(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월28일
(11) 등록번호 10-2641778
(24) 등록일자 2024년02월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 229/34 (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 229/34 (2013.01)
A61K 31/195 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7029073
(22) 출원일자(국제) 2018년03월02일
심사청구일자 2021년02월22일
(85) 번역문제출일자 2019년10월02일
(65) 공개번호 10-2019-0126359
(43) 공개일자 2019년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/020797
(87) 국제공개번호 WO 2018/161054
국제공개일자 2018년09월07일
(30) 우선권주장
62/466,955 2017년03월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015106164 A1*
WO2016100619 A2*
JP2015532642 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
인스피르나, 인크.
미국 뉴욕주 뉴욕 스위트 1-12 이스트 67티에이치 스트리트 310
(72) 발명자
마르티네즈, 에두아르도
미국, 펜실베니아주 19010, 브린 모어, 데이턴 로드 632
릭스, 피터
미국, 캘리포니아주 92130, 샌디에고, 씨그로브 코브 5038
그루프, 에릭
미국, 캘리포니아주 92064, 파웨이, 오크스탠드 로드 15696
(74) 대리인
(유)한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 34 항 심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 **향상된 안정성을 갖는 제제**

(57) 요 약

향상된 안정성을 갖는 제약학적으로 활성 화합물을 내포하는 제제.

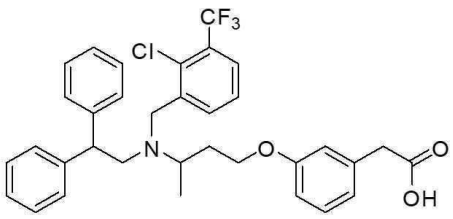
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/4825 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 및

상기 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 용해될 수 있는 친유성 운반제

를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제약학적 제제(pharmaceutical formulation)로서,

상기 친유성 운반제는 적어도 하나의 지질 부형제 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 지질 부형제는 글리세롤 리놀레산염을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 글리세롤 리놀레산염은 글리세릴 모노리놀레이트, 글리세릴 디리놀리에이트, 및 글리세릴 트리리놀리에이트 중의 적어도 하나인, 제약학적 제제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 계면활성제는 적어도 하나의 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 화합물은 염산염, 지방산 카르복실산염, 또는 올레산염인, 제약학적 제제.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 완충제를 더 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 완충제는 약염기, 또는 지용성 또는 부분적으로 가용성 카르복실산 염을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 지용성 카르복실산 염은 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 스테아르산, 미리스트올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코센산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산 및 바크센산의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염 중의 적어도 하나로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인, 제약학적 제제.

청구항 9

청구항 7 또는 청구항 8에 있어서, 약염기는 올레산나트륨을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 여기서 제제에서 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양은 40℃의 온도 및 75%의 상대 습도에서 1 주, 3 주, 3 개월, 또는 6 개월 동안 보관 후 2% 보다 적게 감소하는, 제약학적 제제.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 제제의 pH는 pH 4 내지 pH 8인, 제약학적 제제.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 제제의 pH는 pH 5 내지 pH 7인, 제약학적 제제.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 안정화제를 더 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 안정화제는 항산화제인, 제약학적 제제.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 항산화제는 구연산나트륨, BHT (부틸화된 히드록시톨루엔), 및 BHA (부틸화된 히드록시아니솔) 중의 적어도 하나인, 제약학적 제제.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 안정화제는 비타민 E-TPGS (D-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산염) 및 EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산) 중의 적어도 하나인, 제약학적 제제.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 제제는 반고체 현탁액인, 제약학적 제제.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 제제는 (i) 자가유화성(self-emulsifying)이거나, (ii) 자가유화성이 아닌 화합물의 제제와 비교하여 증가된 경구 생체이용률(increased oral bioavailability)을 갖거나, 또는 (i)과 (ii) 둘 다인, 제약학적 제제.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 제제는 경구 투여에 적합한, 제약학적 제제.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 암을 치료하기 위한, 제약학적 제제.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 암은 난소암, 유방암, 폐암, 교모세포종, 흑색종, 방광암, 두경부암, 신장 세포 암, 결장 직장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 간세포 암종, 고등급 신경내분비 종양 및 소세포 암종으로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나인, 제약학적 제제.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 적어도 하나의 지질 부형제는 글리세롤 올레산염을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 23

청구항 1 또는 청구항 22에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제는 PEG 피마자유를 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 24

청구항 23에 있어서, PEG 피마자유는 PEG-35 피마자유를 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 항산화제를 더 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 항산화제는 부틸화된 히드록시아니솔인, 제약학적 제제.

청구항 27

청구항 1에 있어서, 친유성 운반제는 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올리에이트, PEG 피마자유, 및 포스파티딜콜린을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 28

청구항 1에 있어서, 친유성 운반제는 글리세롤 올레산염, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올리에이트, PEG 피마자유, 및 포스파티딜콜린을 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 29

청구항 27 또는 청구항 28에 있어서, 항산화제를 더 포함하는, 제약학적 제제.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 항산화제는 부틸화된 히드록시아니솔인, 제약학적 제제.

청구항 31

청구항 27 또는 청구항 28에 있어서, PEG 피마자유는 PEG-35 피마자유인, 제약학적 제제.

청구항 32

청구항 29에 있어서, PEG 피마자유는 PEG-35 피마자유인, 제약학적 제제.

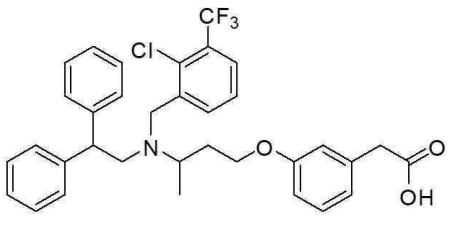
청구항 33

청구항 30에 있어서, PEG 피마자유는 PEG-35 피마자유인, 제약학적 제제.

청구항 34

다음의 단계를 포함하는, 제제를 생산하는 방법:

적어도 하나의 지질 부형제 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 친유성 운반제, 그리고 하기의 구조를 갖는 화합물:



,

또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 혼합하는 단계.

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 3일자 제출된 가출원 번호 62/466,955에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 향상된 안정성을 갖는 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 발명의 배경

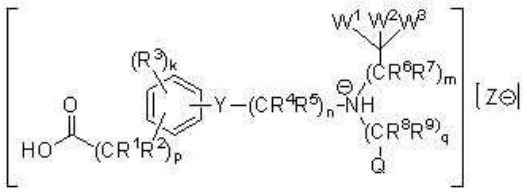
[0006] 간 X 수용체 (LXR)는 핵 수용체 전사 인자이다. LXR 조절인자는 암을 비롯한 다양한 질환의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. 향상된 안정성을 갖는 이런 화합물의 제제를 제공하는 것이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명의 한 가지 양상은 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염과 관련되고:

[0009] 

[0010] I,

[0011] 여기서:

[0012] $Z^{\ominus}$는 지방산 카르복실산염이고;

[0013] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^{4})(R^{5})-에서 선택되고;

[0014] W^{1}은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및-C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0015] W^{2}는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-

$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0--C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0016] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0017] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0018] p는 0-8이고;

[0019] n은 2-8이고;

[0020] m은 0 또는 1이고;

[0021] q는 0 또는 1이고;

[0022] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_1-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0023] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0024] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알

킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0025] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

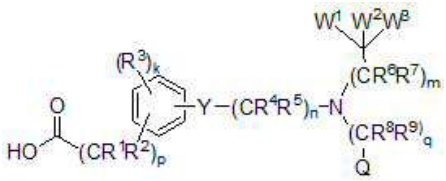
[0026] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, -NH_2, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0027] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0028] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0029] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

[0030] 본 발명의 다른 양상은 화학식 II의 화합물:

[0031] 

[0032] II,

[0033] 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염,

[0034] 여기서:

[0035] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0036] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-

$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0037] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0038] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0039] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0040] p는 0-8이고;

[0041] n은 2-8이고;

[0042] m은 0 또는 1이고;

[0043] q는 0 또는 1이고;

[0044] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알

킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0045] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0046] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0047] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

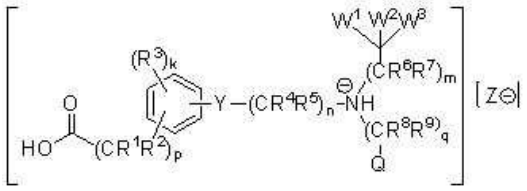
[0048] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, -NH_2, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0049] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0050] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0051] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 그리고 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제 (여기에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 가용성이다)를 포함하는 제제와 관련되고; 여기서 제제의 pH는 약 pH 4 내지 약 pH 8이다.

[0052] 본 발명의 한 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염을 특징으로 하고:

[0053] 

[0054] I,

[0055] 여기서:

[0056] $Z^{\ominus}$는 지방산 카르복실산염이고;

[0057] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0058] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬OCOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0059] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬OCOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-OC$ONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0--C_6 알킬-OCOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0060] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알

킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0061] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0062] p는 0-8이고;

[0063] n은 2-8이고;

[0064] m은 0 또는 1이고;

[0065] q는 0 또는 1이고;

[0066] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0067] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0068] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0069] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0070] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0071] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시

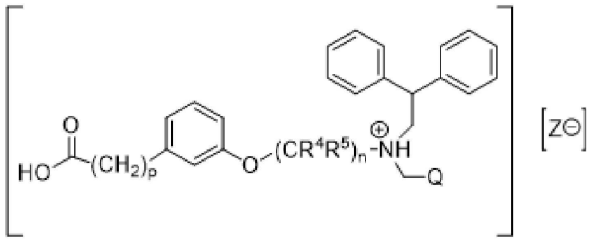
클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-O-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-O-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x-C_0-C_6$ 알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x$-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x$-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_8$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 $-OC_1-C_6$ 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 $-SO_2N$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0072] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0073] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

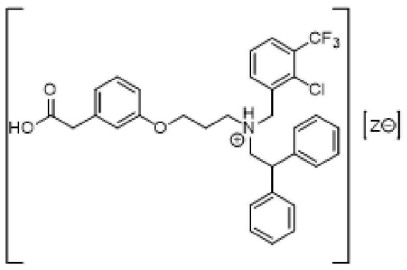
[0074] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

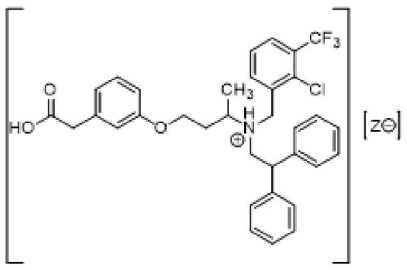
[0075] 일부 구체예에서, 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다:

[0076] 

.

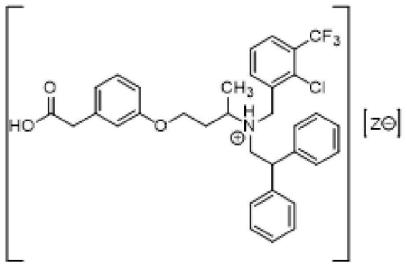
[0077] 일부 구체예에서, 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다:

[0078] 

또는 

.

[0079] 일부 구체예에서, 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염은 하기 구조를 갖는다:

[0080] 

.

[0081] 일부 구체예에서, 지방산 카르복실산염은 짧은 사슬 지방산 카르복실산염, 중간 사슬 지방산 카르복실산염, 긴 사슬 지방산 카르복실산염, 또는 매우 긴 사슬 지방산 카르복실산염이다. 일부 구체예에서, 지방산 카르복실산염은 중간 사슬 또는 긴 사슬 지방산 카르복실산염이다. 일부 구체예에서, 지방산 카르복실산염은 긴 사슬 지방산 카르복실산염이다. 일부 구체예에서, 지방산 카르복실산염은 팔미트산염, 카프릴산염, 카프르산염, 라우린산염 및/또는 스테아르산염에서 선택되는 포화 지방산 카르복실산염 또는 미리스톨리에이트, 리놀레산염, 리놀렌산염, 아라키돈산염, 에이코세노에이트, 팔미톨리에이트, 사피에네이트, 올레산염, 엘라이데이트 및/또는 백세네이트에서 선택되는 불포화 지방산 카르복실산염이다. 일부 구체예에서, 지방산 카르복실산염은 올레산염이다.

[0082] 한 양상에서, 본 발명은 임의의 전술한 제약학적으로 허용되는 염; 완충제 (가령, 지용성 카르복실산, 예를 들면, 올레산나트륨); 그리고 친유성 운반제를 포함하는 제제를 특징으로 하고, 여기서 친유성 운반제는 하기를 포함한다: 지질 부형제 (가령, 모노글리세리드, 디글리세리드 및/또는 트리글리세리드, 예를 들면, 글리세롤 리놀레산염을 포함하는 지질 부형제); 및/또는 계면활성제 (가령, 적어도 하나의 폴리글리콜화된 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함하는 계면활성제).

[0083] 일부 구체예에서, 제제는 안정화제, 예를 들면, EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산), 구연산나트륨, BHA (부틸화된 히드록시아니솔) 및/또는 BHT (부틸화된 히드록시톨루엔)를 포함하는 안정화제를 더욱 포함한다.

[0084] 일부 구체예에서, 제제는 반고체 현탁액이다. 일부 구체예에서, 제제는 자가유화성이다. 일부 구체예에서, 제제는 경구 투여용으로 조제된다.

[0085] 일부 구체예에서, 제제에서 친유성 운반제의 지질 부형제 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량%이고; 친유성 운반제의 계면활성제 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량%이고; 제제에서 약 0.2중량% 내지 약 5중량%는 지용성 카르복실산 염이고; 그리고 제약학적으로 허용되는 염의 양은 제제에서 약 2중량% 내지 약 10중량%이다. 일부 구체예에서, 제제는 약 0.2중량% 내지 2중량%의 안정화제를 더욱 포함한다.

[0086] 일부 구체예에서, 제제의 pH는 약 4 내지 약 8, 예를 들면, 약 5 내지 약 7이다.

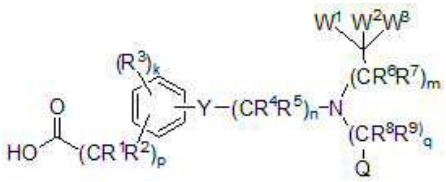
[0087] 일부 구체예에서, 제제는 화학식 I의 구조 (여기서 $Z^{\ominus}$는 무기 염, 예를 들면, 염화물 염이다)를 포함하는 제제와 비교하여 경구 투여 시에 증가된 생체이용률을 갖는다. 가령 일부 구체예에서, 제제는 화학식 I의 구조 (여기서 $Z^{\ominus}$는 염산염이고, 그리고 상기 염산염은 Collins et al. J. Med. Chem., 2002, 45:1963-1966에서 설명된 바와 같이 조제된다)를 포함하는 제제와 비교하여 경구 투여 시에 증가된 생체이용률을 갖는데, 이것의 조제 방법은 본원에서 참조로서 편입된다. 일부 구체예에서, 제제는 친유성 운반제를 포함하지 않는 화학식 I의 구조를 포함하는 제제와 비교하여 경구 투여 시에 증가된 생체이용률을 갖는다.

[0088] 일부 구체예에서, 제제에서 제약학적으로 허용되는 염의 양은 40 ℃의 온도 및 75%의 상대 습도에서 1 주, 3 주, 3 개월, 또는 6 개월 동안 보관 후 약 2%보다 적게 감소한다.

[0089] 한 양상에서, 본 발명은 임의의 전술한 제제를 포함하는 캡슐을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 캡슐은 젤라틴 캡슐, 예를 들면, 경성 젤라틴 캡슐 또는 연성 젤라틴 캡슐, 예를 들면, HPMC (히드록시프로필 메틸셀룰로오스) 캡슐 또는 비-젤라틴 연성 껍질 캡슐이다.

[0090] 한 양상에서, 본 발명은 암, 예를 들면, 난소암, 유방암, 폐암, 교모세포종, 흑색종, 방광암, 두경부암, 신장세포 암, 결장직장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 간세포 암종, 고등급 신경내분비 종양 및/또는 소세포 암종, 예를 들면, 폐암을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이러한 방법은 임의의 전술한 제약학적으로 허용되는 염, 제제 또는 캡슐의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0091] 한 양상에서, 본 발명은 제제를 생산하는 방법을 특징으로 한다. 이러한 방법은 지질 부형제 및/또는 계면활성제를 포함하는 친유성 운반제, 그리고 화학식 II의 화합물을 혼합하는 것을 포함한다:

[0092] 

[0093] II,

[0094] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염,

[0095] 여기서:

[0096] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0097] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0098] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0099] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0100] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치

환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0101] p는 0-8이고;

[0102] n은 2-8이고;

[0103] m은 0 또는 1이고;

[0104] q는 0 또는 1이고;

[0105] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0106] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0107] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0108] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0109] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0110] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원

헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 $-OC_1$-C_6 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 $-SO_2N$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

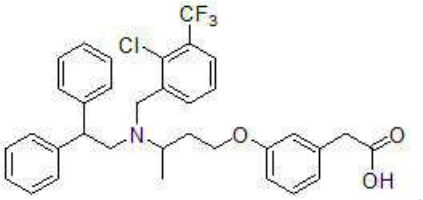
[0111] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0112] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0113] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

[0114] 일부 구체예에서, 상기 방법은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 친유성 운반제에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 지방산의 나트륨 염을 첨가하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 지방산의 나트륨 염은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염에 앞서 친유성 운반제에 첨가된다. 일부 구체예에서, 지방산의 나트륨 염의 첨가 시에 염화나트륨이 침전된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 안정화제를 첨가하는 것을 더욱 포함한다.

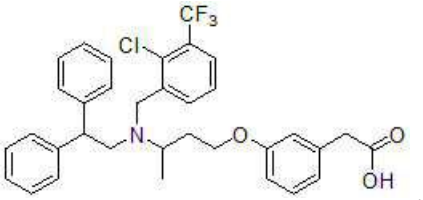
[0115] 일부 구체예에서, 화합물은

[0116] 

,

[0117] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0118] 일부 구체예에서, 화합물은 하기의 염산염이다:

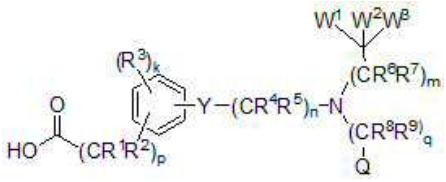
[0119] 

.

[0120] 일부 구체예에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 글리세롤 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 리놀레산염을 포함한다. 일부 구체예에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 폴리글리콜화된 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함한다. 일부 구체예에서, 안정화제는 EDTA 및/또는 구연산나트륨을 포함한다.

[0121] 한 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 제제를 특징으로 한다:

[0122] 화학식 II의 화합물:

[0123] 

[0124] II,

[0125] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염,

[0126] 여기서:

[0127] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0128] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0129] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0--C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0130] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0131] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0132] p는 0-8이고;

[0133] n은 2-8이고;

[0134] m은 0 또는 1이고;

[0135] q는 0 또는 1이고;

[0136] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0137] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0138] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0139] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0140] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0141] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각

독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 $-OC_1$-C_6 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 $-SO_2N$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0142] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0143] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

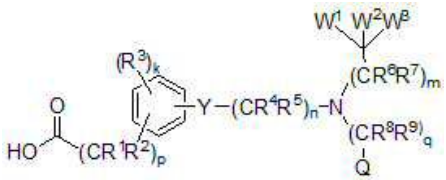
[0144] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-Ar, $-C_0$-C_6 알킬-Het 및 $-C_0$-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고; 그리고

[0145] 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제, 여기에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 가용성이고,

[0146] 여기서 제제의 pH는 약 pH 4 내지 약 pH 8이다.

[0147] 한 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 제제를 특징으로 한다:

[0148] 화학식 II의 화합물:

[0149] 

[0150] II,

[0151] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염,

[0152] 여기서:

[0153] Y는 -O-, -S-, $-N(R^{12})$- 및 $-C(R^4)(R^5)$-에서 선택되고;

[0154] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0$-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-COR^{15}, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-SR^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-OR^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-SO_3H, $-C_0$-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-SOR^{15}, $-C_0$-C_6 알킬$OCOR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해

치환되고;

[0155] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0156] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0157] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0158] p는 0-8이고;

[0159] n은 2-8이고;

[0160] m은 0 또는 1이고;

[0161] q는 0 또는 1이고;

[0162] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0163] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0164] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0165] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0166] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0167] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0168] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0169] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

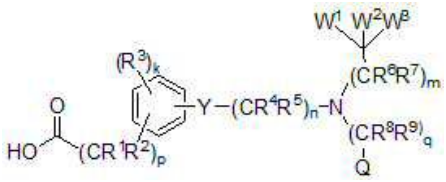
[0170] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고; 그리고

[0171] 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제, 여기에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 가용성이고,

[0172] 여기서 제제에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양은 40 ℃의 온도 및 75%의 상대 습도에서 1 주, 3 주, 3 개월, 또는 6 개월 동안 보관 후 약 2%보다 적게 감소한다.

[0173] 한 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 제제를 특징으로 한다:

[0174] 화학식 II의 화합물:

[0175] 

[0176] II,

[0177] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염,

[0178] 여기서:

[0179] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0180] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0181] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0182] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$,

$-C_0-C_6$ 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0183] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0184] p는 0-8이고;

[0185] n은 2-8이고;

[0186] m은 0 또는 1이고;

[0187] q는 0 또는 1이고;

[0188] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_1-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0189] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0190] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0191] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0192] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0193] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, $-C_0-C_8$ 알킬-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-O-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-O-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x-C_0-C_6$ 알킬,

$-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x$-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x$-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-$S(O)_x-C_3-C_7$ 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, $-C_0-C_8$ 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_8$ 알킬-Ar, $-C_0-C_8$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_8$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 $-OC_1-C_6$ 알킬, $-CO_2H$, $-CO_2$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), $-SO_3H$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 $-SO_2N$(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0194] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0195] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0196] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고; 그리고

[0197] 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제, 여기에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 가용성이고,

[0198] 여기서 친유성 운반제는 적어도 하나의 지질 부형제 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다.

[0199] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 친유성 부형제는 지질 부형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 친유성 부형제는 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 지질 부형제 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 친유성 운반제 함량은 제제의 총 중량에서 적어도 60중량%, 적어도 약 70중량%, 또는 적어도 약 80중량%이다.

[0200] 일부 구체예에서, 제제는 완충제, 예를 들면, 약염기, 예를 들면, 지용성 카르복실산 염을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 지용성 카르복실산 염은 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 스테아르산, 미리스트올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코센산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산 및/또는 바크센산의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및/또는 칼슘 염으로 구성된 군에서 선택되는 적어도 한 가지이다. 일부 구체예에서, 제제는 올레산나트륨을 포함한다. 일부 구체예에서, 지용성 카르복실산 염 (가령, 올레산나트륨) 함량은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염에 대하여 약 1.1 몰 당량 내지 약 3 몰 당량이다.

[0201] 일부 구체예에서, 제제의 pH는 약 pH 5 내지 약 pH 7이다.

[0202] 일부 구체예에서, 친유성 운반제의 지질 부형제 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량%이다. 일부 구체예에서, 지질 부형제는 모노글리세리드, 디글리세리드 및/또는 트리글리세리드 (가령, 적어도 하나의 글리세롤 리놀레산염)를 포함한다.

[0203] 일부 구체예에서, 친유성 운반제의 계면활성제 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량%이다. 일부 구체예에서, 친유성 운반제의 계면활성제 함량은 약 80중량% 내지 약 100중량%이다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 적어도 하나의 폴리글리콜화된 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함한다.

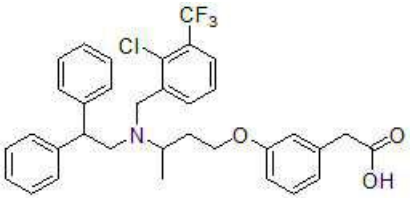
[0204] 일부 구체예에서, 제제는 안정화제, 예를 들면, 항산화제, 예를 들면, 구연산나트륨, BHT (부틸화된 히드록시톨루엔) 및 BHA (부틸화된 히드록시아니솔) 중에서 적어도 한 가지, 또는 TPGS 화합물 (가령, D-α-토코페릴 폴리

에틸렌 글리콜 1000 숙신산염) 및 EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산) 중에서 적어도 한 가지를 더욱 포함한다.

[0205] 일부 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 염산염이다.

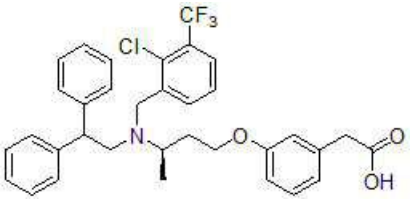
[0206] 일부 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 지방산 카르복실산염 (가령, 올레산염)이다.

[0207] 일부 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 화합물 (I):

[0208] 

[0209] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 염산염 또는 올레산염)을 포함한다.

[0210] 일부 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 화합물 (II):

[0211] 

[0212] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 염산염 또는 올레산염)을 포함한다.

[0213] 일부 구체예에서, 제제는 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 40 mg의 화합물 (II) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0214] 일부 구체예에서, 친유성 운반제의 지질 부형제 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량%이고; 친유성 운반제의 계면활성제 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량%이고; 그리고 제제의 약 2중량% 내지 제제의 약 10중량%는 지용성 카르복실산 염이다. 일부 구체예에서, 제제는 약 10 mg 내지 약 40 mg의 화합물 (II) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 제제는 약 0.1중량% 내지 약 1중량%의 EDTA; 및/또는 약 0.1중량% 내지 약 1중량%의 구연산나트륨을 더욱 포함한다.

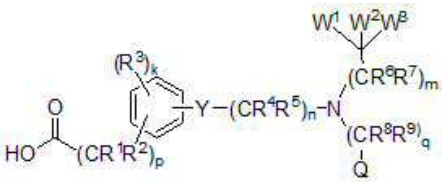
[0215] 일부 구체예에서, 지질 부형제는 적어도 하나의 글리세롤 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 리놀레산염을 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 적어도 하나의 폴리글리콜화된 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함한다. 일부 구체예에서, 지용성 카르복실산 염은 올레산나트륨이다.

[0216] 일부 구체예에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염은 친유성 운반제에서 용해된다.

[0217] 일부 구체예에서, 제제는 자가유화성이다. 일부 구체예에서, 제제는 반고체 현탁액이다.

[0218] 한 양상에서, 본 발명은 하기를 포함하는 방법에 의해 생산된 제제를 특징으로 한다:

[0219] 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제, 그리고 화학식 II의 화합물:

[0220] 

[0221] II,

[0222] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 혼합함,

[0223] 여기서:

[0224] Y는 -O-, -S-, $-N(R^{12})-$ 및 $-C(R^{4})(R^{5})-$에서 선택되고;

[0225] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0226] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0227] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0228] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0229] p는 0-8이고;

[0230] n은 2-8이고;

[0231] m은 0 또는 1이고;

[0232] q는 0 또는 1이고;

[0233] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0234] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0235] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고;

[0236] R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0237] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

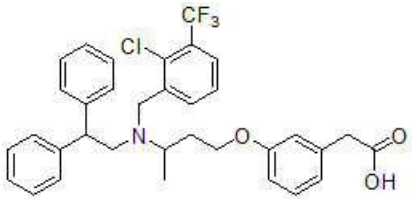
[0238] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, -NH_2, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0239] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0240] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0241] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

[0242] 일부 구체예에서, 상기 방법은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 친유성 운반제에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 지방산의 나트륨 염을 첨가하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 지방산의 나트륨 염은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염에 앞서 친유성 운반제에 첨가된다. 일부 구체예에서, 지방산의 나트륨 염의 첨가 시에 염화나트륨이 침전된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 안정화제를 첨가하는 것을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 화합물은

[0243] 

,

[0244] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 (가령, 염산염)이다.

[0245] 일부 구체예에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 글리세롤 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 리놀레산염을 포함한다. 일부 구체예에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 폴리글리콜화된 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드를 포함한다. 일부 구체예에서, 안정화제는 EDTA 및/또는 구연산나트륨을 포함한다.

[0246] 한 양상에서, 본 발명은 전술한 제제 중에서 어느 것을 내포하는 캡슐을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 캡슐은 젤라틴 캡슐 (가령, 경성 젤라틴 캡슐 또는 연성 젤라틴 캡슐), HPMC (히드록시프로필 메틸셀룰로오스) 캡슐, 또는 비-젤라틴 연성 껍질 캡슐이다.

[0247] 한 양상에서, 본 발명은 임의의 전술한 제제 또는 캡슐을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 특징으로 한다.

[0248] 한 양상에서, 본 발명은 암, 예를 들면, 난소암, 유방암, 폐암, 교모세포종, 흑색종, 방광암, 두경부암, 신장세포 암, 결장직장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 간세포 암종, 고등급 신경내분비 종양 및/또는 소세포 암종, 예를 들면, 폐암을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 이러한 방법은 화합물 (II) 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 치료 효과량을 포함하는 임의의 전술한 제제 또는 캡슐을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 임의의 전술한 제약학적으로 허용되는 염, 제제 또는 캡슐은 화학식 II의 화합물의 다른 염 또는 제제와 비교하여 향상된 성질을 갖는다. 가령 일부 구체예에서, 임의의 전술한 제약학적으로 허용되는 염, 제제 또는 캡슐은 증가된 안정성 (가령, 자가유화 지질 운반제가 없거나 또는 지방산 염 형태가 없는 화합물의 제제와 비교하여 40 ℃ 및 75% 상대 습도에서 약 3 개월, 6 개월, 또는 2 년 동안 보관 후 제제에서 분해에 대한 화학식 II의 화합물의 상실에서 감소) 및/또는 자가유화 지질 운반제가 없거나 또는 지방산 염 형태가 없는 화합물의 제제와 비교하여 증가된 경구 생체이용률 (가령, 생체이용률 (가령, F_{abs} 또는 F_{rel})을 갖는다. 일부 구체예에서, 임의의 전술한 제약학적으로 허용되는 염, 제제 또는 캡슐은 Collins et al. "Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines" J. Med. Chem., 2002, 45:1963-1966에서 설명된 바와 같이 조제된 화학식 II의 화합물의 염산염과 비교하여 향상된 생체이용률 (가령, F_{abs} 또는 F_{rel})을 갖는데, 이것의 조제 방법은 본원에서 참조로서 편입된다. 일부 구체예에서, 제제는 친유성 운반제를 포함하지 않는 화학식 I의 구조를 포함하는 제제와 비교하여, 경구 투여 시에 증가된 생체이용률을 갖는다.

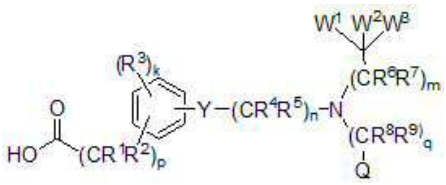
[0249] 본 발명의 추가 특질은 하기 설명 및 첨부된 청구항으로부터 훨씬 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0250] 상세한 설명

[0251] LXR 조절인자일 수 있는 화합물, 예를 들면, 화학식 II의 화합물은 특정 조제 과제를 안고 있다는 것이 이제 밝혀졌다. 이들 과제는 투여 및 특히, 경구 투여 시에 제제의 안정성 및 전신 생체이용률과 관련된다. 가령, 이들 화합물, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염은 상당히 산성일 수 있다 (가령, 약 pH 1의 용액을 형성할 수 있다). 이것은 제제의 활성 화합물과 부형제(들) 및 다른 성분 사이에 발생하는 분해 반응을 야기할 수 있는데, 이것은 불안정, 분해 및/또는 감소된 전신 생체이용률을 야기할 수 있고, 그리고 결과적으로, 효력에 부정적인 충격을 줄 수 있다. 본 발명은 이들 문제를 경감하는데 도움을 주는, 향상된 안정성을 갖는 화학식 II의 화합물 (및 이들의 제약학적으로 허용되는 염)의 제제를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 제약학적으로 허용되는 염 및 제제는 화학식 II의 화합물의 다른 염 또는 제제와 비교하여 향상된 성질을 갖는다. 가령, 일부 구체예에서, 본 발명의 제약학적으로 허용되는 염 또는 제제는 증가된 안정성 및/또는 증가된 생체이용률을 갖는다.

[0252] 한 양상에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물:

[0253] 

[0254] II,

[0255] 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제제를 제공하고,

[0256] 여기서:

[0257] Y는 -O-, -S-, -N(R^{12})- 및 -C(R^4)(R^5)-에서 선택되고;

[0258] W^1은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)OR^{15}, -C_0-C_6 알킬-NR^{13}C(O)$NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0259] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0--C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-

$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0260] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0261] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0262] p는 0-8이고;

[0263] n은 2-8이고;

[0264] m은 0 또는 1이고;

[0265] q는 0 또는 1이고;

[0266] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_1-C_6$ 알킬-Het, $-C_1-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_1-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0267] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-COR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-OR^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_3H, $-C_0-C_6$ 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0-C_6$ 알킬SOR^{15}, $-C_0-C_6$ 알킬-$OCOR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0-C_6$ 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0268] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, $-C_0-C_6$ 알킬-Het, $-C_0-C_6$ 알킬-Ar 및 $-C_0-C_6$ 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0269] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0270] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, -NH_2, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0271] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0272] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

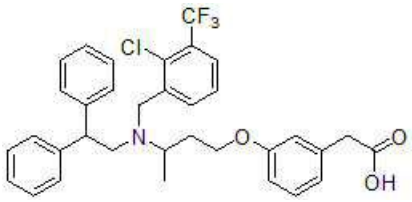
[0273] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

[0274] 화학식 II의 화합물은 예로서, 본원에서 참조로서 편입되는 US 특허 번호 7,365,085 및 7,560,586에서 설명된 바와 같은 당해 분야에서 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다.

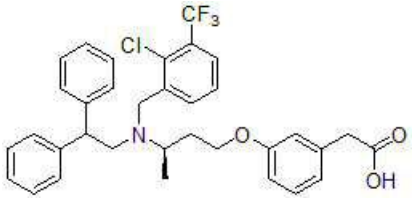
[0275] 화학식 II의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 가령, 이것은 결정성, 무정형, 또는 결정성 및 무정형 형태 둘 모두의 조합일 수 있다. 또한, 화학식 II의 화합물은 유리 염기 형태 또는 유도체 형태, 예를 들면, 제약학적으로 허용되는 염 형태일 수 있다. 수화물, 용매화합물 및/또는 공결정 형태뿐만 아니라 다른 유도체 또한, 달리 명시되지 않으면 화학식 II의 화합물 (또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)을 참조하여 본 발명 내에 포괄된다. 화학식 II의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 제제 내에 존재할 수 있다.

[0276] 화학식 II의 화합물은 단일 거울상이성질체 (다시 말하면, *R* 거울상이성질체 또는 *S* 거울상이성질체)일 수 있거나, 또는 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들면, 라셈체일 수 있다. 만약 복수 부분입체이성질체가 존재하면, 화학식 II의 화합물은 단일 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 달리 명시되지 않으면, 화합물에 대한 언급은 이들 형태 중에서 한 가지를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0277] 가령, 화학식 II의 화합물은 2-{3-[3-({[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}(2,2-디페닐에틸)아미노)부톡시]페닐}아세트산 (화합물 (I)) (CAS 번호 610318-54-2)일 수 있는데, 이것의 구조는

[0278]  이다.

[0279] 화합물 (I)은 단일 거울상이성질체 (다시 말하면, *R* 거울상이성질체 또는 *S* 거울상이성질체)일 수 있거나, 또는 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들면, 라셈체일 수 있다. 가령, 화합물 (I)의 *R* 거울상이성질체는 2-{3-[(3*R*)-3-({[2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}(2,2-디페닐에틸)아미노)부톡시]페닐}아세트산 (화합물 (II)) (CAS 번호 610318-03-1)인데, 이것의 구조는

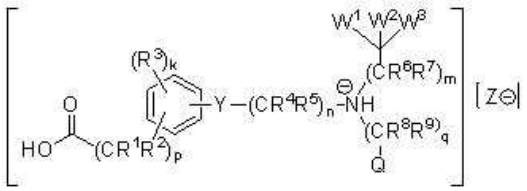
[0280]  이다.

[0281] 화합물 (II)은 예로서, 유리 염기의 형태 및/또는 염 형태, 예를 들면, 염산염 (HCl) 형태 또는 지방산 카르복실산염 형태일 수 있다. "지방산 카르복실산염"은 지방산의 탈양자화된 형태, 다시 말하면, 포화되거나 또는 불포화된 긴 지방족 사슬을 갖는 카르복실산인 것으로 의미된다. 지방산의 무제한적 실례는 미리스트올레산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 바크센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 에루크산, 도코사헥사에노산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산 및 세로트산을 포함한다.

[0282] 본원에서 설명된 조성물, 제제 및 방법과 함께 이용될 수 있는 다른 LXR 조절인자는 가령, U.S. 특허 번호 7,247,748, 7,323,494, 7,365,085 및 7,560,586에서 개시되는데, 이들 각각의 개시는 본원에서 참조로서 편입된다.

[0283] 제제는 당해 분야에서 공지된 루트 중에서 적어도 한 가지, 예를 들면, 비경구, 국소, 설하, 또는 경구를 통한 투여에 적합할 수 있다. 바람직하게는, 제제는 적어도 경구 투여에 적합하다.

[0284] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 양성자 전달을 겪을 수 있는 2가지 또는 그 이상의 화학종 사이에 임의의 부가물을 지칭한다. 따라서, 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 완전한 양성자 전달이 일어난 부가물, 부분적인 양성자 전달이 일어난 (가령, 하전된 종 및 하전되지 않은 종의 평형 혼합물이 형성되는) 부가물 및/또는 양성자 전달이 일어나지 않았지만 화학종이 예로서, 수소 결합에 의해 연관되는 부가물을 포괄한다. 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 또한, 근접한 이온 쌍이 존재하는 부가물을 포괄하는 것으로 이해된다. 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 완전한 양성자 전달이 일어나서 별개의 이온이 형성되었던 부가물 및/또는 2가지 종이 연관되지만 양성자 전달이 일어나지 않았거나, 또는 단지 부분적으로만 일어났던 부가물 사이에 부가물의 연속체를 포괄하는 것으로 또한 이해될 것이다. 가령, Aitipamula et al. *Mol. Pharmaceutics*, 2007, 4 (3), pp 323-338을 참조한다. 소정의 제약학적으로 허용되는 염은 이러한 연속체 상에서 하나 또는 복수의 부가물을 내포할 수 있다. 가령, 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염 (이의 구조는 하기와 같다:

[0285] )의 표현은 별개의 이온 및 양성자 전달이 Z 기로부터 발생하지 않았던 부가물 사이에 연속체 상에서 한 가지 또는 그 이상의 종을 포괄한다.

[0286] 제제는 화학식 II의 화합물 (또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)을 운반할 수 있는 운반제를 포함한다.

[0287] 운반제는 적어도 하나의 친유성 부형제를 포함하는 친유성 운반제일 수 있고, 그리고 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 바람직하게는 그 안에서 가용성이다. 특히, 친유성 운반제는 화학식 II의 화

합물이 가용성인 적어도 하나의 지질 부형제를 포함할 수 있다. 한 양상에서, 친유성 운반제는 적어도 하나의 지질 부형제 및/또는 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다.

[0288] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "가용성"은 다른 물질, 예를 들면, 계면활성제 또는 가용화제의 존재가 있거나 또는 없는 소정의 배지에서 적어도 약 25 mg/mL, 예를 들면, 50 mg/mL, 72 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL의 용해도를 지칭한다. 바람직하게는, 화학식 II의 화합물 (또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)은 적어도 하나의 친유성 부형제에서 적어도 100 mg/mL의 용해도를 갖는다.

[0289] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "친유성"은 지방, 오일 및 지질과 같은 물질에서 용해되는 성향을 갖는 물질을 지칭한다.

[0290] 바람직하게는, 더욱 우수한 안정성을 달성하기 위해, 제제의 pH는 적어도 약 4이다. 가령, pH는 약 4 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 약 4 내지 약 6, 약 5 내지 약 8, 약 5 내지 약 7, 약 5 내지 약 6일 수 있다. 이런 pH 값을 달성하는 것은 제제의 보관 동안 화학식 II의 화합물의 감소된 분해를 야기할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 제제의 pH는 약 5 내지 약 7이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "pH"는 하기의 절차에 의해, pH 페이퍼 (가령, MColorpHast™ pH 0-6.0 또는 Universal Indicator 0-14)를 이용하여 계측된 pH인 겉보기 pH를 지칭한다: pH 페이퍼가 물로 적셔지고, 한 방울 (대략 20 μL)의 제제가 pH 페이퍼에 적용되고, 그리고 컬러 변화가 pH 페이퍼 제조업체의 pH 컬러 차트와 비교된다.

[0291] 바람직하게는, 제제는 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염의 양이 40 ℃의 온도 (본 발명에서 이용된 바와 같이, 온도 변동량은 +/- 2 ℃일 수 있다) 및 75%의 상대 습도 (본 발명에서 이용된 바와 같이, 상대 습도 변동량은 +/- 5%일 수 있다)에서 적어도 1 주 (가령, 적어도 2 주, 적어도 3 주, 적어도 6 주, 적어도 3 개월, 또는 적어도 6 개월) 동안 보관 후 약 2%보다 적게 (가령, 약 1.5%보다 적게, 약 1%보다 적게, 약 0.5%보다 적게) 감소하도록 하는 정도이다. 본원에서 모든 보관 조건은 대기압에서 (1 atm에서 또는 그쯤에서) 보관을 지칭한다.

[0292] 한 양상에서, 친유성 부형제는 지질 부형제를 포함한다. 다른 양상에서, 친유성 부형제는 계면활성제를 포함한다. 친유성 운반제는 또한, 적어도 하나의 지질 부형제 및 적어도 하나의 계면활성제를 포함할 수 있다. 친유성 운반제는 제제의 총 중량에서 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%일 수 있다.

[0293] 지질 부형제는 지질 또는 지질의 혼합물을 포함할 수 있다. 가령, 지질 부형제는 모노글리세리드, 디글리세리드 및/또는 트리글리세리드를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 지질은 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 용해시키고, 그리고 또한, 림프계 내로 이의 흡수를 조장할 수 있다. 본 발명의 제제에서 유용할 수 있는 적합한 지질의 무제한적 실례는 글리세롤 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 리놀레산염, 글리세롤 스테아르산염, 글리세롤 올레산염, 글리세롤 에틸헥사노에이트, 글리세롤 카프릴산염, 글리세롤 베헤네이트 및 글리세롤 라우린산염을 포함한다. 지방산의 글리세롤 에스테르는 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 지방산 및 글리세롤 또는 폴리글리세롤의 에스테르 및 이들의 유도체이다. 지방산의 글리세롤 에스테르는 글리세롤 지방산 에스테르, 글리세롤 아세트산 지방산 에스테르, 글리세롤 유산 지방산 에스테르, 글리세롤 구연산 지방산 에스테르, 글리세롤 숙신산 지방산 에스테르, 글리세롤 디아세틸 주석산 지방산 에스테르, 글리세롤 아세트산 에스테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 그리고 폴리글리세롤 압축된 리시놀산 에스테르를 포함한다. 글리세롤 리놀레산염-내포 운반제의 상업적인 공급원은 Gattefosse로부터 메이신 35-1 및 Croda로부터 시트롤 GMO HP를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 지질 사슬 길이 및/또는 불포화도가 풍미 또는 냄새의 면에서 더욱 선호되는 제제를 제공하는데 일정한 역할을 수행하거나, 또는 독물학적 효과를 가질 수 있다. 한 구체예에서, 지질 부형제는 친유성 운반제의 약 40중량% 내지 약 80중량%, 또는 친유성 운반제의 약 50중량% 내지 약 80중량%, 또는 친유성 운반제의 약 60중량% 내지 약 80중량%, 또는 친유성 운반제의 약 60중량% 내지 약 70중량%, 또는 친유성 운반제의 약 50중량% 내지 약 70중량%이다. 한 구체예에서, 제제는 약 20중량% 내지 약 32중량%의 글리세릴 모노리놀레이트, 약 25중량% 내지 약 34중량%의 글리세릴 디리놀리에이트, 및 약 3중량% 내지 약 12중량% 글리세릴 트리리놀리에이트를 포함한다.

[0294] 적합한 계면활성제는 친유성 및/또는 비이온성 계면활성제 그리고 이들의 혼합물을 포함한다. 이런 계면활성제는 약 14 또는 그 이하; 또는 약 12 또는 그 이하; 또는 약 10 또는 그 이하; 또는 약 8 또는 그 이하의 친수성 친유성 평형 (HLB) 값을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 폴리글리콜화된 글리세리드이다. "폴리글리콜화된 글리세리드"는 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드 모노에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드 디에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드 트리에스테르, 또는 가변적인 양의 유리 폴리에틸렌 글리콜을 내포하는 이들의 혼합물, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜-오일 에스테르교환 산물인 것으로 의미된다. 폴리글리콜화된 글리

세리드는 미리 결정된 크기 또는 크기 범위의 단분산 (다시 말하면, 단일 분자량) 또는 다분산 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (가령, PEG2 내지 PEG 40)를 포함할 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드는 예로서, 하기를 포함한다: PEG 글리세릴 카프르산염, PEG 글리세릴 카프릴산염, PEG-20 글리세릴 라우린산염 (Tagat® L, Goldschmidt), PEG-30 글리세릴 라우린산염 (Tagat® L2, Goldschmidt), PEG-15 글리세릴 라우린산염 (글리세록스 L 시리즈, Croda), PEG-40 글리세릴 라우린산염 (글리세록스 L 시리즈, Croda), PEG-20 글리세릴 스테아르산염 (Capmul® EMG, ABITEC), 그리고 Aldo® MS-20 KFG, Lonza), PEG-20 글리세릴 올레산염 (Tagat® O, Goldschmidt), 그리고 PEG-30 글리세릴 올레산염 (Tagat® O2, Goldschmidt). 카프릴로카프릴 PEG 글리세리드는 예로서, 카프릴산/카프르산 PEG-8 글리세리드 (Labrasol®, Gattefosse), 카프릴산/카프르산 PEG-4 글리세리드 (Labrafac® Hydro, Gattefosse), 그리고 카프릴산/카프르산 PEG-6 글리세리드 (SOFTIGEN®767, Huls)를 포함한다. 올레오일 PEG 글리세리드는 예로서, 올레오일 PEG-6 글리세리드 (라브라필 M1944 CS, Gattefosee)를 포함한다. 라우로일 PEG 글리세리드는 예로서, 라우로일 PEG-32 글리세리드 (Gelucire® ELUCIRE 44/14, Gattefosse)를 포함한다. 스테아로일 PEG 글리세리드는 예로서, 스테아로일 PEG-32 글리세리드 (겔루시레 50/13, 겔루시레 53/10, Gattefosse)를 포함한다. PEG 피마자 오일은 PEG-3 피마자유 (니콜 CO-3, Nikko), PEG-5, 9 및 16 피마자유 (ACCONON CA 시리즈, ABITEC), PEG-20 피마자유, (에말렉스 C-20, Nihon Emulsion), PEG-23 피마자유 (에물간테 EL23), PEG-30 피마자유 (인크로카스 30, Croda), PEG-35 피마자유 (인크로카스-35, Croda), PEG-38 피마자유 (에물간테 EL 65, Condea), PEG-40 피마자유 (에말렉스 C-40, Nihon Emulsion), PEG-50 피마자유 (에말렉스 C-50, Nihon Emulsion), PEG-56 피마자유 (Eumulgin® PRT 56, Pulcra SA), PEG-60 피마자유 (니콜 CO-60TX, Nikko), PEG-100 피마자유, PEG-200 피마자유 (Eumulgin® PRT 200, Pulcra SA), PEG-5 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-5, Nikko), PEG-7 수소첨가된 피마자유 (크레모포르 WO7, BASF), PEG-10 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-10, Nikko), PEG-20 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-20, Nikko), PEG-25 수소첨가된 피마자유 (Simulsol® 1292, Seppic), PEG-30 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-30, Nikko), PEG-40 수소첨가된 피마자유 (크레모포르 RH 40, BASF), PEG-45 수소첨가된 피마자유 (세렉스 ELS 450, Auschem Spa), PEG-50 수소첨가된 피마자유 (에말렉스 HC-50, Nihon Emulsion), PEG-60 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-60, Nikko), PEG-80 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-80, Nikko), 그리고 PEG-100 수소첨가된 피마자유 (니콜 HCO-100, Nikko)를 포함한다. 추가 폴리에틸렌 글리콜-오일 에스테르교환 산물은 예로서, 스테아로일 PEG 글리세리드 (Gelucire® 50/13, Gattefosse)를 포함한다. 본 발명의 제제에서 유용한 폴리글리콜화된 글리세리드는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 헵탄산, 카프릴산, 노나논산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, α-리놀렌산, 스테아리돈산, 에이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 리놀레산, γ-리놀렌산, 디호모-γ-리놀렌산, 아라키돈산, 올레산, 엘라이드산, 에이코센산, 에루크산, 또는 네르본산, 또는 이들의 혼합물의 폴리에틸렌 글리콜 글리세리드 모노에스테르, 디에스테르 및/또는 트리에스테르를 포함할 수 있다. 폴리글리콜화된 글리세리드에서 폴리글리콜 모이어티는 다분산일 수 있다; 다시 말하면, 이들은 다양한 분자량을 가질 수 있다. 적합한 계면활성제의 실례는 지방산 마크로골-32 글리세리드, 예를 들면, 라우로일 마크로골-32 글리세리드 (라우로일 폴리옥시글리세리드)를 포함한다. 라우로일 마크로골-32 글리세리드의 상업적인 공급원은 Gattefosse으로부터 겔루시레 44/14를 포함한다. 적합한 계면활성제는 프로필렌 글리콜의 지방산 마크로골-6 글리세리드 및 지방산 에스테르를 포함한다. 계면활성제 (또는 계면활성제의 혼합물)는 제제의 위장관액과의 접촉 시에 유제의 형성을 증진할 수도 있다. 한 구체예에서, 계면활성제는 친유성 운반제, 또는 다른 수성 시스템의 약 20중량% 내지 약 60중량%이다. 다른 구체예에서, 계면활성제는 친유성 운반제의 약 80중량% 내지 약 100중량%일 수 있다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 용해시킬 뿐만 아니라 계면활성제로서 행동함으로써 이중 역할을 할 수 있다.

[0295] 제제는 또한, 제제의 pH를 올릴 수 있는 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 작용제는 약염기 및/또는 완충제일 수 있다. 약염기는 수성 용액에서 완전히 이온화되지는 않는 염기이다. 일부 구체예에서, 약염기는 완충제로서 행동하고, 그리고 제제에서 완충계를 형성할 수 있다. 약염기가 제제에서 완충액으로서 행동할 때, 이것은 이의 양자화된 및 비양자화된 형태의 평형 혼합물로서, 다시 말하면, 약산 및 이의 짝염기의 혼합물로서 제제 내에 존재하는 것으로 이해될 것이다. 화학식 II의 화합물의 양자화된 및 비양자화된 형태 또한, 완충계에 참여할 수 있다. 적합한 약염기는 적합한 반대 이온, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및/또는 칼슘과의 지용성 카르복실산 염을 포함한다. 짧은 카르복실산의 가용성 염이 적합하다. 짧은 카르복실산은 2 내지 7개의 탄소를 가질 수 있다. 가령, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 발레르산, 피발산, 벤조산 및/또는 치환된 벤조산의 염. 짧은 사슬 지방산, 중간 사슬 지방산, 긴 사슬 지방산, 또는 매우 긴 사슬 지방산의 염 또한 적합하다. 일부 구체예에서, 약염기는 긴 사슬 지방산의 염이다. 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 긴 사슬 지방산은

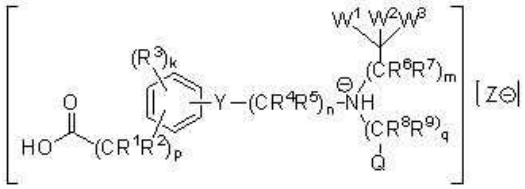
13개 탄소 원자 내지 21개 탄소 원자를 갖는 지방산이다. 가령, 포화된 지방산, 예를 들면, 카프릴산, 카프르산, 팔미트산, 라우르산 및/또는 스테아르산의 염이 적합하다. 불포화 지방산, 예를 들면, 미리스트올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코센산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산 및/또는 바크센산의 염 또한 적합하다. 22개 탄소 원자 또는 그 이상을 갖는 매우 긴 사슬 지방산 또한 적합할 수 있다. 바람직하게는, 약염기는 올레산나트륨을 포함한다.

[0296] 특정 이론에 한정됨 없이, 만약 제제의 pH가 너무 낮으면 (가령, 화학식 II의 산성 화합물로 인해), 부형제 내에 알코올 기와 화학식 II의 화합물의 반응, 예를 들면, 글리세롤로 카르복실산 기의 에스테르화가 발생할 수 있는 것으로 생각된다. 약염기를 첨가함으로써, 제제의 pH가 예로서, 약 pH 5 내지 약 pH 7까지 상승하여 이런 분해 반응이 최소화될 수 있다.

[0297] 약염기, 예를 들면, 지용성 카르복실산 염의 함량은 제제의 약 2중량% 내지 약 10중량%, 또는 제제의 약 2중량% 내지 약 5중량%, 또는 제제의 약 5중량% 내지 약 10중량%, 또는 제제의 약 0.2중량% 내지 약 5중량%, 또는 제제의 약 0.2중량% 내지 약 10중량%일 수 있다. 가령, 제제의 약 5중량% 내지 제제의 약 7중량%. 특정 이론에 한정됨 없이, 약염기의 염, 예를 들면, 지방산의 나트륨 염은 화학식 II의 화합물 (또는 이의 제약학적으로 허용되는 염)과 반응하여 화학식 II의 화합물의 지방산 염을 형성할 수 있는 것으로 생각된다. 이런 지방산 염은 화학식 II의 화합물의 전신 생체이용률 및 안정성을 향상시키는 것으로 생각된다.

[0298] 일부 구체예에서, 예로서, 지용성 카르복실산 염이 지방산의 염 (가령, 올레산나트륨)일 때, 지용성 카르복실산 염은 계면활성제뿐만 아니라 완충액으로서 행동할 수 있다. 만약 완충액이 지방산의 염이 아니라면, 제제 내에 추가 계면활성제를 포함하는 것이 유익할 수 있다.

[0299] 만약 제제에서 이용되는 화학식 II의 화합물의 형태가 염 (가령, 양자화된 형태, 예를 들면, 염산염)이면, 화학식 II의 화합물에 대하여 적어도 1.1 몰 당량의 지용성 카르복실산 염이 제제 내에 포함될 수 있다. 가령, 약 1.1 몰 당량 내지 약 3 몰 당량, 약 1.1 몰 당량 내지 약 2 몰 당량, 약 1.1 몰 당량 내지 약 1.5 몰 당량, 약 1.5 몰 당량 내지 약 3 몰 당량, 또는 약 1.5 몰 당량 내지 약 2 몰 당량. 특정 이론에 한정됨 없이, 첫 번째 당량의 지용성 카르복실산 염은 화학식 II의 양자화된 화합물과의 이온 교환을 달성하고 (가령, 염산염의 염화물은 지용성 카르복실산 염의 카르복실산염, 예를 들면, 올레산나트륨에서 올레산염 이온과 교환된다), 그리고 다른 양은 화학식 II의 화합물의 카르복실산 기와 균형 상태를 유지하여 완충계를 형성하는 것으로 생각된다. 가령, 이것은 화학식 I의 제약학적으로 허용되는 염의 형성을 유발한다:

[0300] 

[0301] I,

[0302] 여기서:

[0303] $Z^{\ominus}$는 지방산 카르복실산염이고;

[0304] Y는 -O-, -S-, $-N(R^{12})-$ 및 $-C(R^{4})(R^{5})-$에서 선택되고;

[0305] W^{1}은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴 및 Het에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, $-C_0$-C_6 알킬-CO_2R^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, $-C_0$-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-COR^{15}, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-SR^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-OR^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-SO_3H, $-C_0$-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-SO_2R^{12}, $-C_0$-C_6 알킬-SOR^{15}, $-C_0$-C_6 알킬$OCOR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-C_0$-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 $-C_0$-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해

치환되고;

[0306] W^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고, 그리고 여기서 상기 -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬의 C_3-C_7 시클로알킬, Ar 및 Het 모이어티는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0--C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0307] W^3은 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고: H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OCONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0308] Q는 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het에서 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_8 시클로알킬, Ar 및 Het는 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-$C(O)SR^{12}$, -C_0-C_6 알킬$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬-$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 기로 치환되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0309] p는 0-8이고;

[0310] n은 2-8이고;

[0311] m은 0 또는 1이고;

[0312] q는 0 또는 1이고;

[0313] 각 R^1 및 R^2는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_1-C_6 알킬-Het, -C_1-C_6 알킬-Ar 및 -C_1-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^1 및 R^2는 그들이 부착되는 탄소와 함께 3-5 원 탄소환상 또는 헤테로환상 고리를 형성하고, 여기서 상기 헤테로환상 고리는 N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 헤테로원자를 내포하고, 여기서 임의의 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0314] 각 R^3은 동일하거나 또는 상이하고, 그리고 할로, 시아노, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_6 알킬-CO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬-C(O)SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-$CONR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-COR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SR^{12}, -C_0-C_6 알킬-OR^{12}, -C_0-C_6 알킬-SO_3H, -C_0-C_6 알킬$SO_2NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-SO_2R^{12}, -C_0-C_6 알킬SOR^{15}, -C_0-C_6 알킬-$OCOR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-OC(O)$NR^{13}R^{14}$, -C_0-C_6 알킬-$OC(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)OR^{15}$, -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 및 -C_0-C_6 알킬-$NR^{13}COR^{15}$에서 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬은 임의선택적으로 치환되지 않거나, 또는 한 가지 또는 그 이상의 할로 치환체에 의해 치환되고;

[0315] 각 R^4 및 R^5는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고; R^6 및 R^7은 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0316] R^8 및 R^9는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, -C_0-C_6 알킬-Het, -C_0-C_6 알킬-Ar 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고;

[0317] R^{10} 및 R^{11}은 H, C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, C_3-C_{12} 알키닐, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het, -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-O-Ar, -C_0-C_8 알킬-O-Het, -C_0-C_8 알킬-O-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_0-C_6 알킬, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Ar, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-Het, -C_0-C_8 알킬-$S(O)_x$-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-NH-Ar, -C_0-C_8 알킬-NH-Het, -C_0-C_8 알킬-NH-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Ar, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬)-Het, -C_0-C_8 알킬-N(C_1-C_4 알킬-C_3-C_7 시클로알킬, -C_0-C_8 알킬-Ar, -C_0-C_8 알킬-Het 및 -C_0-C_8 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 x는 0, 1, 또는 2이고, 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 질소와 함께, 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고, 여기서 상기 C_1-C_{12} 알킬, C_3-C_{12} 알케닐, 또는 C_3-C_{12} 알키닐은 할로, -OH, -SH, $-NH_2$, -NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), 치환되지 않은 -OC_1-C_6 알킬, -CO_2H, -CO_2(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -$CONH_2$, -CONH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -CON(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬), -SO_3H, -SO_2NH_2, -SO_2NH(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 및 -SO_2N(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬)(치환되지 않은 C_1-C_6 알킬) 기에서 독립적으로 선택되는 치환체 중에서 한 가지 또는 그 이상에 의해 임의선택적으로 치환되고;

[0318] R^{12}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택되고;

[0319] 각 R^{13} 및 각 R^{14}는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 독립적으로 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 그들이 부착되는 질소와 함께 4-7 원 헤테로환상 고리를 형성하고, 이것은 임의선택적으로, N, O 및 S에서 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 추가 헤테로원자를 내포하고; 그리고

[0320] R^{15}는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, -C_0-C_6 알킬-Ar, -C_0-C_6 알킬-Het 및 -C_0-C_6 알킬-C_3-C_7 시클로알킬에서 선택된다.

[0321] 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물에 대하여 1.1보다 큰 몰 당량의 지용성 카르복실산 염이 제제 내에 포함되는 경우에, 이것은 제제의 pH를 유익하게 더욱 올릴 수 있다. 제조 동안, 지용성 카르복실산 염은 바람직하게는, 낮은 pH에서 일어날 수 있는 화학식 II의 화합물의 글리세롤 에스테르의 형성을 최소화하기 위해, 화학식

II의 화합물에 앞서 제제에 첨가된다. 글리세롤 에스테르의 형성은 또한, 혼합물의 온도를 예로서, 40-45 ℃까지 감소시킴으로써 최소화될 수 있다.

[0322] 한 가지 또는 그 이상의 안정화제, 예를 들면, 항산화제 및 금속 킬레이트화제 또한, 제제 내에 존재할 수 있다. 적합한 항산화제는 구연산나트륨, BHT 및 BHA를 포함한다. 항산화제는 제제의 적어도 약 50 중량 ppm 내지 제제의 약 2중량%, 또는 제제의 약 50 중량 ppm 내지 제제의 약 1중량%, 또는 제제의 약 100 중량 ppm 내지 제제의 약 2중량%, 또는 제제의 약 200 중량 ppm 내지 제제의 약 2중량%, 또는 제제의 약 0.1중량% 내지 제제의 약 2중량%, 또는 제제의 약 0.1중량% 내지 제제의 약 1중량%, 또는 제제의 약 200 중량 ppm 내지 제제의 약 1중량%의 함량에서 제제 내에 포함될 수 있다. 다른 안정화제는 예로서, 구연산나트륨, TPGS 화합물 및 EDTA를 포함한다. EDTA는 이의 나트륨 염, 이나트륨-EDTA로서 이용될 수 있다. 이들 안정화제는 산화와 같은 과정에 기인한, 보관 동안 화학식 II의 화합물의 분해를 감소시키는데 도움을 줄 수 있다. 킬레이트화제, 예를 들면, EDTA 또한, 화학식 II의 화합물의 산화를 촉매작용할 수 있는 금속 이온을 킬레이팅함으로써 분해를 늦추는 것으로 생각된다. TPGS 화합물은 제제에서 약 5중량% 내지 약 25중량%에서 포함될 수 있다. EDTA는 제제에서 약 0.1중량% 내지 약 2중량%, 또는 제제에서 약 0.1중량% 내지 약 1중량%에서 포함될 수 있다. "TPGS 화합물"은 링커 (가령, 디카르복실산 또는 트리카르복실산)를 거쳐 하나 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티에 결합된 (가령, 에스테르, 아미드, 또는 티오에스테르 결합에 의해) 하나 또는 그 이상의 비타민 E 모이어티 (가령, 토코페롤, 토코모노에놀, 토코디에놀, 또는 토코트리에놀)를 내포하는 화합물 또는 화합물의 혼합물인 것으로 의미된다. 비타민 E 모이어티는 토코페롤, 토코모노에놀, 토코디에놀 및 토코트리에놀의 α-, β-, γ- 및 δ- 동종형, 그리고 모든 입체이성질체를 비롯하여, 비타민 E의 임의의 자연발생 또는 합성 형태일 수 있다. 링커는 예로서, 디카르복실산 산 (가령, 숙신산, 세바스산, 도데칸디오익산, 수베르산, 또는 아젤라산, 시트라콘산, 메틸시트라콘산, 이타콘산, 말레산, 글루타르산, 글루타콘산, 푸마르산 및 프탈산)을 포함한다. 예시적인 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 디에스테르는 TPGS, 토코페롤 세바케이트 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 도데카노디오에이트 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 수베르산염 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 아젤라에이트 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 시트라코네이트 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 메틸시트라코네이트 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 이타콘산염 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 말레인산염 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 글루타르산염 폴리에틸렌 글리콜, 토코페롤 글루타코네이트 폴리에틸렌 글리콜, 그리고 토코페롤 프탈산염 폴리에틸렌 글리콜이다. TPGS 화합물의 각각의 PEG 모이어티는 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 임의의 PEG 유도체일 수 있고, 그리고 200-6000 kDa (가령, 400-4000 kDa, 500-2000 kDa, 750-1500 kDa, 800-1200 kDa, 900-1100 kDa, 또는 약 1000 kDa)의 분자량을 가질 수 있다. PEG 모이어티는 다분산일 수 있다; 다시 말하면, 이들은 다양한 분자량을 가질 수 있다. PEG 유도체는 예로서, 메틸화된 PEG, 프로필렌 글리콜, PEG-NHS, PEG-알데히드, PEG-SH, PEG-NH_2, PEG-CO_2H, PEG-OMe 및 다른 에테르, 분지된 PEGs, 그리고 PEG 공중합체 (가령, PEG-b-PPG-b-PEG-1100, PEG-PPG-PEG-1900, PPG-PEG-MBE-1700 및 PPG-PEG-PPG-2000)를 포함한다. TPGS 화합물의 임의의 공지된 공급원이 본 발명에서 이용될 수 있다. 예시적인 TPGS 화합물은 토코페릴 PEG-1000 숙신산염 (TPGS-1000)인데, 이것은 1000 kDa의 분자량을 갖는 PEG 모이어티를 갖는다. 식품 등급 TPGS-1000은 예로서, 상품명 Eastman 비타민 E TPGS® (Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee) 하에 이용가능하다. 이러한 TPGS는 자연-공급원 비타민 E의 수용성 형태인데, 이것은 폴리에틸렌 글리콜 1000 (PEG 1000)으로 결정성 D-α-토코페릴 산 숙신산염의 에스테르화에 의해 제조되고, 그리고 260 내지 300 mg/g 전체 토코페롤을 내포한다. 다른 예시적인 TPGS 화합물은 수용성 자연 비타민 E (ZMC-USA, The Woodlands, Texas)이다. TPGS를 제조하는 방법은 U.S. 특허 번호 2,680,749 및 3,102,078에서, 그리고 U.S. 공개 번호 2007/0184117 및 2007/0141203에서 설명되는데, 이들은 본원에서 참조로서 편입된다. TPGS 화합물은 또한, 한 가지 또는 그 이상의 원자, 메틸렌 $(CH_2)_n$ 단위, 또는 기능기의 치환, 부가, 또는 제거에 의해 TPGS로부터 화학적 조성물에 대해 다른 TPGS 유사체를 포함한다. TPGS 유사체는 또한, 크로마놀 유도체 (가령, 6-크로마놀 PEG-1000 숙신산염 및 6-크로마놀 PEG-400 숙신산염), 스테로이드 유도체 (가령, 콜레스테릴 PEG-1000 숙신산염, 담즙산 PEG-1000, 디히드로콜산 PEG-1000, 리토콜산 PEG-1000, 우르소데옥시콜산 PEG-1000, 케노데옥시콜산 PEG-1000), 그리고 다른 것들 (가령, 인도메타신 PEG-1000, 크로몬-2-카르복실산 PEG-1000, 크로몬-2-카르복실산 PEG-1100-OMe, 크로몬-2-카르복실산 PEG-1500, 크로몬-2-카르복실산 PEG-2000, 나프록센 PEG-1000, 프로베니시드 PEG-1000, 7-카르복시메톡시-4-메틸-쿠마린 PEG-1000, 5-(4-클로로페닐)-2-푸로산 PEG-1000, 프로베니시드 토코페릴 PEG-1000 숙신산염, 리토콜산 PEG-1000, 그리고 크로몬-3-카르복실산 PEG-1000, 7-히드록시-쿠마리닐-4-아세트산 PEG-1000)을 포함한다.

[0323] 한 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 단위 용량당 10-200 mg, 또는 단위 용량당 10-100 mg, 또는 단위 용량당 10-40 mg에서 존재한다.

[0324] 제제의 한 구체예에서:

[0325] (1) 친유성 운반제의 지질 부형제 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량% (가령, 약 40% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%)이고;

[0326] (2) 친유성 운반제의 계면활성제 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량% (가령, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 50%, 약 40% 내지 약 60%)이고; 그리고 제제는 하기를 포함한다:

[0327] (3) 약 2중량% 내지 약 10중량% (가령, 약 2% 내지 5%, 약 3% 내지 7%, 약 5% 내지 약 10%)의 지용성 카르복실산 염;

[0328] (4) 10-200 mg (가령, 약 10-50 mg, 약 30-70 mg, 약 50-100 mg, 약 70-125 mg, 약 100-150 mg, 약 100-200 mg)의 화합물 (II) (또는 만약 화합물 (II)의 염이 이용되면 동등한 효과량).

[0329] 제제의 다른 구체예에서:

[0330] (1) 친유성 운반제의 글리세릴 리놀레산염 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량% (가령, 약 40% 내지 약 60%, 약 50% 내지 70%, 약 60% 내지 80%)이고;

[0331] (2) 친유성 운반제의 라우로일 마크로골-32 글리세리드 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량% (가령, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%)이고; 그리고 제제는 하기를 포함한다:

[0332] (3) 약 2중량% 내지 약 10중량% (가령, 약 2% 내지 5%, 약 3% 내지 7%, 약 5% 내지 약 10%)의 올레산나트륨;

[0333] (4) 10-100 mg (가령, 약 10-50 mg, 약 30-70 mg, 약 50-100 mg, 약 70-125 mg, 약 100-150 mg)의 화합물 (II) (또는 만약 화합물 (II)의 염이 이용되면, 동등한 효과량). 염은 HCl 염일 수 있다.

[0334] 제제의 다른 구체예에서:

[0335] (1) 친유성 운반제의 글리세릴 리놀레산염 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량% (가령, 약 40% 내지 약 60%, 약 50% 내지 70%, 약 60% 내지 80%)이고;

[0336] (2) 친유성 운반제의 라우로일 마크로골-32 글리세리드 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량% (가령, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%)이고; 그리고 제제는 하기를 포함한다:

[0337] (3) 약 2중량% 내지 약 10중량% (가령, 약 2% 내지 5%, 약 3% 내지 7%, 약 5% 내지 약 10%)의 올레산나트륨;

[0338] (4) 10-40 mg (가령, 약 10-20 mg, 약 15-25 mg, 약 20-30 mg, 약 25-35 mg, 약 30-40 mg)의 화합물 (II) (또는 만약 화합물 (II)의 염이 이용되면, 동등한 효과량). 염은 HCl 염일 수 있다.

[0339] 제제의 다른 구체예에서:

[0340] (1) 친유성 운반제의 글리세릴 리놀레산염 함량은 약 40중량% 내지 약 80중량% (가령, 약 40% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 70%, 약 60% 내지 약 80%)이고;

[0341] (2) 친유성 운반제의 라우로일 마크로골-32 글리세리드 함량은 약 20중량% 내지 약 60중량% (가령, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 60%)이고; 그리고 제제는 하기를 포함한다:

[0342] (3) 약 2중량% 내지 약 10중량% (가령, 약 2% 내지 5%, 약 3% 내지 7%, 약 5% 내지 약 10%)의 올레산나트륨;

[0343] (4) 10-40 mg (가령, 약 10-20 mg, 약 15-25 mg, 약 20-30 mg, 약 25-35 mg, 약 30-40 mg)의 화합물 (II) (또는 만약 화합물 (II)의 염이 이용되면 동등한 효과량). 염은 HCl 염일 수 있고; 그리고 제제는 하기를 임의선택적으로 포함한다:

[0344] (5) 약 0.1중량% 내지 약 1중량% (가령, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.3 내지 약 0.7%, 약 0,5% 내지 약 1%) EDTA; 및/또는

[0345] (6) 약 0.1중량% 내지 약 1중량% (가령, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.3 내지 약 0.7%, 약 0,5% 내지 약 1%) 구연산나트륨.

[0346] 제제는 반고체 현탁액일 수 있는데, 여기에서 화학식 II의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 용해된다. 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "반고체"는 고체와 액체의 것 사이에 중간 점성과 강성을 갖는 물질 (가령, 예로서 연고, 크림, 겔, 젤리, 또는 페이스트)을 지칭한다. 일부 구체예에서, 제제는 자가유화 약물 전

달 시스템 (SEDDS), 자가-마이크로유화 약물 전달 시스템 (SMEDDS) 및/또는 자가-나노유화 약물 전달 시스템 (SNEDDS)으로서 행동할 수 있는 것으로 생각된다. 용어 "자가유화"는 물 또는 다른 수성 매체에 의해 희석되고 온화하게 혼합될 때, 안정된 오일/물 유제를 산출하는 제제를 지칭한다. 이런 유제가 제제의 경구 투여 후 위장관에서 형성될 때, 이것은 림프계 내로 화학식 II의 화합물의 흡수를 증강할 수 있고, 그리고 따라서, 이의 전신 생체이용률을 향상시킬 수 있다.

[0347] 제제는 경구 투여용 캡슐 내로 부하될 수 있다. "캡슐"은 약물의 고체, 반고체 또는 액체 유상하중, 첨가제(들), 그리고 임의선택적으로, 부형제를 운반할 수 있는 2-부분, 캡슐-모양, 용기를 형성하는 막을 포함하는 캡슐인 것으로 의미된다. 적합한 캡슐은 경성 및 연성 껍질 젤라틴 캡슐; HPMC (히드록시프로필 메틸셀룰로오스) 캡슐; 그리고 다른 비-젤라틴 연성 겔 캡슐을 포함한다. 적합한 비-젤라틴 연성 겔 캡슐의 실례는 Catalent로부터 가용한 Optishell™이다. 더욱 적합한 실례는 U.S. 특허 번호 6,582,727, 6,340,473, 6,884,060, 8,231,896 및 8,377,470에서 설명되는데, 이들의 개시는 본원에서 참조로서 편입된다.

[0348] 캡슐은 약 10 mg 내지 약 200 mg, 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 10 mg 내지 약 40 mg의 화합물 (II) (또는 만약 화합물 (II)의 염 이용되면, 동등한 효과량)을 포함할 수 있다.

[0349] 본원에서 설명된 화합물 (II)의 제제 (및 이런 제제를 포함하는 캡슐)는 질환으로 고통받는 환자에게 투여에 의해 이런 질환의 치료에서 이용될 수 있다. 이들 질환은 암, 예를 들면, 난소암, 유방암, 폐암, 교모세포종, 흑색종, 방광암, 두경부암, 신장 세포 암, 결장직장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종 간세포 암종, 고등급 신경내분비 종양 및/또는 소세포 암종, 예를 들면, 폐암을 포함한다. 이들 제제 (및 이런 제제를 포함하는 캡슐)은 또한, 암, 예를 들면, 난소암, 유방암, 폐암, 교모세포종, 흑색종, 방광암, 두경부암, 신장 세포 암, 결장직장암, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 간세포 암종, 고등급 신경내분비 종양 및/또는 소세포 암종, 예를 들면, 폐암을 비롯한 질환의 치료를 위한 제형의 제조에서 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0350] 실시예

[0351] **실시예 1 - 화합물 (II)의 용해도 연구**

[0352] 화합물 (II)의 용해도 연구가 지질 부형제 및 계면활성제를 이용하여 수행되었다. 화합물 (II) HCl 및 화합물 (II) 유리 염기가 바이알 내로 계량되었고, 그리고 원하는 농도를 달성하기 위해 온당한 양의 부형제가 첨가되었다. 필요하면, 투명한 용액을 달성하기 위해 가열 및 초음파처리가 이용되었다. 화합물 (II) 유리 염기 및 화합물 (II) HCl (무정형 형태)의 용해도 한계는 표 1에서 언급된다.

표 1

[0353]

부형제	화합물 (II) (mg/mL)	설명	화합물 (II) HCl 염 (mg/mL)	설명
라브라팍 리포 WL 1349	>200	RT	불용성	<25mg/mL
라브라팍 PG	>200	RT	불용성	<25mg/mL
페세올	>200	20 분 H&S	150	5 분 H&S
메이신 35-1	>200	10 분 H&S	150	5 분 H&S
라브라솔	>200	투명	150	5 분 H&S
카프물 MCM			50	10 분 H&S
겔루시레 44/14	>200	5 분 H&S	100	10 분 H&S
라브라필 M 2130 CS	>200	5 분 H&S	25	10 분 H&S
라브라필 M 1944 CS	>200	RT	25	10 분 H&S
라브라필 M 2125 CS	>200	RT	25	10 분 H&S
겔루시레 50/13	150	10 분 H&S	50	10 분 H&S
카프리올 90	>200	RT	150	5 분 H&S
카프리올 PGMC	>200	RT	150	5 분 H&S
라우로글리콜 90	>200	RT	150	10 분 H&S
라우로글리콜 FCC	>200	RT	100	5 분 H&S
플루롤 올레이큐 CC 497	>200	20 분 H&S	50	30 분 H&S
에탄올	>200	RT	200	RT
프로필렌 글리콜	>200	5 분 H&S	200	5 분 H&S
PEG-200	>200	RT	200	5 분 H&S

트랜스큐톨	>200	RT	150	RT
PEG-300	>200	RT	200	5 분 H&S
PEG-400	>200	5 분 H&S	200	5 분 H&S
트윈-20	>200	5 분 H&S	200	20 분 H&S
트윈-80	>200	5 분 H&S	200	20 분 H&S
포살 50-PG	>200	5 분 H&S	200	20 분 H&S
포살 53 MCT	>200	5 분 H&S	150	10 분 H&S
VitE-TPGS	>200	20 분 H&S	150	10 분 H&S
크레모포르 EL	>200	20 분 H&S	150	10 분 H&S
크레모포르 RH-40	>200	20 분 H&S	150	10 분 H&S

[0354] RT = 실온에서 와동; H&S = 가열 및 초음파처리

[0355] 화합물 (II)의 추가 용해도 연구가 지질 부형제 및 계면활성제를 이용하여 수행되었다. 최적 조합을 탐색하기 위해, 메이신 35-1 (글리세롤 리놀레산염):겔루시레 44/14 (라우로일 마크로골-32 글리세리드):라우로글리콜 90 (프로필렌 글리콜 모노라우레이트) 혼합물이 검사되었다. 하기 범위의 각 물질이 검사되었다: (1) 40-80% (w/w) 메이신 35-1; (2) 20-40% (w/w) 겔루시레 44/14; 그리고 (3) 0-20% (w/w) 라우로글리콜 90. 요약하면: 화합물 (II) 유리 염기는 높은 용해도 >250 mg/mL를 나타내었고; 화합물 (II) HCl 염은 우수한 용해도 150 - 200 mg/mL를 나타내었고; 겔루시레 44/14는 HCl 염의 용해도를 감소시켰고; 그리고 라우로글리콜 90은 용해도에 대한 명백한 효과를 보여주지 않았다.

[0356] **실시예 2 - 화합물 (II)의 유화 연구**

[0357] 메이신 35-1, 겔루시레 44/14 및 라우로글리콜 90 혼합물에서 화합물 (II)의 가장 높은 달성가능한 농도가 유화 연구에서 검사되었다. 이들 혼합물은 1 N HCl (모의된 위액에 대한 대용물로서)로 희석되었고, 그리고 하기의 희석액이 검사되었다: 1/10, 1/30 & 1/100.

[0358] 요약하면, 겔루시레 44/14는 미세한 유제를 명백히 창출하였는데, 이들 유제는 이러한 부형제의 농도가 증가함에 따라서 더욱 미세해졌다. 라우로글리콜 90은 유제 형성에 대한 명백한 효과를 보여주지 않았다. 모든 희석 수준은 우수한 유제를 형성하였다. 하지만, 1/10 희석액에 의해 형성된 유제가 더욱 빠르게 분리되었다.

[0359] 용해도 및 유화 연구의 결과에 근거하여, 메이신 35-1 및 겔루시레 44/14를 포함하는 화합물 (II)의 제제가 그들의 안정성 성질에 대한 검사를 위해 선택되었다.

[0360] **실시예 3 - 화합물 (II) 제제의 양립성 및 안정성 연구**

[0361] 이용된 부형제와 화합물 (II)의 양립성이 하기의 가용화/유화 부형제: 메이신 35-1; 겔루시레 44/14; 올레산나트륨; 스테아르산나트륨; 비타민 E TPGS; 리신; 그리고 나트륨 EDTA를 이용한 이성분 스트레스 안정성 연구 (40 ℃/75% RH)를 통해 확립되었다.

[0362] 이들 결과는 메이신 35-1 및 겔루시레 44/14 (70:30 w/w)와 접촉 시에 화합물 (II)의 단기간 안정성이 8 일 동안 실온 (다시 말하면, 약 20 ℃)에서 허용되고, 그리고 이후, 대략 9% 분해가 15 일까지 일어난다는 것을 지시하였다. 어떤 유의미한 분해도 -20 ℃에서 15 일의 보관 후 관찰되지 않았다.

[0363] 제제 성분의 혼화성을 향상시키고 용액의 산성 성질을 완충하기 위해 올레산나트륨 (5% w/w)이 메이신/겔루시레 제제에 첨가되었는데, 이것은 안정성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이용된 올레산나트륨의 양은 화합물 (II) HCl에 비하여 1.5 당량이었다. 이것은 1.0 당량의 올레산나트륨이 HCl을 퀀칭하여, 화합물 (II), 올레산 및 NaCl을 형성한다는 것을 증명할 수 있다. 나머지 0.5 당량은 화합물 (II)의 카르복실산과 균형 상태를 유지하여, 화합물 (II)의 글리세롤 에스테르 분해 산물의 형성을 저해하는 완충계를 형성한다.

[0364] **실시예 4 - 구연산나트륨 또는 EDTA를 내포하는 화합물 (II) 제제의 안정성 (40 ℃/75% RH)**

[0365] 제제의 산화에 대한 잠재력을 더욱 감소시키기 위해, 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA) 및 구연산나트륨이 화합물 (II)와의 양립성, 그리고 제제에서 분해를 감소시키는 능력에 대해 평가되었다. 이나트륨 EDTA 역시, 화합물 (II)의 산화 분해를 촉매작용하는 미량 금속 이온의 가능성으로 인해, 메이신 35-1/겔루시레 44/14 제제에서 안정화제로서 평가되었다. 메이신 35-1/겔루시레 (44/14)/비타민 E TPGS/올레산나트륨 (75/10/10/5 w/w/w/w)을 내포하는 제제 또한 검사되었다.

[0366] BHA, 구연산나트륨 또는 EDTA를 내포하는 화합물 (II) 제제의 안정성이 이들 첨가제를 내포하지 않는 대조 제제와 비교되었다. 표 2에서 요약된 결과는 항산화제와 EDTA 둘 모두 40 ℃/75% RH에서 4 일 보관 후 화합물 (II) 제제의 안정성을 향상시킨다는 것을 지시하는데, 구연산나트륨 (1 mg/g)이 BHA (0.2 mg/g)보다 뛰어난 것으로 증명된다.

표 2

[0367]

제제	시간 (0)		4 일자	
	검정 (%)	검정 (%)	불순물 1 (%)(RT 8.32)	불순물 2 (%)(RT 8.58)
화합물 (II) (100 mg) + 1 g 메이신 35-1/겔루시레 (44/14)/TPGS/올레산나트륨 (75/10/10/5) (A)	95.33	91.01	0.10	1.23
화합물 (II) (100 mg) + 1 g 메이신 35-1/겔루시레 (44/14)/올레산나트륨 (75/20/5) (B)	95.53	91.21	0.08	1.10
A + 0.2 mg BHA	95.33	92.45	0.06	0.78
B + 0.2 mg BHA	95.76	92.83	0.14	0.76
A + 1 mg EDTA	95.31	94.24	0.07	0.23
B + 1 mg EDTA	95.44	95.09	0.20	0.40
A + 1 mg 구연산나트륨	95.14	94.95	0.27	0.45
B + 1 mg 구연산나트륨	94.94	93.76	0.16	0.39

[0368] **실시예 5 - 구연산나트륨과 EDTA 둘 모두를 내포하는 화합물 (II) 제제의 안정성 (40 ℃/75% RH)**

[0369] 본 실시예에서, 구연산나트륨과 EDTA 둘 모두를 내포하는 화합물 (II) 제제의 안정성이 이들 첨가제를 내포하지 않는 대조 제제와 비교되었다. 표 3에서 요약된 결과는 올레산나트륨, 구연산나트륨 및 EDTA의 조합을 내포하는 제제가 이들 부형제가 없는 것들보다 40 ℃/75% RH에서 3 일 보관 후 훨씬 안정된다는 것을 지시한다. 올레산나트륨에 의해 부여된 추가 안정성은 아마도 완충능에 기인한다 (용액의 pH가 올레산나트륨의 첨가에 의해 pH 1로부터 pH 5로 증가된다).

표 3

[0370]

제제	시간 (0)	3 일자
	검정 (%)	검정 (%)
화합물 (II) (100 mg) + 1 g 메이신 35-1/겔루시레 (44/14)/TPGS/올레산나트륨 (75/10/10/5) (A)	97.73	85.73
화합물 (II) (100 mg) + 1 g 메이신 35-1/겔루시레(44/14)/올레산나트륨 (75/20/5) (B)	97.70	95.20
A + 1 mg EDTA + 1 mg 구연산나트륨	98.23	90.88
B + 1 mg EDTA + 1 mg 구연산나트륨	98.08	97.79
A + 1 mg EDTA + 2 mg 구연산나트륨	98.18	92.82
B + 1 mg EDTA + 2 mg 구연산나트륨	97.91	97.59

[0371] **실시예 6 - 캡슐화된 화합물 (II) 제제의 안정성**

[0372] 본 실시예에서, 6-주 안정성 연구가 화합물 (II), 메이신 35-1, 올레산나트륨, EDTA, 구연산나트륨, 그리고 겔루시레 44/14 및/또는 비타민 E TPGS를 내포하는 제제에서 수행되었다 (표 4 & 5를 참조한다). 이들 블렌드 (검정 단독)를 검사하는 것에 더하여, 젤라틴과 HPMC 캡슐 둘 모두, 25 ℃/60% RH 및 40 ℃/75% RH에서 6 주의 보관 후 양립성 및 안정성을 평가하기 위해 각 블렌드로 수동으로 채워졌다.

[0373] 표 4 & 5에서 요약된 결과는 각 블렌드가 25 ℃/60% RH 및 40 ℃/75% RH에서 6 주 후 본질적으로 변동 없이 남아있었다는 것을 지시한다. 젤라틴 캡슐에서 40 ℃에서 보관된 표본은 6 주 후 분해에서 어떤 유의미한 추세도 보여주지 않았지만, HPMC 캡슐에서 보관된 제제 B와 C는 더욱 높은 온도 보관 조건에서 검정 값에서 1-2% 감소를 전시하였다.

표 4

[0374] 검사 제제:

성분	판매자	배치/카탈로그	제제 1 (A)		제제 2 (B)		제제 3 (C)	
화합물 (II) HCl	Sponsor	ELS-70-106-70	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g
Maisine™ 35-1	Gattefossé	해당 없음	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g
Gelucire® 44/14	Gattefossé	해당 없음	24.20%	13.31 g	12.10%	6.655 g	0%	0 g
Vit-E-TPGS	Isochem	318300	0%	0 g	12.10%	6.655 g	24.20%	13.31 g
올레산나트륨	Pfaltz & Bauer	S06450	5.50%	3.025 g	5.50%	3.025 g	5.50%	3.025 g
이나트륨 EDTA	Fisher	S311-100	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
구연산나트륨	Fisher	S279-500	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
총합			100%	55 g	100%	55 g	100%	55 g

표 5

[0375] 안정성 결과:

제제	검정 (%) 초기	검정 (%) 25 ℃/60% RH			검정 (%) 40 ℃/75% RH		
		1 주차	3 주차	6 주차	1 주차	3 주차	6 주차
A (블렌드 단독)	97.4	97.0	---	---	98.0	97.7	97.5
A (젤라틴 캡슐)	98.0	97.7	96.7	98.7	97.8	97.9	98.4
A (HPMC 캡슐)	97.0	97.2	97.8	98.1	97.6	97.4	97.1
B (블렌드 단독)	97.3	96.8	---	---	97.7	97.5	96.4
B (젤라틴 캡슐)	97.5	97.1	97.7	98.6	97.8	97.8	98.0
B (HPMC 캡슐)	97.7	97.2	97.5	98.0	97.4	96.8	95.5
C (블렌드 단독)	97.5	97.7	---	---	97.2	97.4	96.6
C (젤라틴 캡슐)	97.7	97.2	97.3	98.3	97.4	97.5	97.2
C (HPMC 캡슐)	97.4	97.3	97.2	97.3	96.7	96.4	95.6

[0376] **실시예 7 - 화합물 (II)의 예시적인 제약학적 제제**

표 6

[0377]

성분	10 mg 캡슐마다 양(mg)	중량 (%)	40 mg 캡슐마다 양(mg)	중량 (%)	80 mg 캡슐 마다 양(mg)	중량 (%)
화합물 (II) HCl	10.99	7.90[1]	43.97	7.90[1]	87.90	15.8
Maisine™ 35-1(글리세릴 리놀레산염)	86.52	62.20	346.21	62.20	292.5	52.5
Gelucire® 44/14 (라우로일 마크로골-32 글리세리드)	33.66	24.20	134.70	24.20	113.8	20.4
올레산나트륨	7.65	5.50	30.61	5.50	61.7	11.1
이나트륨 EDTA 이수화물	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
구연산나트륨 이수화물	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
전체 (블렌드)	**139.10**	**100**	**556.60**	**100**	**557**	**100**

크기 0 백색 캡슐	---	---	96.0	---	96.0	---
크기 4 백색 캡슐	38.0	---	---	---	---	---
전체 (약물 산물 캡슐)	**177.10**	---	**652.60**	---	**653**	---

[0378] [1] "있는 그대로"기초, 배합 공식은 72:28 비율의 메이신 대 겔루시레를 갖는 유리 염기 함량에 근거하여 7.2 wt%를 획득하는 것에 근거된다

[0379] **실시예 8 - 화합물 (II) 제제를 내포하는 캡슐의 제조**

[0380] 본 실시예는 화합물 (II) 염산염, 메이신 35-1, 겔루시레 44/14, 올레산나트륨 및 EDTA를 포함하는 화합물 (II) 제제를 내포하는 캡슐에 대한 예시적인 제조 공정을 설명한다.

[0381] 상기 제조 공정은 메이신 35-1을 용융하는 것으로 시작된다. 액체 메이신 35-1이 이후, 40-45 ℃로 가열된 혼합 케틀에 첨가된다. 미리 선별검사된 올레산나트륨이 첨가되고, 그리고 혼합물은 40-45 ℃에서 적어도 30 분 동안 교반된다. 이나트륨 EDTA 및 구연산나트륨이 천천히 첨가되고, 그리고 혼합물은 40-45 ℃에서 적어도 30 분 동안 교반된다. 그 다음, 화합물 (II) HCl이 첨가되고, 그리고 현탁액은 40-45 ℃에서 적어도 4 시간 교반된다. 게다가, 미리 용융된 겔루시레 44/14가 교반하면서 혼합물에 첨가된다. 결과의 블렌드는 40-45 ℃에서 적어도 20 분 동안 교반된다. 제제는 약간 혼탁한 상태로 남아있다 (미세하게 분산된 염화나트륨인 것으로 추정됨).

[0382] 뜨거운, 벌크 블렌드가 인라인 여과가 구비된 캡슐화 호포로 이전된다. 표준 백색 경성 젤라틴 캡슐이 40-45 ℃에서 액체 블렌드로 채워진다. 이들 캡슐은 이후, 젤라틴/폴리소르베이트 80 분염 용액을 이용하여 분염되고, 주위 온도로 냉각되고, 그리고 이후, 적어도 12 시간 동안 건조된다. 이들 벌크 캡슐은 HDPE 병 내로 채워진다.

[0383] 본 발명이 예시적인 구체예를 참고로 하여 설명되긴 했지만, 본 발명은 거기에 한정되지 않는 것으로 이해된다.

[0384] 전술한 명세서에서 이용된 용어와 표현은 그 안에서 제한이 아닌 설명의 용어로서 이용되고, 그리고 이런 용어와 표현의 이용에서, 도시되고 설명된 특질 또는 이들의 부분의 등가물을 배제하려는 어떠한 의도도 없으며, 발명의 범위는 하기 청구항에 의해서만 규정되고 한정되는 것으로 인식된다.