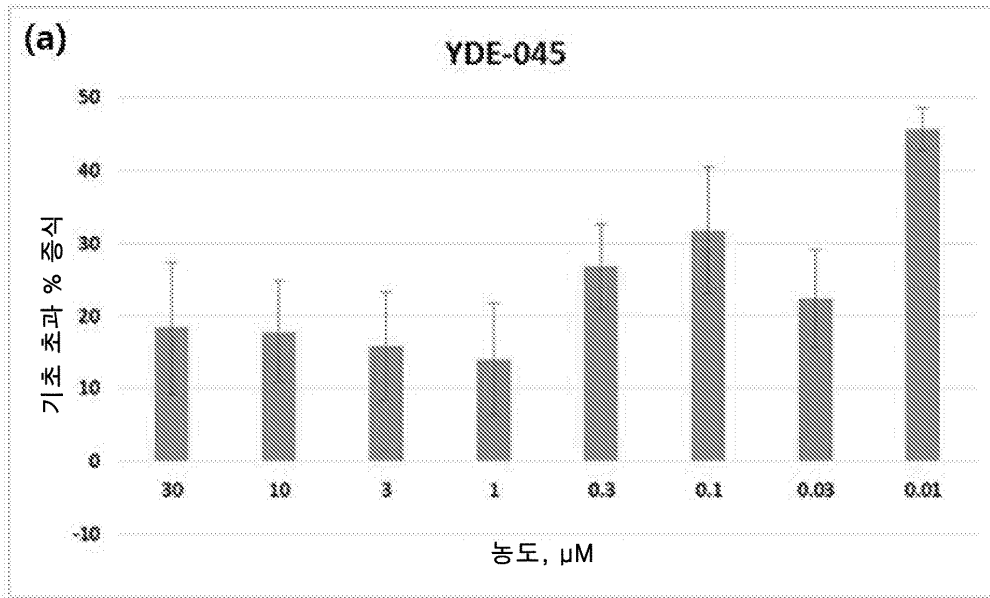
도면31



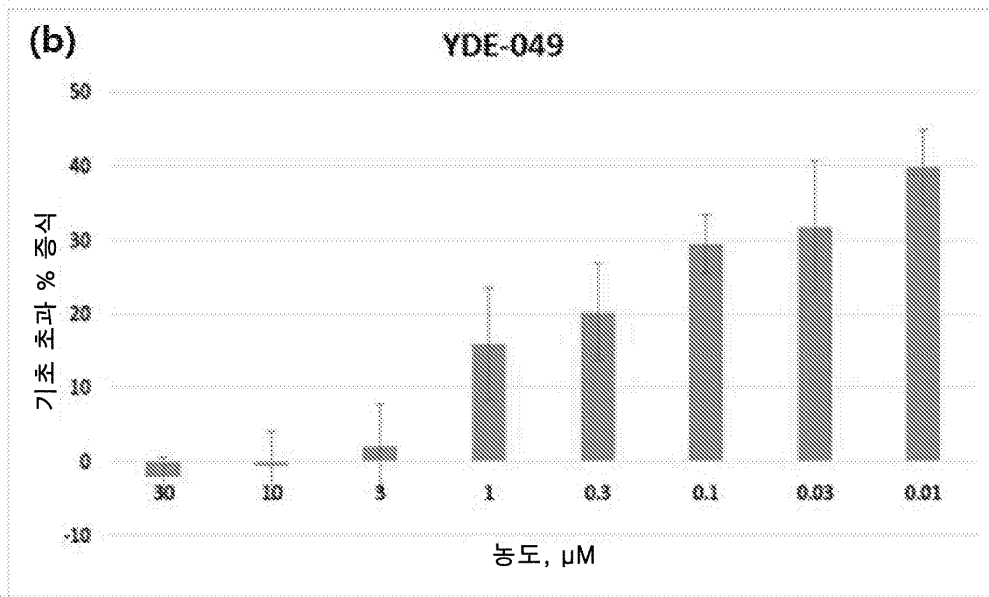
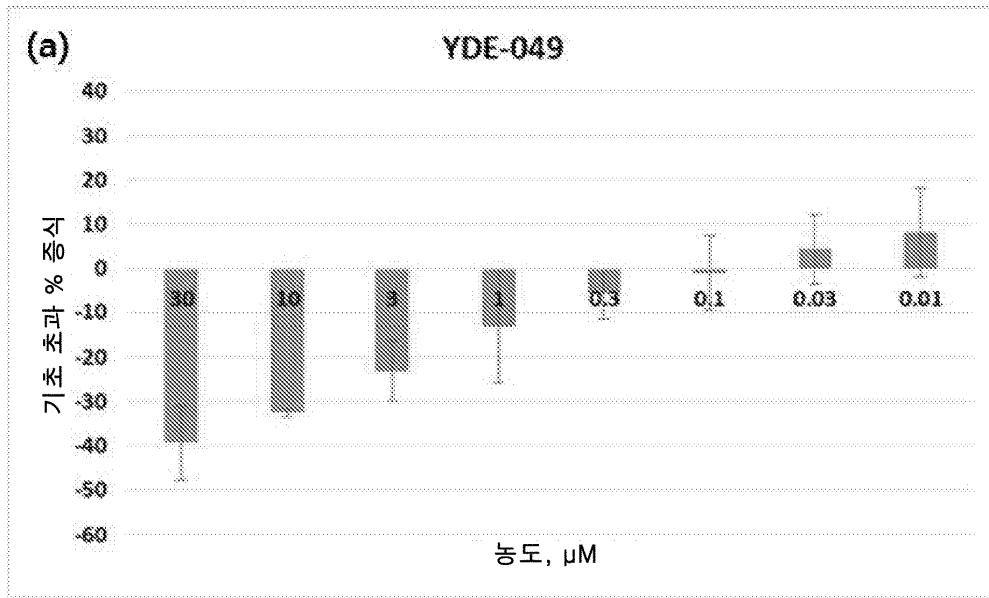
도면32



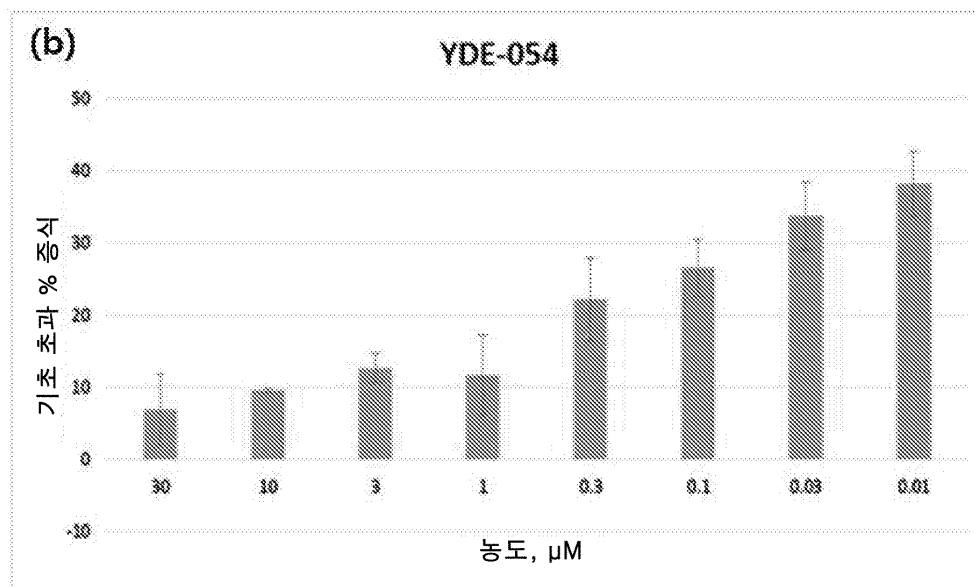
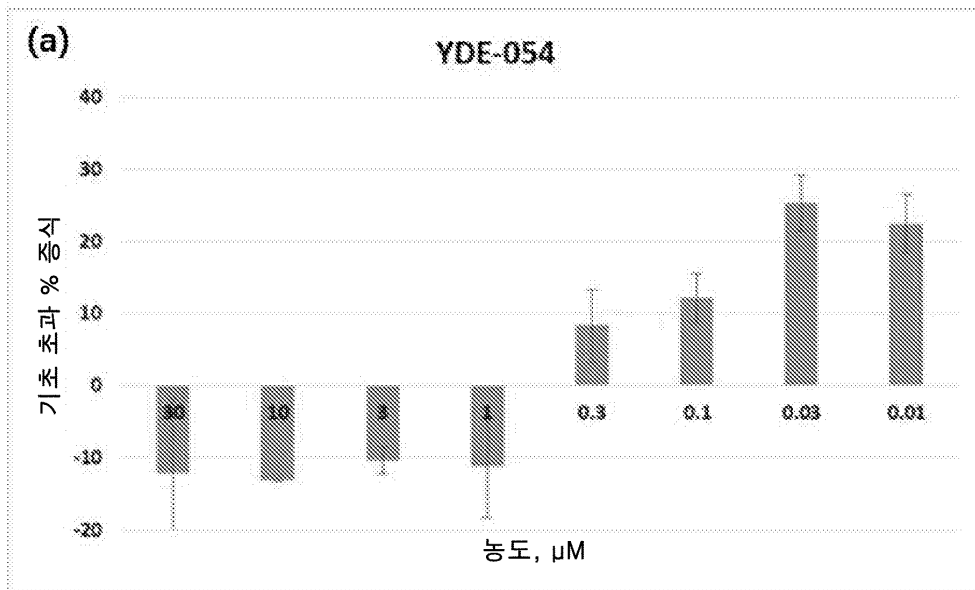
도면33



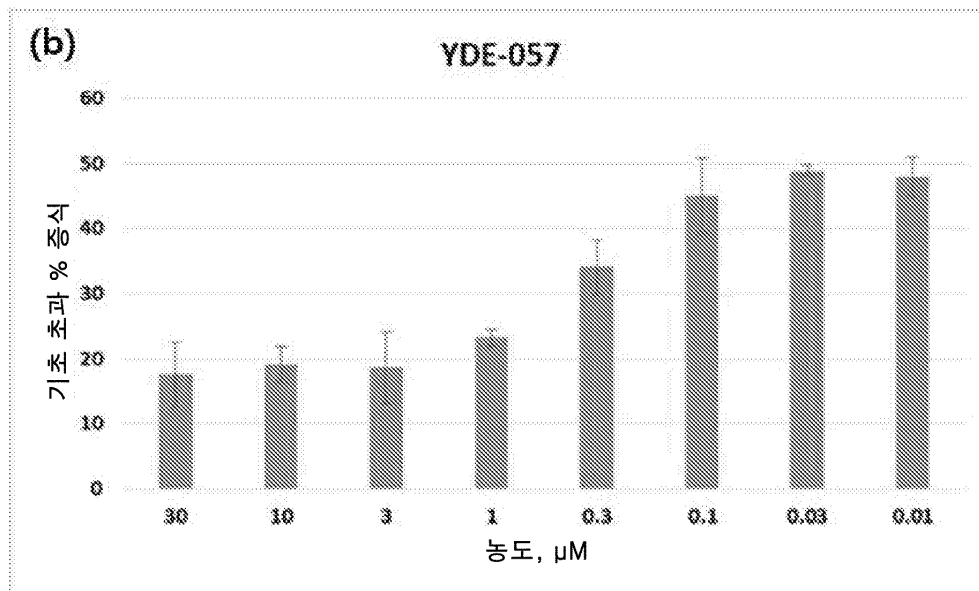
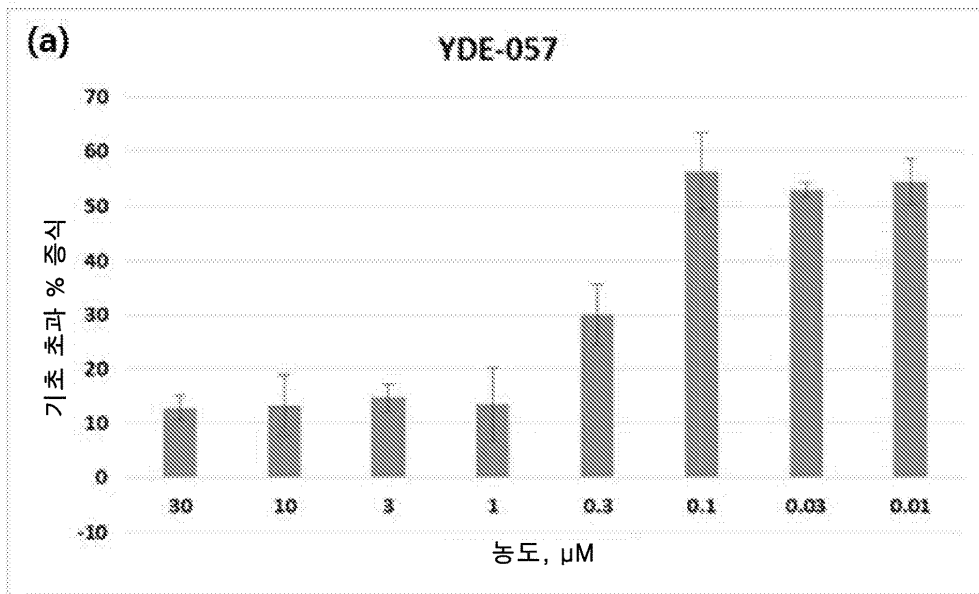
도면34



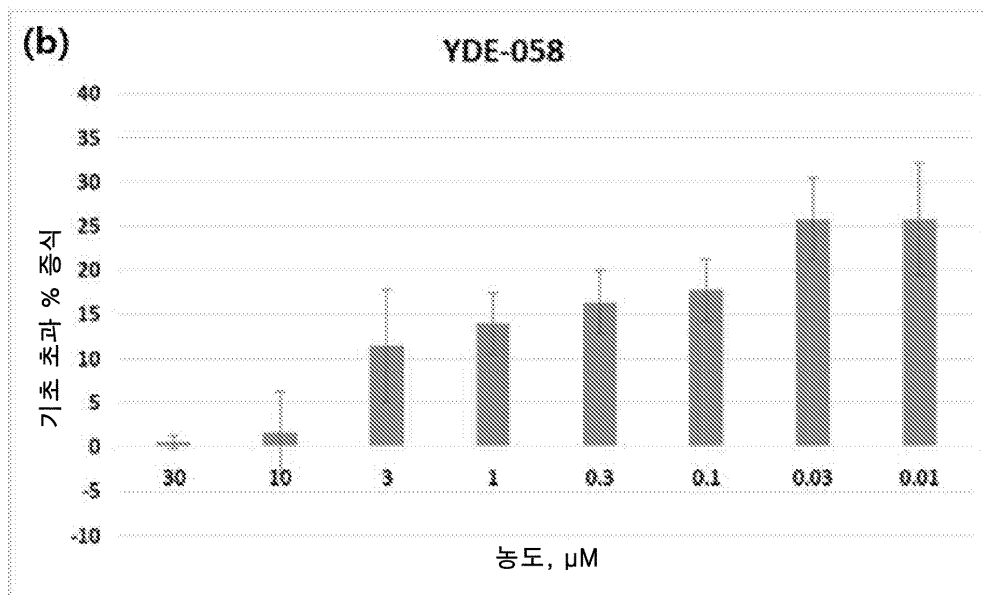
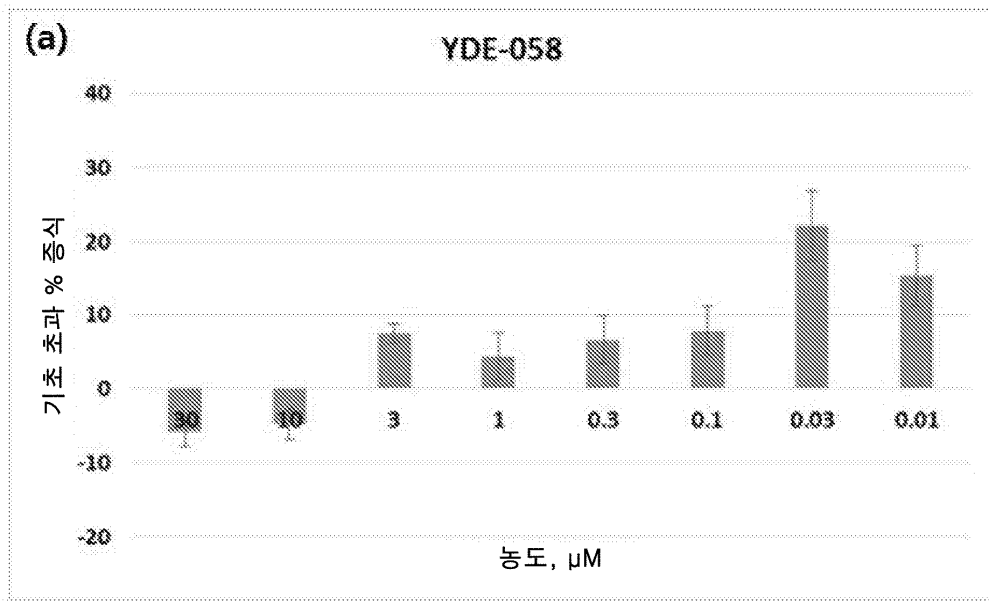
도면35



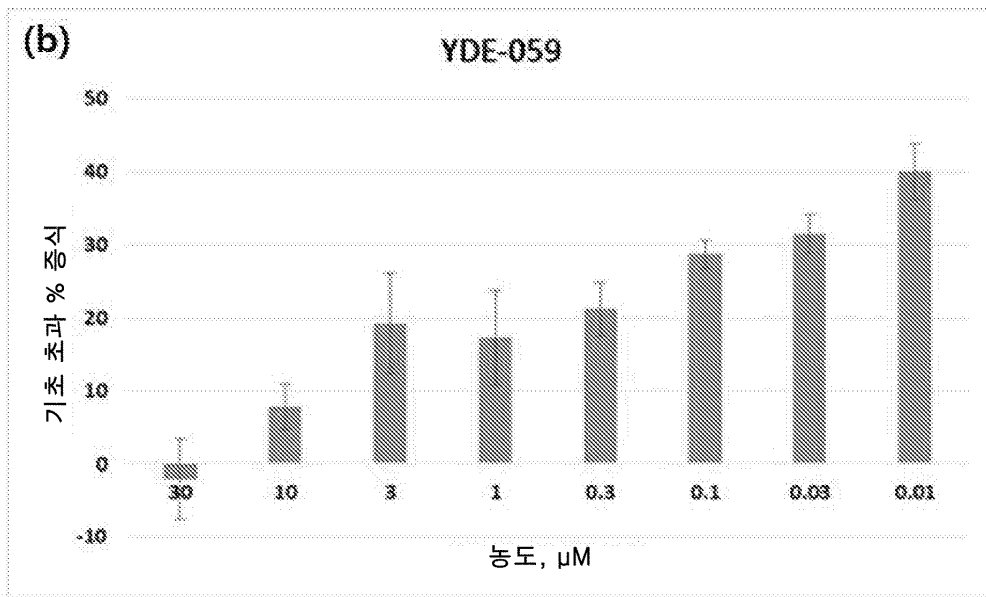
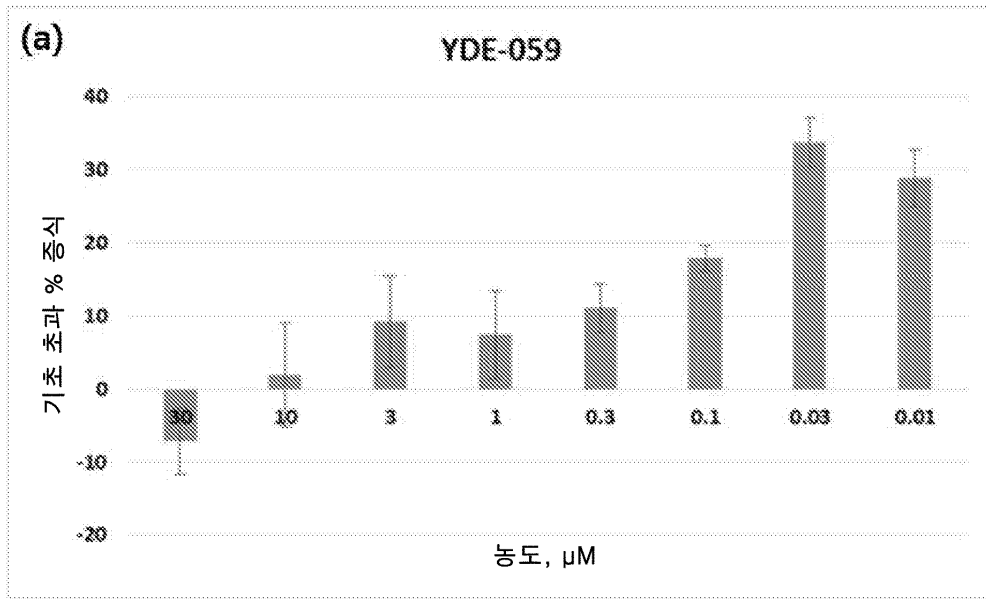
도면36



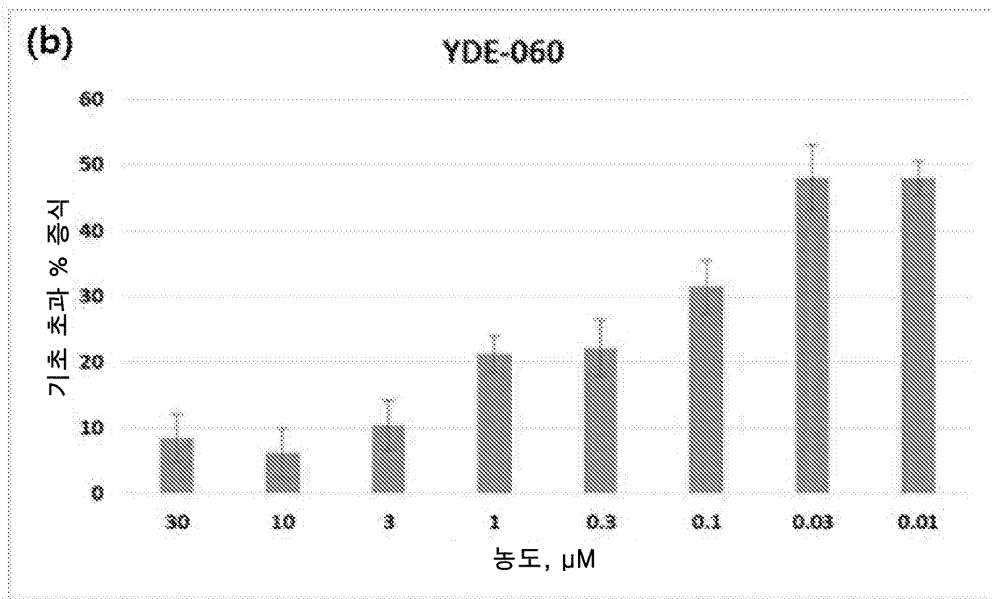
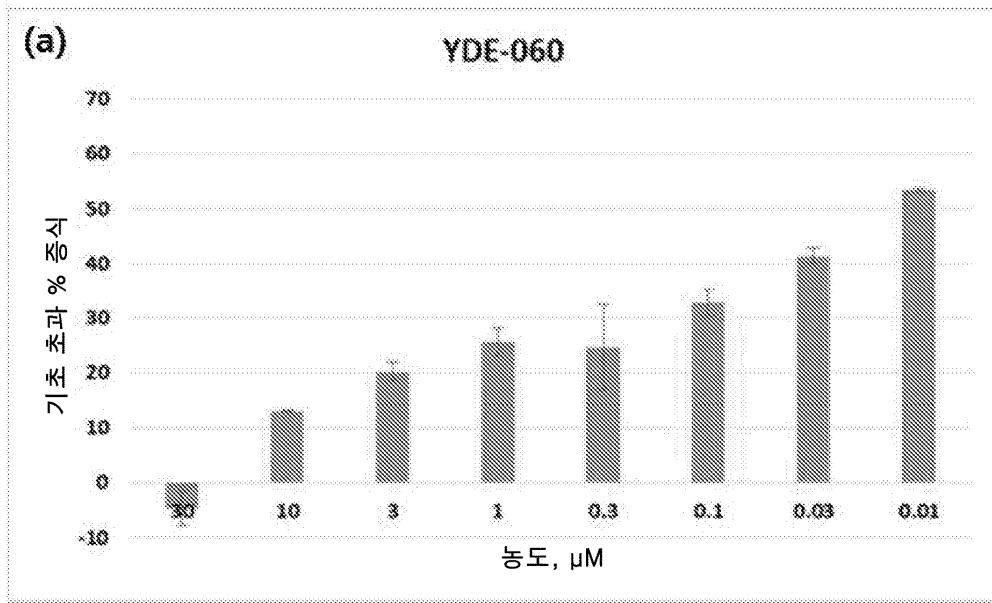
도면37



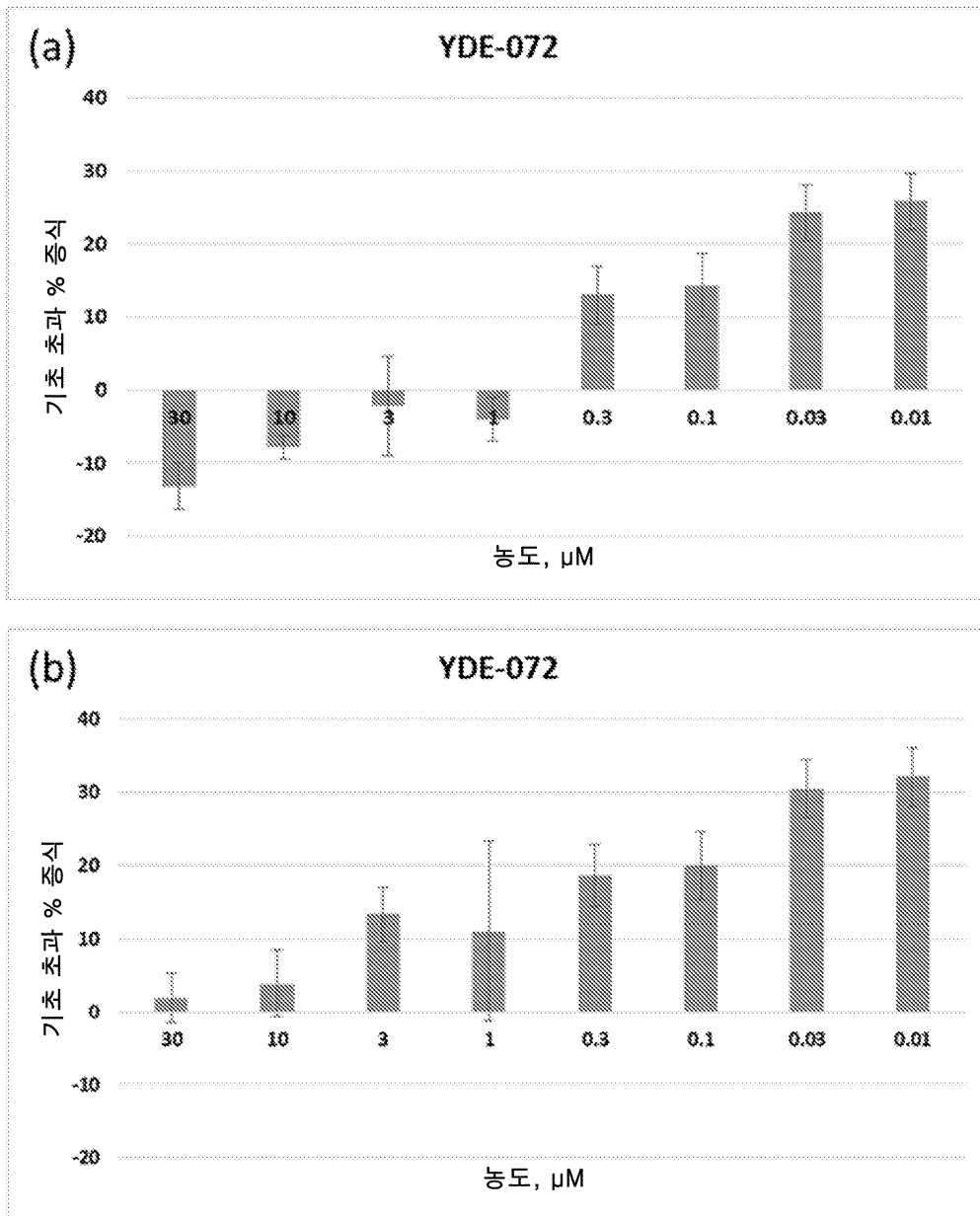
도면38



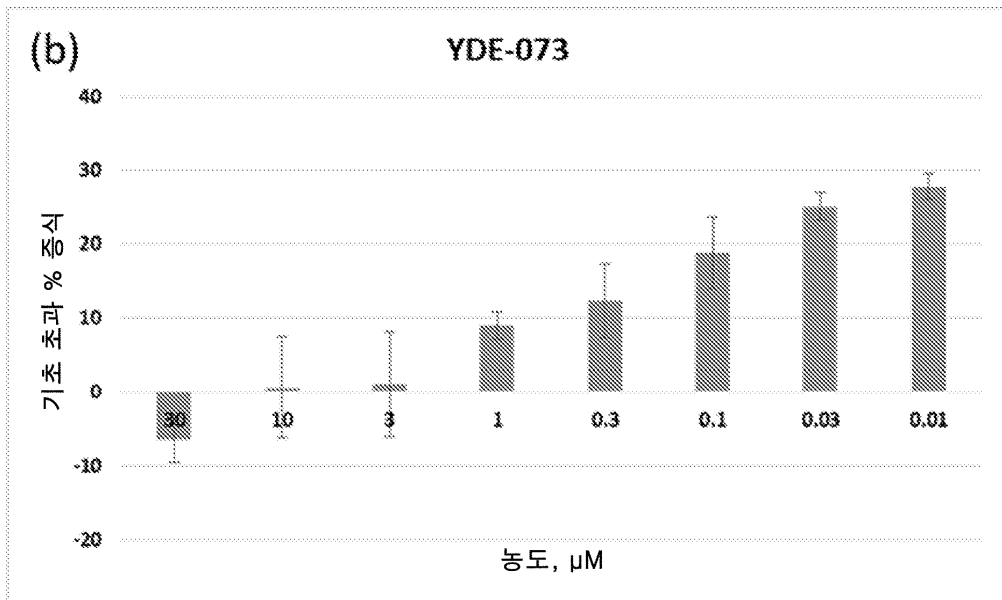
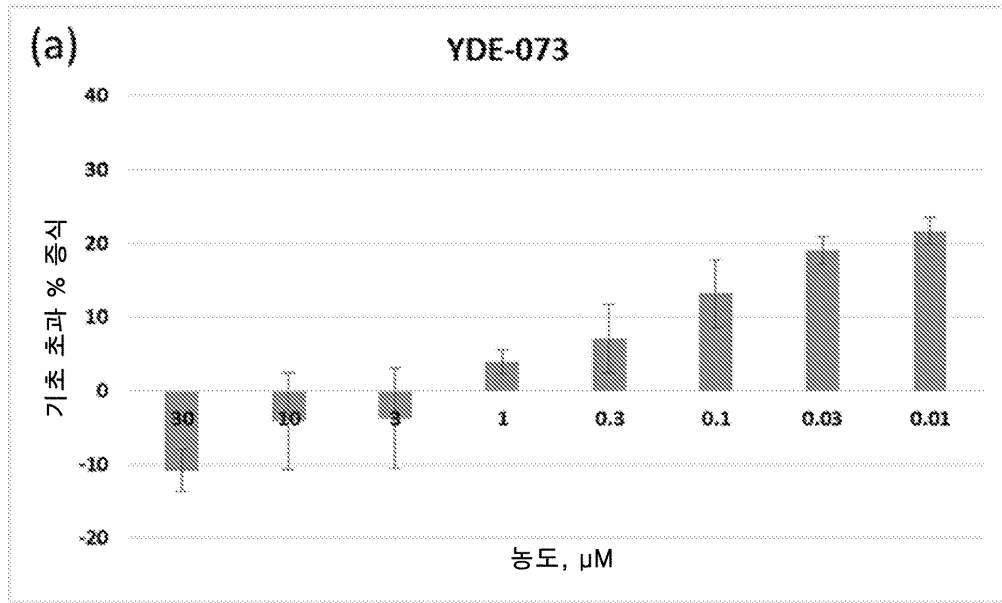
도면39



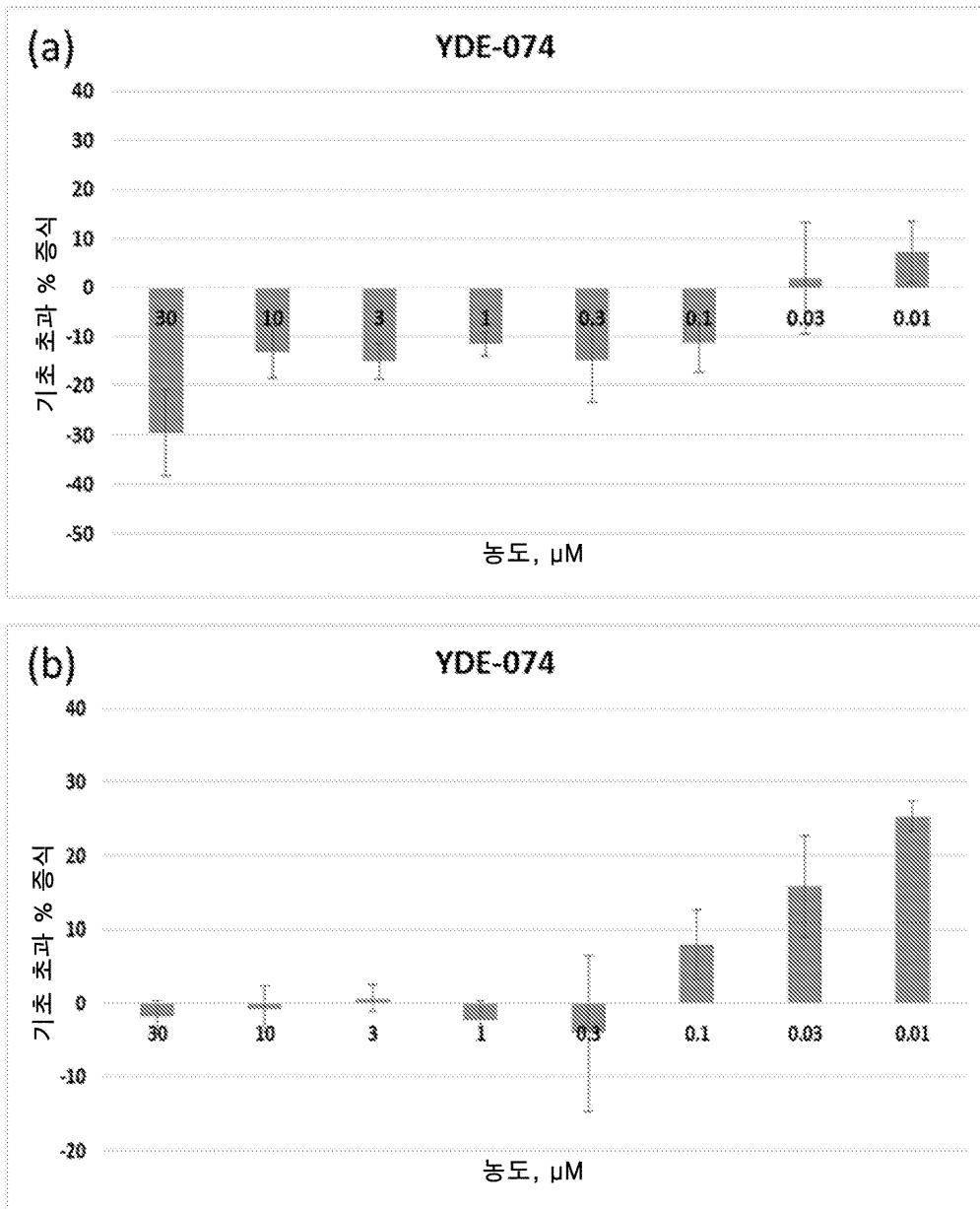
도면40



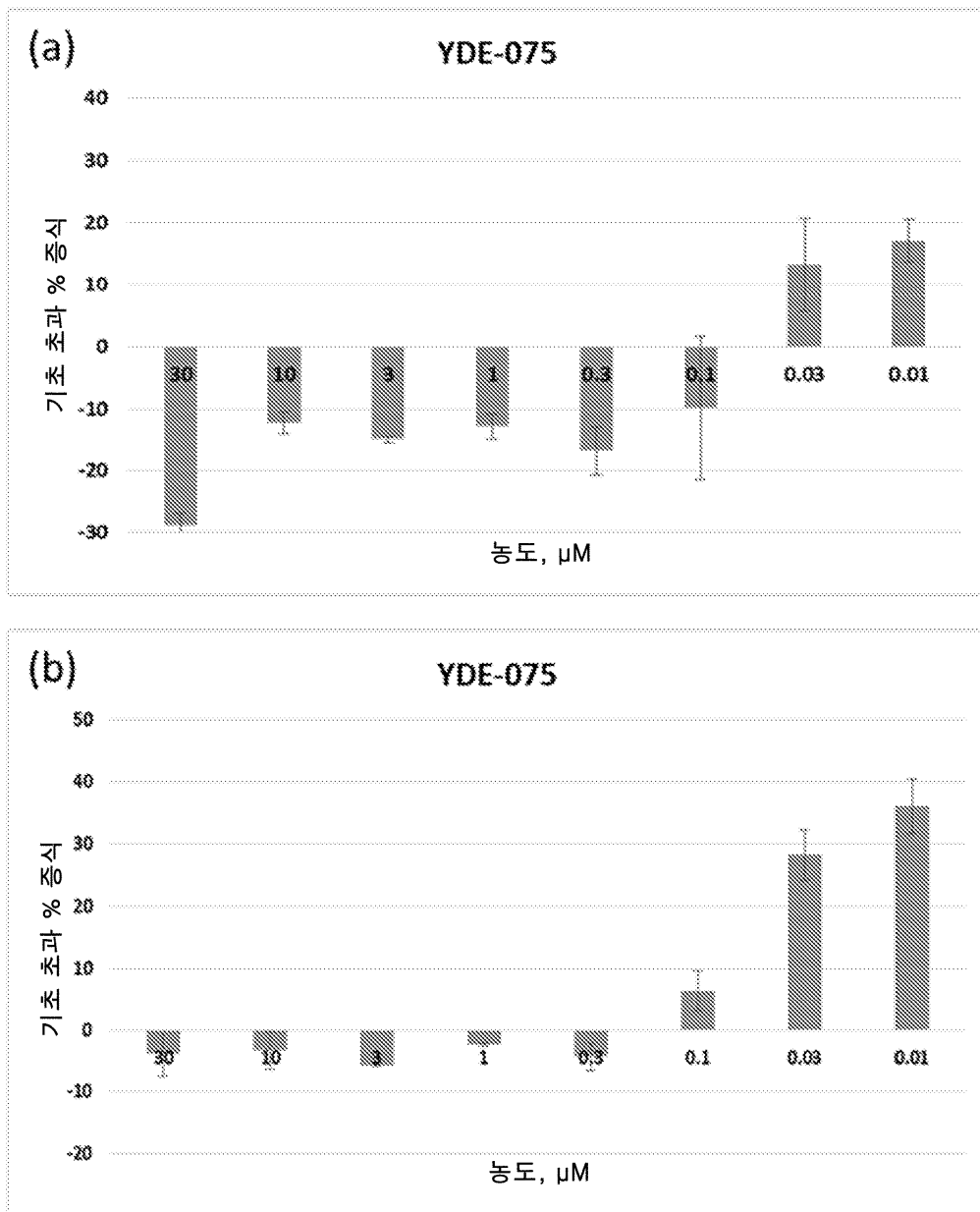
도면41



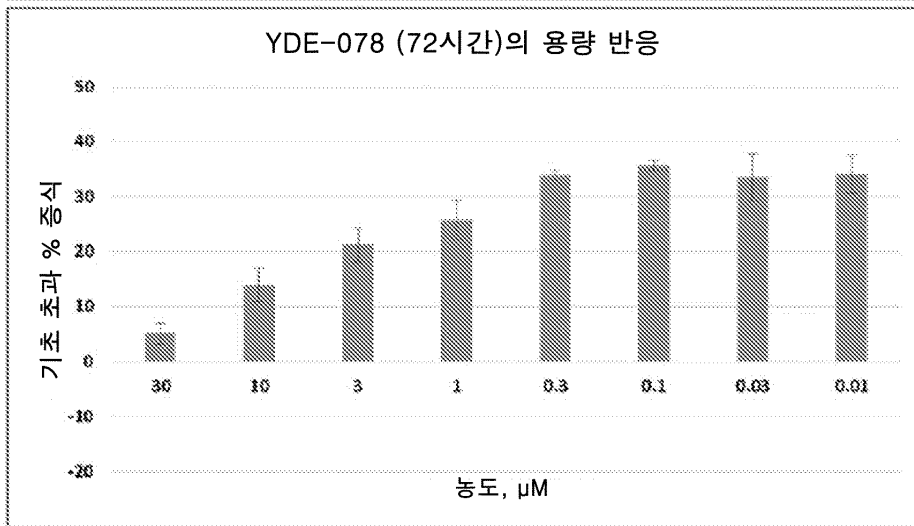
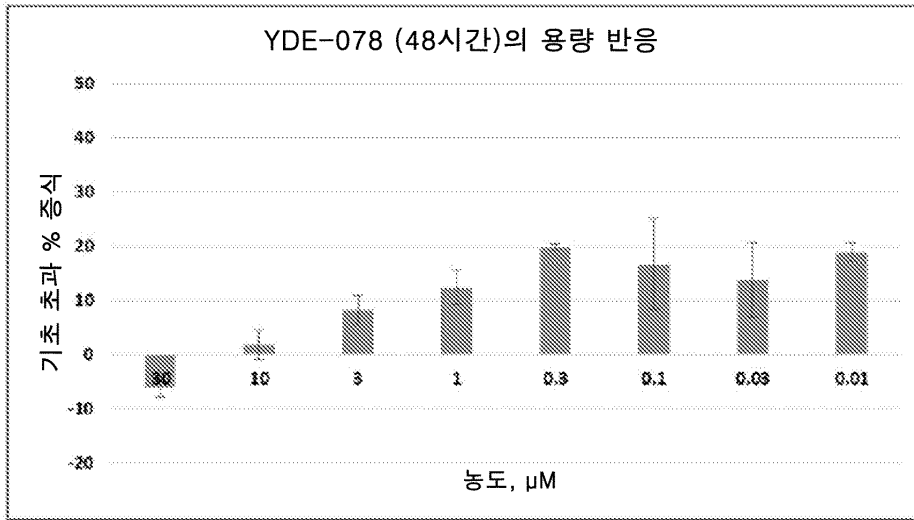
도면42



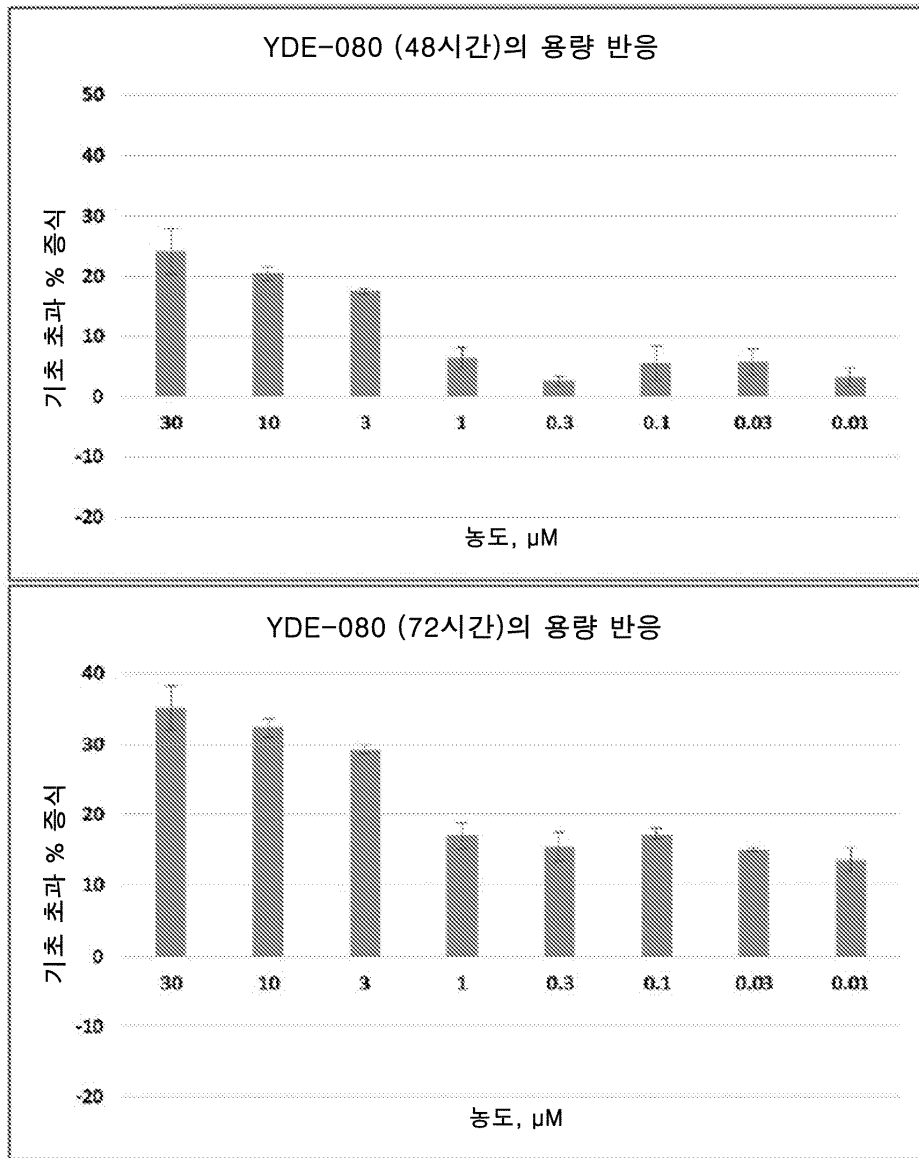
도면43



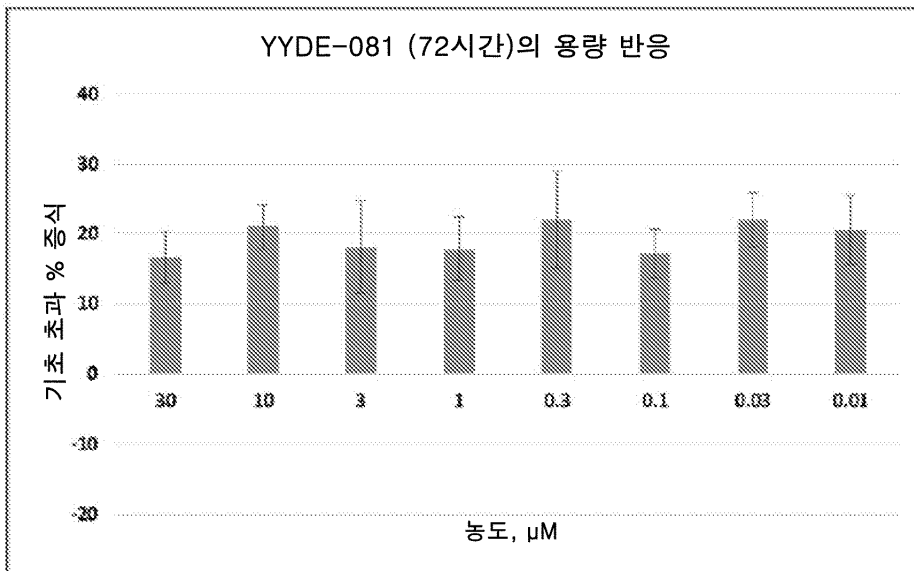
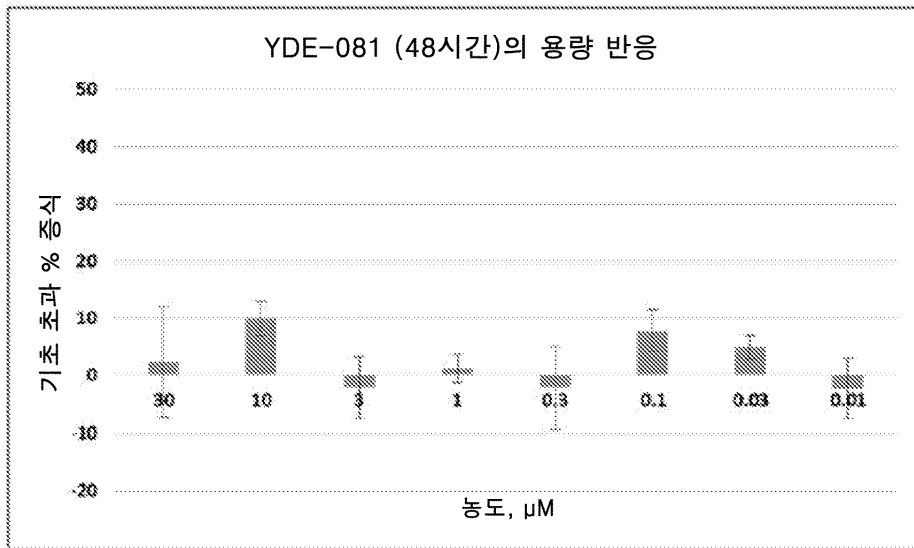
도면44



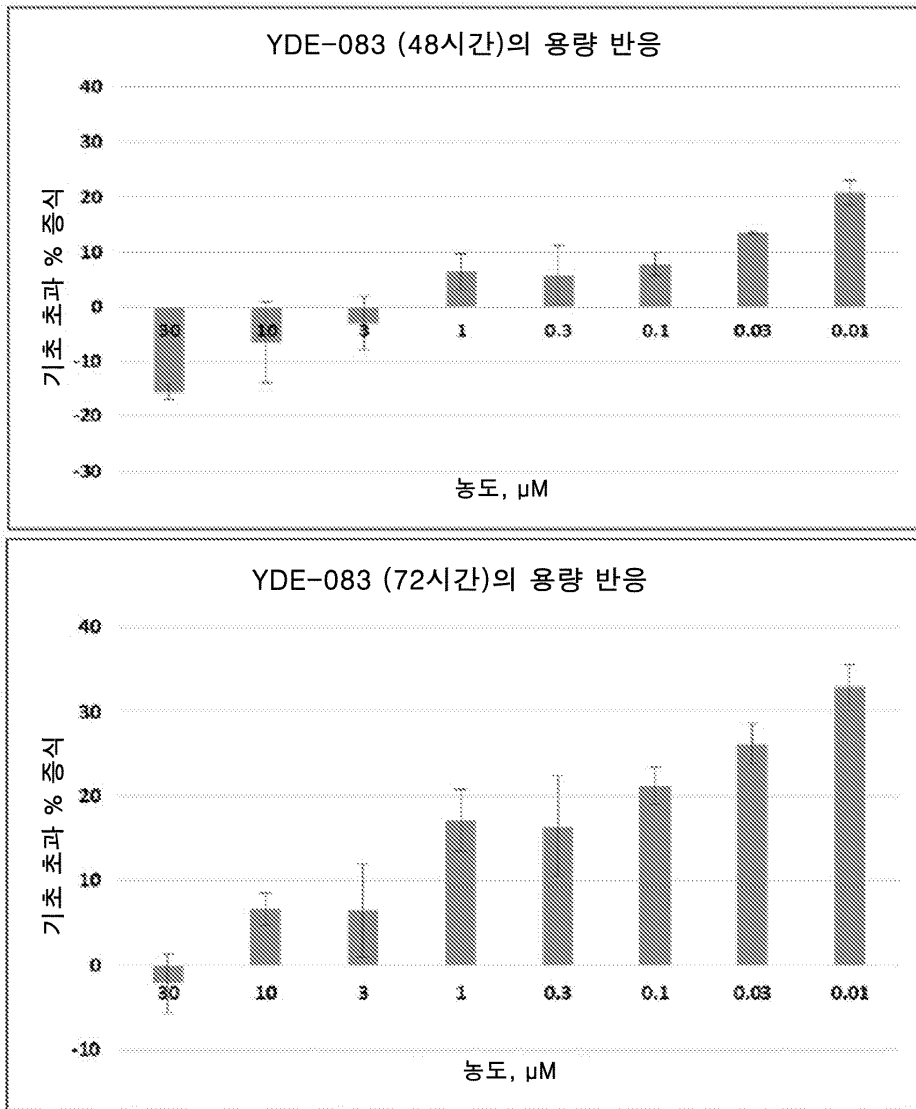
도면45



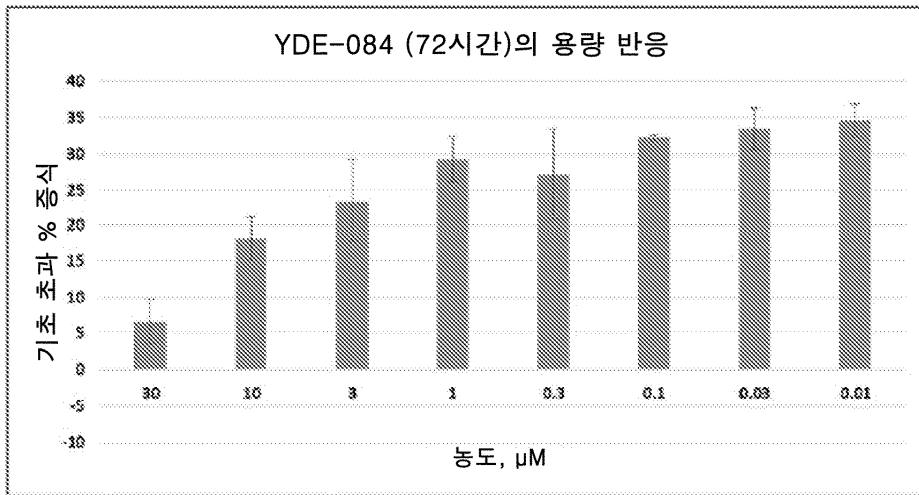
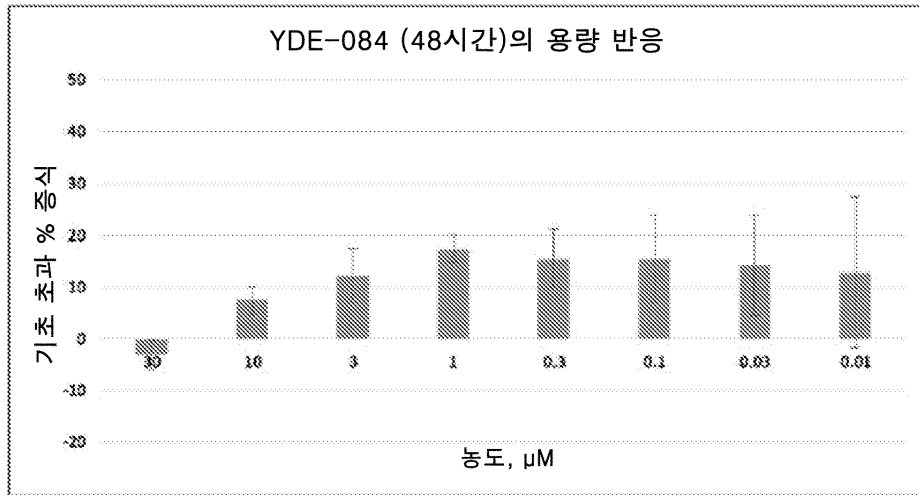
도면46



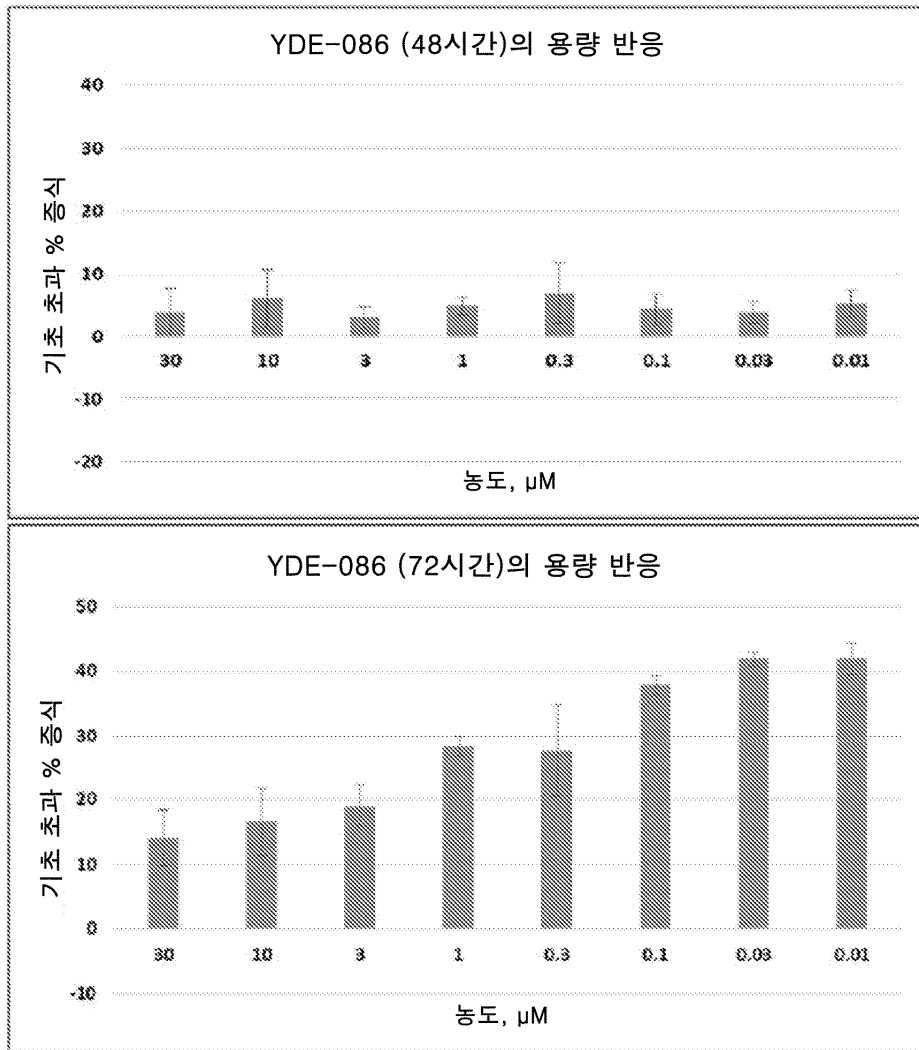
도면47



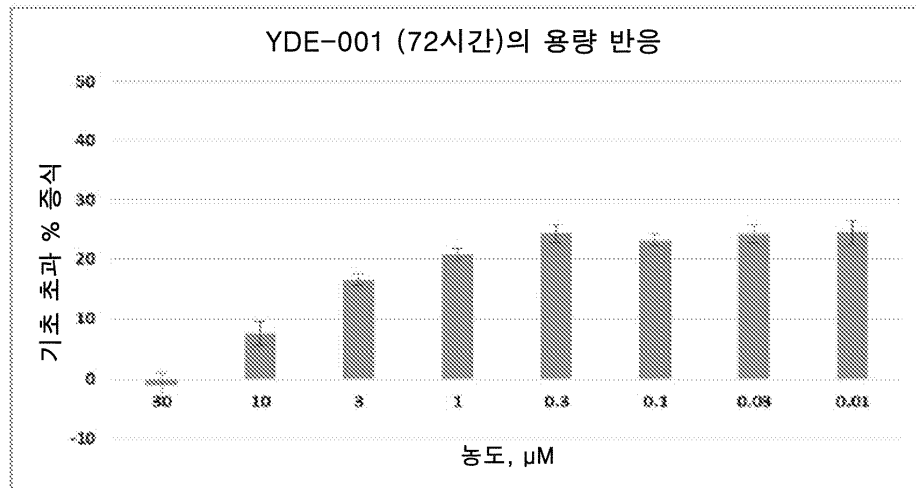
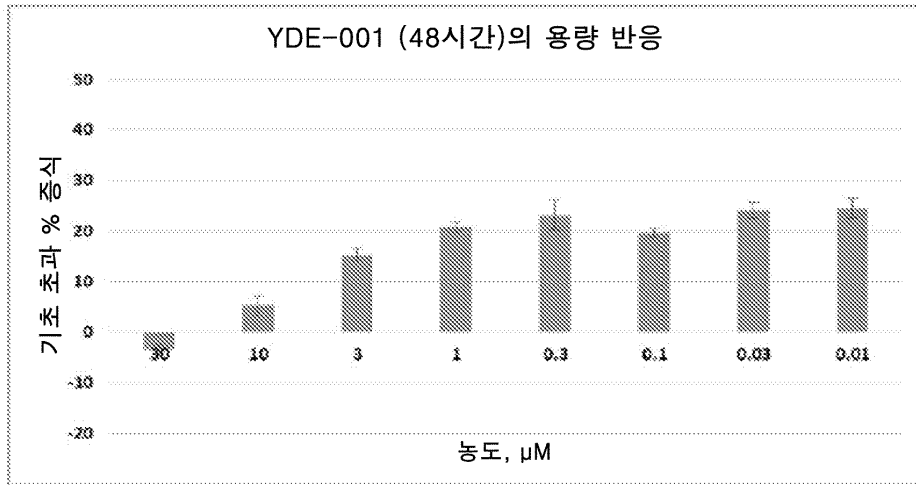
도면48



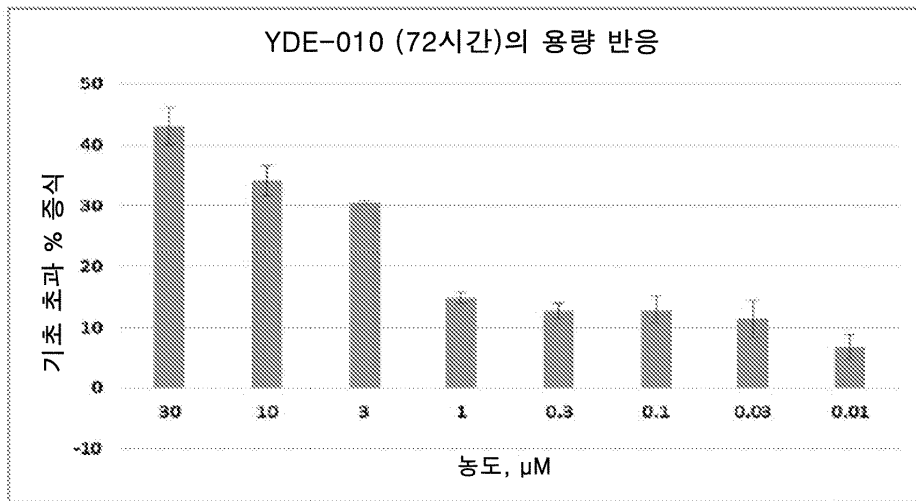
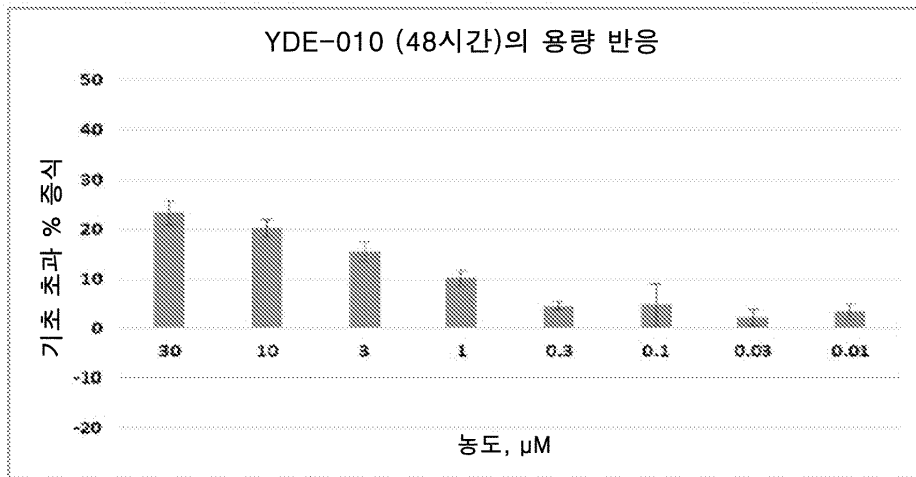
도면49



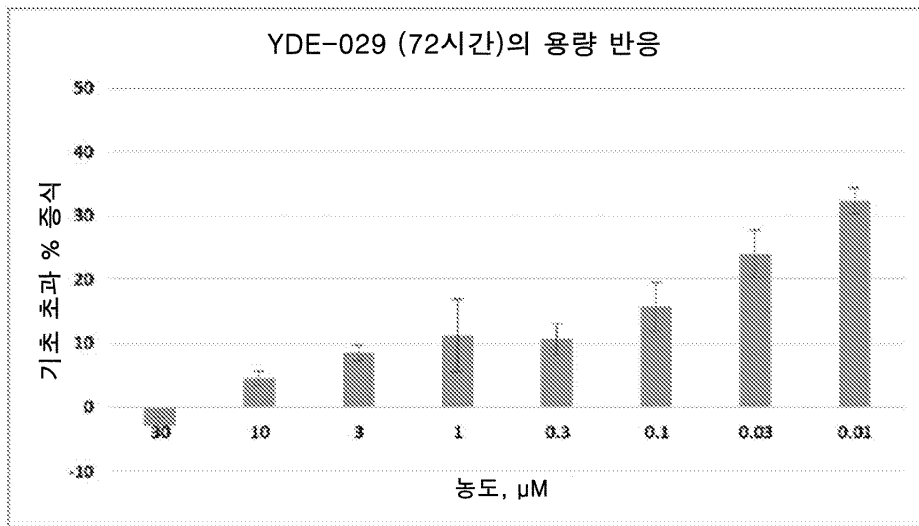
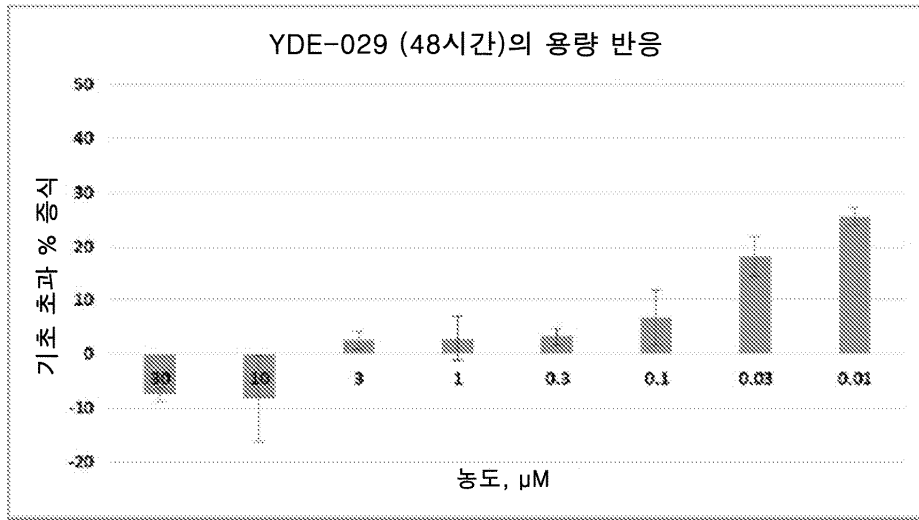
도면50



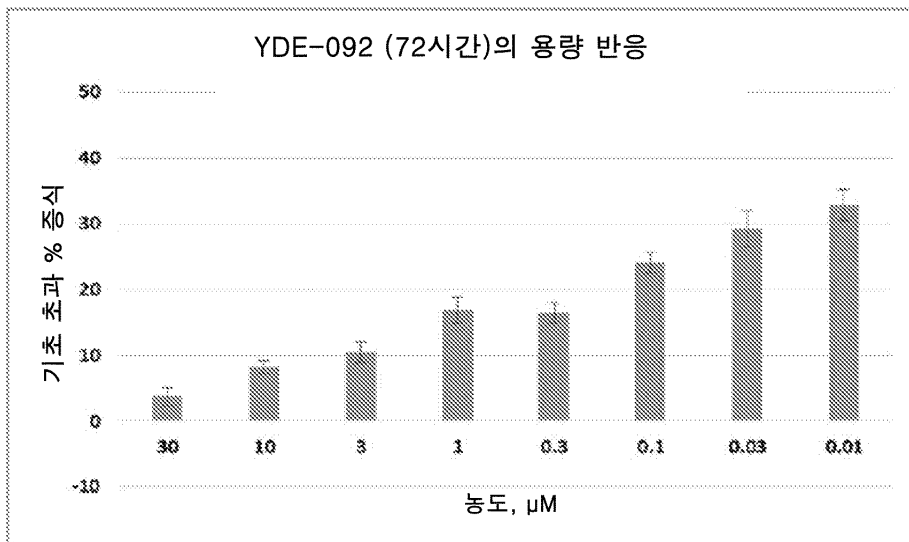
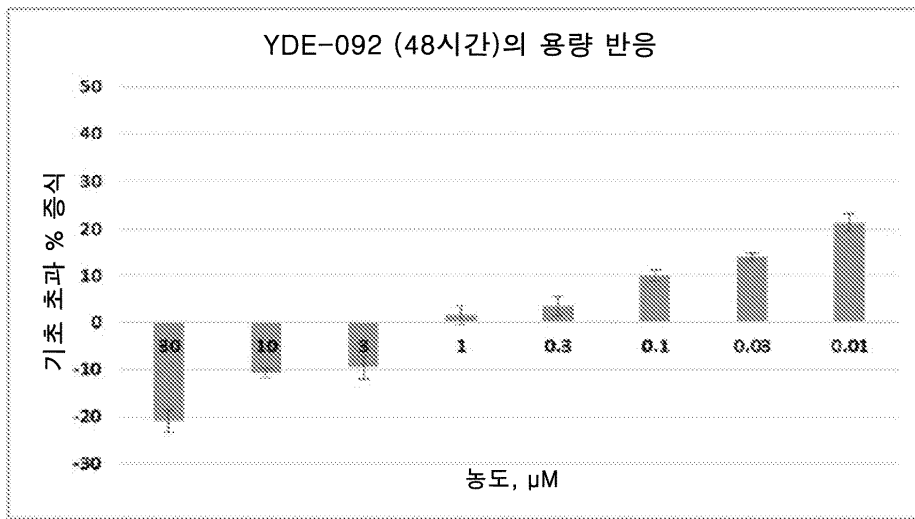
도면51



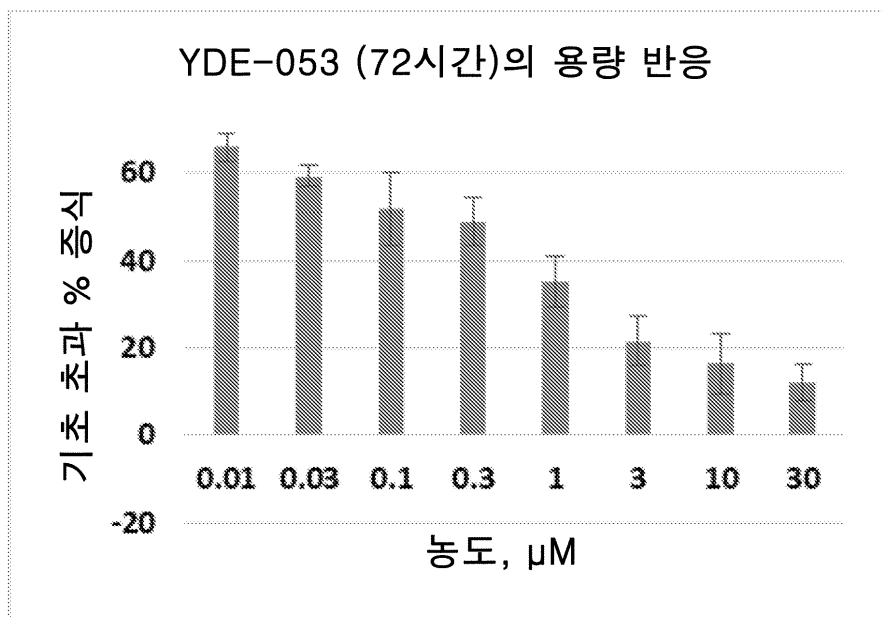
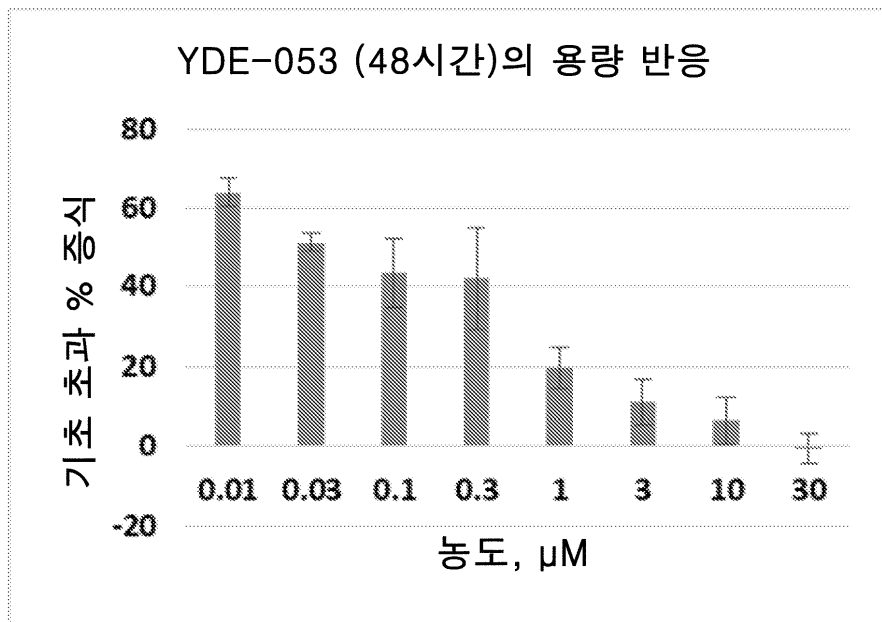
도면52



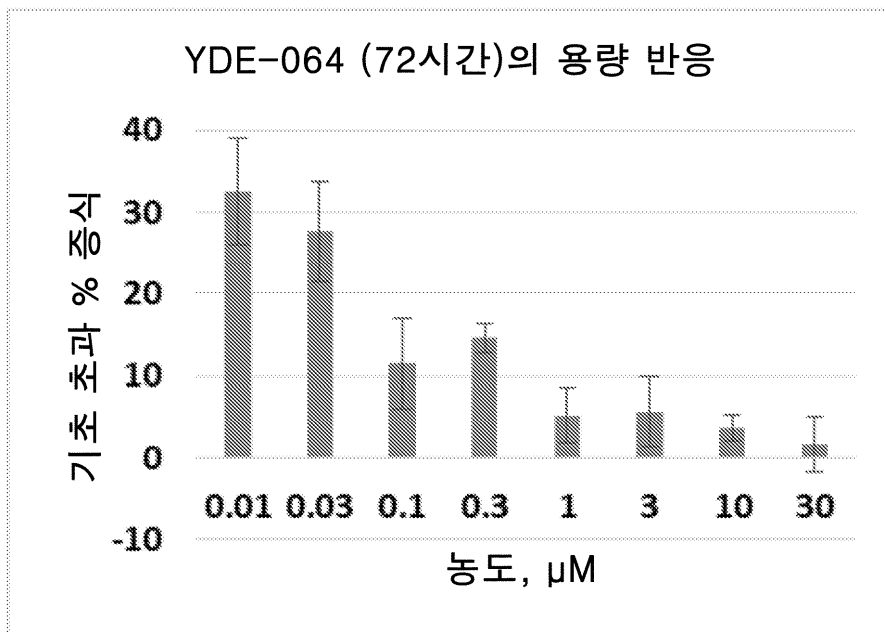
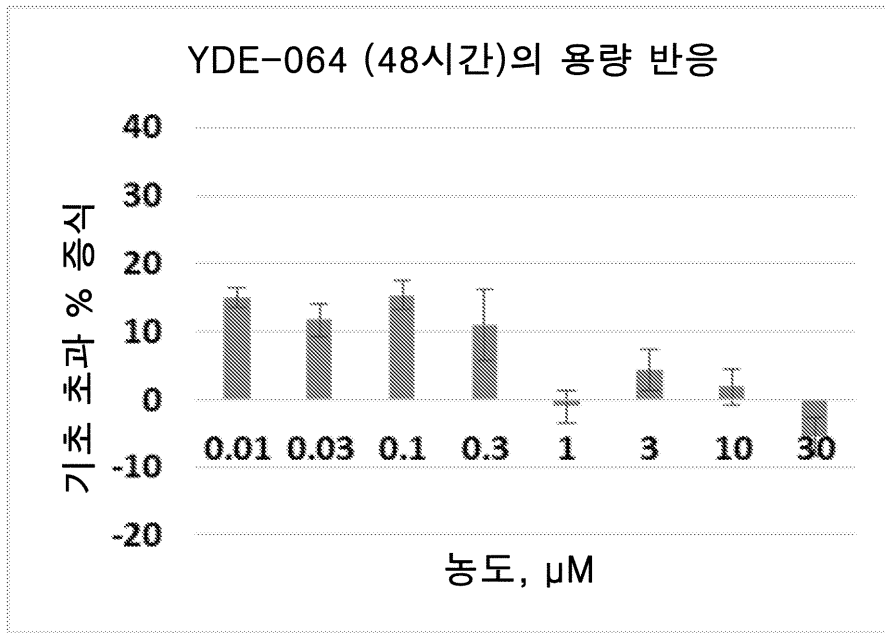
도면53



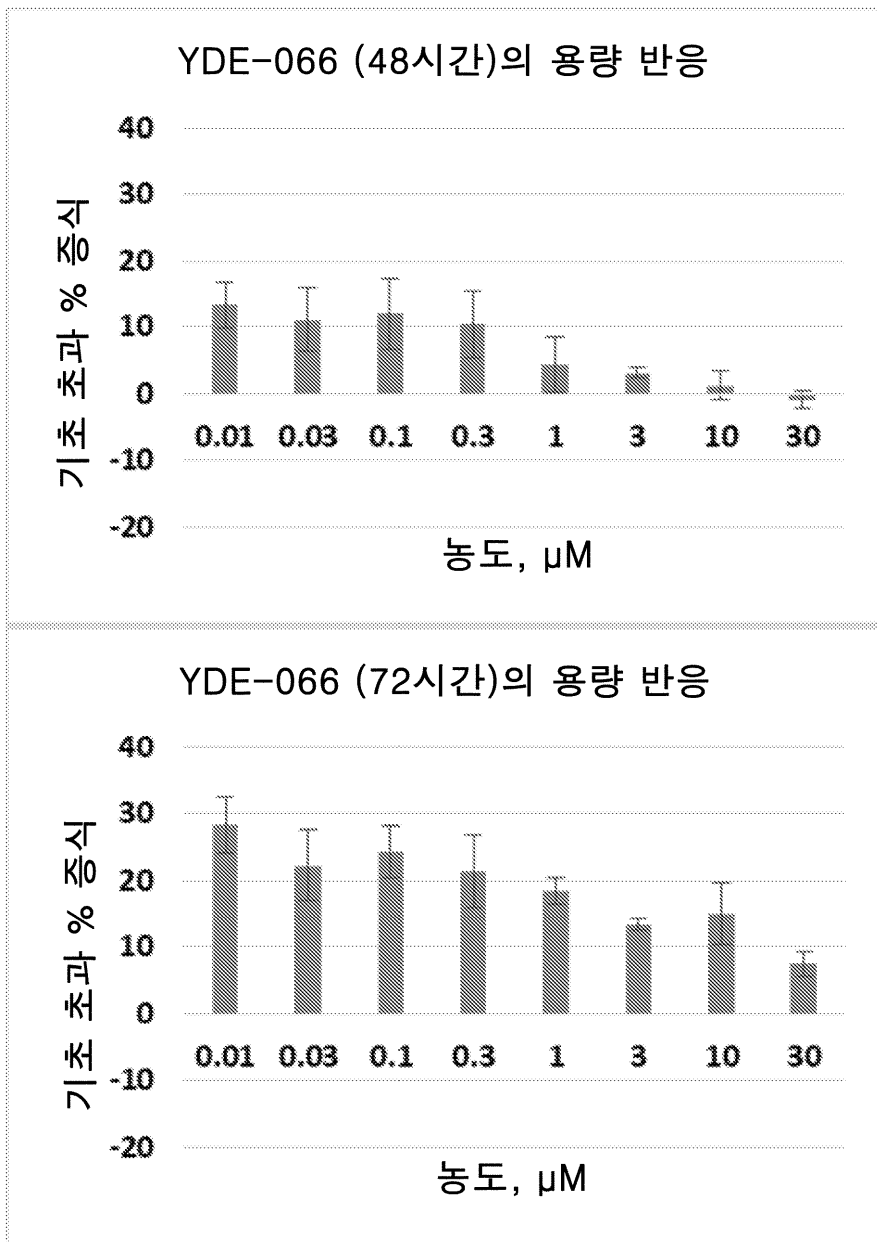
도면54



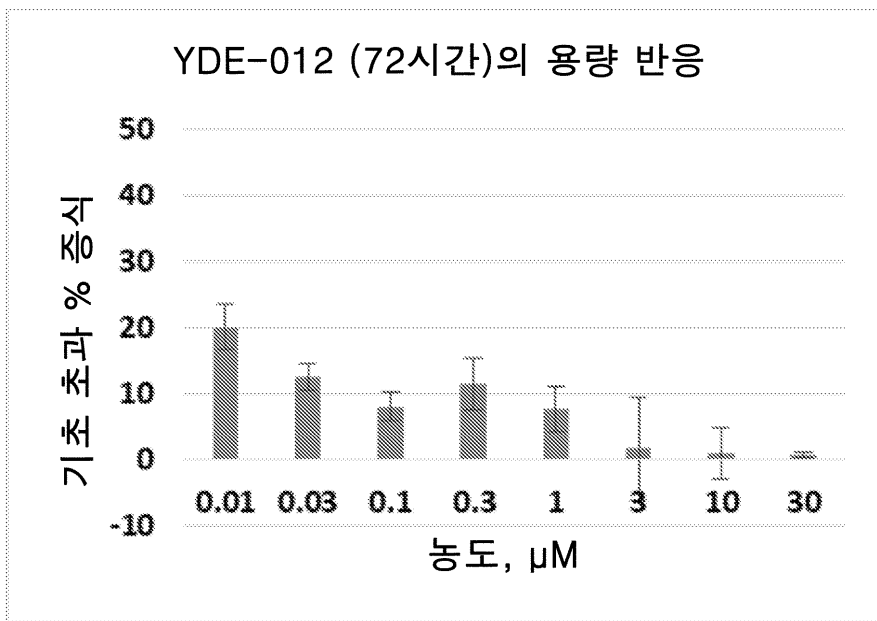
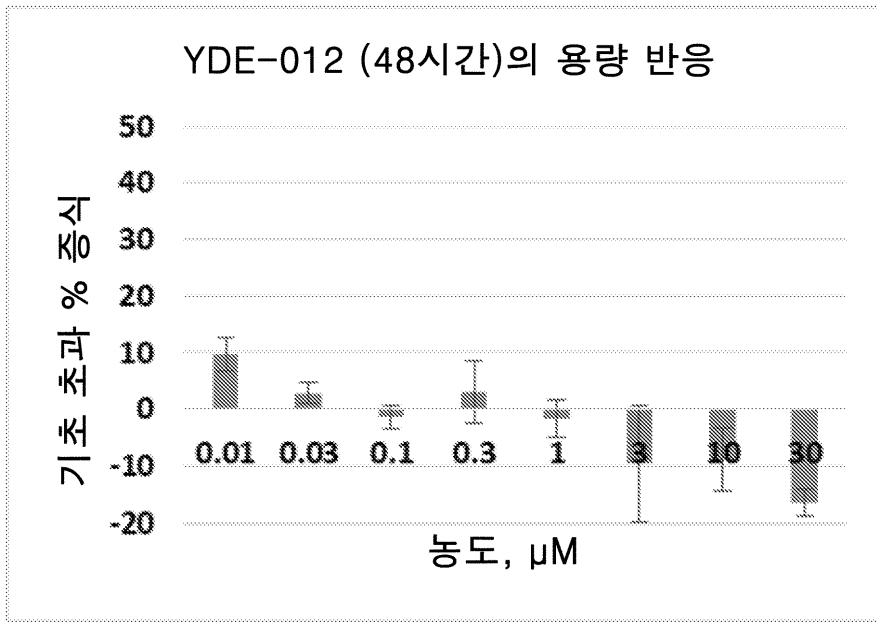
도면55



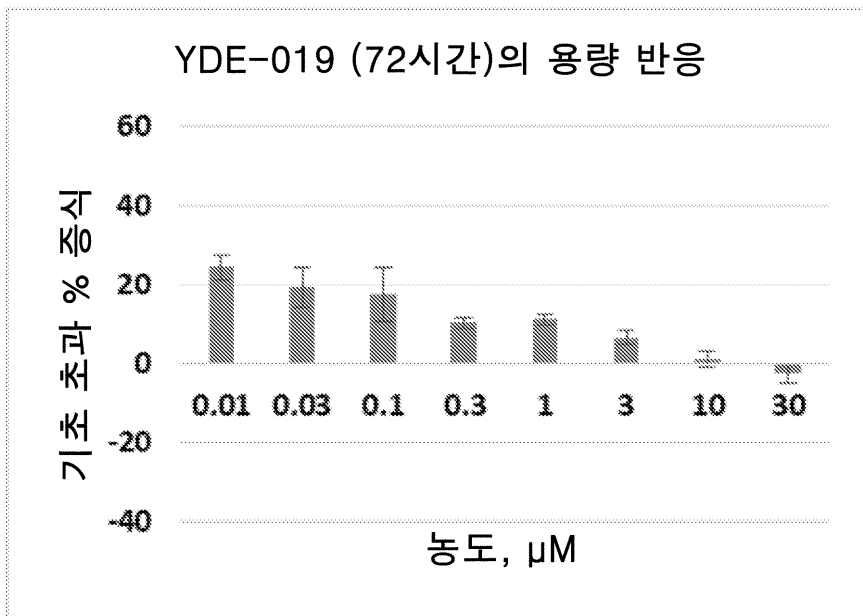
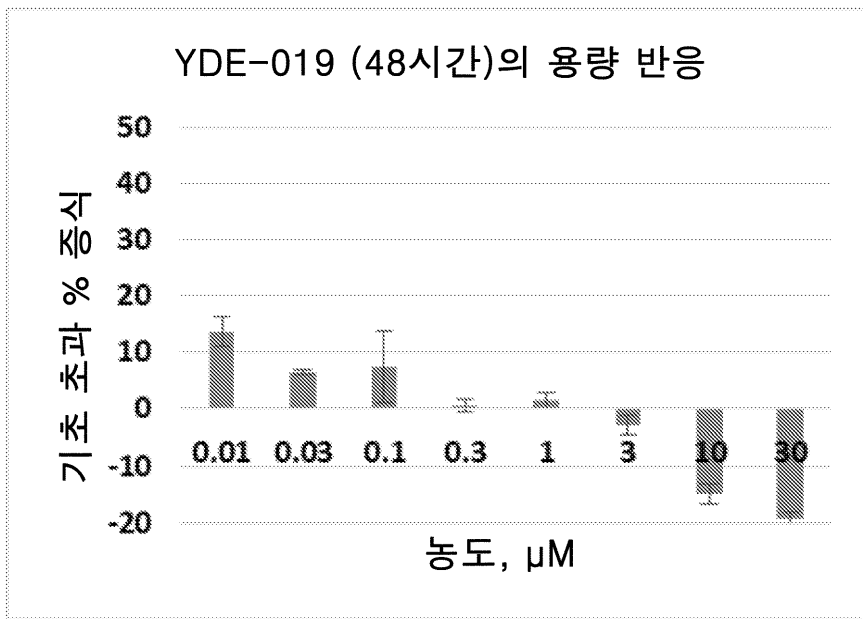
도면56



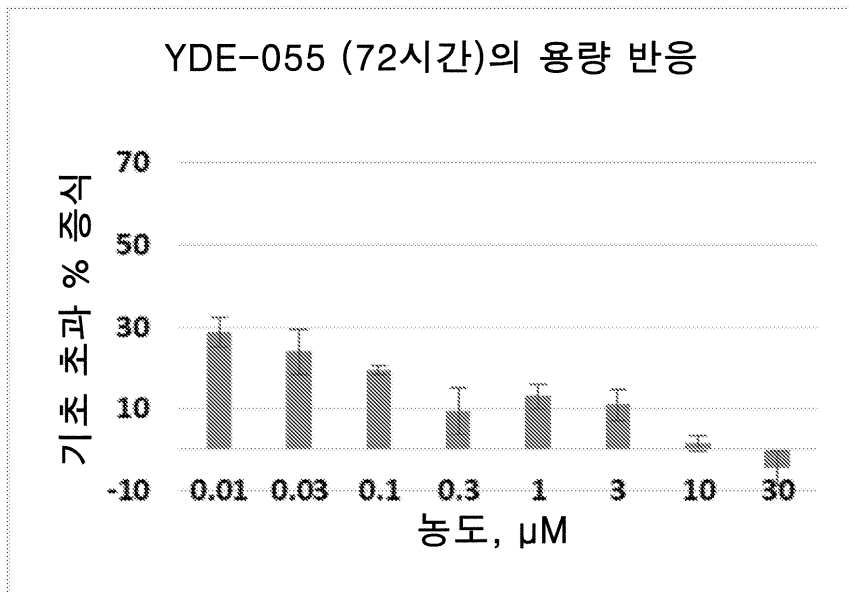
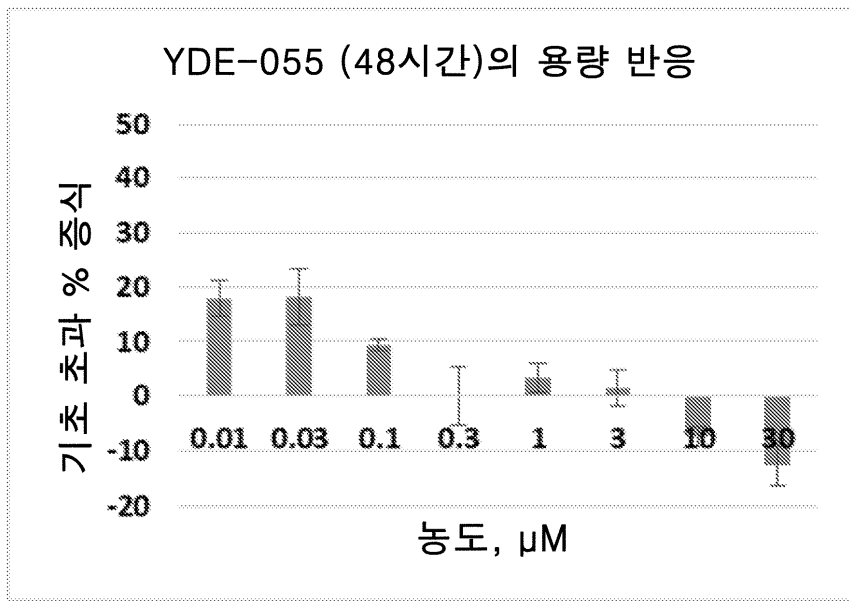
도면57



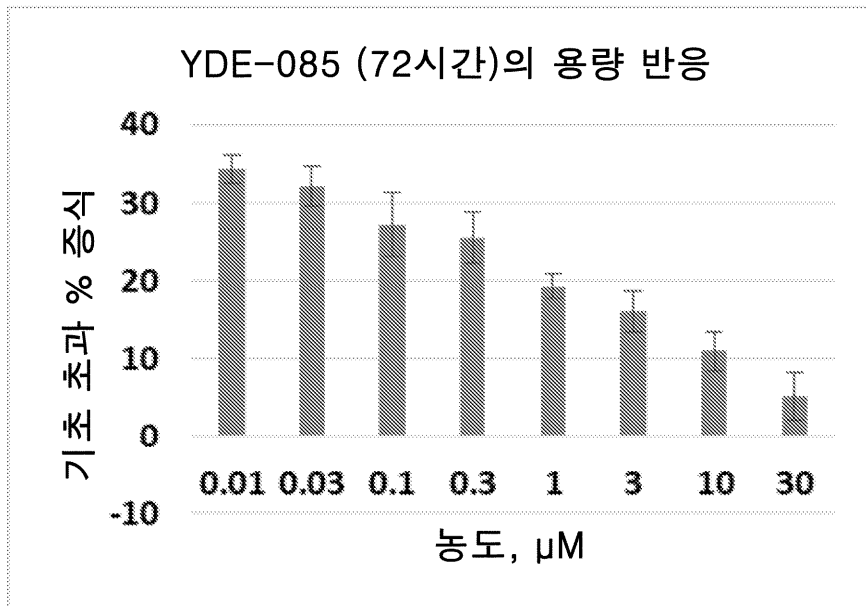
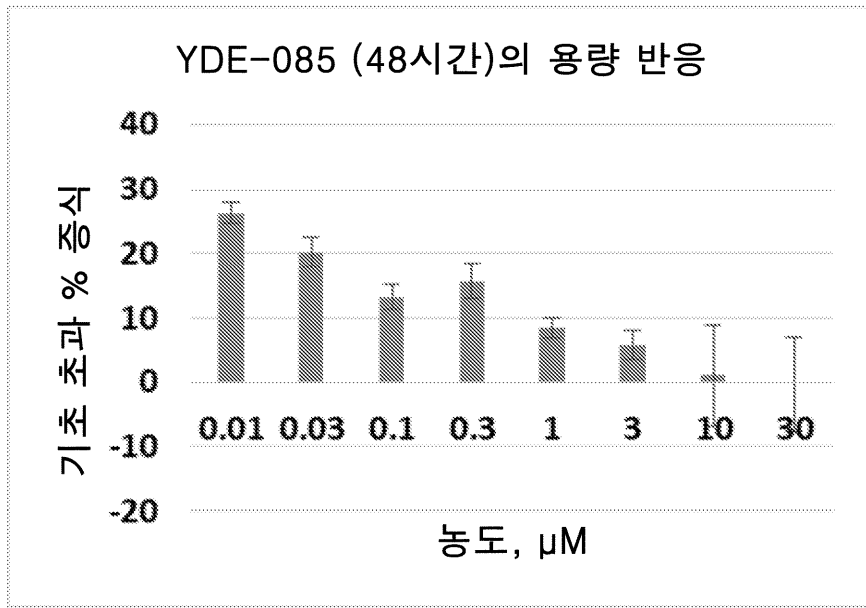
도면58



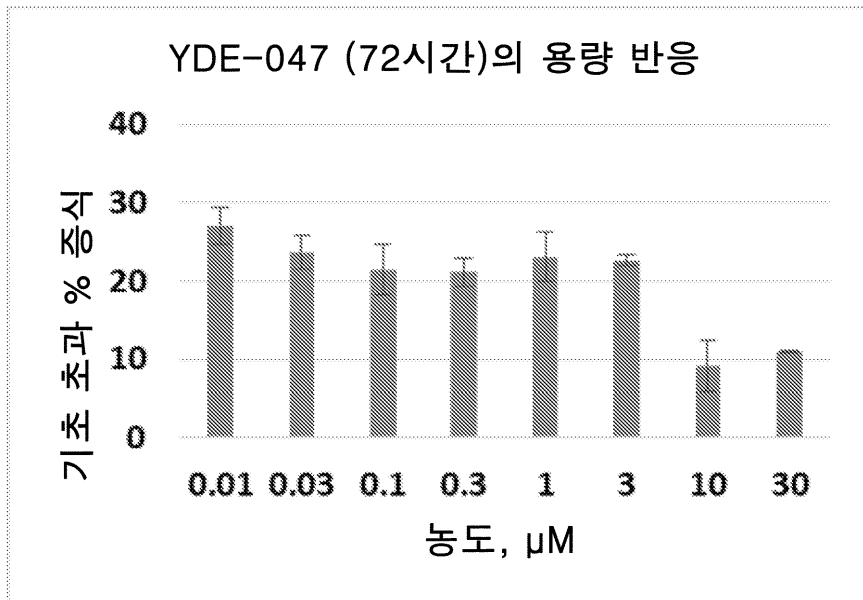
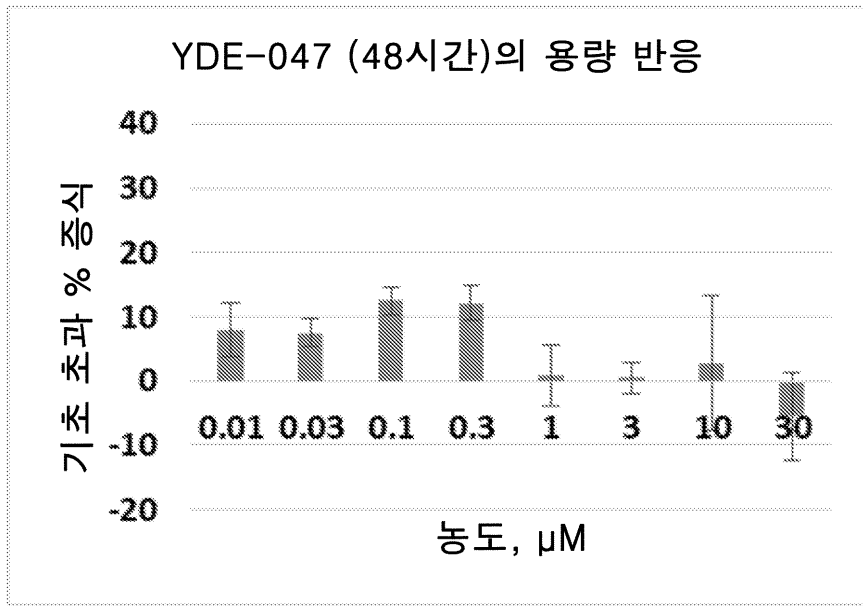
도면59



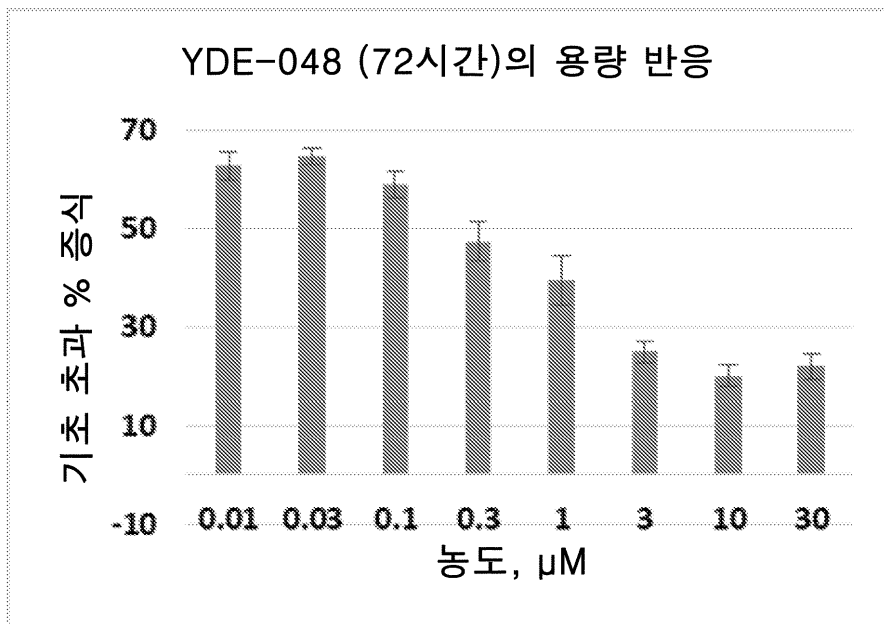
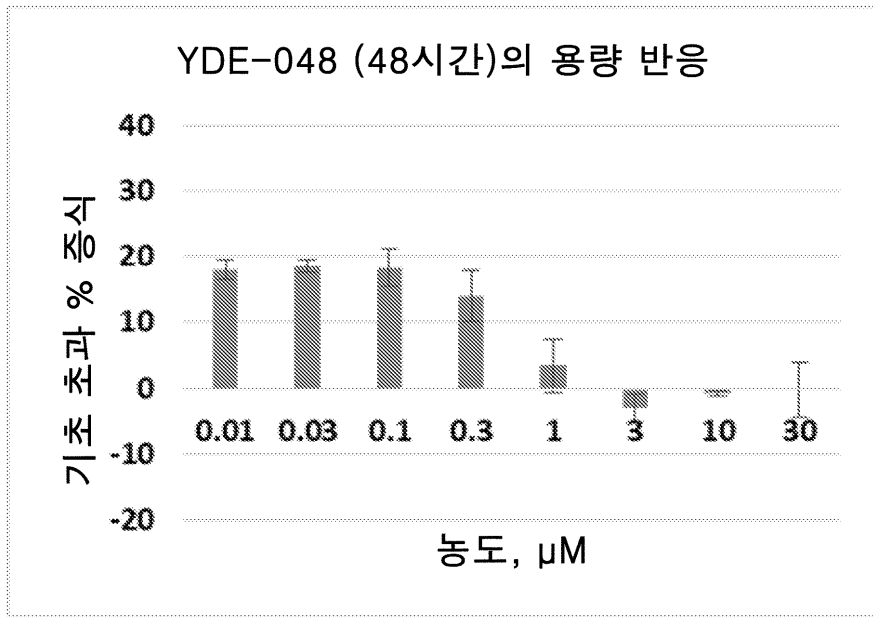
도면60



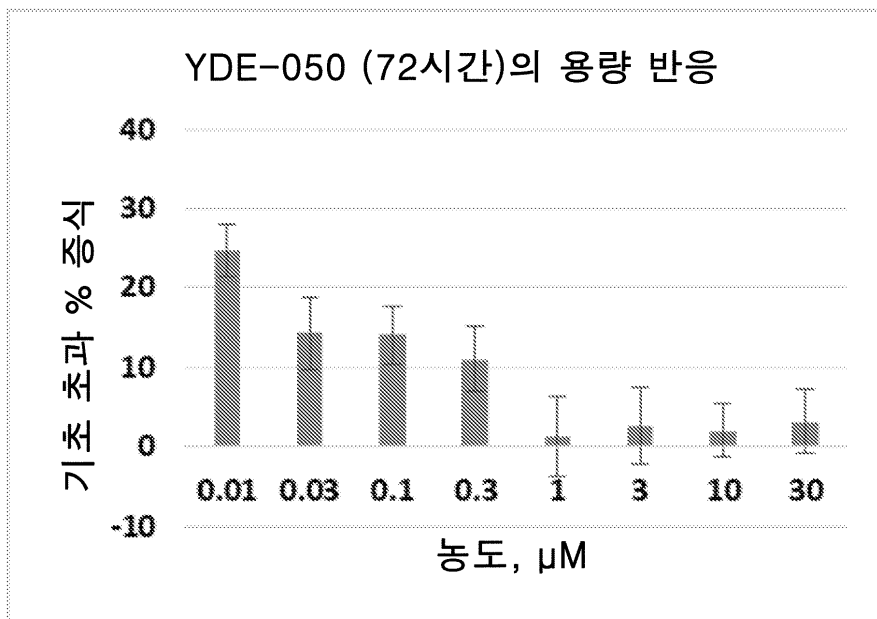
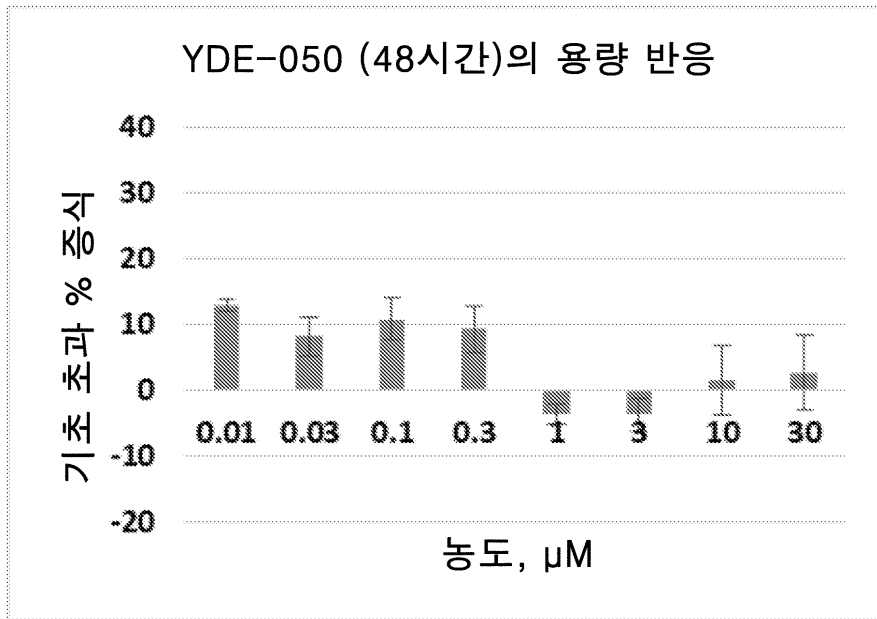
도면61



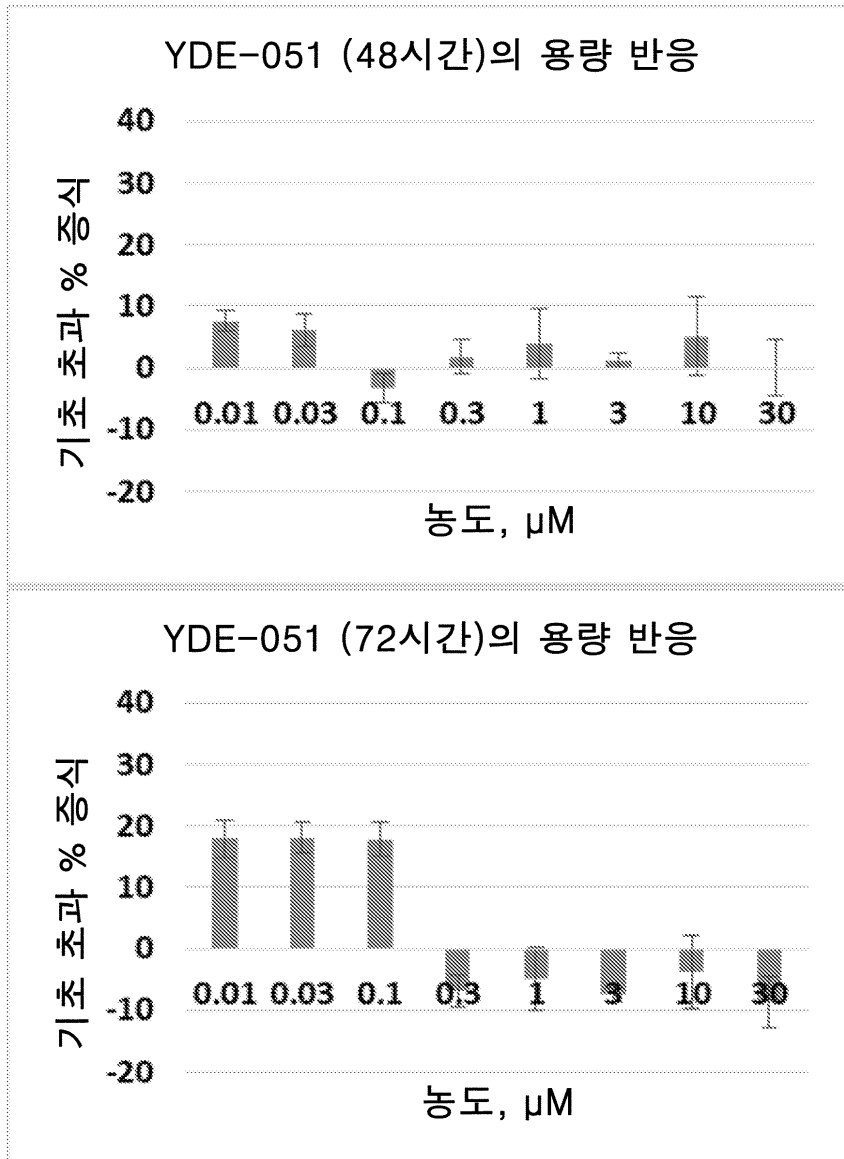
도면62



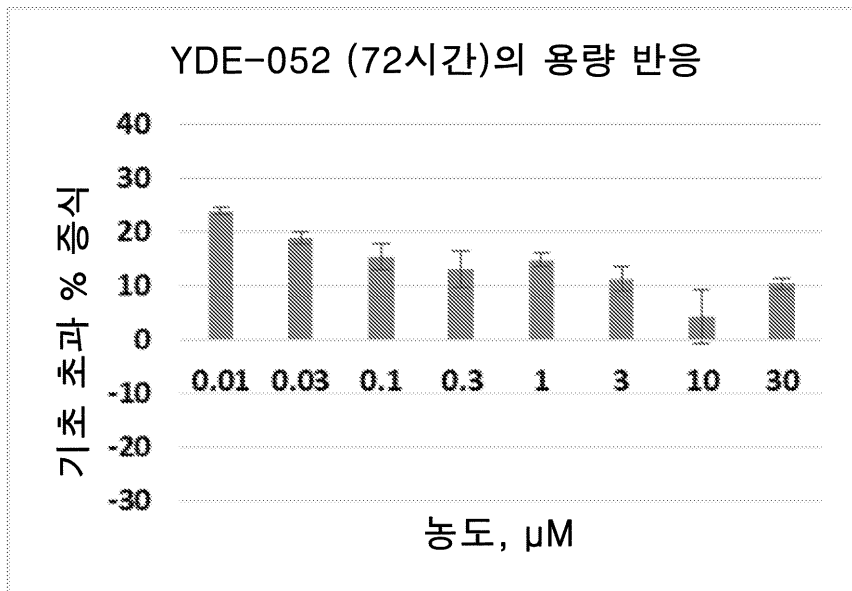
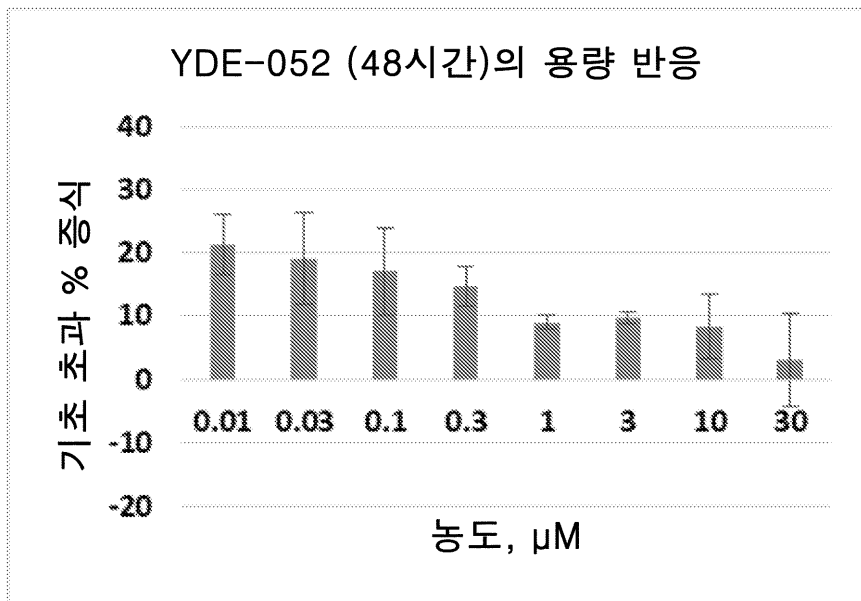
도면63



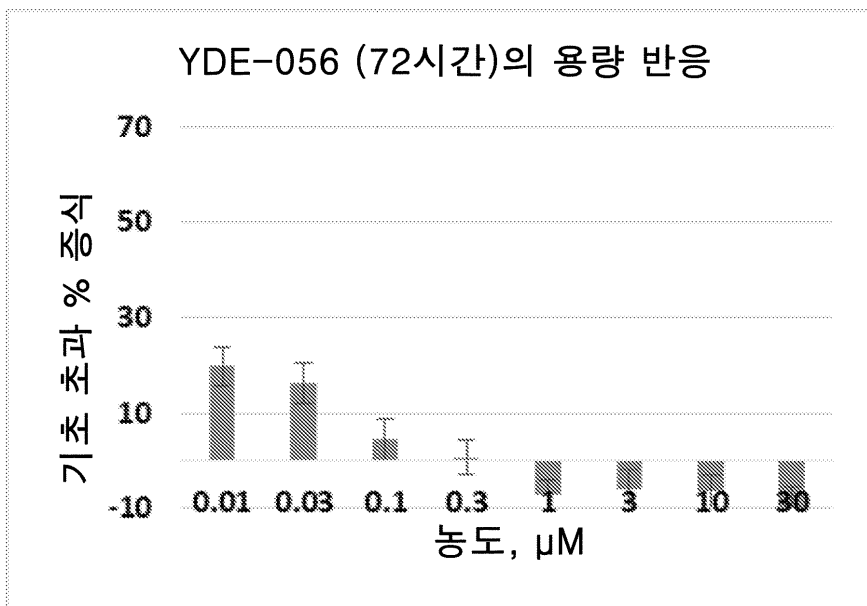
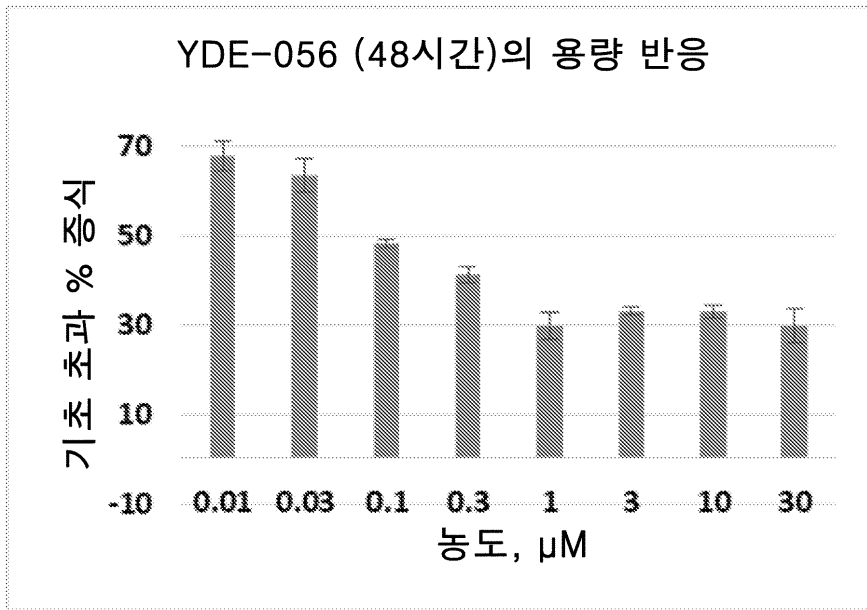
도면64



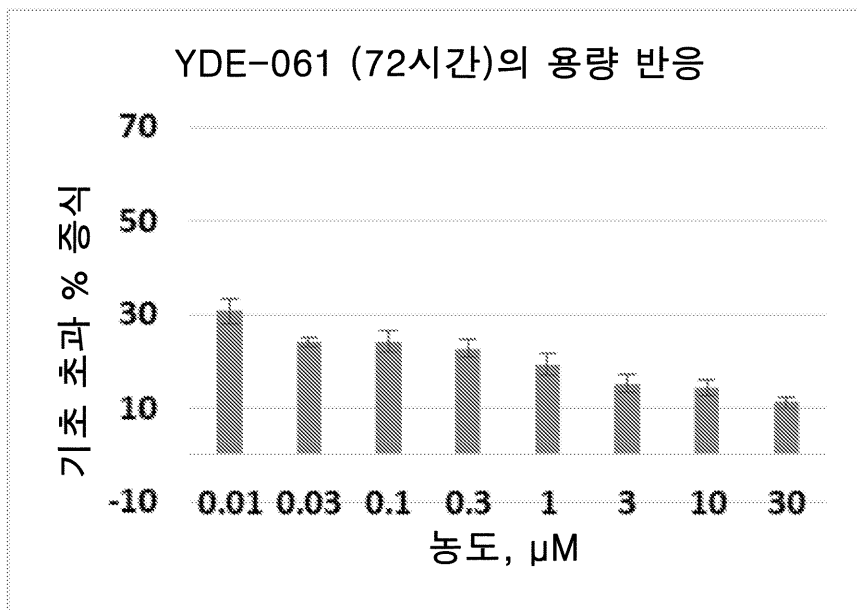
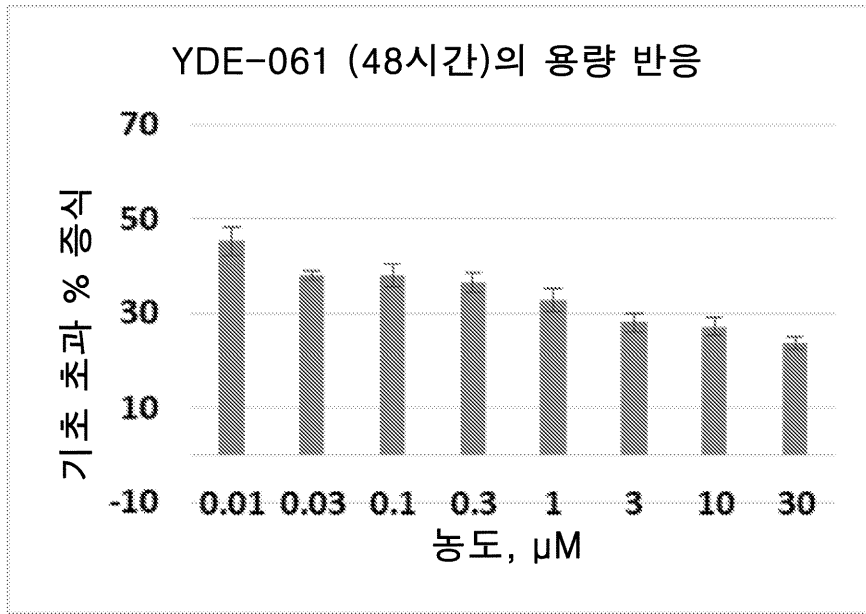
도면65



도면66



도면67



도면68

