



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월14일

(11) 등록번호 10-2277833

(24) 등록일자 2021년07월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/233 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) **A61K 31/4741** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 215/233 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7025432
(22) 출원일자(국제) 2014년02월20일
심사청구일자 2019년02월20일
(85) 번역문제출일자 2015년09월16일
(65) 공개번호 10-2015-0119361
(43) 공개일자 2015년10월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/017270
(87) 국제공개번호 WO 2014/130612
국제공개일자 2014년08월28일
(30) 우선권주장
61/767,087 2013년02월20일 미국(US)
61/898,741 2013년11월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020010102044 A*
KR1020040077922 A*
KR1020060058705 A*
KR1020110044749 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
칼라 파마슈티컬스, 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 아스널 웨이
490 스위트 120
- (72) 발명자
웅, 윈스턴 자판타
미국 02180 매사추세츠주 스톤햄 섬머 스트리트
35
노왁, 포웰 요이치에츠
미국 07677 뉴저지주 우드클리프 레이크 베어브룩
드라이브 33
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

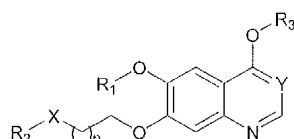
전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **치료 화합물 및 그의 용도****(57) 요약**

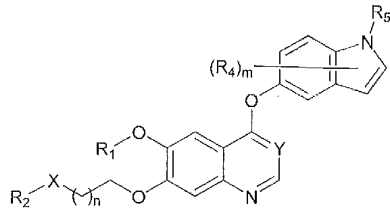
본원에서 하기 화학식 I-III의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 제약 조성물이 기재된다. 또한, 점액 침투되는, 화학식 I-III의 화합물을 포함하는 입자(예를 들면 나노입자) 및 그의 제약 조성물이 제공된다. 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물 또는 그의 제약 조성물의 사용 방법이 또한 제공된다.

<화학식 I>

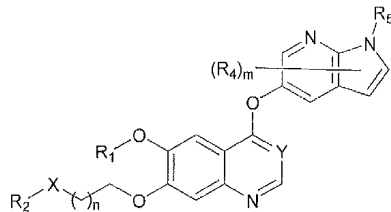


(뒷면에 계속)

<화학식 II>



<화학식 III>



(52) CPC특허분류

A61K 31/4725 (2013.01)

A61K 31/4741 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

C07D 239/88 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 491/107 (2013.01)

(72) 발명자

애스큐, 벤 씨.

미국 02050 매사추세츠주 마쉬필드 애로우 헤드 로드 266

김, 진수

미국 02135 매사추세츠주 브라이튼 24 콜보른 로드 #12

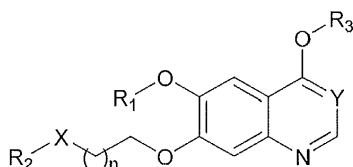
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R₂는 질소 및 산소로부터 선택된 헤테로원자를 갖는, 임의로 치환된 비-방향족 비시클릭 헤테로시클릭 고리계이며, 여기서 헤테로원자는 하나의 고리 질소와 하나의 고리 산소이고;

X는 결합, -O- 또는 -C(=O)-이고;

Y는 CH 또는 N이고;

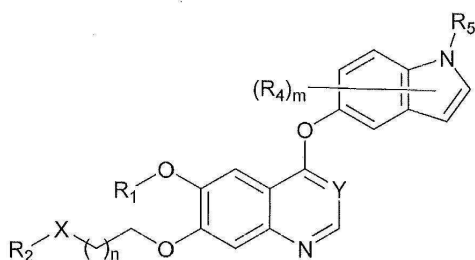
R₃은 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

R₁의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, F, Cl, Br, I, CN, OH 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

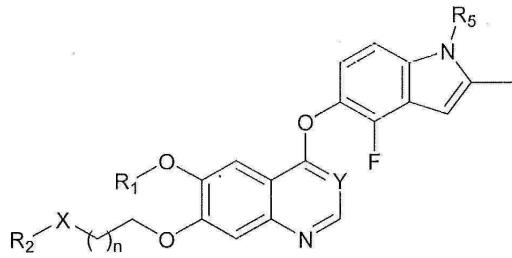
R₅는 수소 또는 질소 보호기이고;

m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 3

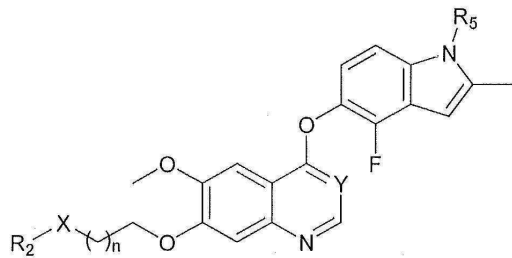
제2항에 있어서, 하기 화학식 II-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-a>



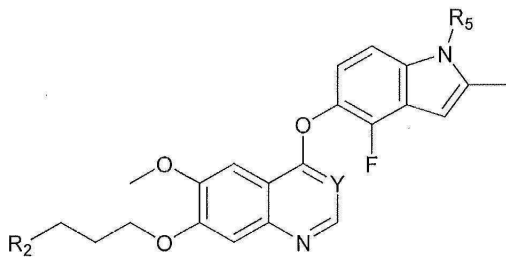
하기 화학식 II-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-b>



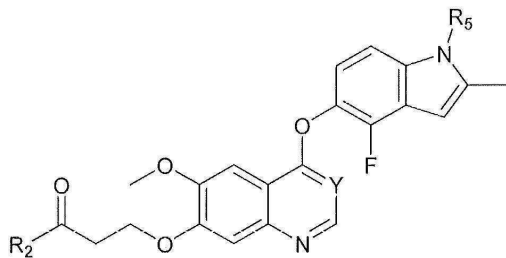
하기 화학식 II-b1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-b1>



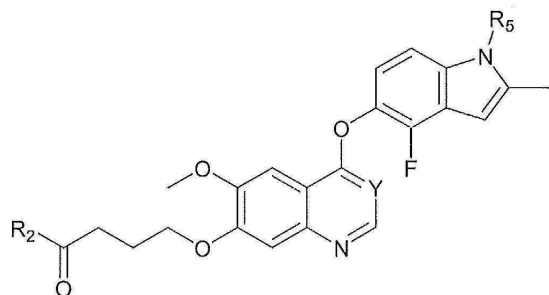
하기 화학식 II-b2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-b2>



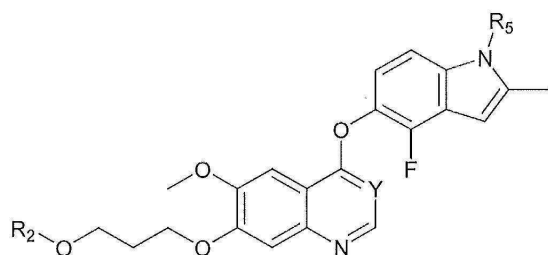
하기 화학식 II-b3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-b3>



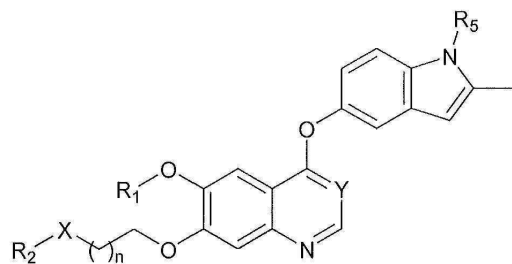
하기 화학식 II-b4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-b4>



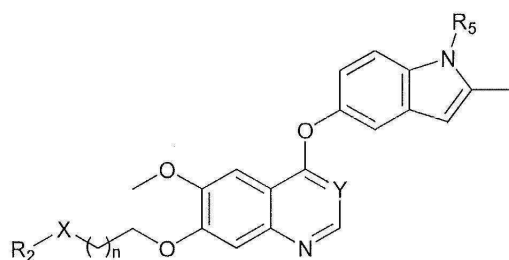
하기 화학식 II-c의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-c>



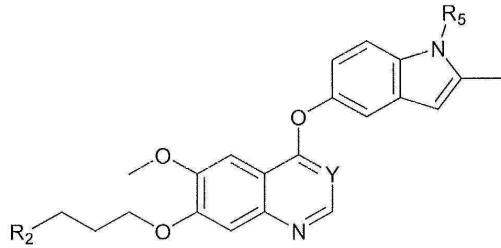
하기 화학식 II-d의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-d>



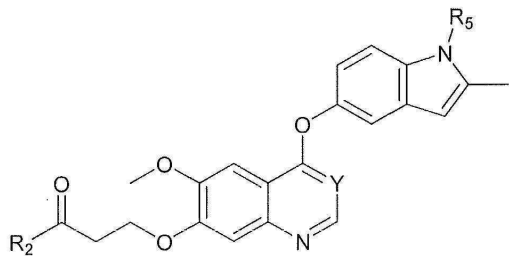
하기 화학식 II-d1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-d1>



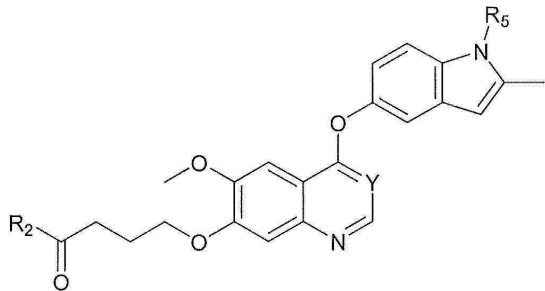
하기 화학식 II-d2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 II-d2>



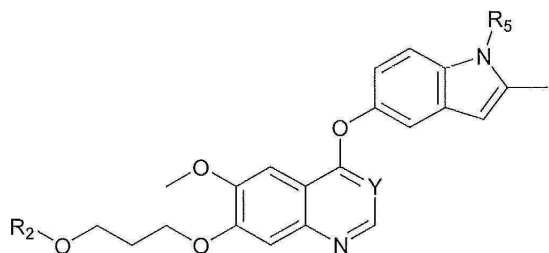
하기 화학식 II-d3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는

<화학식 II-d3>



하기 화학식 II-d4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

<화학식 II-d4>

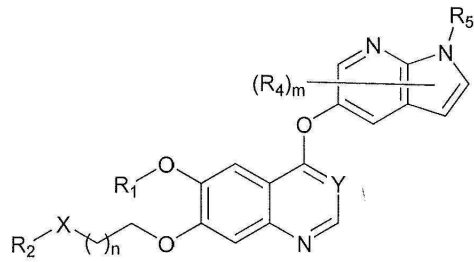


인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



상기 식에서,

R₄의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, F, Cl, Br, I, CN, OH 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

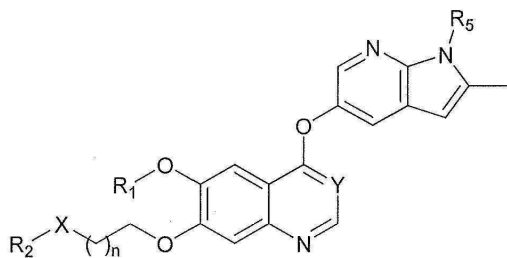
R₅는 수소 또는 질소 보호기이고;

m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 5

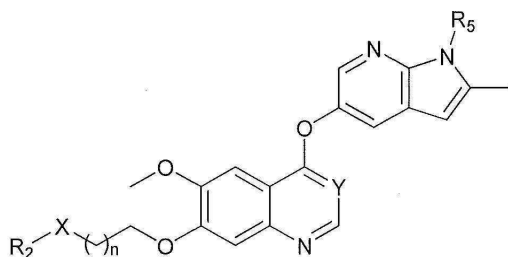
제4항에 있어서, 하기 화학식 III-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-a>



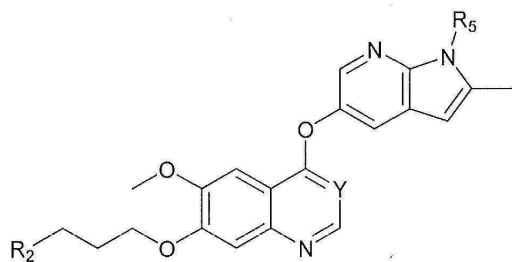
하기 화학식 III-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-b>



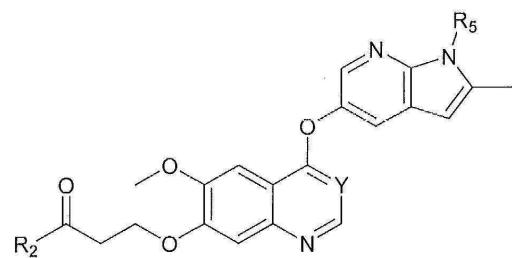
하기 화학식 III-b1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-b1>



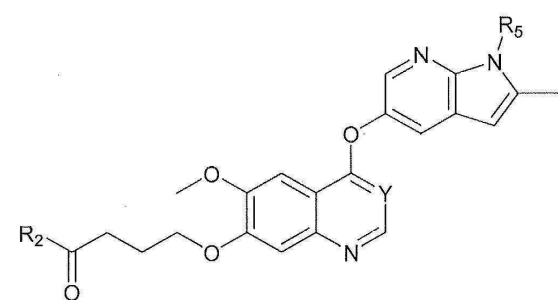
하기 화학식 III-b2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-b2>



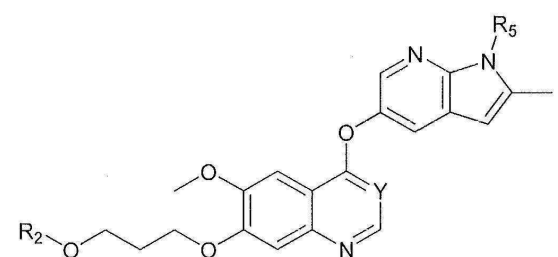
하기 화학식 III-b3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-b3>



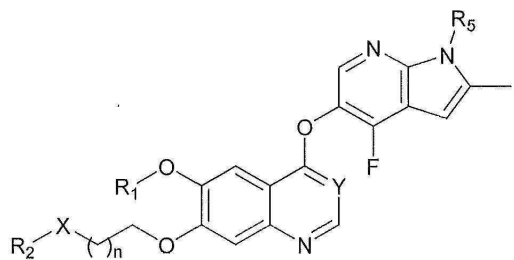
하기 화학식 III-b4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-b4>



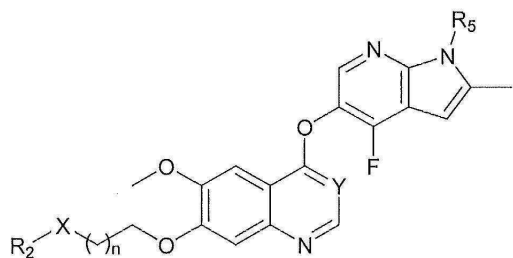
하기 화학식 III-c의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-c>



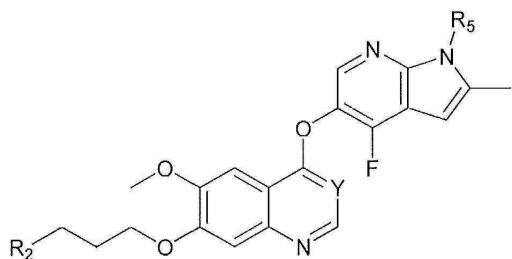
하기 화학식 III-d의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-d>



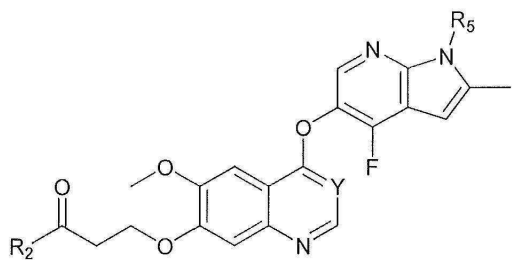
하기 화학식 III-d1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-d1>



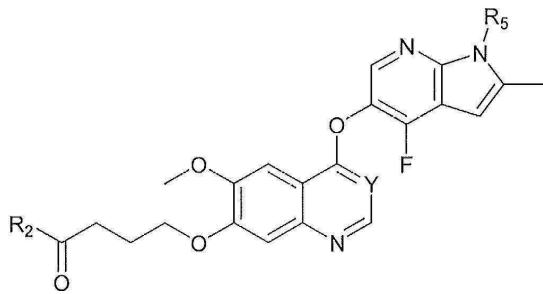
하기 화학식 III-d2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염;

<화학식 III-d2>



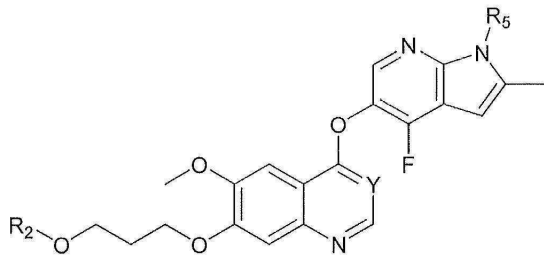
하기 화학식 III-d3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 또는

<화학식 III-d3>



하기 화학식 III-d4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염

<화학식 III-d4>



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제2항에 있어서, R₅가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

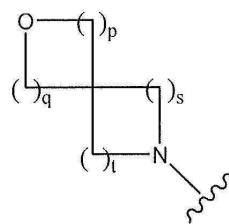
청구항 7

제4항에 있어서, R₅가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

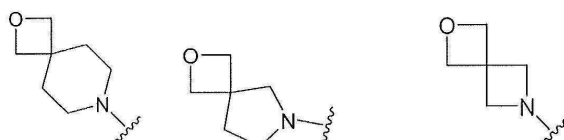
제1항에 있어서, R₁이 CH₃인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9



제1항에 있어서, R₂가 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$ 이며, 여기서 p, q, s 및 t의 각각의 경우는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

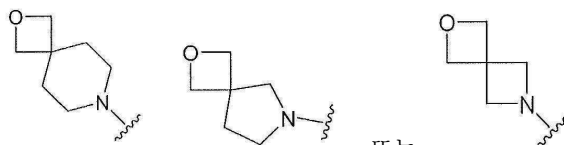
청구항 10



제1항에 있어서, R₂가 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$, 또는 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}_2$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는

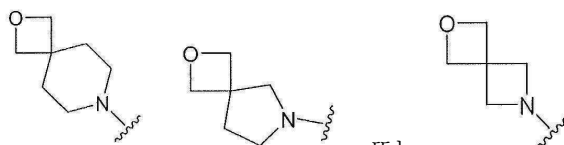
염.

청구항 11



제2항에 있어서, R_2 가 , 또는 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12



제4항에 있어서, R_2 가 , 또는 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, n 이 1 또는 2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항에 있어서, Y 가 CH인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서, Y 가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

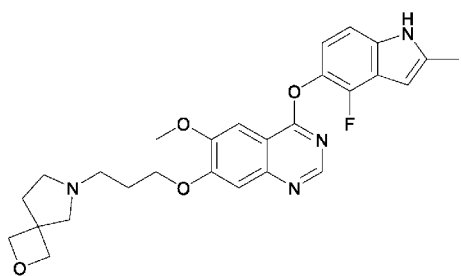
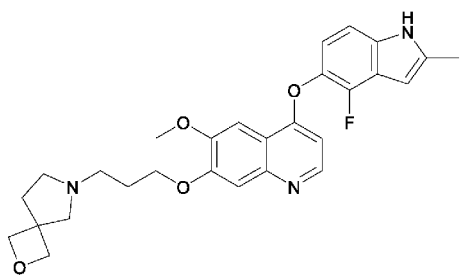
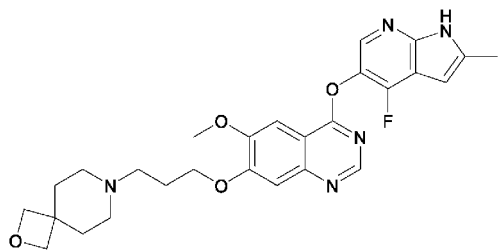
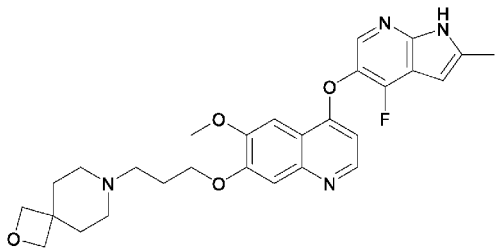
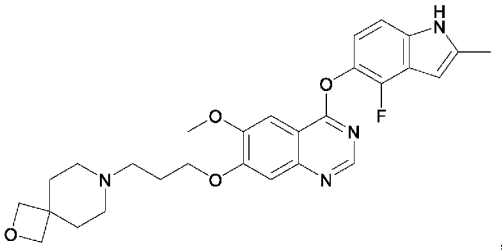
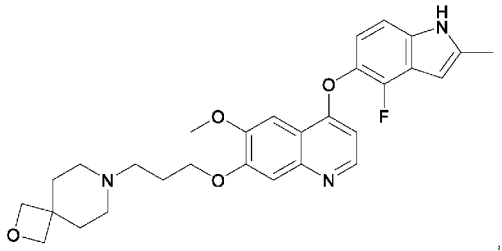
제1항에 있어서, X 가 결합인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

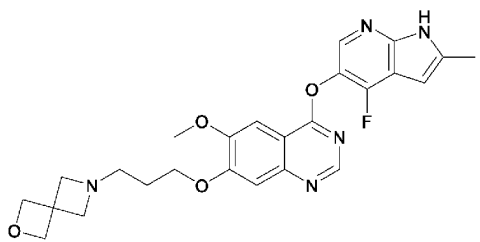
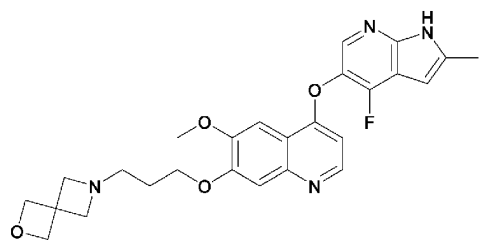
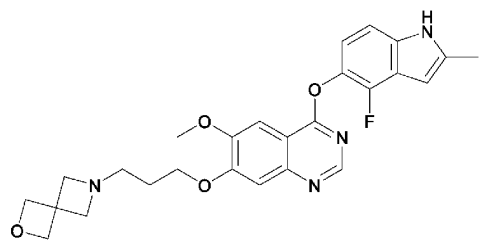
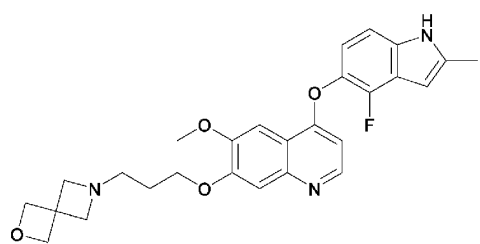
청구항 17

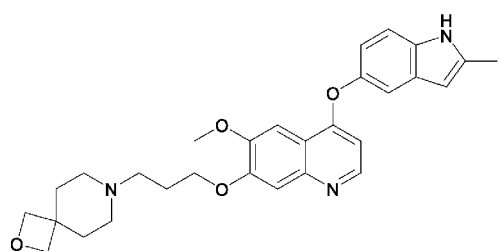
제1항에 있어서, X 가 $-C(=O)-$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

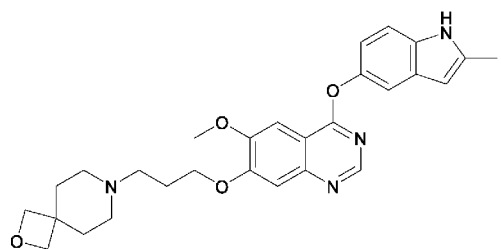
제1항에 있어서,



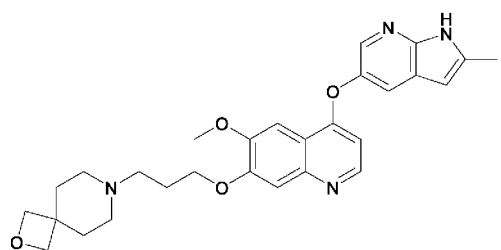




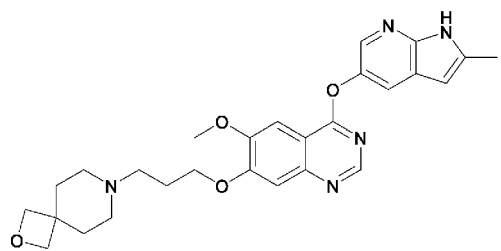
1



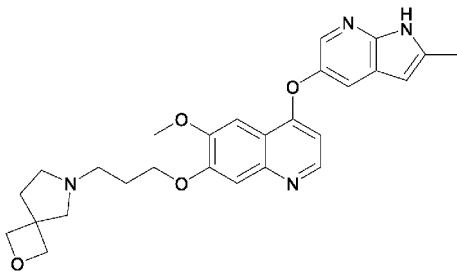
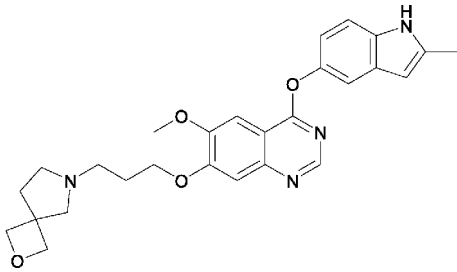
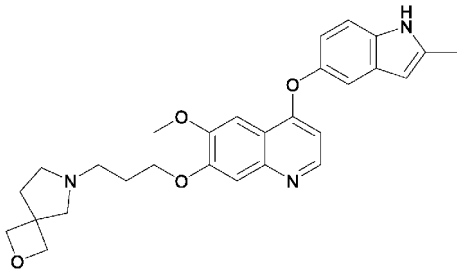
2

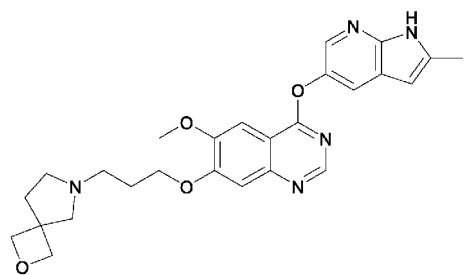


3

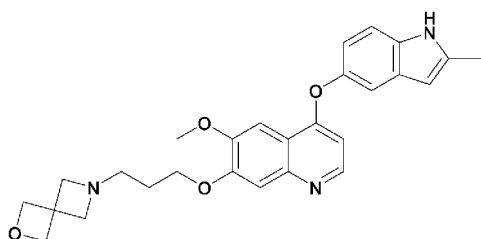


4

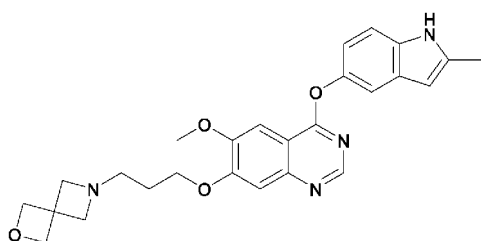




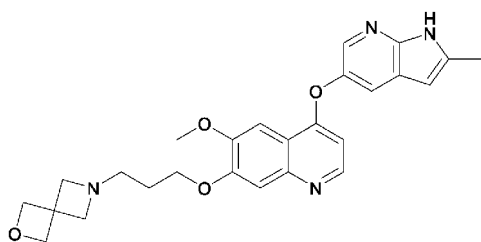
1



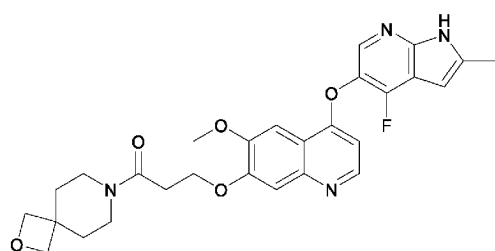
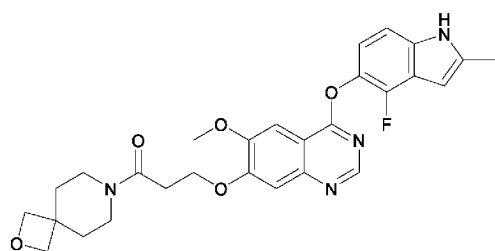
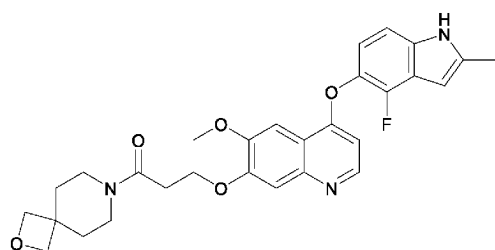
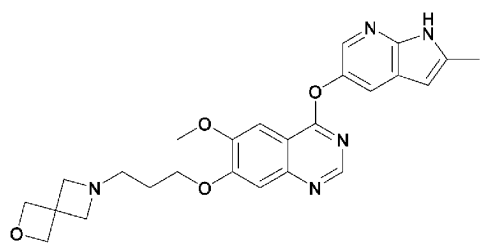
2

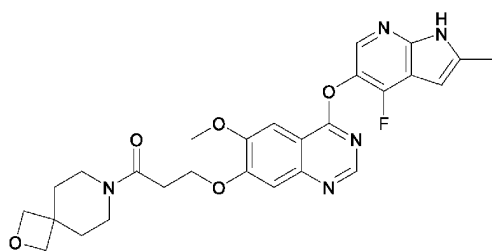


3

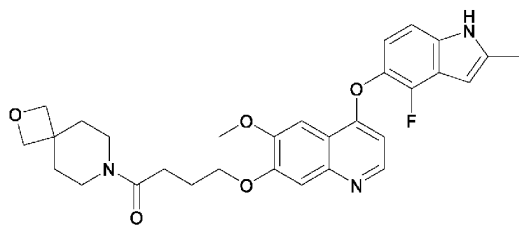


4

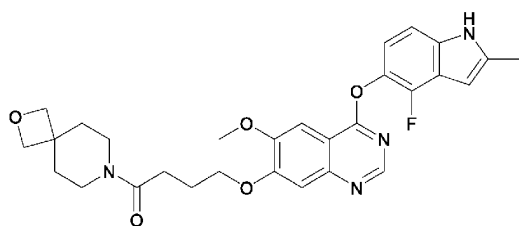




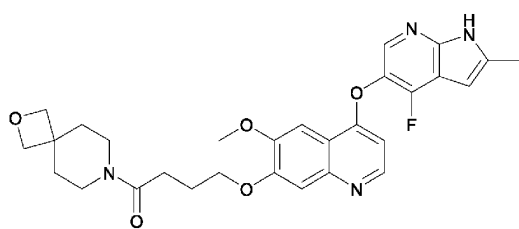
2



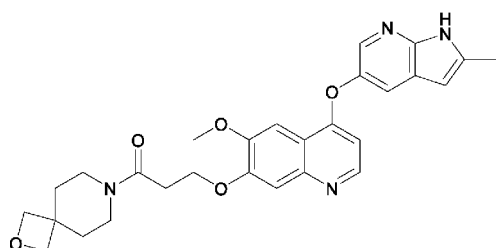
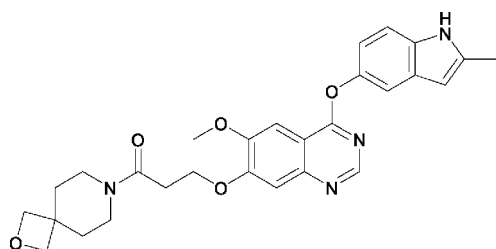
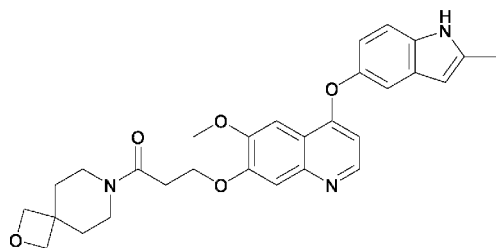
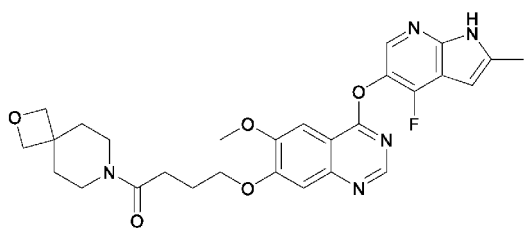
3

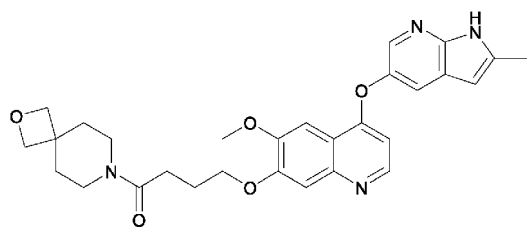
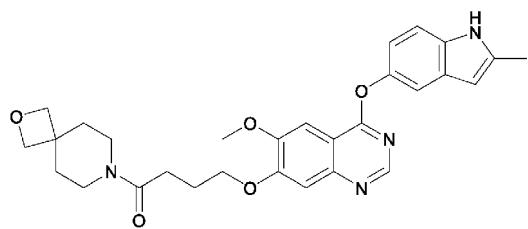
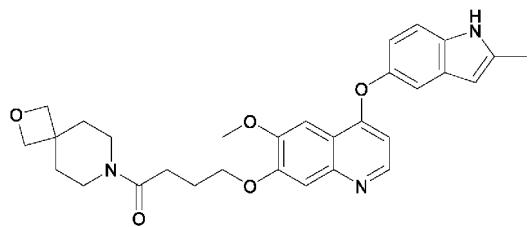
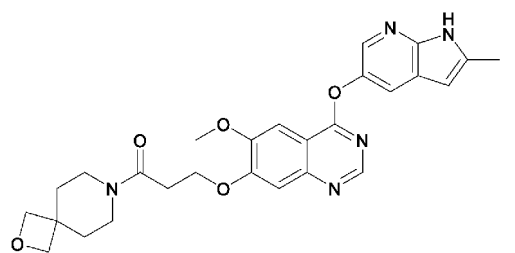


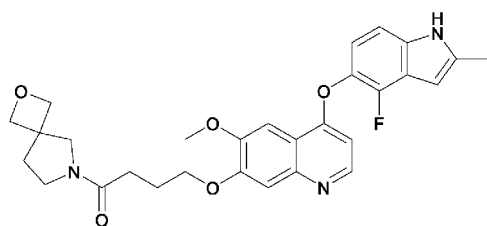
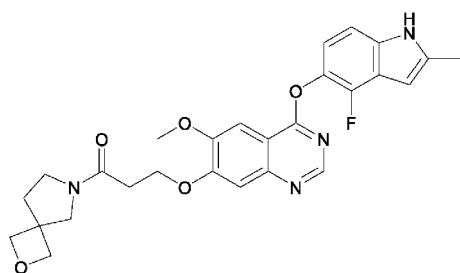
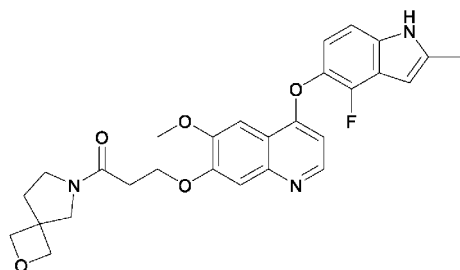
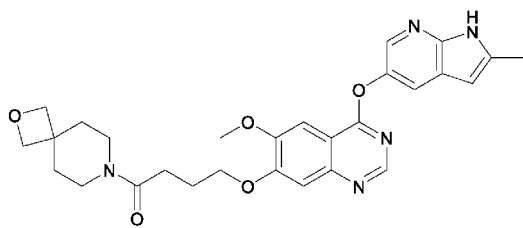
4

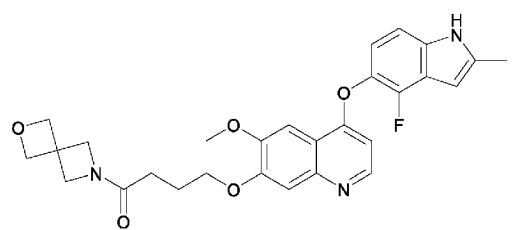
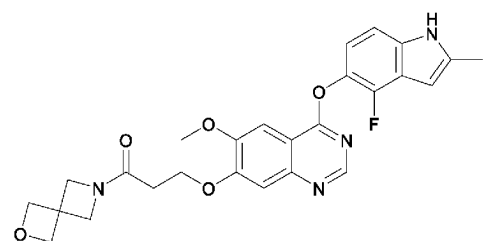
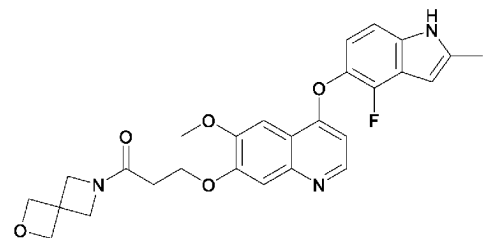
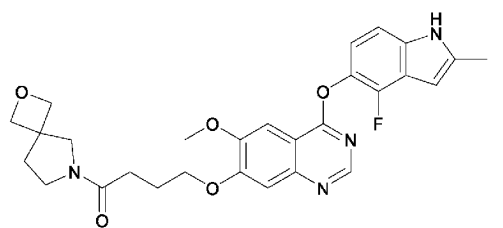


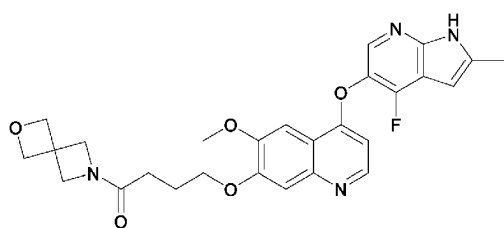
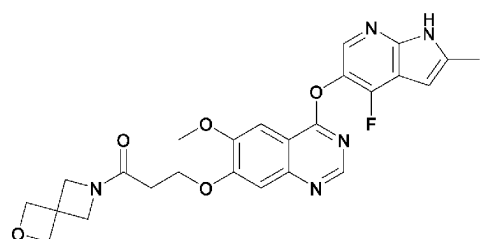
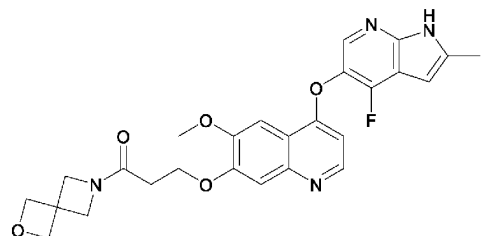
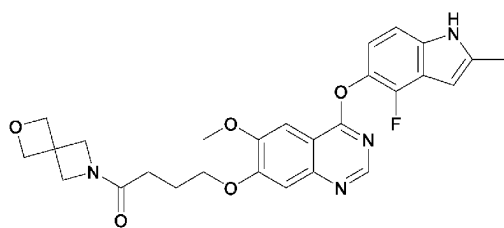
5

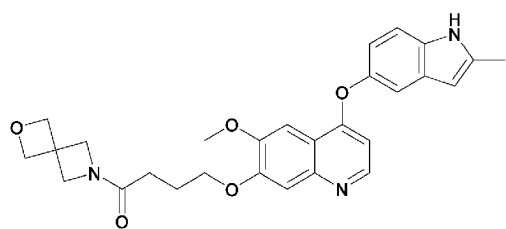
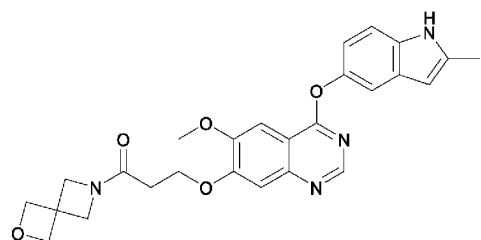
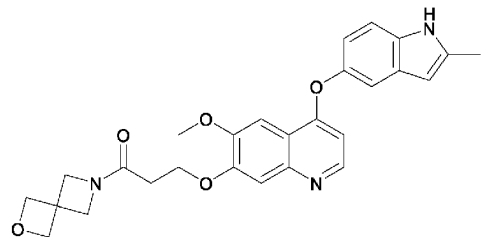
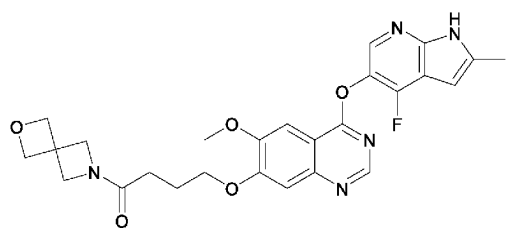


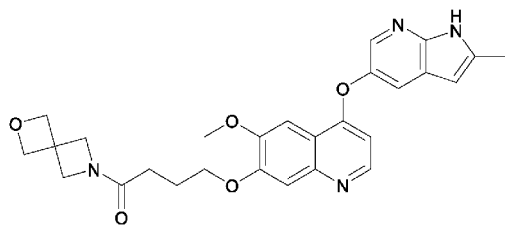
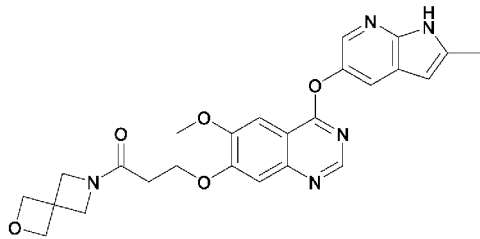
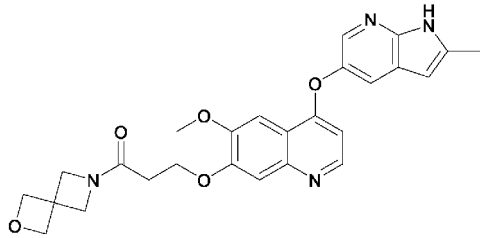
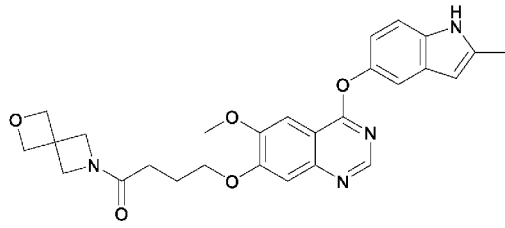




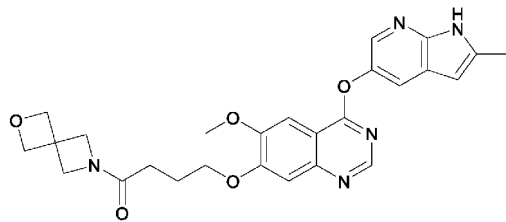








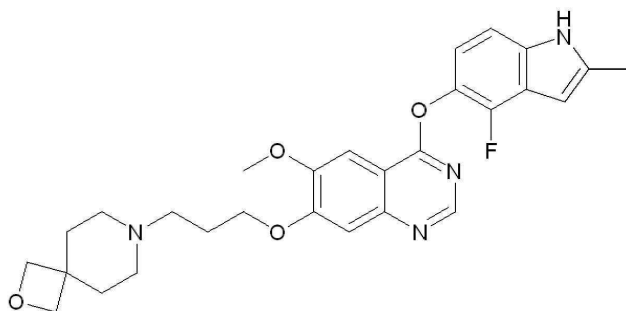
또는



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

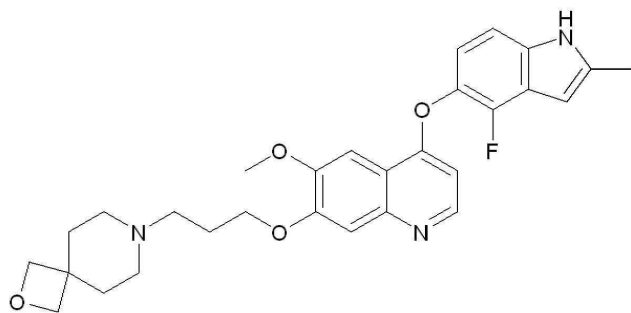
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

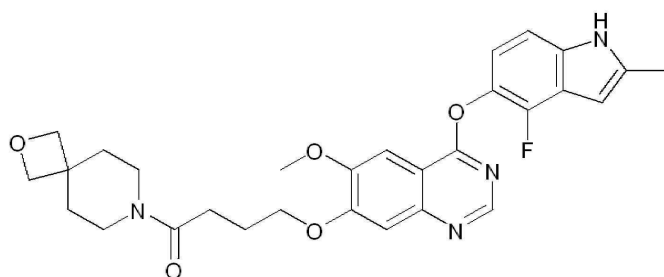
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

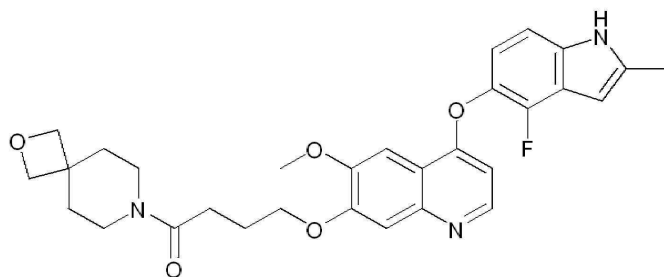
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항에 있어서, R_2 가 하나의 고리 질소와 하나의 고리 산소를 갖는, 임의로 치환된 5-10원 비-방향족 비시클릭 헤테로시클릭 고리계인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암, 양성 신생물, 혈관신생, 황반 변성, 노년기 황반 변성, 습윤 노년기 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기 결막염, 녹내장, 망막 증, 장미증, 족상경화증, 동맥경화증, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스, 류마티스성 다발성 근육통(PMR), 통풍 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그 렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증, 피부경화증, 강직성 척추염, 다발성 근염, 피부근염, 천포

창, 유사천포창, 당뇨병, I형 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병(Graves' disease), 굿파스처병(Goodpasture's disease), 혼합 결합 조직병, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 상용 간질성 폐렴(UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨증, 활석증, 진폐증, 사코이드증, 박리 간질 폐렴, 림프구 간질 폐렴, 거대 세포성 간질 폐렴, 세포성 간질 폐렴, 외인성 알레르기 폐포염, 베게너 육아종(Wegener's granulomatosis) 및 관련된 형태의 혈관염, 측두 동맥염, 결절성 다발성 동맥염, 염증성 피부병, 간염, 지연형 과민 반응, 덩굴 옷나무 피부염, 폐렴(pneumonia), 기도 염증, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 뇌염, 즉시 과민 반응, 천식, 건조열, 알러지, 급성 과민증, 류마티스열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염(cystitis), 만성 담낭염, 허혈, 재관류 손상, 동종이식 거부, 이식편-대-숙주 거부, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 용모양막염, 결막염, 누선염, 피부근육염, 심내막염, 자궁내막염, 소장염, 소장결장염, 위관절염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위창자염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신장염, 배꼽염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심장막염, 인두염, 흉막염, 정맥염, 폐렴(pneumonitis), 직장염, 전립선염, 비염, 자궁관염, 동염, 구내염, 윤활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염(urocystitis), 질염, 혈관염(vasculitis), 외음염, 음문질염, 혈관염(angitis), 만성 기관지염, 골수염, 시각 신경염, 측두 동맥염, 횡단 척수염, 괴사 근막염, 괴사 소장결장염, 굿파스처 증후군(Goodspature's syndrome), 괴사 혈관염, 림프절염, 결절 동맥주위염, 전신 홍반 루푸스, 건선 관절염, 항인지질 항체 증후군, 보통 천포창, 항중성구 세포질 항체(ANCA)-관련 혈관염, 베게너 육아종(Wegener's granulomatosis), 현미경적 다발혈관염, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 라임 관절염(Lyme arthritis), 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 심근병증, 가족성 지중해열(FMF), 신생아기 발생 다기관 염증성 질환(NOMID), 종양 괴사 인자(TNF) 수용체-관련 주기적 증후군(TRAPS), 인터류킨-1 수용체 길항제의 결핍증(DIRA), 베체트병(Behcet's disease), 비만, 수술후 염증, 감염, 무수정체증, 인공수정체눈(pseudophakia), 난시, 안검연축, 백내장, 각막 궤양, 비루관 폐쇄증, 근시, 노안, 각막 혈관신생, 사시, 안내 흑색종, 급성 황반 신경망막증, 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 포도막염, 히스토플라스마증(histoplasmosis), 진균 또는 바이러스-야기된 감염, 급성 황반 변성, 비-삼출성 노년기 황반 변성, 삼출성 노년기 황반 변성, 부종, 황반 부종, 낭포 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 다소성 맥락막염, 후면 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치는 눈 외상, 안구 종양, 망막 중심 정맥 폐쇄증, 당뇨 망막증, 증식성 당뇨 망막증, 증식성 유리체망막증(PVR), 망막 동맥 폐쇄성 질환, 망막 박리, 포도막 망막 질환, 교감성 안염, 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt Koyanagi-Harada syndrome), 포도막 확산, 방사선 망막증, 망막 정맥 분지 폐쇄증, 전방 허혈성 시신경병증, 비-망막증 당뇨 망막 기능이상, 망막 색소변성, 및 망막모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 질환이 암, 양성 신생물, 및 혈관신생의 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 질환이 암인 제약 조성물.

청구항 28

제24항에 있어서, 질환이 황반 변성, 노년기 황반 변성, 습윤 노년기 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기 결막염, 녹내장, 망막증, 장미증, 수술후 염증, 감염, 무수정체증, 인공수정체눈, 난시, 안검연축, 백내장, 각막 궤양, 비루관 폐쇄증, 근시, 노안, 각막 혈관신생, 사시, 안내 흑색종, 급성 황반 신경망막증, 베체트병, 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 포도막염, 히스토플라스마증, 진균 또는 바이러스-야기된 감염, 급성 황반 변성, 비-삼출성 노년기 황반 변성, 삼출성 노년기 황반 변성, 부종, 황반 부종, 낭포 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 다소성 맥락막염, 후면 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치는 눈 외상, 안구 종양, 망막 중심 정맥 폐쇄증, 당뇨 망막증, 증식성 당뇨 망막증, 증식성 유리체망막증(PVR), 망막 동맥 폐쇄성 질환, 망막 박리, 포도막 망막 질환, 교감성 안염, 보크트-고야나기-하라다 증후군, 포도막 확산, 방사선 망막증, 망막 정맥 분지 폐쇄증, 전방 허혈성 시신경병증, 비-망막증 당뇨 망막 기능이상, 망막 색소변성, 및 망막모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 질환이 망막증인 제약 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 질환이 노년기 황반 변성인 제약 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, 질환이 습윤 노년기 황반 변성인 제약 조성물.

청구항 32

제28항에 있어서, 질환이 녹내장인 제약 조성물.

청구항 33

제25항에 있어서, 국소 투여를 위해 사용되는 제약 조성물.

청구항 34

제25항에 있어서, 경구 투여를 위해 사용되는 제약 조성물.

청구항 35

제25항에 있어서, 눈으로의 투여를 위해 사용되는 제약 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 키트.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치료 화합물 및, 증식성 질환 및, 암과 황반 변성 등의 혈관신생과 관련된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 성장 인자는 혈관신생, 림프관신생 및 혈관형성에서 중요한 역할을 한다. 성장 인자는 배아 발생, 상처 치유 및 여성 생식 기능의 여러 측면을 비롯한 다양한 과정에서 혈관신생을 조절한다. 바람직하지 않은 또는 병리학 적 혈관신생은 당뇨 망막증, 건선, 암, 류마티스 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 비롯한 질환과 관련되어 있다 (Fan et al., 1995, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 57 66; Folkman, 1995, *Nature Medicine* 1: 27 31). 혈관형성 안구 상태는 선진국에서 비가역적 시력 상실의 주된 원인으로 나타난다. 미국에서는, 예를 들면 조산의 망막증, 당뇨 망막증 및 노년기 황반 변성이 유아, 근로 연령의 성인 및 노인 각각에서의 실명의 주요 원인이 된다. 그러한 상태의 치료에서 혈관신생을 촉진하기 위한 시도가 이루어져 왔다 (Roskoski, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 62 (2007), 179-213).

[0003] 그러므로, 암, 황반 변성 및 당뇨 망막증과 같은 성장 인자의 이상 신호전달과 관련된 질환의 치료를 위한 신규한 치료 화합물에 대한 수요가 존재한다.

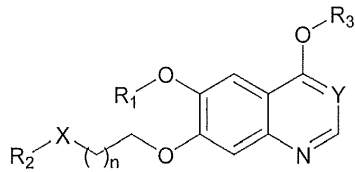
발명의 내용

[0004] 본 발명은 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물, 그의 제약 조성물 및, 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료를 위한 키트를 제공한다. 또한, 본 발명은 성장 인자 신호전달의 억제제를 연구하기 위하여 및/또는 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 그의 전구약물 및 그의 조성물의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 혈관신생과 관련된 질환의 치료에 특히 유용하다.

[0005] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공

-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 제공한다:

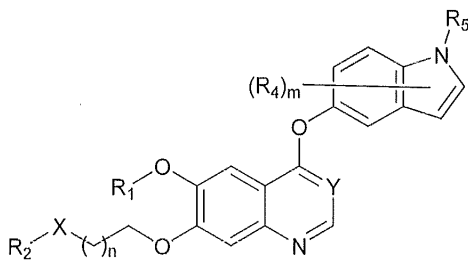
<화학식 I>



(상기 식에서, R₁, R₂, R₃, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 제공한다:

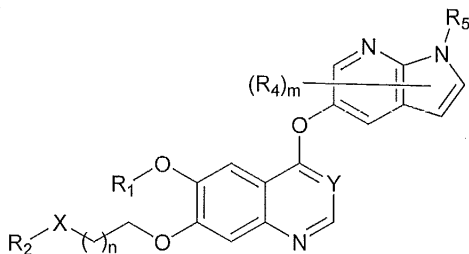
<화학식 II>



(상기 식에서, R₁, R₂, R₄, R₅, X, Y, m 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음),

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 제공한다:

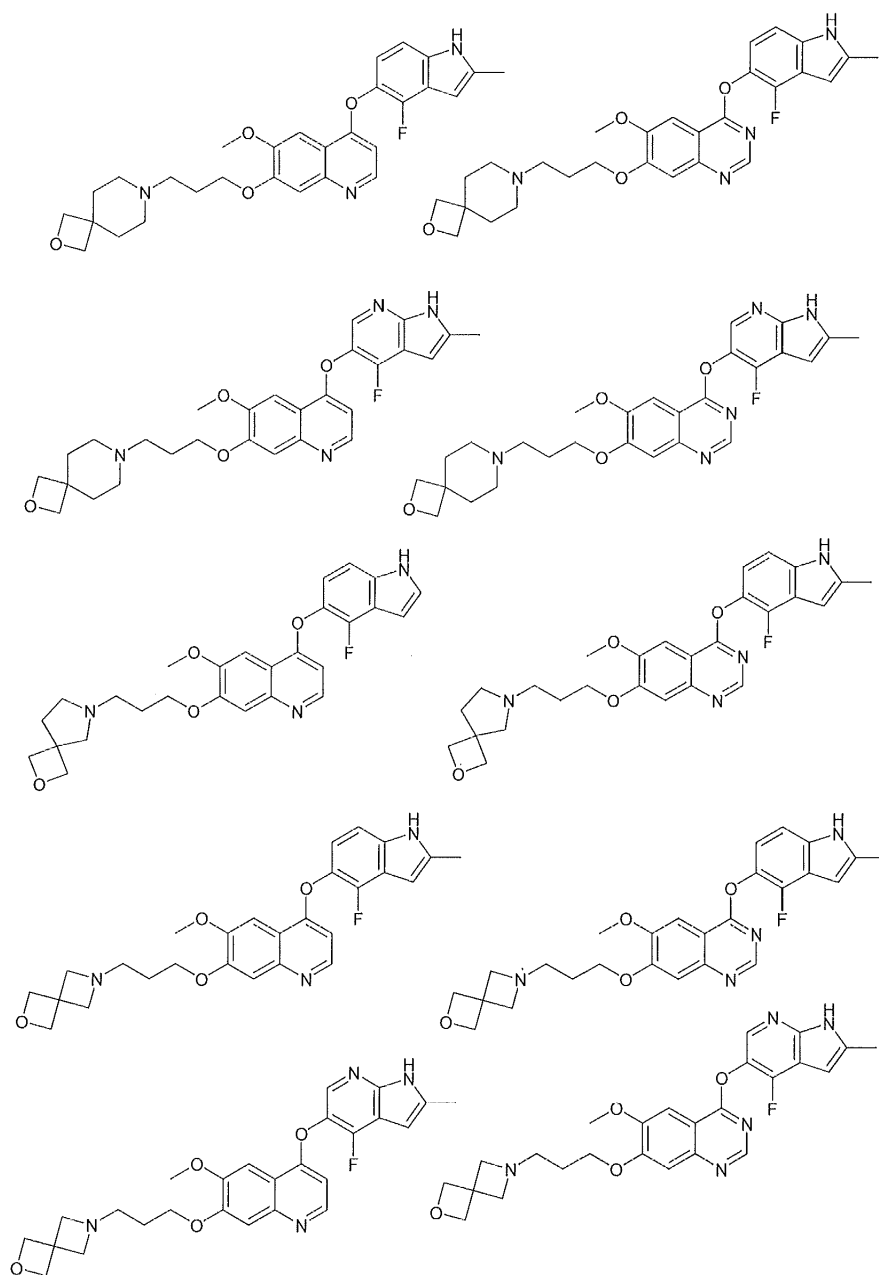
<화학식 III>



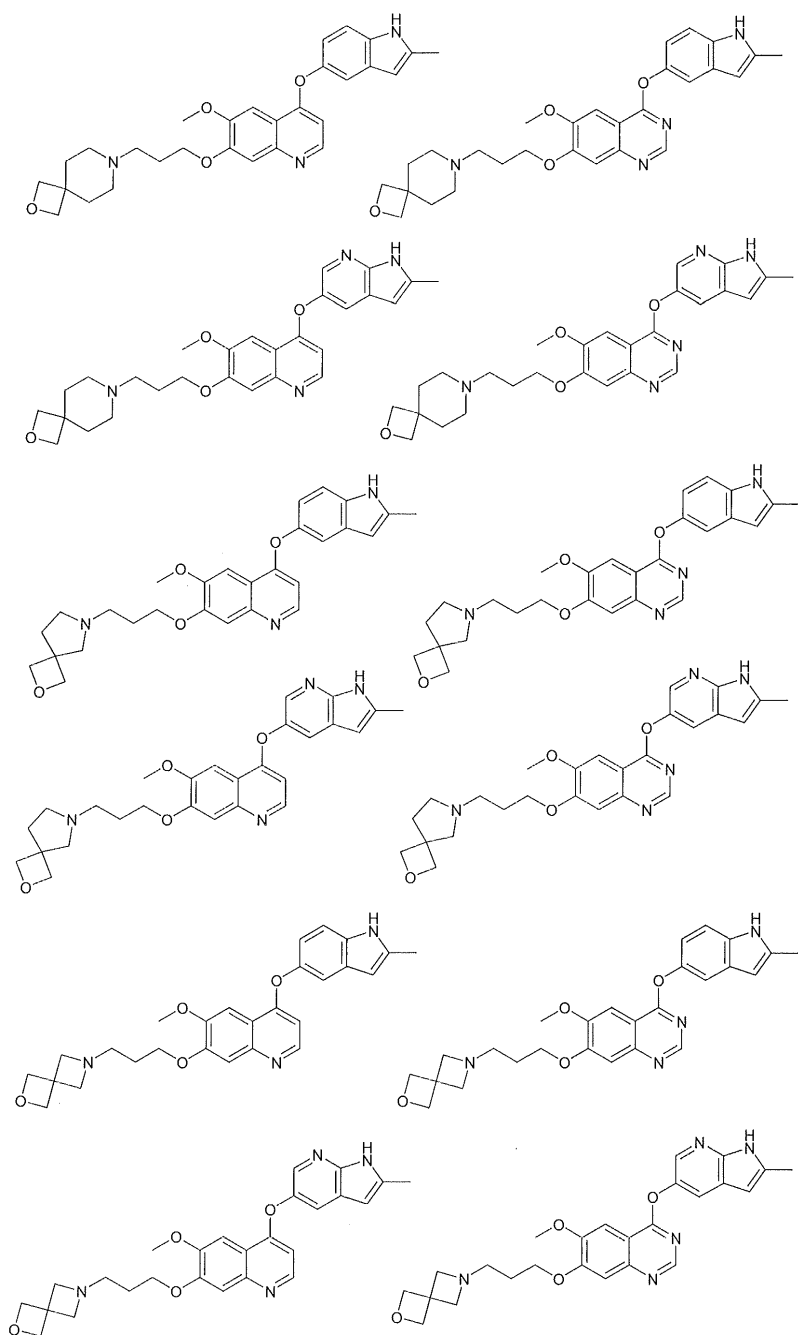
(상기 식에서, R₁, R₂, R₄, R₅, X, Y, m 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음),

[0017]

화학식 I 내지 화학식 III의 예시적 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



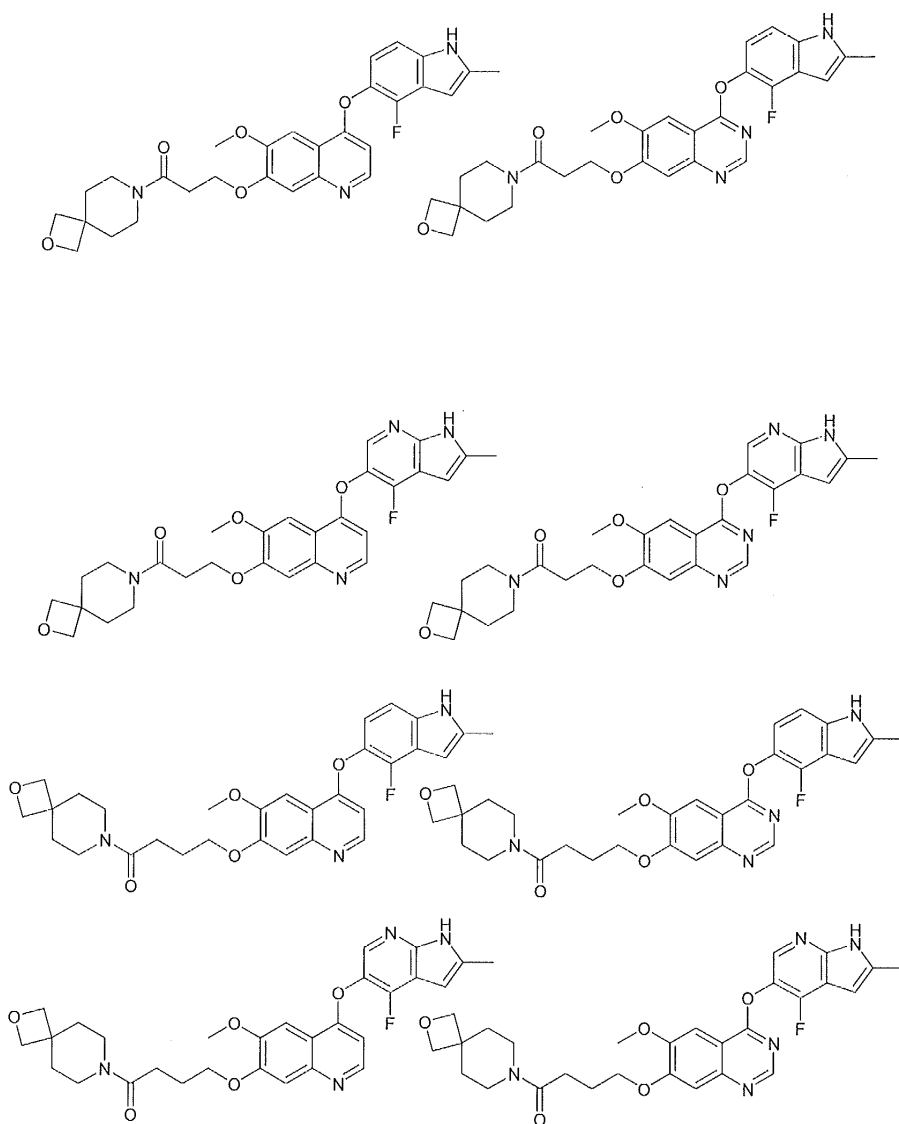
[0018]



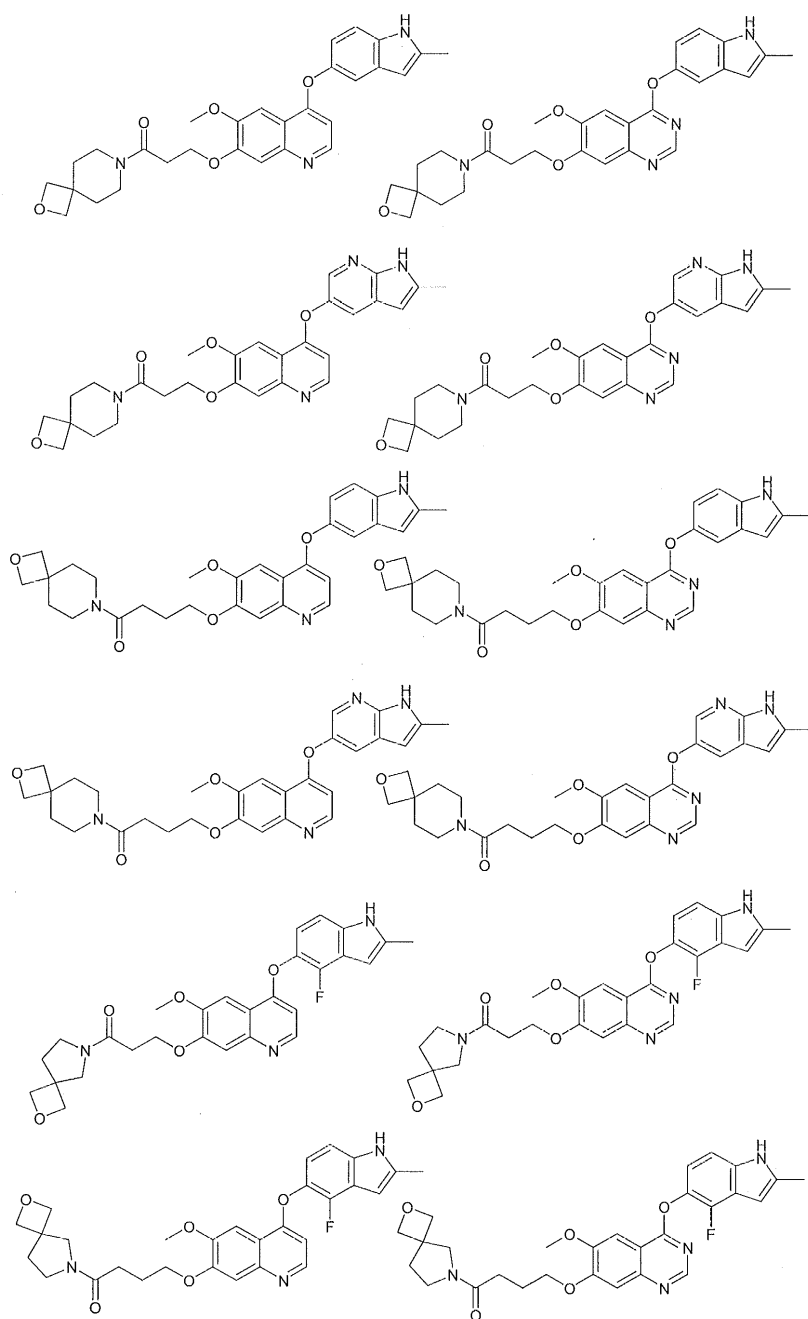
[0019]

[0020]

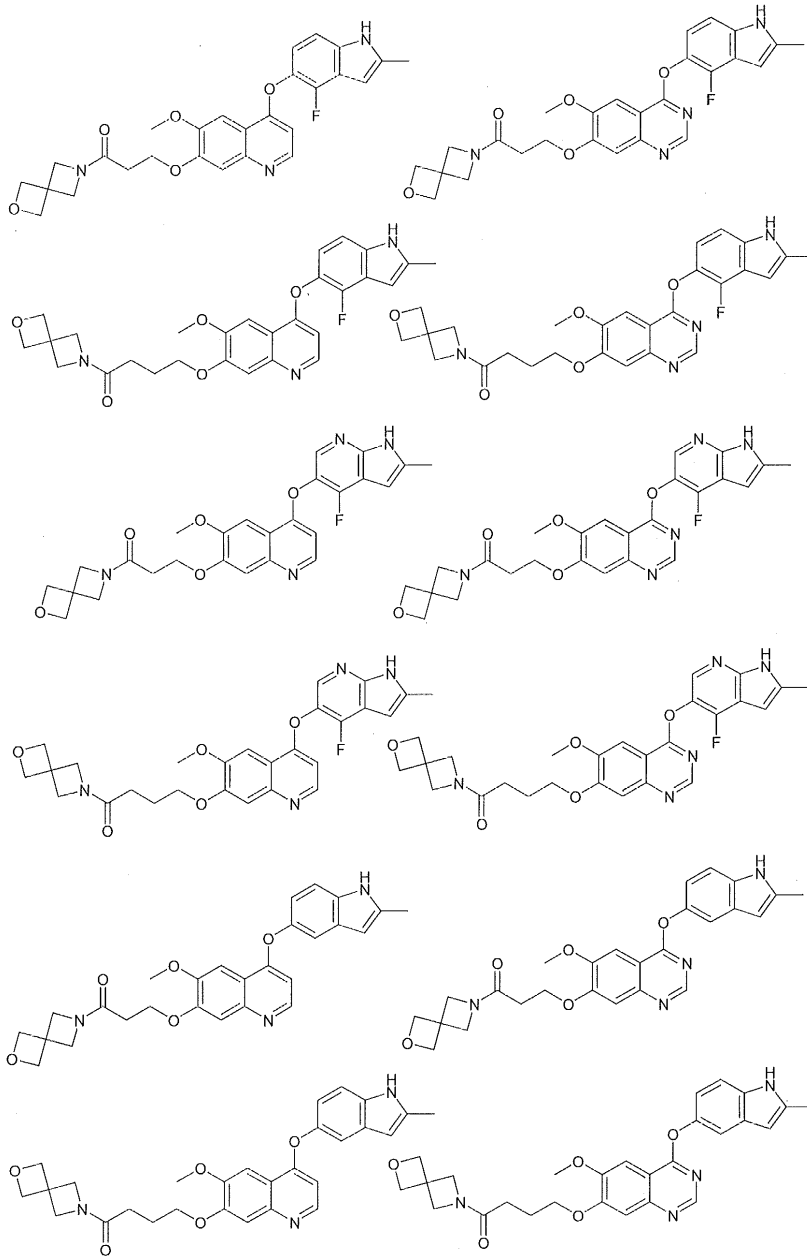
화학식 I 내지 화학식 III의 다른 예시적 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



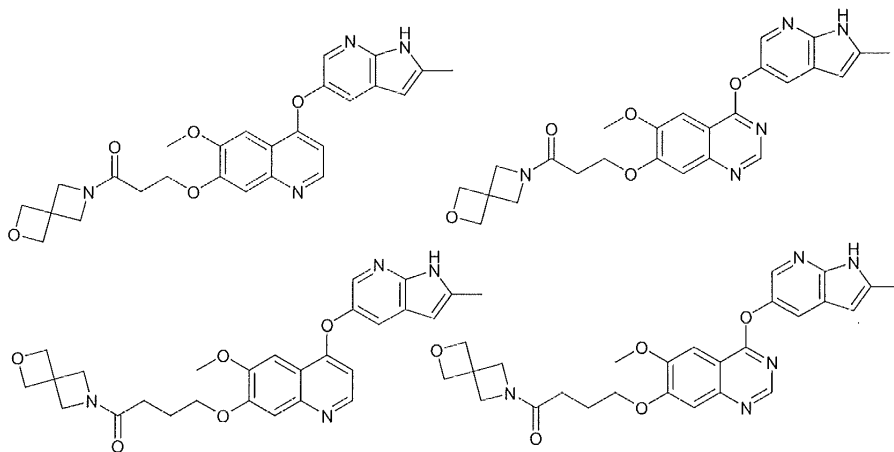
[0021]



[0022]



[0023]



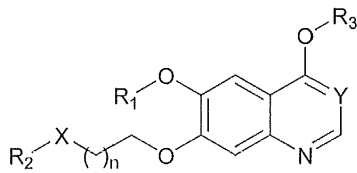
[0024]

[0025]

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공

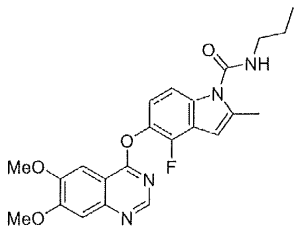
-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 제공한다:

<화학식 I>



(상기 식에서, R₂는 수소이며, X는 결합이며, n은 0이고, R₁, R₃ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은



또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물 및 임의로 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 치료 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물을 포함한다. 제약 조성물은 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 치료되는 안 질환은 황반 변성이다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 대부분의 이물질 (예를 들면 미생물, 입자, 먼지)을 포획하는 점탄성 및 점착성 물질인 점액을 갖는 대상체의 조직 (예를 들면 눈, 기도, 위장관, 비뇨생식관)에서의 전달을 의도할 수 있다. 유효한 약물 전달의 경우, 점액 중에 고정되는 화합물 또는 입자는 점액 청소 이전에 의하여 신속하게 제거되므로; 이들은 의도하는 치료 효과를 효율적으로 전달할 수 없다. 이들 조직에서, 유효한 화합물의 경우 점액을 신속하게 침투시키고 및/또는 점액 청소 이전을 회피하여야만 한다. 따라서, 점막점착성 화합물 또는, 점막점착성을 감소시키는 코팅을 갖는 화합물을 함유하는 입자의 변형 및, 화합물의 입자 크기의 감소는 효율적인 전달 및 치료 효과를 허용할 수 있다.

본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물은 점액을 갖는 대상체의 조직 (예를 들면 눈, 기도, 위장관, 비뇨생식관)에 투여 (예를 들면 국소 또는 흡입)에 적합한 점액 침투 입자 또는 점액 침투 결정 (총괄하여 MPP)으로 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 결정질이다.

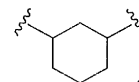
또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물을 함유하는 입자 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 입자를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 입자는 점액 침투된다. 본 발명의 입자는 코어를 둘러싸는 코팅을 포함할 수 있다. 코어는 주로 본 발명의 화합물을 함유할 수 있거나 또는 코어는 중합체내에 캡슐화된 화합물을 갖는 중합체 코어일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자는 나노입자 (예를 들면 약 10 nm 이상 및 약 1 μm 미만의 평균 직경을 갖는 입자)이다. 본 발명의 입자는 제약 작용제를 대상체에게 전달하는데 유용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자는 대상체의 점액내에서 또는 점액을 통하여 제약 작용제를 전달할 수 있다.

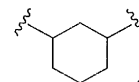
본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 및/또는 복수의 본 발명의 입자를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)를 대상체에게 전달하는데 유용하다.

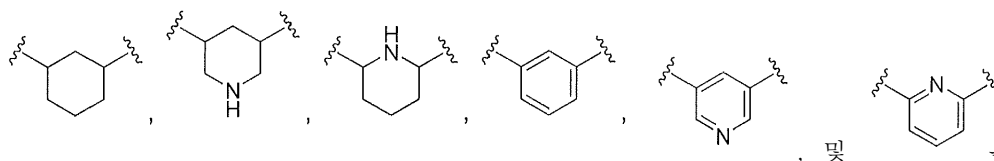
- [0037] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 본원에 기재된 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 코어 및 (ii) 코어를 둘러싸는 표면 변형제의 코팅을 포함하는 복수의 입자 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 표면 변형제는 1 nm²당 0.01 이상의 표면 변형제의 밀도로 코어의 외부면 위에 존재한다. 일부 실시양태에서, 표면 변형제는 구조 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록)의 트리블록 공중합체이다. 일부 측면에서, 트리블록 공중합체는 플루로닉(PLURONIC)[®] 또는 폴록사머이다.
- [0038] 특정한 실시양태에서, 상기 화합물, 입자 또는 제약 조성물은 점액 침투되도록 제제화된다.
- [0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 투여하여 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 그러한 질환은 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환을 포함한다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 단일 투여량 또는 복수의 투여량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물을 포함할 수 있다. 제공된 키트는 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 추가로 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물 또는 그의 제약 조성물을 투여하기 위한 지시사항을 더 포함한다. 키트는 또한 대상체 또는 보건 의료 전문가를 위한 용도 또는 처방 정보를 기재하는 포장 정보를 포함할 수 있다. 그러한 정보는 미국 식품의약국 (FDA) 등의 관리 기관이 요구할 수 있다. 키트는 또한 화합물 또는 조성물의 투여를 위한 디바이스, 예를 들면 눈에 투여를 위한 점적기 또는 비경구 투여를 위한 주사기를 임의로 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 특정한 실시양태의 세부사항은 본원에 명시되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구범위로부터 자명할 것이다.
- [0042] 정의
- [0043] 화합물 정의
- [0044] 특정한 작용기 및 화합물 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화합물 성분은 원소주기율표 (CAS 버전, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., 안쪽 커버)에 의하여 확인되며, 구체적인 작용기는 일반적으로 이에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐 아니라, 구체적인 작용 모이어티 및 반응성은 (Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987)에 기재된 바와 같다.
- [0045] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 그리하여 다양한 이성질체 형태, 예를 들면 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 화합물은 개개의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태로 존재할 수 있거나 또는, 라세미 혼합물 또는, 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 비롯한 입체이성질체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정을 비롯한 관련 기술분야에 공지된 방법에 의하여 혼합물로부터 분리시킬 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의하여 생성될 수 있다. 예를 들면 (Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)을 참조한다. 본 발명은 추가로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개개의 이성질체로서 및 대안으로 각종 이성질체의 혼합물로서 본원에 기재된 화합물을 포함한다.

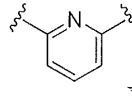
[0046] 수치의 범위를 제시할 때, 그러한 범위내의 각각의 값 및 하위-범위를 포함하고자 한다. 예를 들면, "C₁₋₆"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ 및 C₅₋₆을 포함한다.

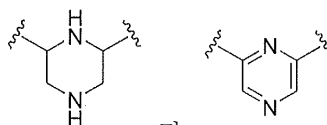
[0047] 본원에서 사용된 바와 같이, "탄화수소쇄"는 치환된 또는 비치환된 2가 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 지칭한다. 탄화수소쇄는 각각의 마디 ("탄소 단위")가 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 사이에 1개 이상의 탄소 원자를 포함하는 1개 이상의쇄를 포함한다. 예를 들면, 탄화수소쇄 $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$ 는 단 1개의 탄소 단위 C^A를 포함한다. 용어 "C_x 탄화수소쇄" (여기서 x는 양의 정수임)는 탄화수소쇄의 2개의 라디칼 사이에 x개의 탄소 단위(들)를 포함하는 탄화수소쇄를 지칭한다. x의 1 초과와 가능한 값이 존재할 경우, x의 최소 가능한 값은 탄

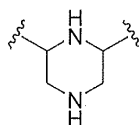
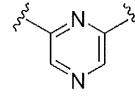


화수소쇄에 대한 정의에 사용된다. 예를 들면, $-CH(C_2H_5)-$ 는 C₁ 탄화수소쇄이며, 은 C₃ 탄화수소쇄이다. 수치의 범위, 예를 들면 C₁₋₆탄화수소쇄를 사용할 경우, 범위의 의미는 본원에 기재된 바와 같다. 탄화수소쇄는 포화 (예를 들면 $-(CH_2)_4-$)일 수 있다. 탄화수소쇄는 또한 불포화일 수 있으며, 탄화수소쇄에서 어느 곳에서나 1개 이상의 C=C 및/또는 C≡C 결합을 포함한다. 예를 들면, $-CH=CH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 및 $-C\equiv C-CH=CH-$ 는 모두 비치환된 또는 치환된 탄화수소쇄의 예이다. 특정한 실시양태에서, 탄화수소쇄는 비치환된다 (예를 들면 $-(CH_2)_4-$). 특정한 실시양태에서, 탄화수소쇄는 치환된다 (예를 들면 $-CH(C_2H_5)-$ 및 $-CF_2-$). 탄화수소쇄에서의 임의의 2개의 치환기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면,



[0048] , 및 은 모두 탄화수소쇄의



예이다. 반대로, 특정한 실시양태에서,  및 은 본원에 기재된 탄화수소쇄의 범주내에 포함되지 않는다.

[0049] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₂₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), 이소-프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), 이소부틸 (C₄), n-펜틸 (C₅), 3-펜타닐 (C₅), 아밀 (C₅), 네오펜틸 (C₅), 3-메틸-2-부타닐 (C₅), 3급 아밀 (C₅) 및 n-헥실 (C₆)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 알킬 기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환된 ("비치환된 알킬") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정한 실시양태에서, 알킬 기는 비

치환된 C_{1-10} 알킬 (예를 들면 $-CH_3$)이다. 특정한 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C_{1-10} 알킬이다.

[0050]

"알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 삼중 결합은 갖지 않는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기의 라디칼 (" C_{2-20} 알케닐")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-10} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나 (예컨대 2-부테닐에서) 또는 말단에 있다 (예컨대 1-부테닐에서). C_{2-4} 알케닐 기의 예는 에틸 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 전술한 C_{2-4} 알케닐 기뿐 아니라, 펜테닐 (C_5), 펜타디에닐 (C_5), 헥세닐 (C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C_7), 옥테닐 (C_8), 옥타트리에닐 (C_8) 등을 포함한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 알케닐 기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정한 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알케닐이다. 특정한 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C_{2-10} 알케닐이다.

[0051]

"알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 1개 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 (" C_{2-20} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐에서) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐에서)일 수 있다. C_{2-4} 알킬닐 기의 예는 에틸 (C_2), 1-프로피닐 (C_3), 2-프로피닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. C_{2-6} 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4} 알킬닐 기뿐 아니라, 펜티닐 (C_5), 헥시닐 (C_6) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵티닐 (C_7), 옥티닐 (C_8) 등을 포함한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 알킬닐 기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정한 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정한 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0052]

"카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에서 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 (" C_{3-10} 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-8} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{3-6} 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{5-10} 카르보시클릴"). 예시적 C_{3-6} 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C_3), 시클로프로페닐 (C_3), 시클로부틸 (C_4), 시클로부테닐 (C_4), 시클로펜틸 (C_5), 시클로펜테닐 (C_5), 시클로헥실

(C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 전술한 C₃₋₆ 카르보시클릴 기뿐 아니라, 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 전술한 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐 아니라, 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인테닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정한 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나 또는 융합된, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계를 함유하며 ("비시클릭 카르보시클릴"), 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릭 고리가 1종 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기에 융합된 고리계를 포함하며, 결합 지점은 카르보시클릭 고리 위에서도, 그러한 경우에서 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계에서의 탄소의 수를 계속 지정한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 카르보시클릴 기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된, 즉 비치환이거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정한 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정한 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다.

[0053] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴 기 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬")이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 전술한 C₅₋₆ 시클로알킬 기뿐 아니라, 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 전술한 C₃₋₆ 시클로알킬 기뿐 아니라, 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 시클로알킬 기의 각각의 경우는 독립적으로 비치환이거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정한 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정한 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다.

[0054] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택되는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10 원 헤테로시클릴"). 특정한 실시양태에서, 헤테로원자는 독립적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된다. 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 결합 지점은 원자가가 허용하는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 융합, 가교된 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있으며, 포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1개의 고리 또는 2개의 고리 둘다에서 1종 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1종 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 결합 지점은 카르보시클릴 또는 헤테로시클릭 고리 위에 있는 고리계이거나 또는, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1종 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 결합 지점은 헤테로시클릭 고리 위에 있는 고리계를 포함하며, 그러한 경우에서 고리 원의 수는 헤테로시클릭 고리계에서 고리 원의 수를 계속 지정한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 헤테로시클릴의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된, 즉 비치환이거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10 원 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10 원 헤테로시클릴이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택되는 5-10 원 비-방향족 고리계 ("5-10 원 헤테로시클릴")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-8 원 비-방향족 고리계 ("5-8

원 헤테로시클릴")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 5-6 원 비-방향족 고리계 ("5-6 원 헤테로시클릴")이다. 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 고리 헤테로원자 1-3개를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 고리 헤테로원자 1-2개를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0056]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 3-원 헤테로시클릴 기는 아지리디닐, 옥사라닐 및 티오레닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 4-원 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로시클릴 기는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로시클릴 기는 트리아지나닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 7-원 헤테로시클릴 기는 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 8-원 헤테로시클릴 기는 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. C_6 아릴 고리에 융합된 예시적 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서는 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭함)는 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤조사졸리노닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아릴 고리에 융합된 예시적 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭함)는 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0057]

"아릴"은 방향족 고리계에서 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들면 비시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들면 시클릭 어레이에서 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼 (" C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_6 아릴"; 예, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{10} 아릴"; 예, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 (" C_{1-4} 아릴"; 예, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1종 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 결합의 지점 또는 라디칼은 아릴 고리에서인 고리계를 포함하며, 그러한 경우에서 탄소 원자의 수는 아릴 고리계에서 탄소 원자의 수를 계속 지정한다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 아릴 기의 각각의 경우는 독립적으로 임의로 치환된, 즉 비치환이거나 ("비치환된 아릴") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정한 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C_{6-14} 아릴이다. 특정한 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0058]

"아릴알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 및 아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 아릴 기에 의하여 치환되는 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 벤질이다. 특정한 실시양태에서, 아르알킬은 벤질이다. 특정한 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 펜에틸이다. 특정한 실시양태에서, 아르알킬은 펜에틸이다.

[0059]

"헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10 원 모노시클릭 또는 비시클릭 $4n+2$ 방향족 고리계 (예를 들면 시클릭 어레이에서 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 결합 지점은 원자가가 허용하는 바와 같이 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1개 또는 2개 고리 모두에서 1종 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1종 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 결합 지점은 헤테로아릴 고리 위에 있으며, 그러한 경우 고리 원의 수는 헤테로아릴 고리계에서의 고리 원의 수를 계속 지정하는 고리계를 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1종 이상의 아릴 기와 융합되며, 결합 지점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 위에 있으며,

그러한 경우 고리 원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계에서의 고리 원의 수를 지칭하는 고리계를 포함한 다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들면 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바 졸릴 등)에서 결합 지점은 헤테로원자를 갖는 고리 (예를 들면 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고 리 (예를 들면 5-인돌릴)인 고리 위에 존재할 수 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖 고, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10 원 방향족 고리계이다 ("5-10 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 5-8 원 방향족 고리계 이다 ("5-8 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 5-6 원 방향족 고리계이다 ("5-6 원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부 터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으 로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 다른 의미로 명시하지 않는다면, 헤테로아릴 기의 각각의 경 우는 독립적으로 임의로 치환된, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1종 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정한 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14 원 헤테로아릴이다. 특정한 실 시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14 원 헤테로아릴이다.

[0061] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 포함하나 이에 제한 되지는 않는다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예 시적 5-원 헤테로아릴 기는 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 4 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5-원 헤테로아릴 기는 테트라졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는 피리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 2개 의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6-원 헤테로아릴 기는 각각 트리아지닐 및 테 트라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 7-원 헤테로아릴 기는 아 제피닐, 옥세피닐 및 티오펜닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 인 돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜닐, 이소벤조티오펜닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아 졸릴, 인돌리지닐 및 푸리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 나프 티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0062] "헤테로아릴알킬"은 본원에서 정의된 바와 같이 알킬 및 헤테로아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 헤테로아릴 기에 의하여 치환되는 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0063] "부분 불포화"는 1개 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. "부분 불포화" 고리계는 추가로, 불포화의 복수의 부위를 갖는 고리를 포함시키고자 하지만, 본원에서 정의된 바와 같은 방향족 기 (예를 들면 아릴 또는 헤테로아릴 기)를 포함시키고자 하지는 않는다. 마찬가지로, "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유 하지 않는, 즉 모두 단일 결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0064] 2가 가교 기인 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로 아릴 기는 추가로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 카르보시클릴렌, 헤테로시클릴렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌 등의 접미어 -엔을 사용하여 지칭한다.

[0065] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "임의로 치환된"은 치환된 또는 비치환된 모이어티를 지칭한다.

[0066] 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의 로 치환된다 (예를 들면 "치환" 또는 "비치환" 알킬, "치환" 또는 "비치환" 알케닐, "치환" 또는 "비치환" 알키 니, "치환" 또는 "비치환" 카르보시클릴, "치환" 또는 "비치환" 헤테로시클릴, "치환" 또는 "비치환" 아릴 또는 "치환" 또는 "비치환" 헤테로아릴 기)이다. 일반적으로, 용어 "치환"은 용어 "임의로"가 선행하는지의 여부와 는 상관 없이, 기 (예를 들면 탄소 또는 질소 원자) 위에 존재하는 1개 이상의 수소가 허용되는 치환기, 예를 들면 치환시 안정한 화합물, 예컨대 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 변환을 자발적으로 겪지 않는

화합물을 초래하는 치환기로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, "치환된" 기는 기의 치환 가능한 위치 1개 이상에서 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환될 때, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기로의 치환을 포함하며, 본원에 기재된 임의의 치환기는 안정한 화합물을 형성하게 되는 것을 고려한다. 본 발명은 안정한 화합물을 생성하기 위한 임의의 그리고 모든 상기 조합을 고려한다. 본 발명의 경우, 헤테로원자, 예컨대 질소는 헤테로원자의 원자를 충족하며, 안정한 모이어티를 형성하게 되는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기 및/또는 수소 치환기를 가질 수 있다.

[0067]

예시적 탄소 원자 치환기는 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되거나; 또는

[0068]

탄소 원자 위의 2개의 같은자리 수소는 기 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ 또는 $=\text{NOR}^{\text{cc}}$ 로 치환되며;

[0069]

R^{aa} 의 각각의 경우는 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나 또는 2개의 R^{aa} 기는 결합되어 3-14 원 헤테로시클릴 또는 5-14 원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0070]

R^{bb} 의 각각의 경우는 독립적으로, 수소, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나 또는 2개의 R^{bb} 기는 결합되어 3-14 원 헤테로시클릴 또는 5-14 원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0071]

R^{cc} 의 각각의 경우는 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴로부터 선택되거나 또는 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3-14 원 헤테로시클릴 또는 5-14 원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴,

헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0072] R^{dd} 의 각각의 경우는 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10 원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 결합되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있으며;

[0073] R^{ee} 의 각각의 경우는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10 원 헤테로시클릴 및 3-10 원 헤테로아릴로부터 선택되며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되며;

[0074] R^{ff} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-10 원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되거나 또는 2개의 R^{ff} 기는 결합되어 3-14 원 헤테로시클릴 또는 5-14 원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되며;

[0075] R^{gg} 의 각각의 경우는 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3^+X^-$, $-NH(C_{1-5}$ 알킬) $_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) $^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬), $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10 원 헤테로시클릴, 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 결합되어 $=O$ 또는 $=S$ 를 형성할 수 있으며; X^- 는 반대이온이다.

[0076] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 정전중성을 유지하기 위하여 양이온성 4급 아미노 기와 결합된 음으로 하전된 기이다. 예시적 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들면 F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들면 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등) 및 카르복실레이트 이온 (예를 들면 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리

세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0077] "할로" 또는 "할로젠"은 불소 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브롬 (브로모, -Br) 또는 요오드 (요오도, -I)를 지칭한다.

[0078] 본원에서 사용된 바와 같이 "아실"은 $-C(=O)R^{aa}$, CHO , $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$ 및 $-C(=S)R^{aa}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모이 어티를 지칭하며, R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0079] 질소 원자는 원자가가 허용하는대로 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적 질소 원자 치환기의 비제한적인 예는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴을 들 수 있거나 또는, 질소 원자에 결합된 2개의 R^{cc} 기는 결합되어 3-14 원 헤테로시클릴 또는 5-14 원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0080] 특정한 실시양태에서, 질소 원자 위에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 아미노 보호기로 지칭함)이다. 질소 보호기는 $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬 (예를 들면 아르알킬, 헤테로아르알킬), C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14 원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된 (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999)에 기재된 것을 포함한다.

[0081] 예를 들면, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들면 $-C(=O)R^{aa}$)는 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤린아미드, 3-피리딜카르복사아미드, N-벤조일페닐알라닌 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로벤옥시아세트아미드, 아세트아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로벤옥시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조벤옥시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0082] 질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들면 $-C(=O)OR^{aa}$)는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오택산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페닐 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc),

비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리딘 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술폰피닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술폰에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술폰)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오펜 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오펜 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐 (o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-요오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0083]

질소 보호기, 예컨대 술폰아미드 기 (예를 들면 $-S(=O)_2R^{aa}$)는 p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β -트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 펜아실술폰아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0084]

다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리텐아민, N-p-메톡시벤질리텐아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리텐아민, N-살리실리텐아민, N-5-클로로살리실리텐아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리텐아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타아실크롬- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스포아미드 (Dpp), 디메틸티오포스포아미드 (Mpt), 디페닐티오포스포아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐포스포르아미데이트, 벤젠술폰아미드, o-니트로벤젠술폰아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술폰아미드, 펜타클로로벤젠술폰아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술폰아미드, 트리페닐메틸술폰아미드 및 3-니트로피리딘술폰아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0085]

특정한 실시양태에서, 산소 원자 위에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (또한 히드록실 보호기로도 지칭함)이다.

산소 보호기의 비제한적인 예는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 들 수 있으나, R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 공지된 바와 같으며, 이는 본원에 참조로 포함된 (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999)에 기재된 것을 포함한다.

[0086]

예시적 산소 보호기는 메틸, 메톡시메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시펜옥시)메틸 (p-AOM), 구아아아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜타닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMO), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈로이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디술폰-2-일, 벤조이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMP), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 펜옥시아세테이트, p-클로로펜옥시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레볼리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레볼리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, t-부틸 카르보네이트 (BOC), 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술폰)에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트, 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오펜카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오펜카르보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술폰에이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸펜옥시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)펜옥시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)펜옥시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술폰에이트, 술폰에이트, 메탄술폰에이트 (메실레이트), 벤질술폰에이트 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0087]

특정한 실시양태에서, 황 원자 위에 존재하는 치환기는 황 보호기 (또한 티올 보호기로 지칭함)이다. 황 보호기의 비제한적인 예는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$,

$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 를 들 수 있으며, R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에서 정의된 바와 같다.

황 보호기는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된 (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999)에 기재된 것을 포함한다.

[0088] 이들 및 다른 예시적 치환기는 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구범위에서 보다 구체적으로 기재된다. 본 발명은 임의의 방식으로 치환기의 상기 예시적 제시에 의하여 제한되는 것을 의도하지 않는다.

[0089] 다른 정의

[0090] 하기 정의는 본원에 사용된 보다 일반적인 용어이다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단의 범주내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등 없이 사람 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적절하며, 타당한 유익/유해비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 본원에 참조로 포함된 (Berge et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19)은 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래한 것을 포함한다. 제약상 허용되는, 비독성 산 부가 염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는, 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하거나 또는 이온 교환 등의 관련 기술분야에 공지된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이 있다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 요오드화수소산염, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 네코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유래한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N(C_{1-4} 알킬)_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절하게는 반대이온, 예컨대 할로겐화물, 수산화물, 카르복실레이트, 술포이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0092] 용어 "용매화물"은 일반적으로 가용매분해 반응에 의한 용매와 관련되어 있는 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상의 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 디에틸 에테르 등을 포함한다. 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물은 예를 들면 결정질 형태로 생성될 수 있으며, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 들 수 있으며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 모두를 더 포함할 수 있다. 특정한 경우에서, 용매화물은 예를 들면 1종 이상의 용매 분자를 결정질 고체의 결정 격자에 혼입시킬 때 단리 가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올화물 및 메탄올화물을 들 수 있다.

[0093] 용어 "수화물"은 물과 결합된 화합물을 지칭한다. 통상적으로, 화합물의 수화물 중에 함유된 물 분자의 수는 수화물 중의 화합물 분자의 수에 대한 명확한 비로 존재한다. 그러므로, 화합물의 수화물은 예를 들면 화학식 $R \cdot xH_2O$ 에 의하여 나타낼 수 있으며, 여기서 R은 화합물이며, x는 0 초과인 수이다. 주어진 화합물은 예를 들면 모노수화물 (x가 1임), 저급 수화물 (x가 0 초과 1 미만의 수이며, 예를 들면 헤미수화물 ($R \cdot 0.5H_2O$)) 및 폴리수화물 (x는 1 초과인 수이며, 예를 들면 이수화물 ($R \cdot 2H_2O$) 및 육수화물 ($R \cdot 6H_2O$))을 비롯한 수화물의 1 초과인 유형을 형성할 수 있다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 수소 원자의 하나 이상의 정식 이동 및 원자가에서의 1 이상의 변화 (예를 들면 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 이중 결합 또는 그 반대)에 의한 2 이상의 상호 전환 가능한 형태를 포함한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 가지 요인에 의존

한다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의하여 촉매화될 수 있다. 예시적 호변이성질체화는 케토-대-에놀; 아마이드-대-이미드; 락탐-대-락탐; 에나민-대-이민; 및 에나민-대-(각종) 에나민 호변이성질체화를 포함한다.

[0095] 또한, 분자식은 동일하나 그의 원자의 결합 성질 또는 시퀀스 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물을 "이성질체"로 지칭하는 것으로 이해하여야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체를 "입체이성질체"로 지칭한다.

[0096] 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭하며, 서로 중첩 불가능한 거울상인 것을 "거울상이성질체"로 지칭한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우 예를 들면 4개의 상이한 기에 결합되어 한쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배열을 특징으로 할 수 있으며, 칸 앤 플레로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-시퀀싱 규칙에 의하여 또는, 분자가 편광면에서 회전하여 우선성 또는 좌선성 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체)로서 지칭되는 방식으로 특징화될 수 있다. 키랄 화합물은 개개의 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"로 지칭한다.

[0097] 용어 "다형체"는 특정한 결정 충전 배열로 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기 성질, 안정성 및/또는 용해성을 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 요건은 하나의 결정 형태가 우세하게 되는 원인이 될 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건하에서 결정화에 의하여 생성될 수 있다.

[0098] 용어 "전구약물"은 분해성 기를 가지며, 가용매분해에 의하여 또는 생리학적 조건하에서 생체내에서 제약상 활성인 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물이 되는 화학식 I의 화합물의 유도체를 비롯한 화합물을 지칭한다. 그러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬모르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 모두에서의 활성을 갖지만, 산 민감성 형태에서는 종종 포유류 유기체에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (Bundgard, *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 참조). 전구약물은 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 산 유도체, 예를 들면 모 산과 적합한 알코올의 반응에 의하여 생성된 에스테르 또는, 모 산 화합물과 치환된 또는 비치환된 아민 또는 산 무수물 또는 혼합 무수물의 반응에 의하여 생성된 아마이드를 포함한다. 본 발명의 화합물에서의 측쇄인 산성 기로부터 유도된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아마이드 및 무수물은 특정한 전구약물이 된다. 일부 경우에서, 이중 에스테르 타입 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬에스테르를 생성하는 것이 바람직하다. 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, 아릴, C₇-C₁₂ 치환된 아릴 및 C₇-C₁₂ 아릴알킬 에스테르는 특정 경우에서 바람직할 수 있다.

[0099] 투여를 고려하는 "대상체"는 사람 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들면 소아 대상체 (예를 들면 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들면 청소년, 중년의 성인 또는 노인)) 및/또는 다른 비-사람 동물, 예를 들면 포유류 (예를 들면 영장류 (예를 들면 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이); 상업적 관련성이 있는 포유류, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개) 및 조류 (예를 들면 상업적 관련성이 있는 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정한 실시양태에서, 동물은 포유류이다. 동물은 성장의 임의의 단계의 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비-사람 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.

[0100] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 그렇지 않으면 주입하는 것을 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 "병리학적 상태" (예를 들면 질환, 장애 또는 상태 또는, 그의 하나 이상의 징후 또는 증상)를 역전, 완화, 개시의 완화 또는 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 또는 관찰된 후 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환 또는 상태의 징후 또는 증상의 부재시 투여될 수 있다. 예를 들면, 치료는 (예를 들면 증상의 이력에 비추어 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 요인에 비추어) 증상의 개시 이전에 감수성 개체에게 투여할 수 있다. 또한 예를 들면 재발의 지연 또는 예방을 위하여 증상이 해결된 후 치료를 지속할 수 있다.

- [0102] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 교환가능하게 사용한다.
- [0103] 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유발하기에, 즉 상태를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 기술자가 이해하는 바와 같이, 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 종료점, 화합물의 약물동력학, 치료되는 상태, 투여 방식 및 대상체의 연령 및 건강 등의 요인에 의존하여 변경될 수 있다. 유효량은 치유적 및 예방적 치료를 포함한다. 예를 들면, 암의 치료에서 본 발명의 화합물의 유효량은 종양 부하를 감소시키거나 또는 종양의 성장 또는 확산을 중지시킬 수 있다. 황반 변성의 치료에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 시력 개선, 시력 상실의 위험성 감소 또는 중심 시력 상실의 악화 예방이 가능하다.
- [0104] 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이점을 제공하거나 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하는데 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 상태의 치료에서 치료 이점을 제공할 수 있는, 치료제 단독으로 또는 다른 치료법과 병용한 치료제의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 전체 치료법을 개선시키거나, 증상을 감소 또는 회피시키거나 또는 또 다른 치료제의 치료적 효능을 개선시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0105] 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 "예방 유효량"은 상태 또는, 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 상태의 예방에서 예방적 이점을 제공하는, 치료제 단독으로 또는 다른 치료제와 병용한 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0106] "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상 성장 또는 확장으로 인하여 발생하는 질환을 지칭한다 (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질환은 1) 정상적으로 정지 세포의 병리학적 증식; 2) 그의 정상적 위치로부터 세포의 병리학적 이동 (예를 들면 신생물 세포의 전이); 3) 단백질분해 효소, 예컨대 기질 금속단백질가수분해효소 (예를 들면 콜라게나제, 젤라티나제 및 엘라스타제)의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생과 관련될 수 있다. 예시적 증식성 질환은 암 (즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생 또는, 혈관신생, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환과 관련된 질환을 포함한다.
- [0107] 용어 "신생물" 및 "종양"은 본원에서 교환가능하게 사용되며, 덩어리의 성장이 능가되며, 정상 조직의 성질과 조화되지 않는 조직의 비정상적 덩어리를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 (형태학 및 작용성을 비롯한) 세포 분화의 정도, 성장 속도, 국소 침입 및 전이 등의 특징에 의존하여 "양성" 또는 "악성"일 수 있다. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되며, 악성 신생물보다 성장이 특징적으로 더 느리며, 기원의 부위로 계속 국소화된다. 게다가, 양성 신생물은 원격 부위로의 침윤, 침입 또는 전이되는 능력을 갖지 않는다. 예시적 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 귀결, 노인성 혈관종, 지루성 각화증, 흑색점 및 피지선 증식을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에서, 특정 "양성" 종양은 후에 종양의 신생물 세포의 부분모집단에서의 추가의 유전적 변화로부터 발생할 수 있는 악성 신생물을 야기할 수 있으며, 이들 종양은 "전-악성 신생물"로서 지칭된다. 전-악성 신생물의 예는 기형종이 있다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 분화가 불량하며 (역형성), 주위 조직의 진행성 침윤, 침입 또는 파괴에 의하여 수반되는 특징적으로 신속한 성장을 갖는다. 게다가, 악성 신생물은 일반적으로 원격 부위로 전이되는 능력을 갖는다.
- [0108] 용어 "전이" "전이성" 또는 "전이되는"은 원발성 또는 본래의 종양으로부터 또다른 장기 또는 조직으로 암 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 통상적으로 속발성 (전이성) 종양이 위치하는 장기 또는 조직의 것이 아니라, 원발성 또는 본래의 종양의 조직 유형의 "속발성 종양" 또는 "속발성 세포 덩어리"의 존재에 의하여 확인 가능하다. 예를 들면, 뼈로 이동하는 전립선암은 전이된 전립선암으로 불리우며, 골 조직에서 성장하는 암성 전립선암 세포를 포함한다.
- [0109] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다 (*Stedman's Medical Dictionary*, 25th ed.: Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). 예시적 암은 청신경종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종 (예를 들면 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 증수암; 양성 단세포균 감마글로불린병증; 담도암 (예를 들면 담관암종); 방광암; 유방암 (예를 들면 유방의 선암종, 유방의 유두 암종, 유암, 유방의 수질 암종); 뇌암 (예를 들면 수막종, 아교모세포종, 신경아교종 (예를 들면 별아교세포종, 희소돌기아교세포종), 수모세포종); 기관지암; 카르시노이드 종양; 자궁경부암 (예를 들면 자궁경부 선암종); 용모막암종; 척삭종; 두개인두종; 결장직장암 (예를 들면 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합 조직암; 상피 암종; 뇌실막종; 내피육종

(예를 들면 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암 (예를 들면 자궁암, 자궁 육종); 식도암 (예를 들면 식도의 선암종, 바레트 선암종); 유잉 육종; 안암 (예를 들면 안내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과다호산구증가증; 담낭암; 위암 (예를 들면 위 선암종); 위장관 기질 종양 (GIST); 종자 세포암; 두경부암 (예를 들면 두경부 편평 세포 암종, 구강암 (예를 들면 구강 편평 세포 암종), 인후암 (예를 들면 후두암, 인두암, 코인두암, 입인두암)); 조혈암 (예를 들면 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) (예를 들면 B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들면 B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들면 B-세포 CML, T-세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들면 B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들면 B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들면 B-세포 NHL, 예컨대 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들면 미만성 대 B-세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종 (CLL/SLL), 외투층 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들면 점막 연관 림프 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종 및 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종; T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들면 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들면 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 림프절의 자연 살해 T-세포 림프종, 장병변 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종 및 역형성 큰 세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 다발성 골수종 (MM), 중쇄병 (예를 들면 알파쇄병, 감마쇄병, 뮤쇄병); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유아세포성 종양; 면역세포 아밀로이드증; 신장암 (예를 들면 윌름즈 종양으로도 알려진 신장모세포종, 신장 세포 암종); 간암 (예를 들면 간세포암 (HCC), 악성 간암); 폐암 (예를 들면 기관지유래 암종, 소 세포 폐암 (SCLC), 비-소 세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종 (LMS); 비만세포종 (예를 들면 전신 비만세포종); 근육암; 골수형성이상 증후군 (MDS); 중피종; 골수증식 질환 (MPD) (예를 들면 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 골수섬유증 (MF)으로도 알려진 원인불명 골수화생 (AMM), 만성 특발 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구 백혈병 (CNL), 과다호산구 증후군 (HES)); 신경모세포종; 신경섬유종 (예를 들면 신경섬유종증 (NF) 1형 or 2형, 다발성신경초종); 신경내분비암 (예를 들면 위장췌장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 카르시노이드 종양); 골육종 (예를 들면 골암); 난소암 (예를 들면 난선암종, 난소의 태생 암종, 난소 선암종); 유도모양 선암종; 췌장암 (예를 들면 췌장 선암종, 관내 유도모양 점액 신생물 (IPMN), 도세포 종양); 음경암 (예를 들면 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시신경외배엽 종양 (PNT); 형질 세포 신생물; 부신생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선암 (예를 들면 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 타액선암; 피부암 (예를 들면 편평 세포 암종 (SCC), 각질극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)); 소장암 (예를 들면 충수암); 연조직 육종 (예를 들면 악성 섬유 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 한선 암종; 윤활막종; 고환암 (예를 들면 고환종, 고환 태생성 암종); 갑상선암 (예를 들면 갑상선의 유두 암종, 유도모양 갑상선암종 (PTC), 수질 갑상선암); 요도암; 질암; 및 외음부암 (예를 들면 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0110] 용어 "혈관신생"은 새로운 혈관의 형성 및 성장에 관한 것이다. 정상 혈관신생은 상처 치유 중에 그리고 손상 후 조직으로의 혈류를 복구하기 위하여 건강한 대상체의 체내에서 발생한다. 신체는 다수의 수단, 예를 들면 혈관신생-자극 성장 인자 및 혈관신생 억제제에 의하여 혈관신생을 제어한다. 다수의 질환 상태, 예컨대 암, 당뇨병성 실명, 노년기 황반 변성, 류마티스 관절염 및 건선은 비정상 (즉, 증가되거나 또는 과잉의) 혈관신생을 특징으로 한다. 비정상 혈관신생은 정상 체내에서보다 큰 혈관신생, 특히 정상 혈관신생 (예를 들면 월경 또는 상처 치유)과 관련이 없는 성인에서의 혈관신생을 지칭한다. 비정상 혈관신생은 병든 조직을 공급하며 및/또는 정상 조직을 파괴하는 새로운 혈관을 초래할 수 있으며, 암의 경우 새로운 혈관은 종양 세포가 순환으로 빠져나갈 수 있으며, 다른 기관에 머무른다 (종양 전이).

[0111] 본원에서 사용된 바와 같이, "염증성 질환"은 염증으로부터 유래하거나 또는 염증을 초래하여 야기되는 질환을 지칭한다. 용어 "염증성 질환"은 또한 대식세포, 과립구 및/또는 T-림프구에 의한 과대 반응을 야기하여 비정상 조직 손상 및/또는 세포 사멸을 초래하는 조절곤란 염증성 반응을 지칭할 수 있다. 염증성 질환은 급성 또는 만성 염증성 상태일 수 있으며, 감염 또는 비-감염성 원인으로부터 초래될 수 있다. 염증성 질환은 죽상경화증, 동맥경화증, 자가면역 장애, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스, 류마티스성 다발성 근육통 (PMR), 통풍 관절염, 퇴행성 관절염, 건염, 윤활낭염, 건선, 낭성 섬유증, 관절골염, 류마티스 관절염, 염증성 관절염, 쇼그렌 증후군, 거대 세포 동맥염, 진행성 전신 경화증 (피부경화증), 강직성 척추염, 다발성 근염, 피부근염, 천포창, 유사천포창, 당뇨병 (예를 들면 I형), 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 굿파스처병, 혼합

결합 조직병, 경화성 담관염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 악성 빈혈, 염증성 피부병, 상용 간질성 폐렴 (UIP), 석면증, 규폐증, 기관지확장증, 베릴륨증, 활석증, 진폐증, 사코이드증, 박리 간질 폐렴, 림프구 간질 폐렴, 거대 세포성 간질 폐렴, 세포성 간질 폐렴, 외인성 알레르기 폐포염, 베게너 육아종 및 혈관염의 관련 형태 (즉두 동맥염 및 결절성 다발성 동맥염), 염증성 피부병, 간염, 지연형 과민 반응 (예를 들면 덩굴 옷나무 피부염), 폐렴, 기도 염증, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 뇌염, 즉시 과민 반응, 천식, 건초열, 알러지, 급성 과민증, 류마티스열, 사구체신염, 신우신염, 연조직염, 방광염, 급성 담낭염, 허혈 (허혈 손상), 재관류 손상, 동종이식 거부, 이식편-대-숙주 거부, 충수염, 동맥염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 용모양막염, 결막염, 누선염, 피부근육염, 심내막염, 자궁내막염, 소장염, 소장결장염, 위관절융기염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위창자염, 치은염, 회장염, 홍채염, 후두염, 척수염, 심근염, 신장염, 배꼽염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심장막염, 인두염, 홍맥염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 비염, 자궁관염, 동염, 구내염, 윤활막염, 고환염, 편도염, 요도염, 방광염, 포도막염, 질염, 혈관염, 외음염, 음문질염, 혈관염, 만성 기관지염, 골수염, 시각 신경염, 즉두 동맥염, 횡단 척수염, 괴사 근막염 및 괴사 소장결장염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0112] 본원에서 사용된 바와 같이, "자가면역 질환"은 체내에 정상적으로 존재하는 물질 및 조직에 대한 대상체의 체내에서의 부적절한 면역 반응으로부터 발생하는 질환을 지칭한다. 환언하면, 면역계는 신체의 일부 부분을 병원체로서 오인하여 그 자체의 세포를 공격한다. 이는 특정 장기에 제한될 수 있거나 (예를 들면 자가면역성 갑상선염에서) 또는 상이한 부위에서 특정한 조직을 포함한다 (예를 들면 폐 및 신장 모두에서 기저막에 영향을 미칠 수 있는 굿파스처병). 자가면역 질환의 치료는 통상적으로 면역억제제, 예를 들면 면역 반응을 감소시키는 의약을 사용한다. 예시적 자가면역 질환은 사구체신염, 굿파스처 증후군, 괴사 혈관염, 림프절염, 결절 동맥주위염, 전신 홍반 루푸스, 류마티스, 관절염, 건선 관절염, 전신 홍반 루푸스, 건선, 궤양성 대장염, 전신 경화증, 피부근육염/다발성 근염, 항인지질 항체 증후군, 피부경화증, 보통 천포창, ANCA-관련 혈관염 (예를 들면 베게너 육아종, 현미경적 다발혈관염), 포도막염, 쇼그렌 증후군, 크론병, 라이터 증후군, 강직성 척추염, 라임 관절염, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염 및 심근병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0113] 용어 "자가염증성 질환"은 자가면역 질환과는 유사하기는 하나 상이한 질환의 부류를 지칭한다. 자가염증성 및 자가면역 질환은 장애의 군 모두가 대상체 자신의 조직을 공격하는 면역계로부터 유래하며, 증가된 염증을 초래하는 공통의 특징을 공유한다. 자가염증성 질환에서, 대상체의 선천적 면역계는 미지의 원인에 대한 염증을 야기한다. 선천적 면역계는 대상체에서 자가항체 또는 항원을 경험하지 않더라도 반응한다. 자가염증성 장애는 열, 발진 또는 관절 종창 등의 증상을 초래하는 염증의 강한 에피소드를 특징으로 한다. 이들 질환은 또한 중요 기관에서 혈액 단백질의 잠재적인 치명적 축적인 아밀로이드증의 위험성을 지닌다. 자가염증성 질환은 가족성 지중해열 (FMF), 신생아기 발생 다기관 염증성 질환 (NOMID), 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체-관련 주기적 증후군 (TRAPS), 인터류킨-1 수용체 길항제의 결핍증 (DIRA) 및 베체트병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0114] 용어 "생물학적 샘플"은 조직 샘플 (예컨대 조직 절편 및 조직의 바늘 생검); 세포 샘플 (예를 들면 세포학적 도말 (예컨대 Pap 또는 혈액 도말) 또는 미세해부에 의하여 얻은 세포의 샘플); 전체 유기체의 샘플 (예컨대 효모 또는 박테리아의 샘플); 또는 세포 분획, 분절 또는 소기관 (예컨대 세포를 분해시키고, 원심분리 등에 의하여 그의 성분을 분리시켜 얻음)을 비롯한 임의의 샘플을 지칭한다. 생물학적 샘플의 다른 예는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 대변, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직 (예를 들면 수술 생검 또는 바늘 생검에 의하여 얻음), 유두 흡입물, 젖, 질액, 타액, 면봉 (예컨대 구강 면봉) 또는 제1의 생물학적 샘플로부터 유래하는 생체분자를 함유하는 임의의 물질을 포함한다. 생물학적 샘플은 또한 트랜스제닉, 예컨대 트랜스제닉 난모 세포, 정자 세포, 포배, 배아, 태아, 공여체 세포 또는 세포 핵인 생물학적 샘플을 포함한다.

[0115] "단백질" 또는 "펩티드"는 펩티드 결합에 의하여 서로 결합된 아미노산 잔기의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 이러한 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질을 지칭한다. 통상적으로, 단백질은 3개 이상의 아미노산 길이를 갖는다. 단백질은 개개의 단백질 또는 단백질의 수집물을 지칭할 수 있다. 관련 기술분야에 공지되어 있는 바와 같은 비-천연 아미노산 (즉, 자연에는 존재하지 않지만 폴리펩티드 쇠에 혼입될 수 있는 화합물) 및/또는 아미노산 유사체를 사용할 수도 있기는 하나, 본 발명의 단백질은 천연 아미노산만을 함유하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 단백질 중의 아미노산 중 1종 이상은 예를 들면 화학적 실체, 예컨대 탄수화물 기, 히드록실 기, 포스페이트 기, 파르네실 기, 이소파르네실 기, 지방산 기, 공액 또는 작용화 또는 다른 변형을 위한 링커의 첨가에 의하여 변형될 수 있다. 또한, 단백질은 단일 분자일 수 있거나 또는 다중-분자 복합체일 수 있다. 단백질은 천연 단백질 또는 펩티드의 분절일 수 있다. 단백질은 천연, 재조합 또는 합성 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

- [0116] 용어 "키나제"는 포스페이트 기를 단백질의 잔기에 첨가하는 것을 촉매화하는 임의의 효소를 지칭한다. 예를 들면, 세린 키나제는 포스페이트 기를 단백질의 세린 잔기에 첨가하는 것을 촉매화한다.
- [0117] 용어 "안 질환" 또는 "안 장애"는 임의의 눈 질환 및/또는 장애를 지칭한다. 예를 들면, 안 질환은 눈꺼풀, 눈기 및 안와의 장애, 결막의 장애, 공막, 각막, 홍채 및 모양체의 장애, 맥락막 및 망막의 장애, 녹내장, 시신경 및 시각 경로의 장애 또는 안구 근육의 장애일 수 있다. 추가로, 안 질환은 또한 손상, 수술 또는 레이저 치료 후의 불편을 지칭할 수도 있다. 눈의 질환 및 장애는 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기 결막염, 녹내장 및 (눈의) 장미증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 그렇지 않다면 건성 각결막 (KCS)으로 알려진 안구 건조증 (DES), 건성 각막염, 건조 증후군 또는 눈마름증은 사람 및 일부 동물에서 흔하게 발견되는 증가된 눈물막 증발 또는 감소된 눈물 생성에 의하여 야기되는 눈 질환이다. 포도막염 또는 홍채섬모체염은 눈의 중간층 ("포도막")의 염증을 지칭하며, 통상의 사용에서는 눈의 내부를 포함한 임의의 염증성 과정을 지칭할 수 있다. 알레르기 결막염은 알러지로 인한 결막 (눈의 흰자위를 덮는 막)의 염증이다. 녹내장은 시신경에 영향을 미치는 질환의 군을 지칭하며, 특징적인 패턴에서의 망막 신경절 세포의 상실, 즉 시각 신경병증의 한 유형을 포함한다. 증가된 안압은 녹내장을 발생시키는 중대한 위험 인자이며 (22 mmHg 또는 2.9 kPa 초과) 및 염증성 과정, 예를 들면 포도막염은 안압의 증가를 초래할 수 있다. 장미증은 안면 홍반을 특징으로 하는 만성 염증성 상태이지만, 눈에 영향을 미칠 수 있다.
- [0118] 용어 "황반 변성", "노년기 황반 변성", "건조 AMD" 및 "중심 지리적 위축"은 본원에서 교환가능하게 사용된다. 이러한 용어는 감각신경 망막 아래의 망막 색소 상피층의 위축으로부터 초래되는 질환을 지칭하며, 이는 망막의 중앙부에서 광 수용체 (추체간체)의 손실에 의한 시력 상실을 야기한다.
- [0119] 용어 "VEGF"는 본원에서 혈관 내피 성장 인자와 교환가능하게 사용된다. VEGF는 VEGF-관련 단백질, 예컨대 태반 성장 인자 (PIGF), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 및 VEGF-F를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 VEGF는 또한 단일의 8-엑손, VEGF 유전자로부터의 mRNA의 교호 스플라이싱으로부터 생성된 2개의 패밀리로부터의 다수의 단백질을 포함한다. 2종의 상이한 패밀리는 그의 말단 엑손 (엑손 8) 스플라이스 부위인 근위 스플라이스 부위 (VEGF_{xxx}로 지칭함) 또는 원위 스플라이스 부위 (VEGF_{xxx}b)에 따라 지칭된다. 게다가, 엑손 6 및 7의 교호 스플라이싱은 그의 헤파린-결합된 친화성 및 아미노산 번호를 변경시킨다 (사람에서: VEGF₁₂₁, VEGF_{121b}, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF_{165b}, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆; 이러한 단백질의 설치류 홀로그(ortholog)는 1개 더 적은 아미노산을 함유한다). 말단 (엑손 8) 스플라이스 부위는 단백질이 전-혈관형성 (근위 스플라이스 부위, 혈관신생 중에 발현됨) 또는 항-혈관형성 (원위 스플라이스 부위, 정상 조직에서 발현됨)이나의 여부를 결정하므로 이들 도메인은 VEGF 스플라이스 변이체에 대한 중요한 작용적 결과를 갖는다. 게다가, 엑손 6 및 7의 포함 또는 배제는 세포 표면에서 헤파란 술페이트 프로테오글리칸 (HSPG) 및 뉴로필린 공-수용체와의 반응을 매개하여 VEGF 수용체 (VEGFR)를 결합 및 활성화시키는 능력을 향상시킨다. 또한, 용어 "VEGF"는 VEGF 수용체를 포함한다. 번호 1, 2 및 3으로 매겨진 VEGFR의 3종의 주요 서브타입이 존재한다. 또한, 대안의 스플라이싱에 의존하여 막-결합된 (mbVEGFR) 또는 가용성 (sVEGFR)이 존재할 수 있다.
- [0120] 용어 "입자"는 단일 원소, 무기 물질, 유기 물질 또는 그의 혼합물일 수 있는 물질의 작은 물체, 분절 또는 조각을 지칭한다. 입자의 예는 중합체 입자, 단일-에멀전 입자, 이중-에멀전 입자, 액적, 리포솜, 마이크로입자, 나노입자, 매크로 입자, 펠릿, 결정 (예를 들면 화합물 또는 활성 제약 작용제의 결정질 형태), 응집물, 복합체, 분쇄물, 밀링 또는 그렇지 않다면 분열된 기질 및 가교된 단백질 또는 다당류 입자를 들 수 있으며, 이들 각각은 약 1 mm 미만 1 nm 이상인 평균 특징적 치수를 가지며, 입자의 특징적 치수 또는 "입체 치수"는 입자의 최소 단면 치수이다. 입자는 단일 물질 또는 복수의 물질로 이루어질 수 있다. 특정한 실시양태에서, 입자는 바이러스 입자는 아니다. 다른 실시양태에서, 입자는 리포솜이 아니다. 특정한 실시양태에서, 입자는 미셀이 아니다. 특정한 실시양태에서, 입자는 전체가 실질적으로 고체이다. 특정한 실시양태에서, 입자는 나노입자이다. 특정한 실시양태에서, 입자는 마이크로입자이다.
- [0121] 용어 "나노입자"는 약 1 μm 미만 약 1 nm 이상인 특징적 치수를 갖는 입자를 지칭하며, 입자의 특징적 치수는 입자의 최소 단면 치수이다. 결정질 나노입자를 "나노결정"으로서 지칭한다.
- [0122] 용어 "마이크로입자"는 약 1 mm 미만 약 1 μm 이상인 특징적 치수를 갖는 입자를 지칭하며, 입자의 특징적 치수는 입자의 최소 단면 치수이다.
- [0123] 용어 "나노구조체"는 하나 이상의 구역 또는 특징적 치수를 갖는 구조체를 지칭하며, 치수는 약 1,000 nm 미만, 예를 들면 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만 또는 약 50 nm 미만이다. 통상적으로, 구역 또는

특정적 치수는 구조체의 최소 축을 따를 것이다. 그러한 구조체의 예는 나노와이어, 나노로드, 나노튜브, 분지된 나노결정, 나노테트라포드, 트리포드, 바이포드, 나노결정, 나노도트, 퀀텀 도트, 나노입자, 분지된 테트라포드 (예를 들면 무기 텐드리머) 등을 포함한다. 나노구조체는 물질의 성질에서 실질적으로 균질할 수 있거나 또는 특정한 실시양태에서 불균질할 수 있다 (예를 들면 헤테로구조체). 나노구조체는 예를 들면 실질적으로 결정질, 실질적으로 모노결정질, 다결정질, 무정형 또는 그의 조합일 수 있다. 한 측면에서, 나노구조체의 각각의 3가지 치수는 약 1,000 nm 미만, 예를 들면 심지어 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만 또는 약 50 nm 미만의 치수를 갖는다. 나노구조체는 1종 이상의 표면 리간드 (예를 들면 계면활성제)를 포함할 수 있다.

[0124] 나노구조체와 관련하여 사용시 용어 "결정질" 또는 "실질적으로 결정질"은 나노구조체가 통상적으로 구조체의 하나 이상의 치수를 가로질러 긴 범위의 배치(long-range ordering)를 나타낸다는 사실을 지칭한다. 관련 기술 분야의 기술자는 용어 "긴 범위 배치"가 단결정에 대한 배치가 결정의 경계를 넘어서 연장될 수 없어서 특정한 나노구조체의 절대 크기에 의존할 것이라는 점을 이해할 것이다. 이러한 경우에서, "긴 범위 배치"는 나노구조체의 적어도 대다수의 치수에 걸친 실질적인 규칙을 의미할 것이다. 일부 경우에서, 나노구조체는 옥시드 또는 다른 코팅을 지닐 수 있거나 또는, 코어 및 하나 이상의 셸로 이루어질 수 있다. 그러한 경우에서 옥시드, 셸(들) 또는 다른 코팅은 그러한 배치를 나타낼 필요가 없는 것으로 이해될 것이다 (예를 들면 무정형, 다결정질 또는 그 외의 것일 수 있다). 그러한 경우에서, 어구 "결정질", "실질적으로 결정질", "실질적으로 모노결정질" 또는 "모노결정질"은 (코팅 층 또는 셸 제외) 나노구조체의 중앙 코어를 지칭한다. 본원에서 사용한 바와 같이, 용어 "결정질" 또는 "실질적으로 결정질"은, 구조체가 긴 범위 배치 (예를 들면 나노구조체 또는 그의 코어의 하나 이상의 축의 길이의 약 80% 이상에 걸친 배치)를 나타내는 한, 다양한 결정, 적층 결함, 원자 치환 등을 포함한 구조체를 포함시키고자 한다. 게다가, 코어 및 나노구조체의 외부 사이 또는 코어 및 이웃하는 셸 사이 또는 셸 및 제2의 이웃하는 계면 사이의 계면은 비-결정질 영역을 함유할 수 있으며, 심지어 무정형일 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이는 나노구조체가 본원에서 정의된 바와 같이 결정질 또는 실질적으로 결정질이 되는 것을 방지하지 않는다. 나노구조체와 관련하여 사용시 용어 "모노결정질"은 나노구조체가 실질적으로 결정질이며, 실질적으로 단결정을 포함한다는 것을 나타낸다. 코어 및 하나 이상의 셸을 포함하는 나노구조체 헤테로구조체에 관하여 사용시, "모노결정질"은 코어가 실질적으로 결정질이며, 실질적으로 단결정을 포함한다는 것을 나타낸다. 나노구조체와 관련하여 사용하지 않을 때, 용어 "모노결정질"은 실질적으로 동일한 크기 및 배향의 실질적으로 단결정체로 이루어진 물질에 관한 것이다.

[0125] "나노결정"은 실질적으로 모노결정질인 나노구조체이다. 그래서, 나노결정은 하나 이상의 구역 또는 특정적 치수를 가지며, 약 1,000 nm 미만, 예컨대 약 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만 또는 약 50 nm 미만의 치수를 갖는다. 통상적으로, 구역 또는 특정적 치수는 구조체의 최소 축을 따를 것이다. 그러한 구조체의 예는 나노와이어, 나노로드, 나노튜브, 분지된 나노와이어, 나노테트라포드, 나노트리포드, 나노바이포드, 나노결정, 나노도트, 퀀텀 도트, 나노입자, 나노리본 등을 포함한다. 나노구조체는 물질의 성질에서 실질적으로 균질할 수 있거나 또는 특정한 실시양태에서는 불균질할 수 있다 (예를 들면 헤테로구조체). 임의로, 나노결정은 1종 이상의 표면 리간드 (예를 들면 계면활성제)를 포함할 수 있다. 나노결정은 구조체 ("단결정 나노구조체" 또는 "모노결정질 나노구조체")에서 임의로 실질적으로 단결정이다. 본 발명에 사용하기 위한 나노구조체가 본질적으로 임의의 편리한 물질 또는 물질로부터 제조될 수 있는 한편, 바람직하게는 나노구조체는 무기 물질, 예컨대 무기 도전성 또는 반도체성 물질로 생성된다. 도전성 또는 반도체성 나노구조체는 종종 1차원 양자 구속을 나타내며, 예를 들면 전자는 종종 구조체의 1 차원만을 따라 이동될 수 있다. 나노결정은 물질 성질에서 실질적으로 균질할 수 있거나 또는 특정한 실시양태에서 불균질할 수 있다 (예를 들면 헤테로구조체). 용어 "나노결정"은 다양한 결정, 적층 결함, 원자 치환 등을 포함하는 실질적으로 모노결정질 나노구조체뿐 아니라, 그러한 결정, 결함 또는 치환이 없는 실질적으로 모노결정질 나노구조체를 포함하고자 한다. 코어 및 하나 이상의 셸을 포함하는 나노결정 헤테로구조체의 경우에서, 나노결정의 코어는 통상적으로 실질적으로 모노결정질이지만, 셸(들)은 그럴 필요는 없다. 나노결정은 본질적으로 임의의 간편한 물질 또는 물질로부터 제조될 수 있다.

[0126] 용어 "다결정질"은 다양한 크기 및 배향의 다수의 결정체로 이루어진 물질을 지칭한다. 나노구조체에 관하여 사용시, 용어 "다결정질"은 모노결정질이 아닌 결정질 나노구조체를 지칭한다.

[0127] "생체적합성" 물질은 대상체에게 삽입 또는 주사시 유해한 반응을 통상적으로 유발하지 않는 물질을 지칭한다. 유해한 반응은 대상체의 면역계에 의하여, 예를 들면 T-세포 매개된 반응에 의하여 물질의 상당한 염증 및/또는 급성 거부를 포함한다. "생체적합성"은 상대적인 용어이며, 대상체의 살아있는 조직과의 적합성이 큰 물질에

대하여서조차 어느 정도의 면역 반응이 예상되는 것으로 인식된다. 그러나, 본원에서 사용된 바와 같이, "생체 적합성"은 면역계의 적어도 일부분에 의한 물질의 급성 거부를 지칭하며, 즉 대상체에서 생체적합성이 결핍된 (즉, 비-생체적합성인) 물질은, 면역계에 의한 물질의 거부가 적절하게 제어될 수 없도록 충분히 극심한 대상체에서의 면역 반응을 유발하며, 종종 물질이 대상체로부터 제거되어 대상체가 비-생체적합성 물질을 대상체에게 투입하기 이전과 마찬가지로 상태가 되어야만 하는 정도가 된다. 물질의 생체적합성을 결정하는 한 시험은 물질을 세포 (예를 들면 섬유아세포 또는 상피 세포)에 시험관내에서 노출시키며; 물질은 적합한 농도에서, 예를 들면 약 $50 \mu\text{g}/10^6$ 세포의 농도에서 상당한 세포 사멸을 초래하지 않는다면 생체적합성인 것으로 간주한다. 특정한 실시양태에서, 세포의 약 20% 미만이 사멸될 경우, 세포에 의하여 식균되거나 또는 그렇지 않으면 흡수되는 경우조차 상당한 세포 사멸이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 세포와의 시험관내 접촉이 20% 미만의 사멸을 초래할 경우 및 물질의 생체내 투여가 원치 않는 염증 또는 다른 유해한 반응을 유발하지 않을 경우 물질은 생체적합성이 된다. 특정한 실시양태에서, 생체적합성 물질은 생물분해성이다. 생체적합성 물질의 비제한적인 예는 생체적합성 중합체 (생체적합성 공중합체 포함)가 있다.

[0128] "생물분해성" 물질은 생리학적인 환경내에서, 예컨대 체내에서 또는 세포에 투입시 화학적 및/또는 생물학적으로 (예를 들면 가수분해 또는 효소 활성화에 의하여) 분해될 수 있는 물질을 지칭한다. 예를 들면, 물질은 물에 노출시 (예를 들면 대상체내에서) 자발적으로 가수분해되는 것일 수 있으며 및/또는 열에 노출시 (예를 들면 약 37°C 의 온도에서) 분해될 수 있다. 물질의 분해는 사용된 물질에 의존하여 다양한 속도에서 발생될 수 있다. 예를 들면, 물질의 반감기 (물질의 50%가 더 작은 성분으로 분해되는 시간)는 수일, 수주, 수개월 또는 수년이 될 수 있다. 물질은 예를 들면 효소 활성화 또는 세포성 기구에 의하여, 예를 들면 리소자임에 노출시켜 생물학적으로 분해될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물질은 세포에 대한 상당한 독성 효과 없이 세포가 재사용 또는 배치될 수 있는 더 작은 성분으로 분해될 수 있다 (예를 들면 성분을 세포에 시험관내 첨가시 세포의 약 20% 미만이 사멸된다). 생물분해성 물질의 비제한적인 예는 생물분해성 중합체 (생물분해성 공중합체 포함)를 포함한다. 생물분해성 중합체의 예는 폴리(에틸렌 글리콜)-폴리(프로필렌 옥사이드)-폴리(에틸렌 글리콜) 트리블록 공중합체, 폴리(비닐 알콜) (PVA), 폴리(락티드) (또는 폴리(락트산)), 폴리(글리콜리드) (또는 폴리(글리콜산)), 폴리(오르토에스테르), 폴리(카프롤락톤), 폴리리신, 폴리(에틸렌 이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(무수물), 폴리(에스테르), 폴리(트리메틸렌 카르보네이트), 폴리(에틸렌이민), 폴리(아크릴산), 폴리(우레탄), 폴리(베타 아미노 에스테르) 및 그의 공중합체 (예를 들면 폴리(락티드-코-글리콜리드) (PLGA))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0129] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물" 및 "제제"는 교환가능하게 사용된다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약 작용제" 및 "약물"은 교환가능하게 사용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

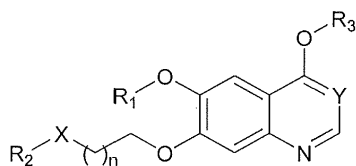
[0131] 발명의 특정한 실시양태의 상세한 설명

[0132] 본 발명은 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물을 제공한다. 또한 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환을 치료하기 위한 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 예를 들면 성장 인자 활성화 또는 혈관신생과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에서 치료제로서 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물의 사용 방법을 추가로 제공한다. 특정한 실시양태에서, 치료되는 질환은 증식성 질환이다. 예시적 증식성 질환은 암, 양성 신생물, 혈관신생과 관련된 질환, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정한 실시양태에서, 질환은 안 질환이다. 예시적 안 질환은 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기 결막염, 녹내장 및 장미증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0133] 화합물

[0134] 일반적으로 상기 기재된 바와같이, 본원은 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 전구약물을 제공한다:

[0135] <화학식 I>



[0136]

[0137] (상기 식에서,

[0138] R₁은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0139] R₂는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0140] R₃은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

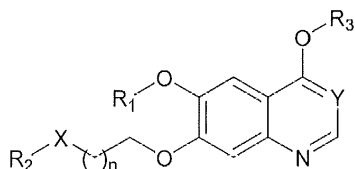
[0141] X는 결합, -O-, -S-, NR^{Al}-, -C(=O)- 또는 분지 또는 비분지 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬렌이며, R^{Al}은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고;

[0142] Y는 N 또는 CH이고;

[0143] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10임).

[0144] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 및 그의 전구약물을 제공한다:

[0145] <화학식 I>



[0146]

[0147] (상기 식에서, R₂는 수소이고, X는 결합이며, n은 0이며,

[0148] R₁은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0149] R₂는 수소이고;

[0150] R₃은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬이고;

[0151] X는 결합이고;

[0152] Y는 N 또는 CH이고;

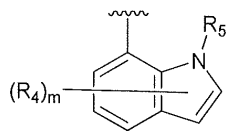
[0153] n은 0임).

[0154] 일반적으로 상기 기재한 바와 같이, R₃은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 임의로 치환된 프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 비치환된 이소-프로

필이다.

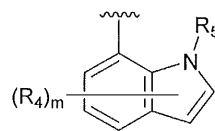
[0155] 특정한 실시양태에서, R_3 은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴이다.

[0156] 특정한 실시양태에서, R_3 은 1종 이상의 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 헤테로아릴 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 비시클릭 헤테로아릴 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 아릴 고리와 융합된 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식

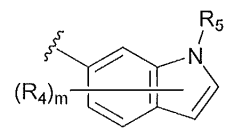


[0157] 을 가지며, R^4 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{4A}$, $-N(R^{4A})_2$, SR^{4A} , $-CN$, $-C(=O)R^{4A}$, $-C(=O)OR^{4A}$, $-C(=O)N(R^{4A})_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-N(R^{4A})_3X^+$ 이며, X^- 는 반대이온, $-OC(=O)R^{4A}$ 또는 $-OC(=O)OR^{4A}$ 이거나 또는 2개의 R^4 기는 연결되어 임의로 치환된 카르보시클릭, 임의로 치환된 헤테로시클릭, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며; R^{4A} 의 각각의 경우는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 질소 원자에 결합시 질소 보호기 또는 산소 원자에 결합시 산소 보호기 또는 황 원자에 결합시 황 보호기이거나 또는, 2개의 R^{4A} 기는 결합되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하며; R^5 는 독립적으로 수소, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 질소 보호기이고; m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

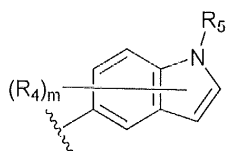
[0158] 특정한 실시양태에서, m은 0이다. 특정한 실시양태에서, m은 1이다. 특정한 실시양태에서, m은 2이다. 특정한 실시양태에서, m은 3이다. 특정한 실시양태에서, m은 4이다. 특정한 실시양태에서, m은 5이다.



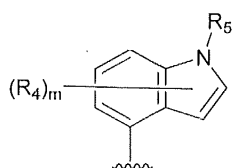
[0159] 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식



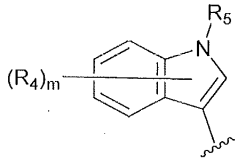
이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은



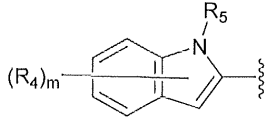
[0160] 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식



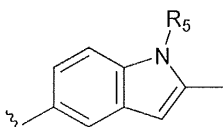
[0161] 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식

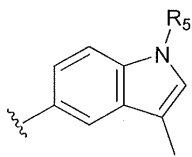


[0162] 이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식

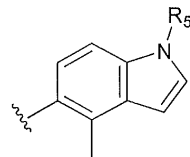


[0163] 이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 할로겐이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 -F이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 -Cl이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 -Br이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 -I이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 임의로 치환된, 분지 또는 비분지 C₁₋₆ 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 임의로 치환된 프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 비치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 할로겐 또는 임의로 치환된, 분지 또는 비분지 C₁₋₆ 알킬이며, m은 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 비치환된 메틸이며, m은 1이다. 특정한 실시양태에서, R₄는 치환된 메틸이며, m은 1이다. 특정한

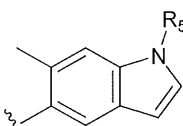
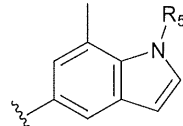
실시양태에서, R₃은 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식

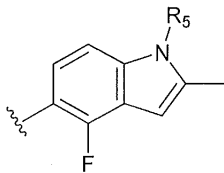


이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식

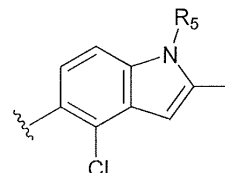


이다. 특정한 실시양태에

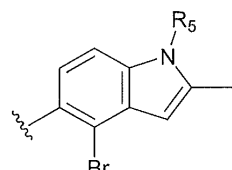
서, R₃은 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식  이다. 특정한 실시양태에서 R₄는 F, Cl, Br, I 또는 CH₃이며, m은 2이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식

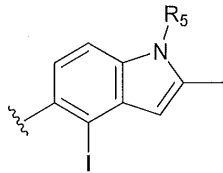


이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식



이다. 특정한 실시양태

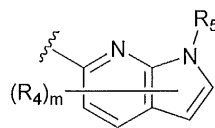
에서, R₃은 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₃은 화학식



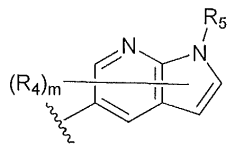
이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 임의로 치환된 프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 이소-프로필이다.

[0164]

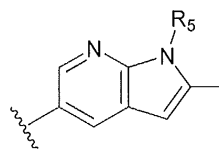
특정한 실시양태에서, R_3 는 또 다른 모노시클릭 헤테로아릴 고리와 융합된 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 특



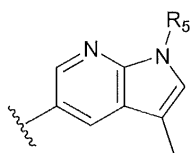
정한 실시양태에서, R_3 은 화학식



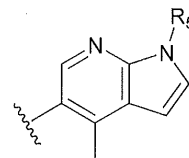
이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 할로겐이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 -F이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 -Cl이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 -Br이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 -I이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 임의로 치환된, 분지 또는 비분지 C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 임의로 치환된 프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 비치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 할로겐 또는 임의로 치환된, 분지 또는 비분지 C_{1-6} 알킬이며, m은 1 또는 2이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 비치환된 메틸이며, m은 1이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 치환된 메틸이며, m은 1이다. 특정한



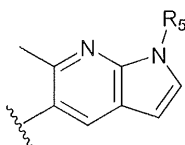
실시양태에서, R_3 은 화학식



이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식

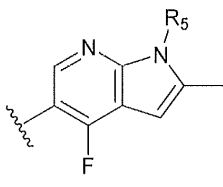


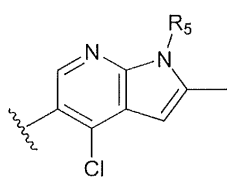
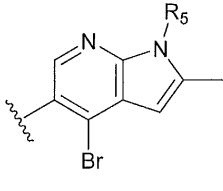
이다. 특정한 실시양태에

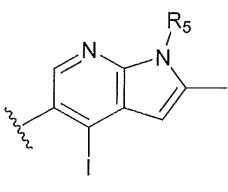
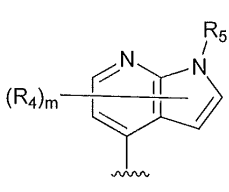


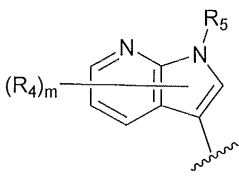
서, R_3 은 화학식

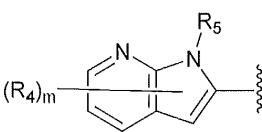
이다. 특정한 실시양태에서, R_4 는 F, Cl, Br, I 또는 CH_3 이고, m은 2이다.

특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식

이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 이다. 특정한 실시양태

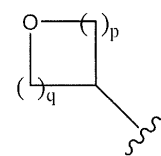
에서, R_3 은 화학식 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 이

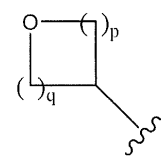
다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식

이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 수소이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 임의로 치환된 프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_5 는 비치환된 이소-프로필이다.

[0165]

특정한 실시양태에서, R_3 은 헤테로아릴 고리에서 1개 이상의 산소 또는 질소를 갖는 임의로 치환된 헤테로아르알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 헤테로아릴 고리에서 1개 이상의 산소 또는 질소를 갖는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 헤테로아릴 고리에서 1-4개의 산소를 갖는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 헤테로아릴 고리에서 1개의 산소를 갖는 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_3 은 화학식 $-(CH_2)_r-R^z$ 를 가지며, R^z 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이며, r 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 특정한 실시양태에서, r 은 1이다. 특정한 실시양태에서, r 은 2이며, 특정한 실시양태에서, r 은 3이다. 특정한 실시양태에서, r 은 4이다. 특정한 실시양태에서, r 은 5이다. 특정한 실시양태에서, r 은 6이다. 특정한 실시양태에서, r 은 7이다. 특정한 실시양태에서, r 은 8이다. 특정한 실시양태에서, r 은 9이다. 특정한 실시양태에서, r 은 10이다. 특정한 실시양태에서, R^z 은 1-2개의 산소를

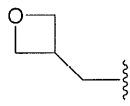


갖는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 특정한 실시양태에서, R^z 은 화학식 이다. 특정한 실시양태에서, p 는 1이며, q 는 1이다. 특정한 실시양태에서, p 는 1이며, q 는 2이다. 특정한 실시양태에서, p 는 1

이며, q는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이며, q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이며, q는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이며, q는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이며, q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 3이며, q는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 3이며, q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 4이며,



q는 4이다. 특정한 실시양태에서, R^z 는 화학식



이다.

[0166]

화학식 I의 화합물에서, Y는 N 또는 CH이다. 특정한 실시양태에서, Y는 N이다. 특정한 실시양태에서, Y는 CH이다.

[0167]

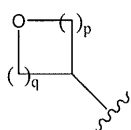
화학식 I의 화합물에서, 링커 X는 2가 링커 모이어티이다. X는 X의 주쇄에서 0-4개의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 함유할 수 있다. X는 치환 또는 비치환될 수 있다. X는 분지 또는 비분지일 수 있다. 특정한 실시양태에서, X는 결합이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-C(=O)-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-O-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-S-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정한 실시양태에서, X는 비치환된 C_{1-6} 알킬렌이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-CH_2-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(CH_2)_2-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(CH_2)_3-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(CH_2)_4-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(CH_2)_5-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(CH_2)_6-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 임의로 치환된 C_{1-6} 탄화수소쇄이며, 탄화수소쇄의 하나 이상의 탄소 단위는 $-O-$, $-S-$, $NR^{Xa}-$, $-NR^{Xa}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{Xa}-$, $-SC(=O)-$, $-C(=O)S-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-NR^{Xa}C(=S)-$, $-C(=S)NR^{Xa}-$, 트랜스- $CR^{Xb}=CR^{Xb}-$, 시스- $CR^{Xb}=CR^{Xb}-$, $-C\equiv C-$, $-S(=O)_2O-$, $OS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{Xa}-$ 또는 $-NR^{Xa}S(=O)_2-$ 로 치환되며, R^{Xa} 는 임의로 치환된 알킬 또는 질소 보호기이고; R^{Xb} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(C=O)(CH_2)_5-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(C=O)(CH_2)_4-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(C=O)(CH_2)_3-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(C=O)(CH_2)_2-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-(C=O)CH_2-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-O(CH_2)_5-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-O(CH_2)_4-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-O(CH_2)_3-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-O(CH_2)_2-$ 이다. 특정한 실시양태에서, X는 $-OCH_2-$ 이다.

[0168]

일반적으로 상기 정의된 바와 같이, R_2 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 비치환이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 1, 2 또는 3개의 R_4 기로 치환된다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 카르보시클릭 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 임의로 치환된 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0169]

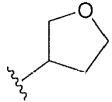
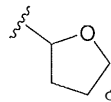
특정한 실시양태에서, R_2 는 1-2개의 산소를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로-고리이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 1개의 산소를 갖는 임의로 치환된 모노시클릭 고리이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 화학식

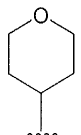
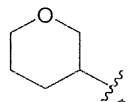


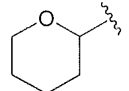
이다. 특정한 실시양태에서, p는 0이며, R_2 는 히드록실 알킬이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 4이다. 특정한 실시양태에서, q는 0이며, R_2 는 히드록시알킬이다. 특정한 실시양태에서, q는 1이다. 특정한 실시양태에서, q는 2이다. 특정한 실시양태에서, q는 3이다. 특정한 실시양태에서, q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 2이다. 특정한 실시양태에서, p가 1일 경우 q는

3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 3이고; q는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 3이고; q는 4이다. 특정한 실시양태에서, p는 4이고; q는 4

이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특

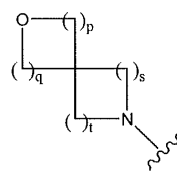
정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한

실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한 실시양

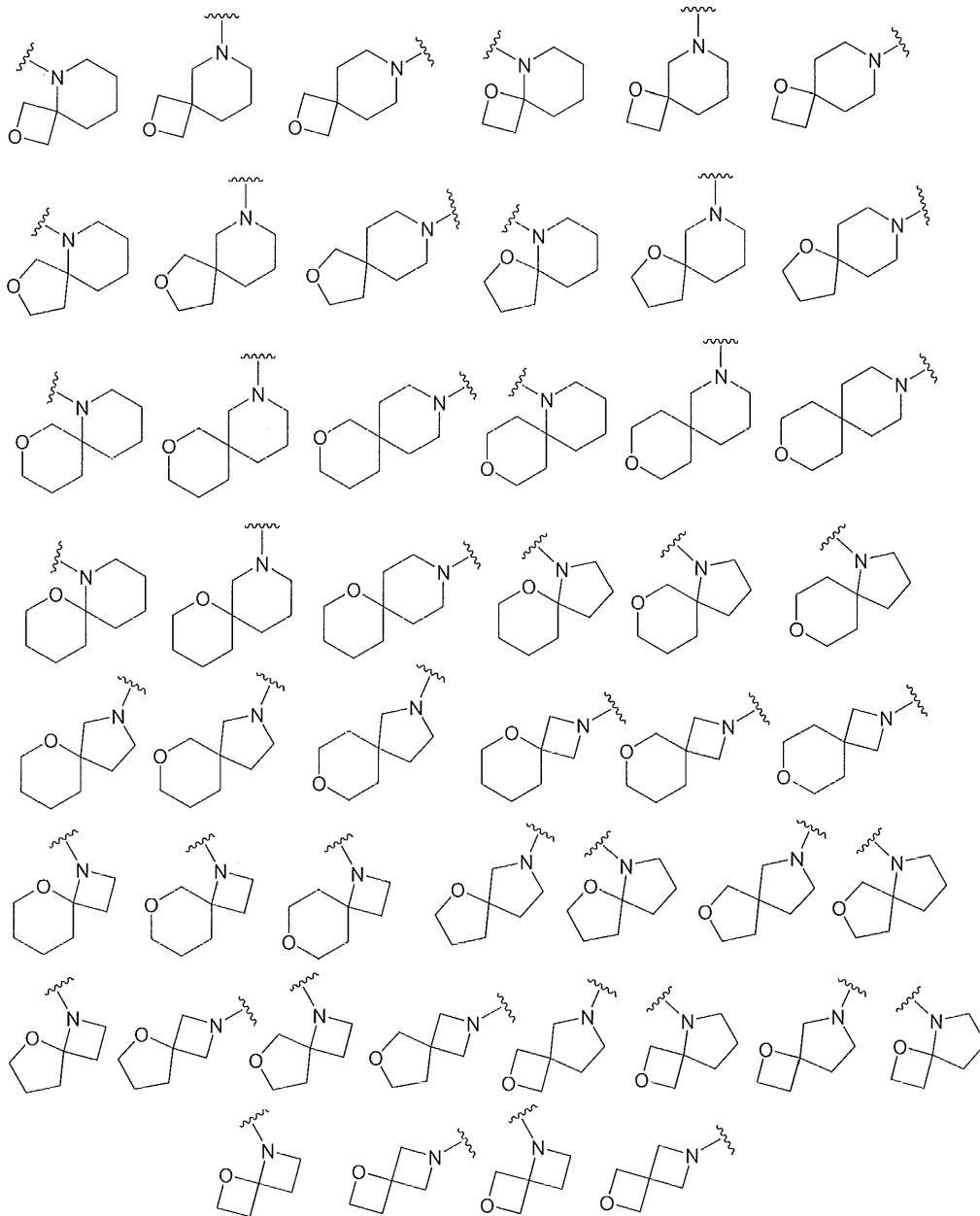
태에서, R₂는 화학식  이다.

[0170]

특정한 실시양태에서, R₂는 독립적으로 질소 및 산소로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 비시클릭 헤테로-고리이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 1개의 질소 및 1개의 산소를 갖는 임의로 치환된 비시클릭



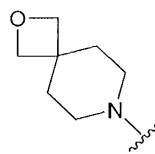
헤테로시클릭 고리이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 화학식  이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 1이고; t는 1이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 1이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p가 1인 경우 q는 1이고; s는 1이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 2이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 2이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 3이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 1이고; s는 1이고; t는 1이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 2이고; s는 1이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 2이고; s는 1이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 2이고; s는 2이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 1이고; q는 2이고; s는 2이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이고; s는 1이고; t는 1이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이고; s는 1이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이고; s는 1이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이고; s는 2이고; t는 2이다. 특정한 실시양태에서, p는 2이고; q는 2이고; s는 2이고; t는 3이다. 특정한 실시양태에서, R₂는 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



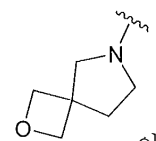
[0171]

[0172]

특정한 실시양태에서, R_2 는 화학식

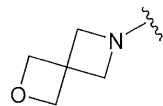


이다. 특정한 실시양태에서, R_2 는 화학식



이다.

특정한 실시양태에서, R_2 는 화학식



이다.

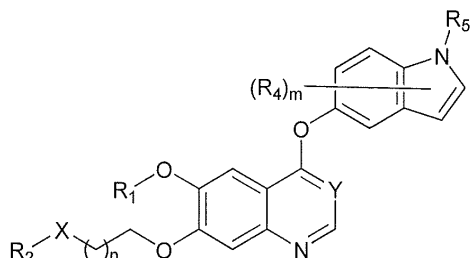
[0173]

특정한 실시양태에서, R_1 은 수소이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 임의로 치환된, 분지 또는 비분지, C_{1-6} 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 비치환된 메틸이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 비치환된 에틸이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 비치환된 n-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 치환된 이소-프로필이다. 특정한 실시양태에서, R_1 은 비치환된 이소-프로필이다.

[0174] 특정한 실시양태에서, n은 0이다. 특정한 실시양태에서, n은 1이다. 특정한 실시양태에서, n은 2이다. 특정한 실시양태에서, n은 3이다. 특정한 실시양태에서, n은 4이다. 특정한 실시양태에서, n은 5이다. 특정한 실시양태에서, n은 6이다. 특정한 실시양태에서, n은 7이다. 특정한 실시양태에서, n은 8이다. 특정한 실시양태에서, n은 9이다. 특정한 실시양태에서, n은 10이다.

[0175] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0176] <화학식 II>

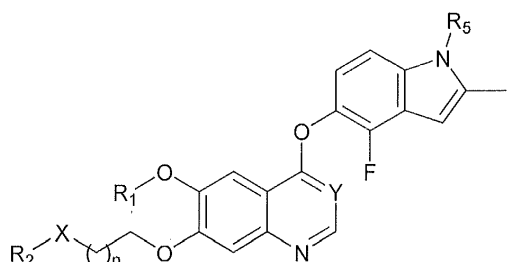


[0177]

[0178] (상기 식에서, R₁, R₂, R₄, R₅, X, Y, m 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0179] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0180] <화학식 II-a>

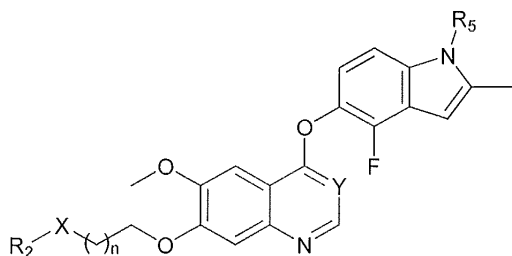


[0181]

[0182] (상기 식에서, R₁, R₂, R₅, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0183] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0184] <화학식 II-b>

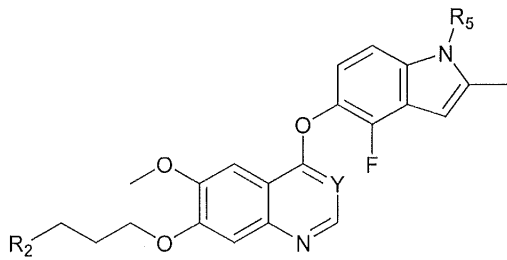


[0185]

[0186] (상기 식에서, R₂, R₅, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0187] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-b1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

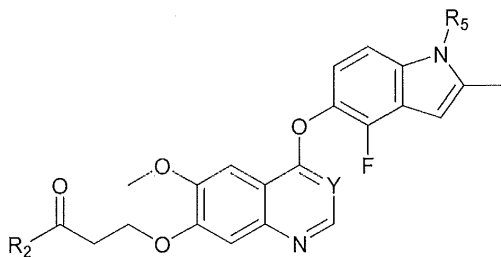
[0188] <화학식 II-b1>



[0189]
[0190] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0191] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-b2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

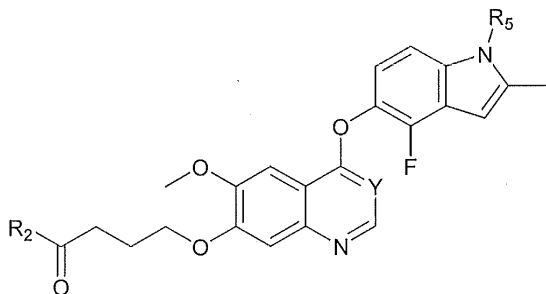
[0192] <화학식 II-b2>



[0193]
[0194] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0195] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-b3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

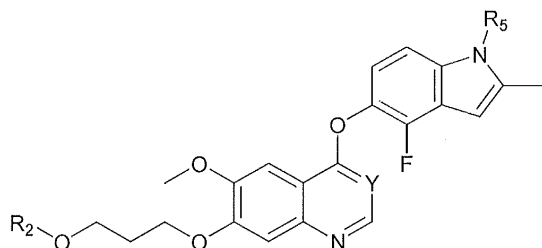
[0196] <화학식 II-b3>



[0197]
[0198] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0199] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-b4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0200] <화학식 II-b4>

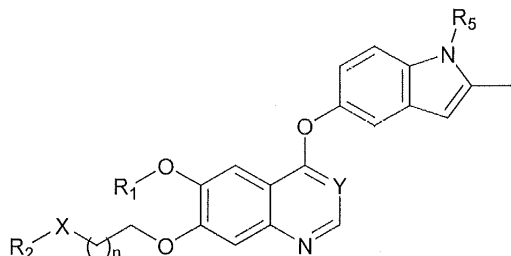


[0201]
- 65 -

[0202] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y 는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0203] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-c의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

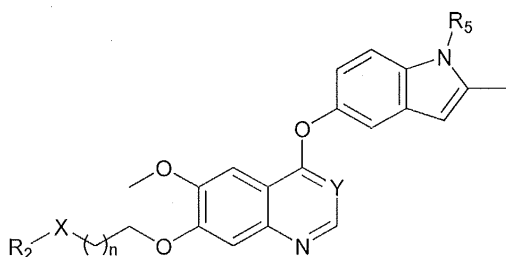
[0204] <화학식 II-c>



[0205] [0206] (상기 식에서, R_1 , R_2 , R_5 , X , Y 및 n 은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0207] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-d의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

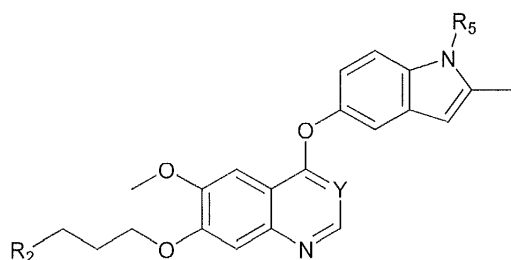
[0208] <화학식 II-d>



[0209] [0210] (상기 식에서, R_2 , R_5 , X , Y 및 n 은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0211] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-d1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

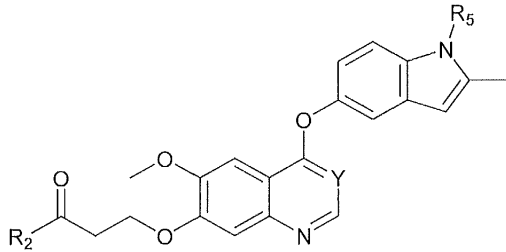
[0212] <화학식 II-d1>



[0213] [0214] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y 는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0215] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-d2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

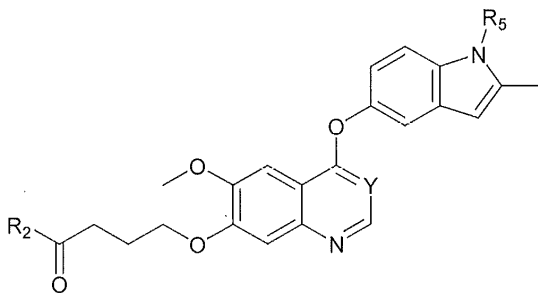
[0216] <화학식 II-d2>



[0217] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0218] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-d3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

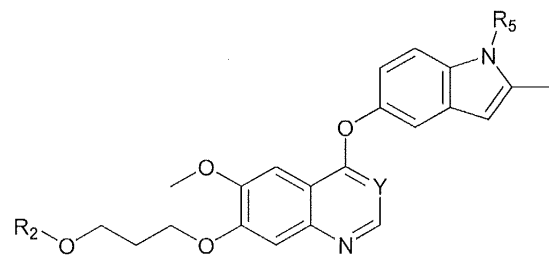
[0220] <화학식 II-d3>



[0221] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0222] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II-d4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0223] <화학식 II-d4>

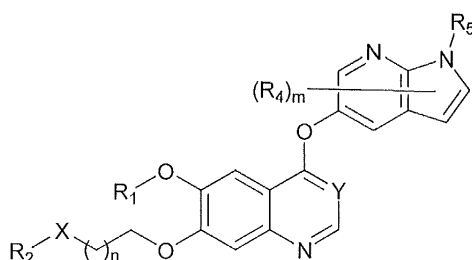


[0225] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0226] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0227] <화학식 III>

[0228]

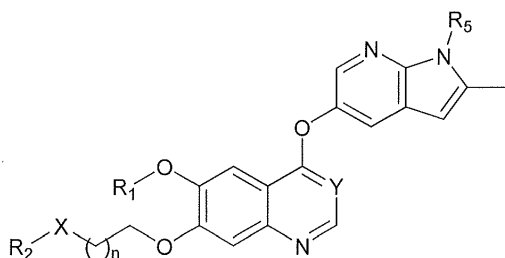


[0229]

[0230] (상기 식에서, $R_1, R_2, R_4, R_5, X, Y, m$ 및 n 은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0231] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

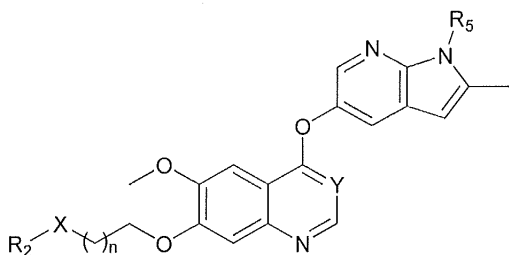
[0232] <화학식 III-a>



[0234] (상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 , X , Y 및 n 은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0235] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-b의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

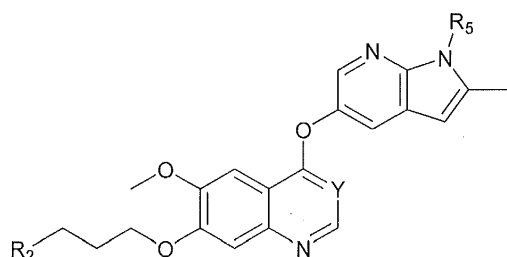
[0236] <화학식 III-b>



[0238] (상기 식에서, R_0 , R_5 , X , Y 및 n 은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0239] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-b1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

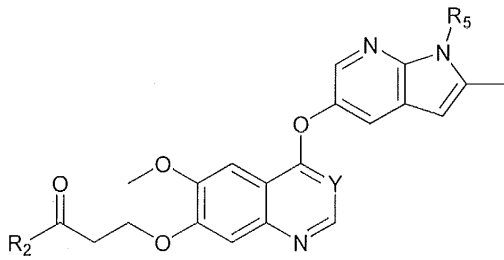
[0240] <화학식 III-b1>



[0242] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y 는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0243] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-b2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

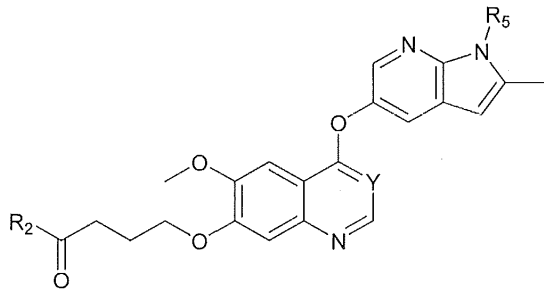
[0244] <화학식 III-b2>



[0245] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 기재된 바와 같음).

[0246] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-b3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

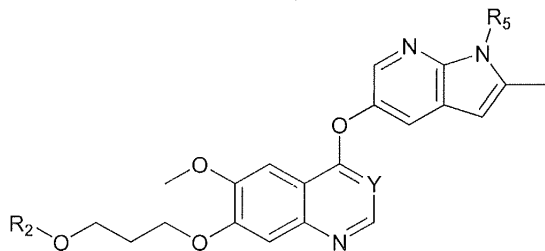
[0247] <화학식 III-b3>



[0249] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 기재된 바와 같음).

[0250] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-b4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0251] <화학식 III-b4>

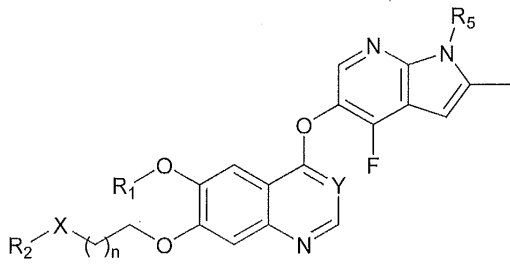


[0253] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 기재된 바와 같음).

[0254] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-c의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0255] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 기재된 바와 같음).

[0256] <화학식 III-c>

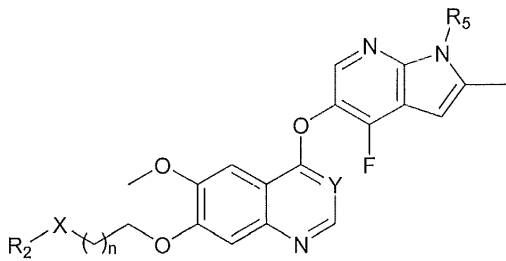


[0257]

[0258] (상기 식에서, R₁, R₂, R₅, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0259] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-d의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0260] <화학식 III-d>

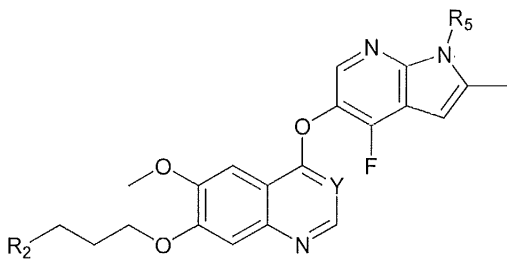


[0261]

[0262] (상기 식에서, R₂, R₅, X, Y 및 n은 본원에서 정의된 바와 같음).

[0263] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-d1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0264] <화학식 III-d1>

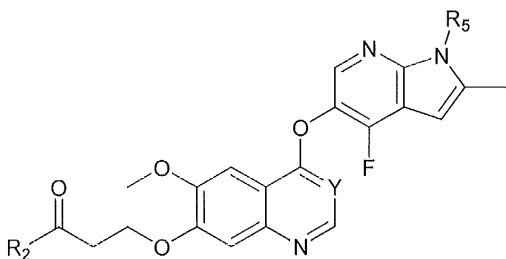


[0265]

[0266] (상기 식에서, R₂, R₅ 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0267] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-d2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

[0268] <화학식 III-d2>

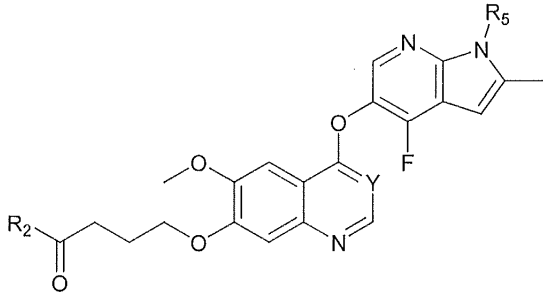


[0269]

[0270] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0271] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-d3의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

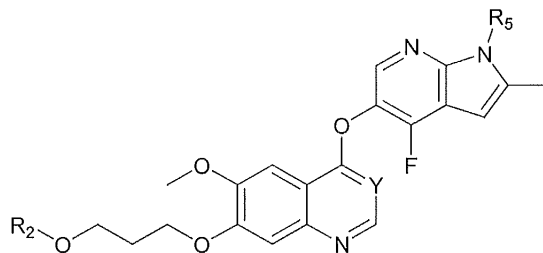
[0272] <화학식 III-d3>



[0273] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0274] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III-d4의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:

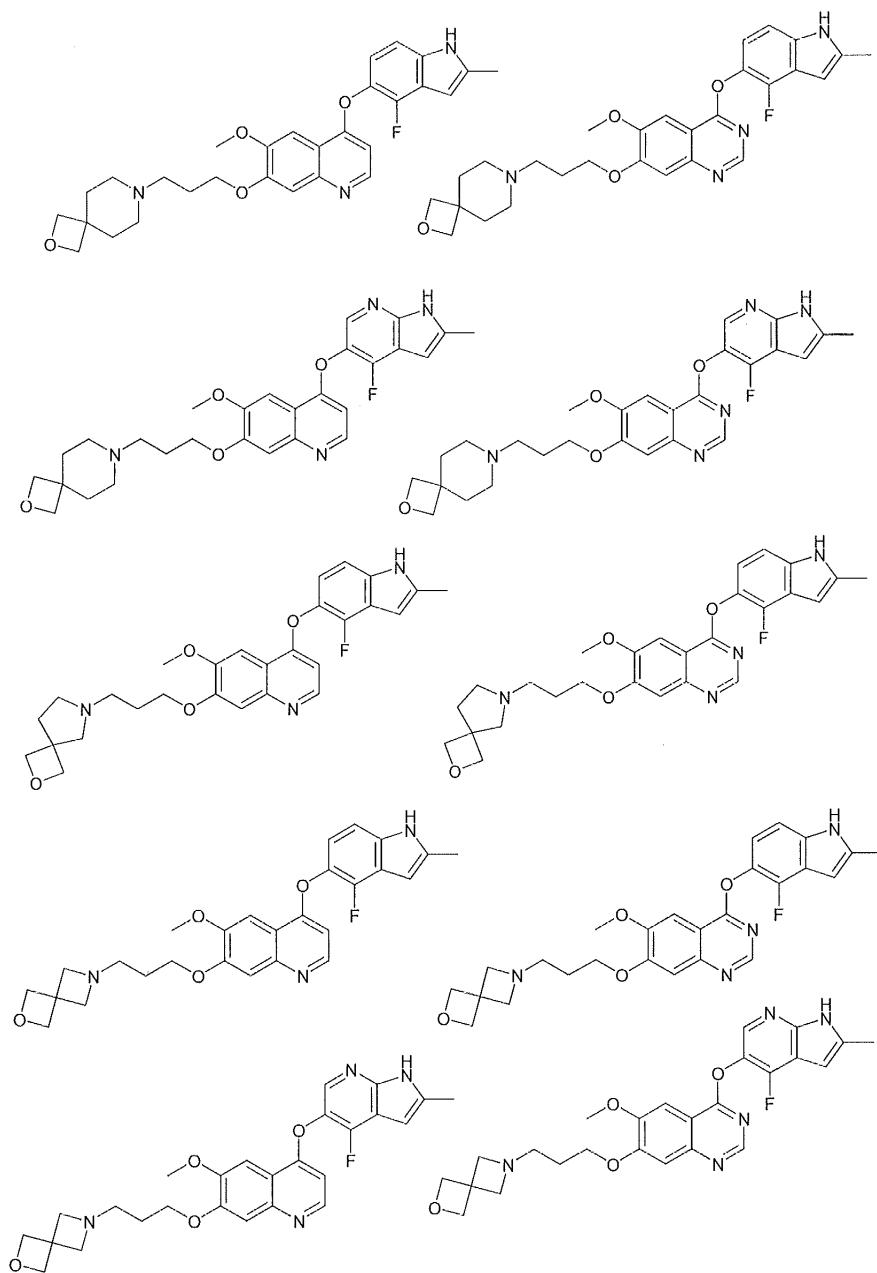
[0275] <화학식 III-d4>



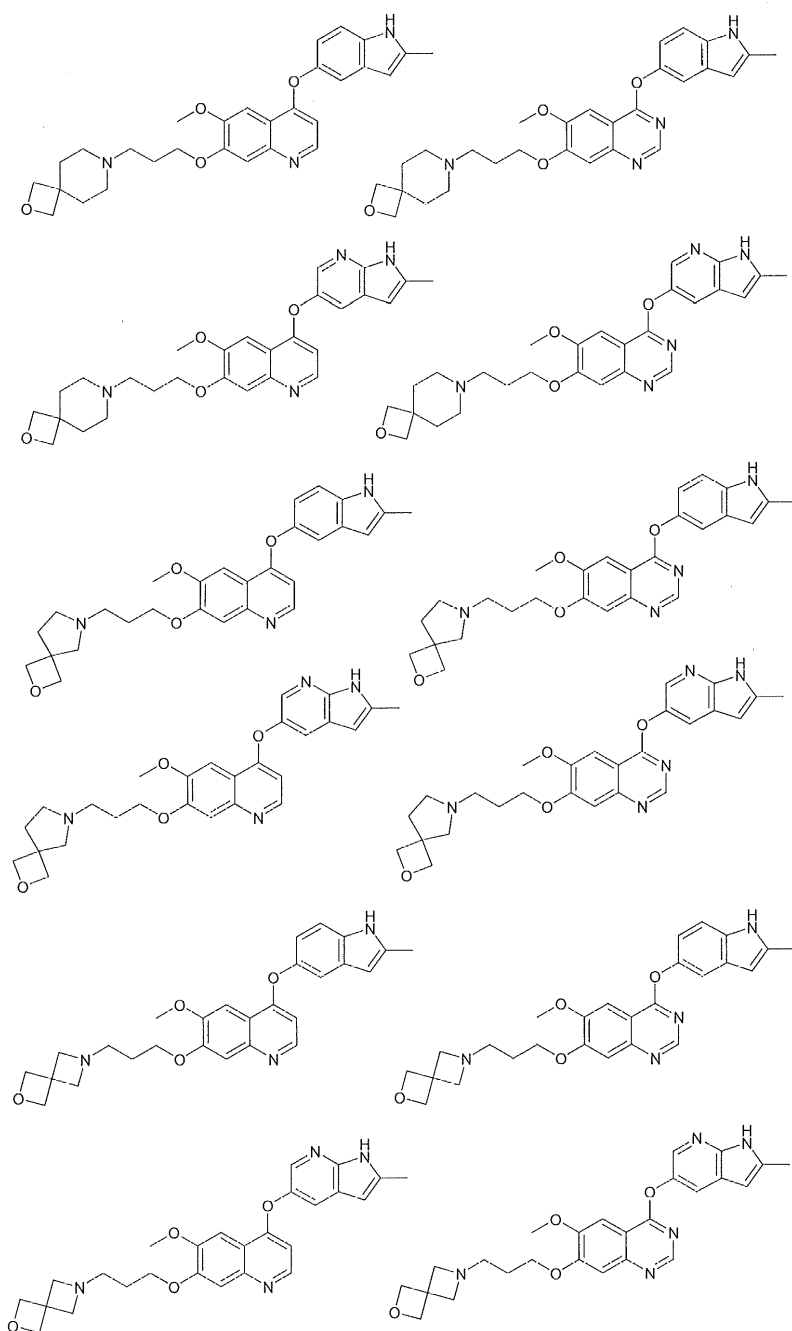
[0276] (상기 식에서, R_2 , R_5 및 Y는 본원에서 정의된 바와 같음).

[0279]

예시적 화학식 I 내지 화학식 III의 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

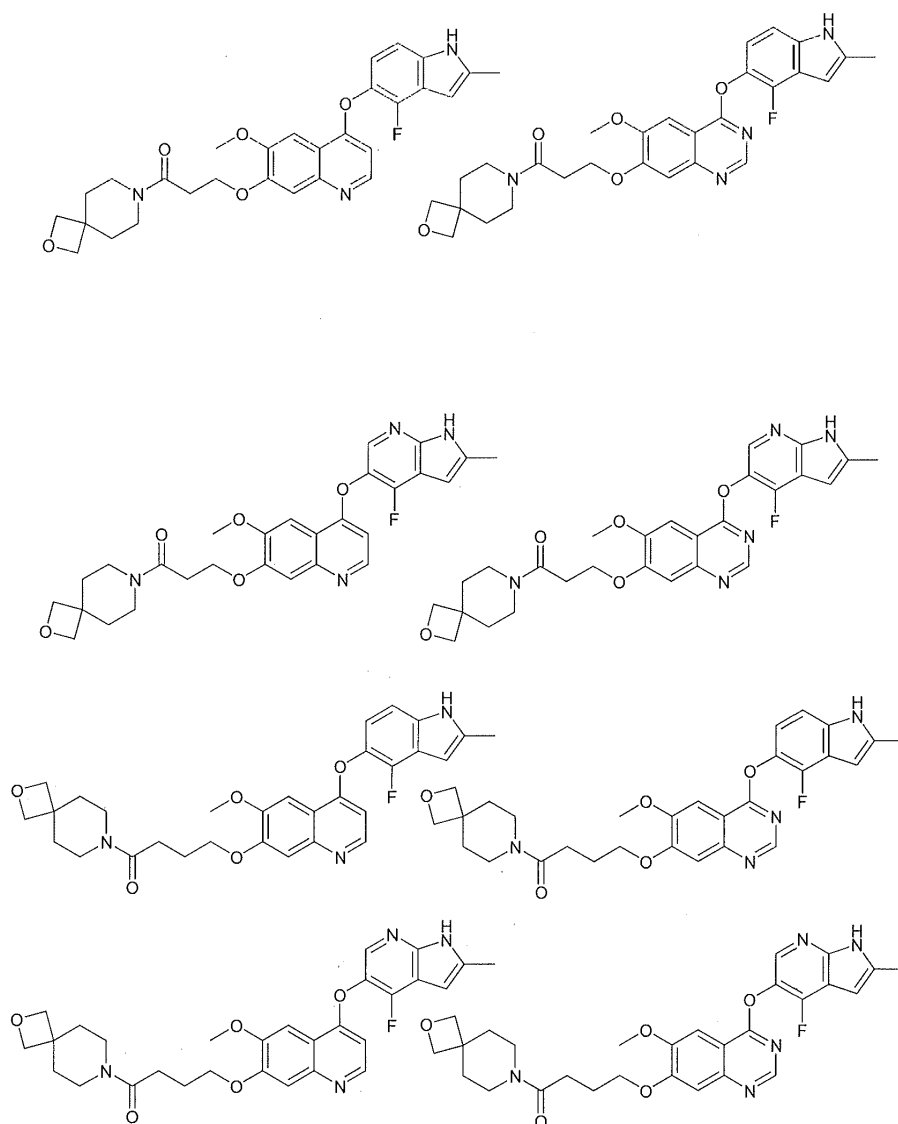


[0280]

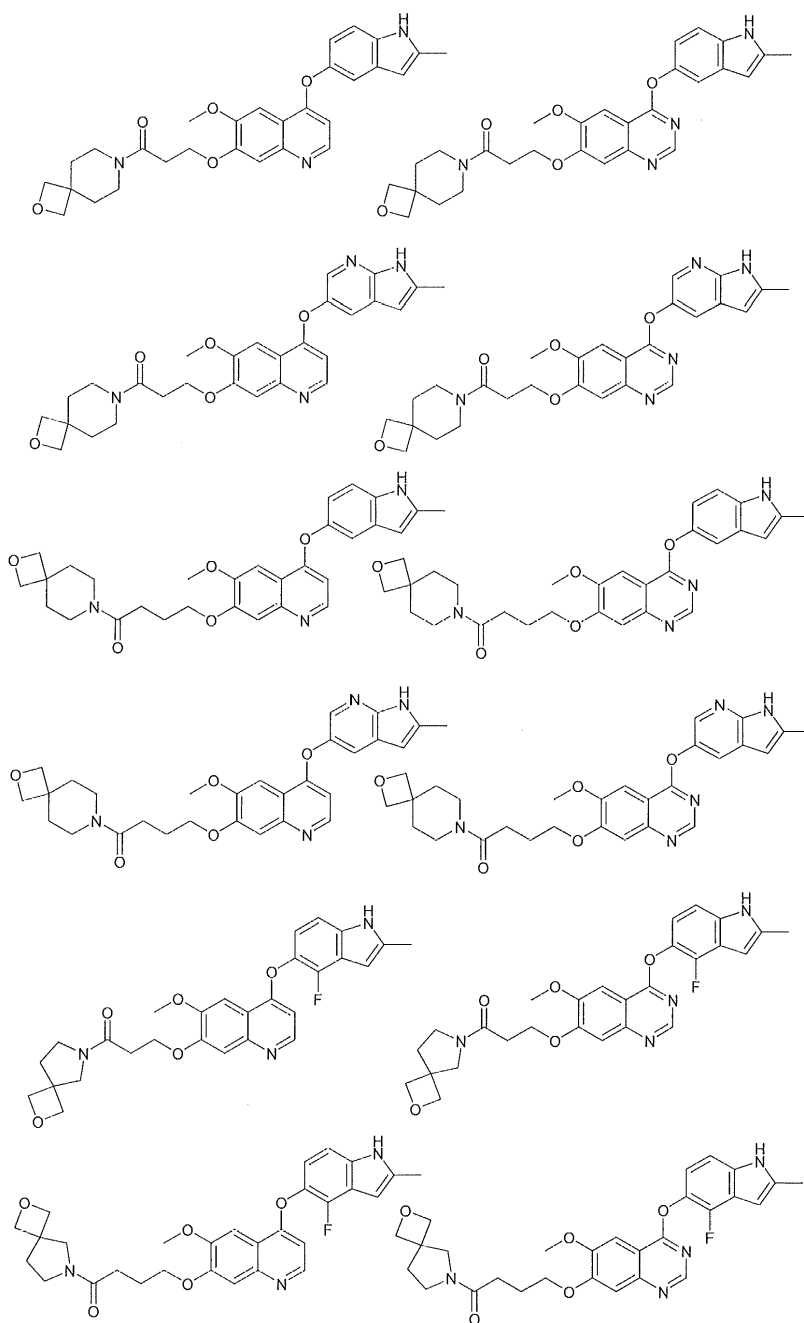


[0281]

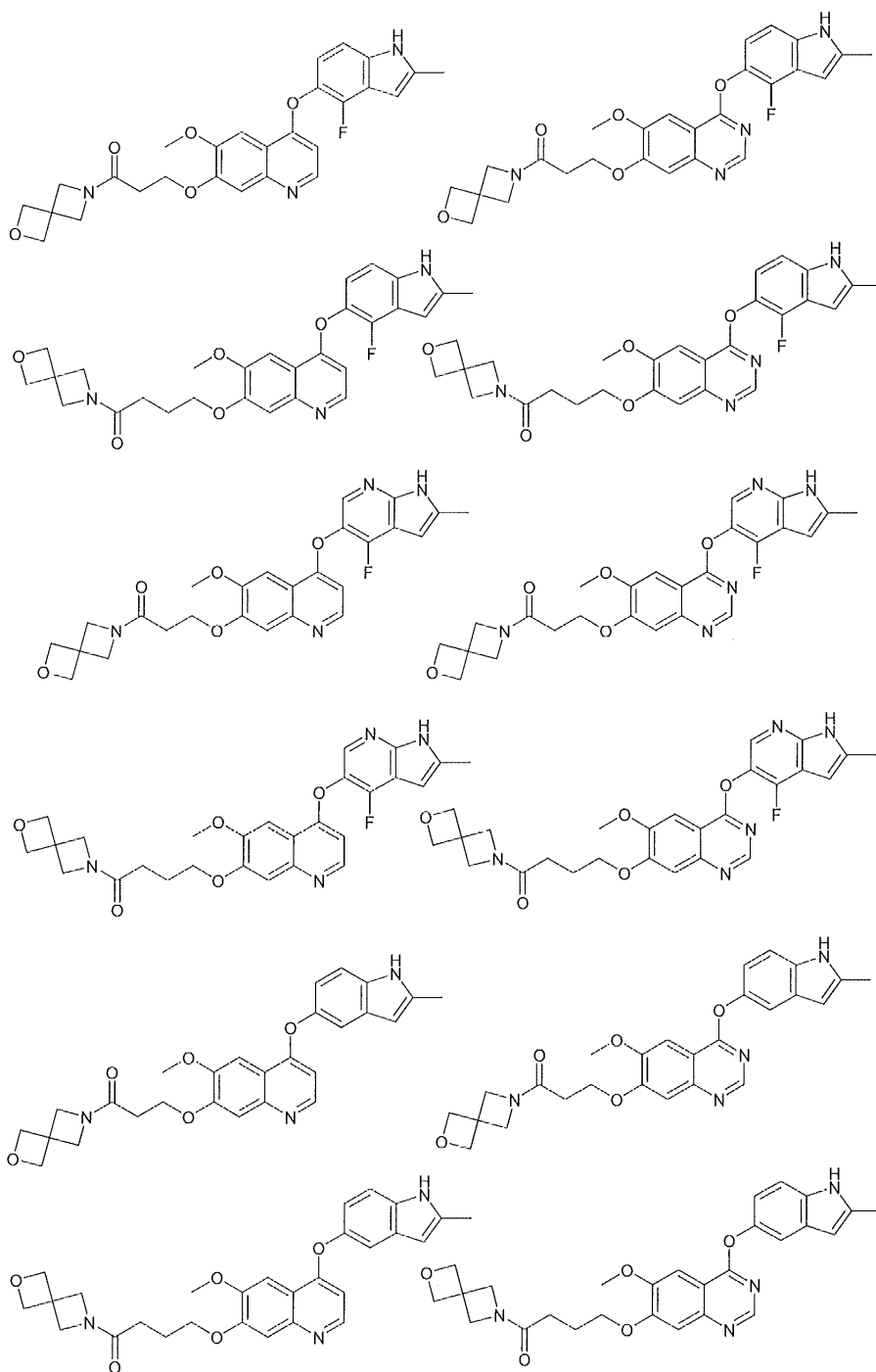
[0282] 화학식 I 내지 화학식 III의 다른 예시적 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



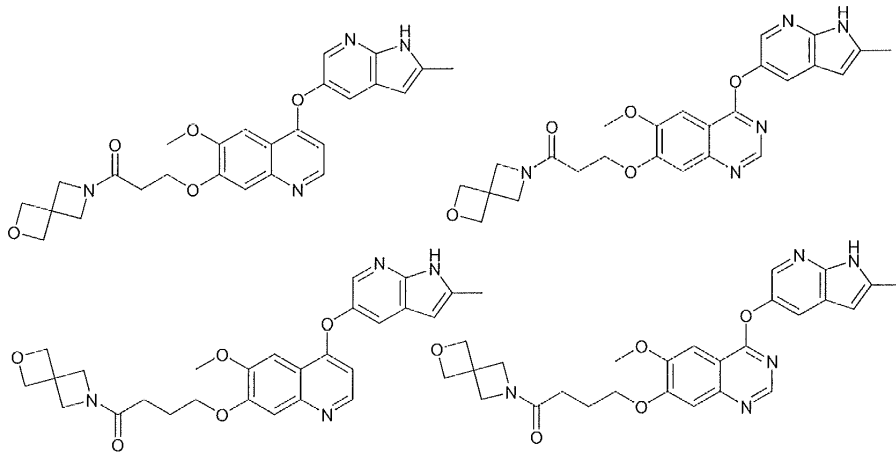
[0283]



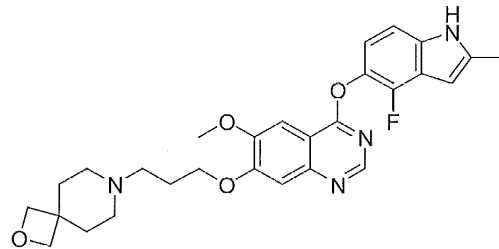
[0284]



[0285]

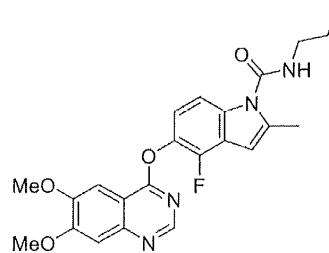


[0286]



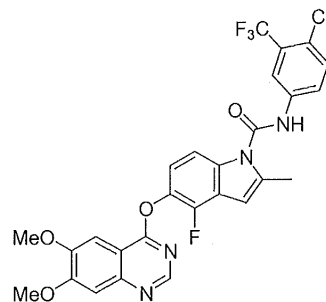
[0287]

특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0288]

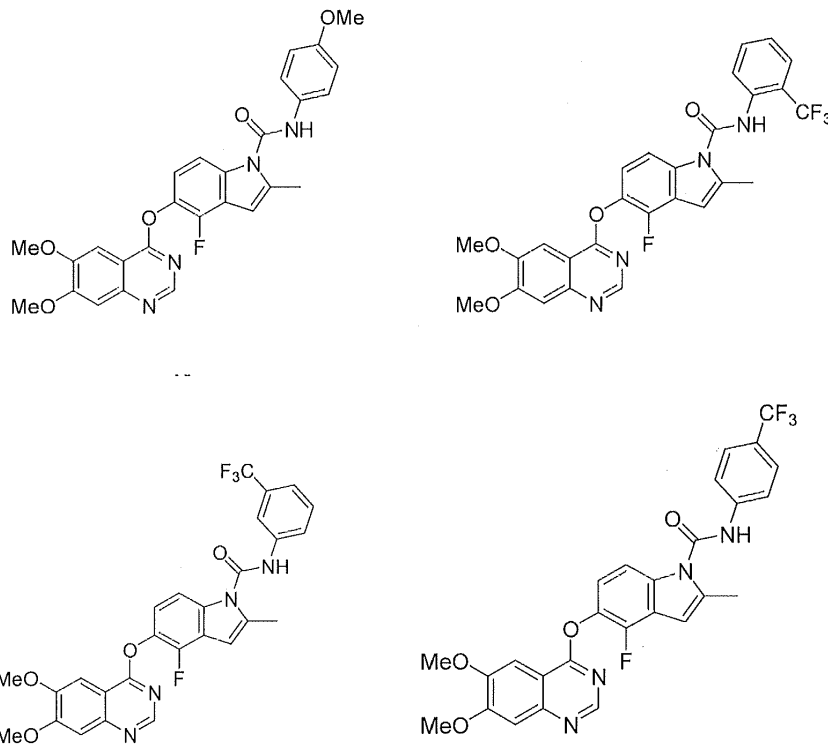
특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.



[0289]

특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 공-결정, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다.

[0290] 본 발명의 다른 예시적 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0291]

[0292] 본 발명의 화합물은 결정질일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 모노결정질이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다결정질이다.

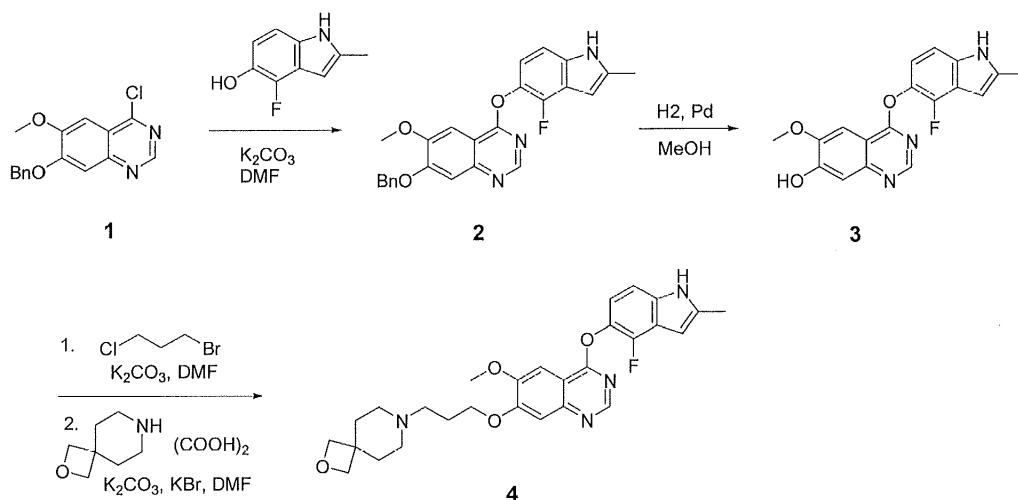
[0293] 본 발명의 화합물은 또한 비교적 낮은 수용해도 (즉, 임의로 1종 이상의 완충제 포함한 물 중의 용해도)를 가질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 약 3 mg/ml 이하, 약 1 mg/ml 미만, 약 0.3 mg/ml 미만, 약 0.1 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml 미만, 약 0.01 mg/ml 미만, 약 1 µg/ml 미만, 약 0.1 µg/ml 미만, 약 0.01 µg/ml 미만, 약 1 ng/ml, 약 0.1 ng/ml 미만 또는 약 0.01 ng/ml 미만의 25°C에서의 수용해도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 1 pg/ml 이상, 약 10 pg/ml 이상, 약 0.1 ng/ml 이상, 약 1 ng/ml 이상, 약 10 ng/ml 이상, 약 0.1 µg/ml 이상, 약 1 µg/ml 이상, 약 3 µg/ml 이상, 약 0.01 mg/ml 이상, 약 0.03 mg/ml 이상, 약 0.1 mg/ml 이상, 약 0.3 mg/ml 이상, 약 1.0 mg/ml 이상 또는 약 3 mg/ml 이상의 25°C에서의 수용해도를 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 10 pg/ml 이상 약 1 mg/ml 미만의 수용해도)도 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 본 발명의 화합물은 pH 범위 (예를 들면 약 pH 7에서 또는 pH 1 내지 pH 14에서)를 통하여 임의의 지점에서의 수용해도의 상기 범위 또는 다른 범위를 가질 수 있다.

[0294] 본 발명의 화합물은 점액-투과 제약 조성물 (예를 들면 입자 또는 결정)로 가공하기에 적절할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 밀링 (예를 들면 나노-밀링)에 적절하다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 침전 (예를 들면 마이크로침전, 나노침전, 결정화 또는 제어된 결정화)에 적절하다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 유회에 적절하다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 동결-건조에 적절하다.

[0295] 합성 방법

[0296] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식 1에 제시된 방법을 사용하여 생성될 수 있다:

[0297] <반응식 1>



[0298]

[0299] 제약 조성물, 키트 및 사용 방법

[0300]

본 발명은 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 임의로 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 관련 기술분야의 기술자는 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염이 수화물, 용매화물 또는 다형체로서 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 특정한 실시양태에서, 제공된 조성물은 본원에 기재된 2종 이상의 화합물을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제약 조성물 중에서 유효량으로 제공된다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 질환을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 성장 인자-매개 질환을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 VEGF-매개 질환을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 성장 인자-매개 질환을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 VEGF-매개 질환을 예방하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 비정상 혈관신생-관련 질환, 예컨대 죽상경화증, 고혈압, 종양 성장, 염증, 류마티스 관절염, 습윤형 황반 변성, 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생 및 당뇨 망막증을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 암을 치료하기에 효과적인 양이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 황반 변성을 치료하기에 효과적인 양이다.

[0301]

본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 분야에 공지된 임의의 방법에 의하여 생성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 ("활성 성분")을 담체 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 연합하도록 하는 단계 후, 필요할 경우 및/또는 바람직할 경우, 생성물을 원하는 단일- 또는 복수-투여량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0302]

특정한 실시양태에서, 70 kg 성인 사람에게 1일 1회 이상 투여를 위한 화합물의 유효량은 단위 투여 형태당 약 0.0001 mg 내지 약 3,000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2,000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 1,000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1,000 mg, 약 1 mg 내지 약 1,000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1,000 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg 또는 약 100 mg 내지 약 1,000 mg의 화합물을 포함할 수 있다.

[0303]

또한, 본 개시내용에 의하면 키트 (예를 들면 제약 팩)도 포함된다. 제공된 키트는 제공된 제약 조성물 또는 화합물 및 용기 (예를 들면 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지 또는 다른 적합한 용기)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 제공된 제약 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2의 용기를 임의로 더 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용기 및 제2의 용기내에 제공된 화합물 또는 제공된 제약 조성물을 합하여 하나의 단위 투여 형태를 형성한다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 용도를 위한 지시사항을 더 포함한다.

[0304]

또한, 본 발명은 점액을 투과할 수 있는 입자, 점액, 그의 제약 조성물, 키트 및, 그러한 입자 및 그의 제약 조성물의 사용 및 제조 방법을 제공한다. 제약 조성물, 키트 및 방법은 낮은 수용해도를 갖는 입자, 예컨대 제약 작용제의 입자의 표면 코팅을 변경시키는 것을 포함할 수 있다. 그러한 제약 조성물, 키트 및 방법은 대상체에

서 점액 차단체를 통하여 본 발명의 화합물을 포함하는 입자의 효율적 수송을 달성하는데 사용될 수 있다.

- [0305] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 입자, 제약 조성물, 키트 및 방법은 눈에서의 적용, 예컨대 안 질환 (예를 들면 황반 변성, 안구 건조증, 포도막염, 알레르기 결막염, 녹내장 및 장미증)의 치료 및/또는 예방에 유용하다.
- [0306] 본 발명의 입자 (예를 들면 나노입자 및 마이크로입자)는 본 발명의 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명의 입자는 점액으로의 입자의 부착을 감소시키고 및/또는 점액을 통한 입자의 침투를 촉진하기 위하여 입자의 표면을 변경시키는 표면 변경제를 포함한다.
- [0307] 또한, 본 발명은 본 발명의 입자를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 대상체의 눈에 국소 투여될 수 있다. 국소 제약 조성물은 경구 또는 주사에 의하여 투여되는 제약 조성물보다 이롭다.
- [0308] 입자
- [0309] 또한, 본 발명은 점액 투과될 수 있으며, 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)를 포함할 수 있는 본 발명의 복수의 입자를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 대상체의 눈에 제약 작용제를 전달하고, 대상체의 안질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용할 수 있다.
- [0310] 특정 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 통상의 입자 (CP, 예를 들면 비-MPP)는 점액층 (예를 들면 눈의 뮤신)에 포획되고, 대상체로부터 쉽게 제거되는 것으로 여겨진다. 그래서, 통상의 입자는 입자 중에 함유된 약물이 표적 조직 또는 부위로 (예를 들면 확산 또는 다른 기전에 의하여) 수송될 수 있기 이전에 제거될 수 있다. 반대로, 점액-투과 입자 또는 MPP로서 제제화된 본 발명의 화합물의 입자는 분비된 뮤신에 부착되는 것을 방지하여 입자 입자 보유를 연장시키고, 약물 배출을 지속시킬 수 있다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 코어-셸 타입의 구조를 갖는다. 코어는 비교적 낮은 수용해도를 갖는 제약 작용제를 비롯한 (이에 제한되지 않음) 고체 제약 작용제를 포함할 수 있거나 또는, 제약 작용제 및 중합체 담체, 지질 및/또는 단백질을 포함할 수 있다. 코어는 또한 겔 또는 액체를 포함할 수 있다. 코어는 점액 중의 입자의 이동도를 촉진시키는 표면 변형제를 포함하는 코팅 또는 셸로 코팅될 수 있다. 하기에서 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 표면 변형제는 중합체의 주쇄에 측쇄 히드록실 기를 갖는 중합체 (예를 들면 합성 또는 천연 중합체)를 포함할 수 있다. 중합체의 분자량 및/또는 가수분해도는 입자에 대한 특정한 수송 특징, 예컨대 점액을 통한 증가된 수송을 부여하도록 선택될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 표면 변형제는 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조를 포함하는 트리블록 공중합체를 포함할 수 있다. 블록 각각의 분자량은 입자에 특정한 수송 특성, 예컨대 점액을 통한 증가된 수송을 부여하도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 입자는 코어 및, 코어를 둘러싸는 코팅을 포함한다. 코어 및 코어 위의 코팅을 포함하는 입자를 "코팅된 입자"로 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 1종 이상의 입자는 코어의 코팅이 아니라 코어를 포함한다. 코어 위의 코팅이 아니라 코어를 포함하는 입자를 "미코팅된 입자"로 지칭한다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 코어의 실질적인 부분은 특정한 이로운 및/또는 치료적 효능을 초래할 수 있는 1종 이상의 고체 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)로 형성된다. 코어는 예를 들면 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 나노결정 (즉, 나노결정질 입자)일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 코어는 화학식 I, II 또는 III의 화합물 및, 임의로 코어로 캡슐화되거나 또는 그렇지 않다면 연합되는 1종 이상의 다른 약물과 함께 중합체 담체를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 코어는 대상체에게 전달하고자 하는 지질, 단백질, 겔, 액체 및/또는 또 다른 적합한 물질을 포함한다. 코어는 1종 이상의 표면 변형제가 부착될 수 있는 표면을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코어는 내부면 및 외부면을 포함하는 코팅에 의하여 둘러싸인다. 코팅은 적어도 부분적으로, 코어의 표면과 연합될 수 있는, 1종 이상의 표면 변형제, 예컨대 중합체 (예를 들면 측쇄 히드록실 기를 갖는 블록 공중합체 및/또는 중합체)로 형성될 수 있다. 표면 변형제는 예를 들면 코어 입자에 공유 결합되거나, 코어 입자에 비공유 결합되거나, 코어에 흡착되거나 또는 이온 상호작용, 소수성 및/또는 친수성 상호작용, 정전 상호작용, 반 데르 발스(van der Waals) 상호작용 또는 그의 조합에 의하여 코어 입자와 연합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변형제 또는 그의 부분은 점막 차단체 (예를 들면 점액 또는 점막)를 통하여 또는 이에 수송되는 것을 촉진하도록 선택된다. 본원에 기재된 특정한 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제는 코팅에서 특정한 구조로 배향된다. 표면 변형제가 트리블록 공중합체, 예컨대 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조를 갖는 트리블록 공중합체인 일부 실시양태에서, 소수성 블록은 코어의 표면을 향하여 배향될 수 있으며, 친수성 블록은 코어 표면으로부터 떨어져서 (예를 들면 입자의 외부로 향하여) 배향될 수 있다. 친수성 블록은 하기에

보다 상세하게 기재된 바와 같이 점막 차단체를 통한 입자의 수송을 촉진시키는 특징을 가질 수 있다.

[0313] 본원에 기재된 것 이외의 성분 및 구조는 특정한 입자 및 제약 조성물에 적절할 수 있으며, 기재된 성분 모두가 일부 실시양태에서 반드시 존재하는 것은 아닌 것으로 이해하여야 한다.

[0314] 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여시 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 포함하는 본 발명의 입자는 대상체에서의 1종 이상의 성분, 예컨대 점액, 세포, 조직, 장기, 입자, 유체 (예를 들면 혈액), 미생물 및 그의 부분 또는 조합과 상호작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자의 코팅은 대상체로부터의 1종 이상의 물질과의 이로온 상호작용 (예를 들면 수송, 결합 및 흡착)을 허용하는 성질을 갖는 다른 성분 또는 표면 변형제를 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들면, 코팅은 대상체에서 특정한 상호작용을 촉진시키거나 또는 감소시키기 위하여 특정한 친수성, 소수성, 표면 하전, 작용기, 결합에 대한 특수성 및/또는 밀도를 갖는 다른 성분 또는 표면 변형제를 포함할 수 있다. 일례는 점액을 통한 입자의 이동도를 향상시키기 위하여, 대상체의 점액 및 입자 사이의 물리적 및/또는 화학적 상호작용을 감소시키기 위하여 1종 이상의 표면 변형제의 친수성, 소수성, 표면 하전, 작용기, 결합을 위한 특이성 및/또는 밀도를 선택하는 것이다. 다른 예는 하기에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0315] 일부 실시양태에서, 입자가 대상체에서 점막 차단체 (예를 들면 점액 또는 점막)로 및/또는 이를 가로질러 성공적으로 수송되면, 입자 및 대상체 사이의 추가의 상호작용이 발생할 수 있다. 코어가 본 발명의 제약 작용제 또는 화합물을 포함하는 일부 실시양태에서, 입자로부터 제약 작용제의 전환, 분해, 배출 및/또는 수송은 대상체에서 특정한 이로온 및/또는 치료적 효능을 초래할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 입자는 특정한 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0316] 본 발명의 입자의 사용에는 하기에 대상체에서 점막 차단체 (예를 들면 점액 또는 점막)로의 투여에 적합한 문맥에 제공된다. 본원의 다수의 실시양태는 이러한 문맥에 기재되고, 점막 차단체를 가로지른 물질의 수송을 포함하는 질환에 대한 이점을 제공하는 문맥에서, 본 발명은 그러한 것으로 제한되지 않으며, 본 발명의 입자, 제약 조성물 및 키트는 다른 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0317] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 캡슐화 또는 다른 공정에 의하여 중합체 담체와 각각 연합되는, 본 발명의 화합물 및 임의로 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 포함하는 MPP를 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 임의의 중합체 담체를 사용하지 않거나 또는 중합체 담체의 최소 사용으로 MPP를 포함한다. 중합체 MPP는 일부 실시양태에서 하나 이상의 고유 한계점을 가질 수 있다. 특히, 약물 전달 적용에 비추어, 이들 한계점은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다. A) 낮은 약물 캡슐화 효율 및 낮은 약물 부하: 중합체 입자로의 약물의 캡슐화는 종종 비효율적인데, 일반적으로 사용된 약물 총량의 10% 미만은 제조 중에 입자로 캡슐화되며; 추가로 50% 초과인 약물의 부하는 거의 달성되지 않기 때문이다. B) 사용의 편이성: 약물-부하된 중합체 입자에 기초한 제약 조성물은 일반적으로 통상적으로 조기 약물 배출을 피하기 위하여 건조 분말로서 보관되어야만 하며, 그리하여 사용시 재구성 또는 복잡한 투여 디바이스를 필요로 한다. C) 생체적합성: 반복된 투여 후 서서히 분해되는 중합체 담체의 축적 및 중합체 약물 담체에 대한 주요한 우려를 제시하는 장시간에 걸친 그의 독성. D) 화학적 및 물리적 안정성: 중합체 분해는 캡슐화된 약물의 안정성을 위태롭게 할 수 있다. 다수의 캡슐화 공정에서, 약물은 용액상으로부터 고체상으로의 전이를 겪으며, 이는 출현하는 고체상의 물리적 형태 (즉, 무정형 대 결정질 대 결정질 다형체)에 관하여 잘 제어되지 않으며; 이는 물리적 및 화학적 안정성 및 배출 역할을 비롯한 제약 조성물 성능의 다수의 측면에 대한 우려가 된다. E) 제조 복잡성: 약물-부하된 중합체 MPP의 제조, 특히 확장성은 복수의 단계 및 상당량의 독성 유기 용매를 수반할 수 있는 꽤 복잡한 공정이다. 그러므로, 약물을 중합체 담체에 캡슐화시켜야 하는 필요성을 배제하거나 또는 최소로 하여 약물 부하, 사용의 편이성, 생체적합성, 안정성 및/또는 제조의 복잡성에 관하여 중합체 MPP의 특정 한계점이 다루어질 수 있다.

[0318] 그러나, 다른 실시양태에서, 제약 작용제는 캡슐화 또는 다른 공정에 의하여 중합체 담체와 연합될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 그래서, 본원에 제공된 기재는 이러한 관점에서 제한되지 않는다. 예를 들면, 중합체 담체를 포함하는 특정한 점액-투과 입자의 전술한 단점에도 불구하고, 특정한 실시양태에서 그러한 입자가 바람직할 수 있다. 예를 들면, 입자로 제제화되기 곤란한 특정한 제약 작용제의 제어 방출 및/또는 캡슐화를 위하여 중합체 담체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 그래서, 본원에 기재된 일부 실시양태에서, 중합체 담체를 포함하는 입자를 기재한다.

[0319] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 점액 중의 입자의 수송을 돕기 위한 폴리(비닐 알콜) (PVA)의 사용을 수반할 수 있다. 제약 조성물은 예를 들면 특정한 PVA의 존재하에서 캡슐화 공정에 의하여 점액-투과 입

자를 생성하는 것을 수반할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물 및 방법은 특정한 PVA로 비-공유 코팅 시켜 사전-제조된 입자로부터 점액-투과 입자를 생성하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 및 방법은 임의의 중합체 담체를 사용하지 않거나 또는 중합체 담체의 최소의 사용으로 특정한 PVA의 존재하에서 MPP를 생성하는 것을 수반한다. 그러나, 다른 실시양태에서, 중합체 담체를 사용할 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0320] PVA는 수용성 비-이온성 합성 중합체이다. 그의 표면 활성 성질로 인하여, PVA는 에멀전을 위한 안정화제로서 그리고 특히 유화 기법에 의하여 다양한 화합물의 캡슐화를 가능케 하기 위하여 식품 및 약물 산업에서 널리 사용된다. PVA는 미국 식품의약국 (FDA)이 "일반적으로 안전하다고 인정되는(generally recognized as safe)" (GRAS) 상태를 가지며, 귀, 근육내, 안내, 유리체내, 이온영동, 안구, 경구, 국소 및 경피 약물 생성물 및/또는 약물 전달계에 사용되어 왔다.

[0321] 점액-투과 입자는 종래에 알려지지 않은, PVA의 분자량 및/또는 가수분해도를 조절하여 생성될 수 있다. 이러한 발견은 MPP의 제조에 적용 가능한 성분 및 기법의 무기를 크게 확장시킨다.

[0322] 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물 및, 본 발명의 입자 및 제약 조성물의 제조 방법은 다른 중합체와 함께 PVA를 수반하거나 또는 PVA를 전혀 수반하지 않는다. 예를 들면, PEG 및/또는 플루로닉스® (폴록사머)는 PVA 이외에 또는 그 대신에 본 발명의 제약 조성물 및, 본 발명의 입자와 제약 조성물의 제조 방법에 포함될 수 있다. 다른 중합체, 예컨대 본원에 기재된 것도 또한 사용될 수 있다.

[0323] 입자의 코어

[0324] 점액을 투과하도록 제제화된 본 발명의 화합물의 입자는 코어를 포함한다. 본 발명의 입자의 코어는 임의의 적합한 물질, 예컨대 유기 물질, 무기 물질, 중합체, 지질, 단백질 또는 그의 조합으로 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어는 고체이다. 고체는 예를 들면 본 발명의 화학식 I, II 또는 III의 화합물 또는 그의 염의 결정질, 반-결정질 또는 무정형 고체, 예컨대 결정질, 반-결정질 또는 무정형일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 코어는 겔 또는 액체 (예를 들면 수중유 또는 유중수 에멀전)이다. 특정한 실시양태에서, 코어는 본 발명의 화합물의 나노결정이다.

[0325] 본 발명의 화합물은 코어 중에 임의의 적합한 양으로, 예를 들면 약 80 중량% 이상 및 약 100 중량% 미만의 코어로 존재할 수 있다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0326] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자의 코어는 소수성이다. 특정한 실시양태에서, 코어는 실질적으로 소수성이다. 특정한 실시양태에서, 코어는 친수성이다. 특정한 실시양태에서, 코어는 실질적으로 친수성이다.

[0327] 일부 실시양태에서, 코어는 1종 이상의 유기 물질, 예컨대 합성 중합체 및/또는 천연 중합체를 포함한다. 합성 중합체의 예는 비-분해성 중합체 (예를 들면 폴리메타크릴레이트) 및 분해성 중합체 (예를 들면 폴리락트산 및 폴리글리콜산) 및 그의 공중합체를 포함한다. 천연 중합체의 예는 히알루론산, 키토산 및 콜라겐을 포함한다. 코어의 일부에 적절할 수 있는 중합체의 다른 예는 본원에 기재한 바와 같이 입자에 코팅을 형성하기에 적합한 것을 포함한다. 일부 경우에서, 코어 중에 존재하는 1종 이상의 중합체는 1종 이상의 제약 작용제를 캡슐화 또는 흡착시키는데 사용될 수 있다.

[0328] 중합체가 코어 중에 존재할 경우, 중합체는 코어 중에 임의의 적합한 양으로, 예를 들면 약 100 중량% 미만, 약 80 중량% 미만, 약 60 중량% 미만, 약 50 중량% 미만, 약 40 중량% 미만, 약 30 중량% 미만, 약 20 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만 또는 약 1 중량% 미만으로 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 중합체는 코어 중에 약 1 중량% 이상, 약 5 중량% 이상, 약 10 중량% 이상, 약 20 중량% 이상, 약 30 중량% 이상, 약 40 중량% 이상, 약 50 중량% 이상, 약 75 중량% 이상, 약 90 중량% 이상 또는 약 99 중량% 이상의 양으로 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합도 또한 가능하다 (예를 들면 약 1 중량% 이상 및 약 20 중량% 미만의 양으로 존재한다). 다른 범위도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 코어는 중합체 성분이 실질적으로 없다.

[0329] 코어는 임의의 적합한 형상 및/또는 크기를 가질 수 있다. 예를 들면, 코어는 실질적으로 구체, 비-구체, 타원체, 막대 형상, 피라미드형, 정육면체-유사형, 원반형, 와이어-유사 또는 불규칙 형상을 가질 수 있다. 코어는 예를 들면 약 10 μm 미만, 약 3 μm 미만, 약 1 μm 미만, 약 500 nm 미만, 400 nm 미만, 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만, 약 30 nm 미만 또는 약 10 nm 미만의 최대 또는 최소 단면 치수를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 코어는 예를 들면, 약 10 nm 이상, 약 30 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 200 nm 이상, 약 300 nm 이상, 약 400 nm 이상, 약 500 nm 이상, 약 1 μm 이상 또는 약 3 μm 이상의 최대 또는 최소 단면 치수를 가질

수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 30 nm 이상 및 약 500 nm 미만의 최대 또는 최소 단면 치수)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 공정에 의하여 형성된 코어의 크기는 가우스형 분포를 갖는다. 다른 의미로 나타내지 않는다면, 입자 크기 또는 코어 크기의 측정은 최소 단면 치수를 지칭한다.

[0330] 입자의 크기 (예를 들면 최소 또는 최대 단면 치수)를 측정하는 기법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 적합한 기법의 예는 동적 광 산란 (DLS), 투과 전자 현미경, 주사 전자 현미경, 전지저항 계산 및 레이저 회절을 포함한다. 입자의 크기를 측정하기 위한 다수의 방법이 공지되어 있기는 하나, 본원에 기재된 크기 (예를 들면 평균 입자 크기 및 두께)는 DLS에 의하여 측정된 것을 지칭한다.

[0331] 입자의 코팅

[0332] 본 발명의 입자는 코팅을 포함할 수 있다. 코팅을 포함한 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 포함하는 본 발명의 입자는 본 발명의 코팅된 입자로서 지칭될 수 있다. 코팅을 포함하지 않는 본 발명의 입자는 본 발명의 미코팅된 입자로서 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅은 코어의 표면에 배치된 1종 이상의 표면 변형체 또는 다른 분자로 형성된다. 코팅 및 표면 변형체(들)의 특정한 화학적 구성 및/또는 성분은 입자에 특정 작용성, 예컨대 점막 차단체를 통한 개선된 수송을 부여하도록 선택될 수 있다.

[0333] 그러한 실시양태가 가능할 수 있기는 하나, 코어를 둘러싸는 코팅은 코어를 완전하게 둘러쌀 필요는 없는 것으로 이해하여야 한다. 예를 들면, 코팅은 코어의 표면적의 약 10% 이상, 약 30% 이상, 약 50% 이상, 약 70% 이상, 약 90% 이상 또는 약 99% 이상을 둘러쌀 수 있다. 일부 경우에서, 코팅은 코어를 실질적으로 둘러싼다. 다른 경우에서, 코팅은 코어를 완전하게 둘러싼다. 다른 실시양태에서, 코팅은 코어의 표면적의 약 100% 미만, 약 90% 미만, 약 70% 또는 약 50% 미만을 둘러싼다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 코어의 표면적의 70% 이상 및 100% 미만을 둘러쌈)도 또한 가능하다.

[0334] 코팅의 물질은 일부 경우에서 코어의 표면에 걸쳐 고르게 분포될 수 있으며, 다른 경우에는 고르지 않게 분포될 수 있다. 예를 들면, 코팅은 임의의 물질을 포함하지 않는 부분 (예를 들면 구멍)을 포함할 수 있다. 필요할 경우, 코팅은 코팅으로 또는 코팅으로부터 특정한 분자 및 성분의 투과 및/또는 수송을 허용하도록 설계될 수 있으나, 코팅으로 또는 코팅으로부터 다른 분자 및 성분의 투과 및/또는 수송을 방해할 수 있다. 코팅으로 및/또는 코팅을 가로질러 특정 분자를 투과 및/또는 수송하는 능력은 예를 들면 코팅을 형성하는 표면 변형체의 충전 밀도 및 코팅을 형성하는 성분의 화학적 및 물리적 성질에 의존할 수 있다. 본원에 기재한 바와 같이, 코팅은 물질의 하나의 층 (즉, 단일층) 또는 다중층을 포함할 수 있다. 단일 유형 또는 복수의 유형의 표면 변형체가 존재할 수 있다.

[0335] 본 발명의 입자의 코팅은 임의의 적합한 두께를 가질 수 있다. 예를 들면, 코팅은 약 1 nm 이상, 약 3 nm 이상, 약 10 nm 이상, 약 30 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 300 nm 이상, 약 1 μ m 또는 약 3 μ m 이상의 평균 두께를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 코팅의 평균 두께는 약 3 μ m 미만, 약 1 μ m 미만, 약 300 nm 미만, 약 100 nm 미만, 약 30 nm 미만, 약 10 nm 미만 또는 약 3 nm 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 1 nm 이상 및 약 100 nm 미만의 평균 두께)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 복수의 코팅을 갖는 입자의 경우, 각각의 코팅은 본원에 기재된 두께 중 하나를 가질 수 있다.

[0336] 본 발명의 제약 조성물은 코어 표면으로 표면 변형 모이어티의 공유 연합을 필요로 하지 않으면서 본 발명의 입자를 친수성 표면 변형 모이어티로 코팅시키는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 표면을 갖는 코어는 본원에 기재된 중합체로 코팅되어 복수의 표면 변형 모이어티가 코어 그 자체의 특징을 실질적으로 변형시키지 않으면서 코어의 표면에 존재하도록 한다. 예를 들면, 표면 변형체는 코어의 외부면 위에 존재할 (예를 들면 이에 흡착할) 수 있다. 다른 실시양태에서, 표면 변형체는 코어에 공유 결합된다.

[0337] 표면 변형체가 코어의 표면 위에서 흡착되는 특정한 실시양태에서, 표면 변형체는 임의로 다른 성분과 함께 (예를 들면 제약 조성물 중에서) 용액 중에서 표면 변형체의 다른 분자와 평형을 이룰 수 있다. 일부 경우에서, 흡착된 표면 변형체는 본원에 기재된 밀도로 코어의 표면에 존재할 수 있다. 표면 변형체가 용액 중의 다른 성분과 평형을 이루므로 밀도는 평형 밀도가 될 수 있다.

[0338] 본 발명의 입자의 코팅 및/또는 표면 변형체는 임의의 적합한 물질, 예컨대 소수성 물질, 친수성 물질 및/또는 양쪽성 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅은 중합체를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 합성 중합체 (즉, 자연에서 생성되지 않는 중합체)이다. 다른 실시양태에서, 중합체는 천연 중합체 (예를 들면 단백질, 다당류 또는 고무)이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 표면 활성 중합체이다. 특정한 실시양

태에서, 중합체는 비-이온성 중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 선형 합성 비-이온성 중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 비-이온성 블록 공중합체이다. 중합체는 공중합체일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 공중합체의 하나의 반복 단위는 비교적 소수성이며, 공중합체의 또 다른 반복 단위는 비교적 친수성이다. 공중합체는 예를 들면 디블록, 트리블록, 교호 또는 랜덤 공중합체일 수 있다. 중합체는 하전 또는 비하전될 수 있다.

[0339] 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자의 코팅은 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함한다. 합성 중합체의 예는 본원에 기재된 바와 같다. 특정 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함하는 코팅을 포함하는 입자는 적어도 부분적으로는 입자 표면 위의 복수의 히드록실 기의 디스플레이로 인하여 대조 입자에 비하여 감소된 점막부착을 가질 수 있다. 감소된 점막부착에 대한 가능한 기전의 일례는 예를 들면 입자/점액 환경내에서 물 및 다른 분자를 배열하여 히드록실 기가 입자의 미소환경을 변경시키는 것이다. 추가의 또는 대안의 가능한 기전은 히드록실 기가 뮤신 섬유의 접착 도메인을 차폐시켜 입자 부착을 감소시키고 입자 수송을 가속시키는 것이다.

[0340] 게다가, 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체로 코팅된 입자가 점액 침투되는 능력은 또한 적어도 부분적으로는 중합체의 가수분해도에 의존할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체의 소수성 부분 (예를 들면 가수분해되지 않은 중합체의 부분)은 중합체가 코어의 표면에 부착되도록 하여 (예를 들면 코어의 표면이 소수성인 경우) 코어 및 중합체 사이의 강한 연합을 가능케 한다.

[0341] 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체는 임의의 적합한 가수분해도 (및 그리하여 변동되는 양의 히드록실 기)를 가질 수 있다. 가수분해의 적합한 수준은 추가의 요인, 예컨대 중합체의 분자량, 코어의 제약 조성 및 코어의 소수성의 의존할 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체는 약 30% 이상 가수분해되며, 약 40% 이상 가수분해되며, 약 50% 이상 가수분해되며, 약 60% 이상 가수분해되며, 약 70% 이상 가수분해되며, 약 80% 이상 가수분해되며, 약 90% 이상 가수분해되거나 또는 약 95% 이상 가수분해된다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체는 약 100% 미만 가수분해되며, 약 95% 미만 가수분해되며, 약 90% 미만 가수분해되며, 약 80% 미만 가수분해되며, 약 70% 미만 가수분해되거나 또는 약 60% 미만 가수분해된다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 80% 이상 및 약 95% 미만 가수분해된 합성 중합체)도 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0342] 본원에 기재된 합성 중합체 (예를 들면 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 것)의 분자량은 코어의 점막부착을 감소시키고, 중합체와 코어의 충분한 연합을 보장하기 위하여 선택될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 합성 중합체의 분자량은 약 1 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 9 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 25 kDa 이상, 약 30 kDa 이상, 약 40 kDa 이상, 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1,000kDa 이상이다. 실시양태에서, 합성 중합체의 분자량은 약 1,000kDa 미만, 약 500 kDa 미만, 약 200 kDa 미만, 약 150 kDa 미만, 약 130 kDa 미만, 약 120 kDa 미만, 약 100 kDa 미만, 약 85 kDa 미만, 약 70 kDa 미만, 약 65 kDa 미만, 약 60 kDa 미만, 약 50 kDa 미만 또는 약 40 kDa 미만, 약 30 kDa 미만, 약 20 kDa 미만, 약 15 kDa 미만 또는 약 10 kDa 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 10 kDa 이상 약 30 kDa 미만의 분자량)도 가능하다. 전술한 분자량 범위도 또한 적합한 중합체를 형성하기 위한 전술한 가수분해 범위와 조합될 수 있다.

[0343] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 합성 중합체는 PVA이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 합성 중합체는 부분 가수분해된 PVA이거나 또는 이를 포함한다. 부분 가수분해된 PVA는 2종의 반복 단위: 비닐 알콜 단위 및 잔류 비닐 아세테이트 단위를 포함한다. 비닐 알콜 단위는 비교적 친수성이고, 비닐 아세테이트 단위는 비교적 소수성이다. 일부 경우에서, 비닐 알콜 단위 및 비닐 아세테이트 단위의 연속 분포는 고르지 않다. 예를 들면, 일련의 비닐 알콜 단위에 이어서 일련의 비닐 아세테이트 단위에 이어서 더 많은 비닐 알콜 단위가 존재하여 고르지 않은 방식으로 분포된 단위와 함께 혼합된 블록-공중합체 타입 배열을 갖는 중합체를 형성할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 반복 단위는 공중합체, 예를 들면 디블록, 트리블록, 교호 또는 랜덤 공중합체를 형성한다. PVA를 제외한 중합체도 또한 친수성 단위 및 소수성 단위의 이들 구조를 가질 수 있다.

[0344] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 합성 중합체의 친수성 단위는 본 발명의 입자의 외부면에 실질적으로 존재한다. 예를 들면, 친수성 단위는 코팅의 다수의 외부면을 형성할 수 있으며, 입자를 함유하는 수용액 중에서 입자를 안정화시키는 것을 도울 수 있다. 소수성 단위는 코팅의 내부에서 및/또는 코어의 표면에서 실질적으로

존재하여 코어로의 코팅의 부착을 도울 수 있다.

[0345] 본원에 기재된 합성 중합체의 비교적 친수성 단위 및 비교적 소수성 단위의 몰 비율은 각각 코어의 점막부착을 감소시키고 그리고 중합체와 코어의 충분한 연합을 보장하도록 선택될 수 있다. 본원에 기재한 바와 같이, 중합체의 소수성 단위의 몰 비율은 중합체와 코어의 적합한 연합이 발생하여 중합체가 코어에 부착된 상태를 유지할 가능성을 증가시키도록 선택될 수 있다. 합성 중합체의 비교적 친수성 단위 대 비교적 소수성 단위의 몰 비율은 예를 들면 0.5:1 이상, 1:1 이상, 2:1 이상, 3:1 이상, 5:1 이상, 10:1 이상, 20:1 이상, 30:1 이상, 50:1 이상 또는 100:1 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 합성 중합체의 비교적 친수성 단위 대 비교적 소수성 단위의 몰 비율은 예를 들면 100:1 미만, 50:1 미만, 30:1 미만, 20:1 미만, 10:1 미만, 5:1 미만, 3:1 미만, 2:1 또는 1:1 미만일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 1:1 이상 및 50:1 미만의 비)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0346] 입자 점액이 침투되도록 하기 위한 중합체의 효율을 증가시키기 위하여 PVA 중합체의 분자량을 조절할 수 있다. 다양한 분자량 및 가수분해도를 갖는 PVA 중합체의 예는 하기 표 1에 제시한다.

[0347] [표 1]

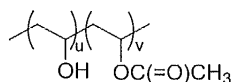
[0348] 다양한 폴리(비닐 알콜) (PVA)의 분자량 (MW) 및 가수분해도.^a

PVA	MW (kDa)	가수분해도 (%)
2K75	2	75-79
9K80	9-10	80
13K87	13-23	87-89
13K98	13-23	98
31K87	31-50	87-89
31K98	31-50	98-99
57K86	57-60	86-89
85K87	85-124	87-89
85K99	85-124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87-89

[0349]

[0350] ^a PVA의 분자량 및 가수분해도의 값은 PVA의 제조업자가 제공하였음.

[0351] 특정한 실시양태에서, 합성 중합체는 하기 화학식에 의하여 나타낸다:



[0352]

[0353] (상기 식에서,

[0354] u는 0 및 22,730 (0 및 22,730 포함) 사이의 정수이고;

[0355] v는 0 및 11,630 (0 및 11,630 포함) 사이의 정수임).

[0356] 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 비교적 친수성인 블록 및 비교적 소수성인 블록을 갖는 블록 공중합체를 포함하는 코팅을 포함한다. 일부 경우에서, 친수성 블록은 입자의 외부면에 실질적으로 존재할 수 있다. 예를 들면, 친수성 블록은 코팅의 다수의 외부면을 형성할 수 있으며, 입자를 함유하는 수용액 중에서 입자를 안정화시키는 것을 도울 수 있다. 소수성 블록은 예를 들면 코어로의 코팅의 부착을 촉진시키기 위하여 코팅의 내부

에서 및/또는 코어의 표면에 실질적으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅은 트리블록 공중합체를 포함하는 표면 변형제를 포함하며, 트리블록 공중합체는 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조를 포함한다. (친수성 블록)-(소수성 블록) 구조를 갖는 디블록 공중합체도 또한 가능하다. 코팅으로서 사용하기에 적합한 블록 공중합체와 다른 중합체의 조합도 또한 가능하다. 비-선형 블록 구조, 예컨대 빗살형, 브러쉬 또는 성상형 공중합체도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 비교적 친수성인 블록은 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들면 PVA)를 포함한다.

[0357] 본원에 기재된 블록 공중합체의 친수성 블록 및 소수성 블록의 분자량은 각각 코어의 점막부착을 감소시키고, 블록 공중합체와 코어의 충분한 연합을 보장하도록 선택될 수 있다. 블록 공중합체의 소수성 블록의 분자량은 블록 공중합체와 코어의 적합한 연합이 발생하여 블록 공중합체가 코어에 부착된 상태를 유지할 가능성을 증가시키도록 선택될 수 있다.

[0358] 특정한 실시양태에서, 블록 공중합체의 (하나 이상의) 비교적 소수성인 블록의 각각의 블록 또는 조합된 블록의 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 1.8 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1,000 kDa 이상이다. 일부 실시양태에서, (하나 이상의) 비교적 소수성인 블록의 각각의 블록 또는 조합된 블록의 분자량은 약 1,000 kDa 미만, 약 500 kDa 미만, 약 200 kDa 미만, 약 150 kDa 미만, 약 140 kDa 미만, 약 130 kDa 미만, 약 120 kDa 미만, 약 110 kDa 미만, 약 100 kDa 미만, 약 90 kDa 미만, 약 80 kDa 미만, 약 50 kDa 미만, 약 20 kDa 미만, 약 15 kDa 미만, 약 13 kDa 미만, 약 12 kDa 미만, 약 10 kDa 미만, 약 8 kDa 미만 또는 약 6 kDa 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 3 kDa 이상 및 약 15 kDa 미만)도 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0359] 일부 실시양태에서, 블록 공중합체 (예를 들면 트리블록 공중합체)의 조합된 비교적 친수성인 블록 (예를 들면 트리블록 공중합체의 2개의 친수성 블록)은 블록 공중합체의 약 10 중량% 이상, 약 20 중량% 이상, 약 30 중량% 이상, 약 40 중량% 이상, 약 50 중량% 이상, 약 60 중량% 이상 또는 약 70 중량% 이상을 이룬다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체의 조합된 (하나 이상의) 비교적 친수성인 블록은 블록 공중합체의 약 90 중량% 미만, 약 80 중량% 미만, 약 60 중량% 미만, 약 50 중량% 미만 또는 약 40 중량% 미만을 이룬다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 30 중량% 이상 및 약 70 중량% 미만)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

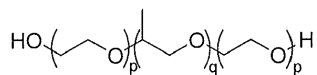
[0360] 일부 실시양태에서, 블록 공중합체의 (하나 이상의) 비교적 친수성인 블록의 각각의 블록 또는 조합된 블록의 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 1.8 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상, 약 60 kDa 이상, 약 70 kDa 이상, 약 80 kDa 이상, 약 90 kDa 이상, 약 100 kDa 이상, 약 110 kDa 이상, 약 120 kDa 이상, 약 130 kDa 이상, 약 140 kDa 이상, 약 150 kDa 이상, 약 200 kDa 이상, 약 500 kDa 이상 또는 약 1,000 kDa 이상일 수 있다. 특정한 실시양태에서, (하나 이상의) 비교적 친수성인 블록의 각각의 블록 또는 조합된 블록의 분자량은 약 1,000 kDa 미만, 약 500 kDa 미만, 약 200 kDa 미만, 약 150 kDa 미만, 약 140 kDa 미만, 약 130 kDa 미만, 약 120 kDa 미만, 약 110 kDa 미만, 약 100 kDa 미만, 약 90 kDa 미만, 약 80 kDa 미만, 약 50 kDa 미만, 약 20 kDa 미만, 약 15 kDa 미만, 약 13 kDa 미만, 약 12 kDa 미만, 약 10 kDa 미만, 약 8 kDa 미만, 약 6 kDa 미만, 약 5 kDa 미만, 약 3 kDa 미만, 약 2 kDa 미만 또는 약 1 kDa 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.5 kDa 이상 약 3 kDa 미만)도 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 2개의 친수성 블록이 소수성 블록의 옆에 위치하는 실시양태에서, 2개의 친수성 블록의 분자량은 실질적으로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0361] 특정한 실시양태에서, 표면 변형제의 중합체는 폴리에테르 부분을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리아릴에테르 부분을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 테일을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜을 중앙 부분으로서 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리부틸렌 글리콜을 중앙 부분으로서 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리헥실렌 글리콜을 중앙 부분으로서 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 본원에 기재된 중합체 중 하나의 트리블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디블록 또는 트리블록 공중합체는 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들면 PVA)를 블록 중 하나 이상으로서 포함한다 (본원에 기재된 바와 같이 변동되는 가수분해도 및 변동되는 분자량

을 갖는다). 합성 중합체 블록은 블록 공중합체의 중앙 부분 또는 말단 부분을 형성할 수 있다.

[0362] 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르 (예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜) 및 또 다른 중합체 (예를 들면 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체) (예를 들면 PVA)의 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 및 또 다른 폴리알킬 에테르의 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬 에테르 중 1종 이상의 단위를 갖는 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 2종의 상이한 폴리알킬 에테르의 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함하는 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 더 큰 소수성 단위가 2개의 더 큰 친수성 단위의 옆에 있는 트리블록 공중합체이다. 특정한 실시양태에서, 친수성 단위는 동일한 유형의 중합체이다. 일부 실시양태에서, 친수성 단위는 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들면 PVA)를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 2개의 더 큰 친수성 단위가 옆에 있는 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 더 큰 소수성 단위가 옆에 있는 2개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 폴리프로필렌 글리콜 단위가 2개의 폴리에틸렌 글리콜 단위의 옆에 있는 트리블록 공중합체이다. 중앙 블록의 옆에 있는 2개의 블록의 분자량은 실질적으로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0363] 특정한 실시양태에서, 중합체는 하기 화학식을 갖는다:



[0364]

[0365] (상기 식에서, p의 각각의 경우는 독립적으로 2 및 1,140 (2 및 1,140 포함) 사이의 정수이고; q는 2 및 1,730 (2 및 1,730 포함) 사이의 정수임). 특정한 실시양태에서, p의 각각의 경우는 독립적으로 10 및 170 (10 및 170 포함) 사이의 정수이다. 특정한 실시양태에서, q는 5 및 70 (5 및 70 포함) 사이의 정수이다. 특정한 실시양태에서, p의 각각의 경우는 독립적으로 적어도 q의 2배, q의 3배 또는 q의 4배이다.

[0366] 특정한 실시양태에서, 표면 변형제는 코팅 중에 존재하는 (폴리(에틸렌 글리콜))-(폴리(프로필렌 옥시드))-(폴리(에틸렌 글리콜)) 트리블록 공중합체 (PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체) 단독으로 또는, 또 다른 중합체, 예컨대 중합체의 주쇄 위에 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체 (예를 들면 PVA)와 조합한 것을 포함한다. PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체의 PEG 및 PPO 분절의 분자량은 본원에 기재된 바와 같이 입자의 점막부착을 감소시키도록 선택될 수 있다. 임의의 이론에 의하여 제한하고자 하는 것은 아니나, PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체를 포함하는 코팅을 갖는 본 발명의 입자는, 적어도 부분적으로 본 발명의 입자의 표면 위의 PEG 분절로 인한 대조 입자에 비하여 감소된 점막부착을 가질 수 있다. PPO 분절은 (예를 들면 소수성인 코어의 표면의 경우) 코어의 표면에 부착되어 코어 및 트리블록 공중합체 사이의 강한 연합을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체는 비-공유 상호작용을 통하여 코어와 연합된다. 비교를 위하여, 대조 입자는 예를 들면 본 발명의 입자로서 유사한 크기의 카르복실레이트-변형된 폴리스티렌 입자일 수 있다.

[0367] 특정한 실시양태에서, 표면 변형제는 상표명 플루로닉®의 폴록사머를 포함하는 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 실시양태에서 유용할 수 있는 플루로닉® 중합체는 F127, F38, F108, F68, F77, F87, F88, F98, L101, L121, L31, L35, L43, L44, L61, L62, L64, L81, L92, N3, P103, P104, P105, P123, P65, P84 및 P85를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정한 플루로닉® 중합체의 분자량의 예는 하기 표 2에 제시한다.

[0368] [표 2]

[0369] 플루로닉[®] 중합체의 분자량 (MW)

플루로닉 [®]	평균 MW (Da)	PPO 부분의 MW (Da)	PEG wt%	PEG 부분의 MW (Da)
F127	12000	3600	70	8400
L44	2000	1200	40	800
L81	2667	2400	10	267
L101	3333	3000	10	333
P65	3600	1800	50	1800
L121	4000	3600	10	400
P103	4286	3000	30	1286
F38	4500	900	80	3600
P123	5143	3600	30	1543
P105	6000	3000	50	3000
F87	8000	2400	70	5600
F68	9000	1800	80	7200
P123	5750	4030	30	1730

[0370]

[0371]

다른 범위도 가능할 수 있기는 하나, 일부 실시양태에서, PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체의 소수성 블록은 상기 기재된 분자량 중 하나 (예를 들면 약 3 kDa 이상 및 약 15 kDa 미만)를 가지며, 조합된 친수성 블록은 상기 기재된 범위 중 하나에서 중합체에 대한 중량% (예를 들면 약 15 중량% 이상, 약 20 중량% 이상, 약 25 중량% 이상 또는 약 30 중량% 이상 및 약 80 중량% 미만)를 갖는다. 이러한 기준에 포함되는 특정한 플루로닉[®] 중합체는 예를 들면 F127 (폴록사머 407), F108 (폴록사머 338), P105 및 P103을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 이들 기준에 포함되는 플루로닉[®] 중합체를 포함하는 본 발명의 입자는 이들 기준에 포함되지 않는 플루로닉[®] 중합체를 포함하는 입자보다 점액 침투가 더 크다. 입자 점액이 침투되지 않도록 하는 물질은 또한 특정한 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP/콜리돈(KOLLIDON)), 폴리비닐 알콜-폴리에틸렌 글리콜 그래프트-공중합체 (콜리코트(KOLLICOAT) IR) 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀(METHOCEL)); 올리고머, 예컨대 트윈(TWEEN) 20, 트윈 80, 솔루톨(SOLUTOL) HS 15, 트리톤(TRITON) X100, 티록사폴 및 크레모포르(CREMOPHOR) RH 40; 및 소분자, 예컨대 스펠(SPAN) 20, 스펠 80, 옥틸 글루코시드, 세티트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB) 및 나트륨 도데실 술페이트 (SDS)를 포함한다.

[0372]

본원에 기재된 다수가 (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조 (예를 들면 PEG-PPO-PEG 트리블록 공중합체)를 포함하는 코팅 또는, 측쇄 히드록실 기를 갖는 합성 중합체를 포함하는 코팅을 수반할 수 있기는 하나, 코팅은 이들 구조 및 물질로 제한되지 않으며, 다른 구조 및 물질도 가능한 것으로 이해하여야 한다.

[0373]

게다가, 본원에 기재된 다수의 실시양태가 단일 코팅을 수반하기는 하나, 다른 실시양태에서, 입자는 1개 초과 (예를 들면 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 코팅)를 포함할 수 있으며, 각각의 코팅은 점액 침투 물질로 형성될 필요가 없거나 또는 포함될 필요가 없다. 일부 실시양태에서, 중간 코팅 (즉, 코어 표면 및 외부 코팅 사이의 코팅)은 외부 코팅을 코어 표면에 부착시키는 것을 촉진시키는 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자의 외부 코팅은 점액을 통한 입자의 수송을 촉진시키는 물질을 포함하는 중합체를 포함한다.

[0374]

본 발명의 입자의 코팅 (예를 들면 내부 코팅, 중간 코팅 및/또는 외부 코팅)은 임의의 적합한 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체는 생체적합성 및/또는 생물분해성이다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체는 1종 초과 (예를 들면 적어도 2종, 3종, 4종, 5종 이상의 중합체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체는 본원에 기재된 바와 같은 랜덤 공중합체 또는 블록 공중합체 (예를 들면 디블록 또는 트리블록 공중합체)이다.

[0375]

코팅의 적합한 중합체의 비제한적인 예는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카르바메이트,

폴리우레아, 폴리카르보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리아릴레이트를 포함한다. 구체적인 중합체의 비제한적인 예는 폴리(카프롤락톤) (PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체 (EVA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(L-락트산) (PLLA), 폴리(글리콜산) (PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산) (PLLGA), 폴리(D,L-락티드) (PDLA), 폴리(L-락티드) (PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프롤락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프롤락톤-코-글리콜리드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPO-코-D,L-락티드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-리신 (PLL), 히드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(히드록시 산), 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드) (PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌 (PS), 폴리우레탄, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대 알킬 셀룰로스, 히드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 아크릴산의 중합체, 예컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트) (PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트) (함께 본원에서는 "폴리아크릴산"으로서 지칭함) 및 그의 공중합체 및 혼합물, 폴리디옥사논 및 그의 공중합체, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오르토)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락티드-코-카프롤락톤) 및 트리메틸렌 카르보네이트를 포함한다.

[0376] 코팅의 중합체의 분자량은 변동될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체의 분자량은 약 0.5 kDa 이상, 약 1 kDa 이상, 약 1.8 kDa 이상, 약 2 kDa 이상, 약 3 kDa 이상, 약 4 kDa 이상, 약 5 kDa 이상, 약 6 kDa 이상, 약 8 kDa 이상, 약 10 kDa 이상, 약 12 kDa 이상, 약 15 kDa 이상, 약 20 kDa 이상, 약 30 kDa 이상, 약 40 kDa 이상 또는 약 50 kDa 이상이다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체의 분자량은 약 50 kDa 미만, 약 40 kDa 미만, 약 30 kDa 미만, 약 20 kDa 미만, 약 12 kDa 미만, 약 10 kDa 미만, 약 8 kDa 미만, 약 6 kDa 미만, 약 5 kDa 미만 또는 약 4 kDa 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 2 kDa 이상 및 약 15 kDa 미만의 분자량)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 코팅의 중합체의 분자량은 광산란 및 겔 투과 크로마토그래피 등의 임의의 공지의 기법을 사용하여 측정할 수 있다. 다른 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0377] 특정한 실시양태에서, (친수성 블록)-(소수성 블록)-(친수성 블록) 구조의 트리블록 공중합체의 소수성 블록의 분자량은 약 2 kDa 이상이며, 2종의 친수성 블록은 트리블록 공중합체의 약 15 중량% 이상을 구성한다.

[0378] 특정한 실시양태에서, 코팅의 중합체는 생체적합성이다. 특정한 실시양태에서, 코팅의 중합체는 생물분해성이다. 모든 생체적합성 중합체 및 생분해 중합체는 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 간주한다. 특정한 실시양태에서, 중합체는 원하는 적용예에 대하여 허용되는 기간내에 생체내 분해된다. 예를 들면, 생체내 치료법에서, 중합체는 약 6 및 약 8 사이의 pH, 약 25 및 약 37℃ 사이의 온도를 갖는 생리학적 환경에 노출시 약 5 년, 약 1 년, 약 6 개월, 약 3 개월, 약 1 개월, 약 2 주, 약 1 주, 약 3 일, 약 1 일, 약 6 시간 또는 약 1 시간 미만의 기간내에 분해된다. 일부 실시양태에서, 코팅의 중합체는 원하는 적용에 의존하여 약 1 시간 및 수 주 사이의 기간내에 분해된다.

[0379] 본 발명의 입자 및 그의 코팅이 각각 중합체를 포함하기는 하나, 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 중합체 또는 제약 작용제가 아닌 소수성 물질을 포함한다. 비-중합체 소수성 물질의 비제한적인 예는 금속, 왁스 및 유기 물질 (예를 들면 유기 실란 및 퍼플루오르화 또는 플루오르화 유기 물질)을 포함한다.

[0380] 점막부착이 감소된 입자

[0381] 본 발명의 코팅된 입자는 감소된 점막점착성을 가질 수 있다. 점액을 통하여 확산성을 증가시켜야만 하는 물질은 소수성일 수 있으며, 다수의 수소 원자 공여체 또는 수용체를 포함할 수 있으며 및/또는 크게 하전될 수 있다. 일부 경우에서, 물질은 결정질 또는 무정형 고체 물질을 포함할 수 있다. 코어로서 작용할 수 있는 물질은 본원에 기재된 적합한 중합체로 코팅되어 표면에 복수의 표면 변형 모이어티를 갖는 입자를 형성할 수 있으며, 그리하여 감소된 점막부착을 생성할 수 있다. 감소된 점막부착을 갖는 것으로 본 발명의 입자는 대안으로 점액을 통한 증가된 수송, 점액 중에 이동성이거나 또는 점액-투과 (즉, 점액-투과 입자)인 것을 특징으로 할

수 있으며, 이는 입자가 음성 대조 입자보다 더 빠르게 점액을 통하여 수송된다는 것을 의미한다. 음성 대조 입자는 점막점착성인 것으로 알려진 입자, 예를 들면 본원에 기재된 코팅되지 않은 밀링되지 않은 입자 또는 코어, 예컨대 200 nm 카르복실레이트 폴리스티렌 입자일 수 있다.

[0382] 본 발명의 코팅된 입자는 대상체의 점액 또는 점막 표면에 전달 (예를 들면 눈 전달)에 적합할 수 있다. 표면 변형 모이어티를 갖는 입자는 대상체의 점막 표면으로 전달될 수 있으며, 대상체에서 점막 차단체를 통하여 통과될 수 있으며 및/또는 예를 들면 감소된 점막부착으로 인하여 점막 표면에서 입자의 보유를 연장시키고 및/또는 균일한 분포를 증가시킨다.

[0383] 게다가, 일부 실시양태에서, 점막부착이 감소된 본 발명의 코팅된 입자는 점막점착성이 더 큰 입자에 비하여 대상체의 조직의 표면에서 입자의 더 우수한 분포를 촉진하며 및/또는 조직의 표면에서의 연장된 존재를 갖는다. 예를 들면, 내강 공간, 예컨대 위장관은 점액-코팅된 표면에 의하여 둘러싸인다. 그러한 공간에 전달된 점막점착성 입자는 통상적으로 대상체의 자연 청소 기전에 의하여 내강 공간으로부터 그리고 점액-코팅된 표면으로부터 제거된다. 점막부착이 감소된 본 발명의 입자는 점막점착성 입자에 비하여 상대적으로 더 긴 기간 동안 내강 공간내에 보유될 수 있다. 이러한 연장된 존재는 입자의 청소를 방해 또는 감소시킬 수 있으며 및/또는 조직의 표면 위에 입자의 더 우수한 분포를 허용할 수 있다. 연장된 존재는 또한 내강 공간을 통하여 입자 수송에 영향을 줄 수 있으며, 예를 들면 입자는 점액층으로 분포될 수 있으며, 그 아래의 상피에 도달할 수 있다.

[0384] 특정한 실시양태에서, 코팅의 중합체로 코팅된 본 발명의 입자의 코어는 대상체에서 점액 또는 점막 차단체를 통과할 수 있으며, 연장된 보유를 나타내며 및/또는 점막 표면에서 입자의 균일한 분포를 증가시킬 수 있으며, 예를 들면 그러한 물질은 본 발명의 음성 대조 입자에 비하여 대상체의 신체로부터 더 느리게 (예를 들면 적어도 약 2 배, 약 5 배, 약 10 배 또는 심지어 적어도 약 20 배 더 느리게) 제거된다.

[0385] 점액 중의 본 발명의 입자의 이동은 예를 들면 입자의 상대적 속도 및/또는 확산도를 특징으로 할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자는 하기와 같이 정의된 특정한 상대적 속도 $\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{rel}}$ 를 갖는다:

[0386] <수학식 1>

$$\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{rel}} = \frac{\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{샘플}} - \langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{음성 대조군}}}{\langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{양성 대조군}} - \langle V_{\text{평균}} \rangle_{\text{음성 대조군}}}$$

[0387]

[0388] (상기 수학식에서,

[0389] $\langle V_{\text{평균}} \rangle$ 은 조화(ensemble) 평균 궤적-평균 속도이고;

[0390] $V_{\text{평균}}$ 은 그의 궤적에 대한 평균값인 개개 입자의 속도이고;

[0391] 샘플은 관심의 입자이며;

[0392] 음성 대조는 200 nm 카르복실레이트 폴리스티렌 입자이며;

[0393] 양성 대조는 2-5 kDa PEG로 밀집 PEG화된 200 nm 폴리스티렌 입자임).

[0394] 상대 속도는 복수의 입자 트래킹 기법에 의하여 측정할 수 있다. 예를 들면, CCD 카메라가 장착된 형광 현미경을 사용하여 샘플, 음성 대조 및 양성 대조의 각각의 유형의 입자에 대한 각각의 샘플내의 여러개의 부위로부터 100배 배율로 66.7 ms (15 프레임/s)의 시간 해상도에서 15 s 무비를 캡처하는데 사용할 수 있다. 샘플, 음성 대조 및 양성 대조는 트래킹을 관찰하기 위한 형광 입자일 수 있다. 대안으로, 비-형광 입자는 형광 분자, 형광 태그부착된 표면제 또는 형광 태그부착된 중합체로 코팅될 수 있다. 고급 화상 처리 소프트웨어 (예를 들면 이미지 프로(IMAGE PRO) 또는 메타모र्फ(METAMORPH))를 사용하여 적어도 3.335 s (50 프레임)의 시간-스케일에 대하여 복수의 입자의 각각의 궤적을 측정할 수 있다.

[0395] 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 점액 중에서 약 0.3 이상, 약 0.5 이상, 약 0.7 이상, 약 1.0 이상, 약 1.5 이상 또는 약 2.0 이상의 상대 속도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 뮤신 중에서 약 10.0 미만, 약 6.0 미만, 약 2.0 미만, 약 1.5 미만, 약 1.0 미만 또는 약 0.7 미만의 상대 속도를 갖는다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.5 이상 및 약 6.0 미만의 상대 속도)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0396] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자는 점액 또는 점막 차단체를 통하여 음성 대조 입자 또는 해당 입자 (예를

들면 본원에 기재된 코팅으로 코팅되지 않거나 및/또는 밀링되지 않은 입자)보다 더 큰 속도 또는 확산율로 확산된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 대조 입자 또는 해당 입자보다 적어도 약 10 배, 약 30 배, 약 100 배, 약 300 배, 약 1,000배, 약 3,000배, 약 10,000배인 확산율에서 점액 또는 점막 차단체를 통과한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 음성 대조 입자 또는 해당 입자보다 약 10,000 배 미만으로, 약 3,000배 미만으로, 약 1,000배 미만으로, 약 300 배 미만으로, 약 100 배 미만으로, 약 30 배 미만으로 또는 약 10 배 미만으로 더 높은 확산율로 점액 또는 점막 차단체를 통과한다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 음성 대조 입자 또는 해당 입자보다 적어도 약 10 배 및 약 1,000배 미만으로 더 높음)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0397] 본원에 기재된 비교를 위하여, 해당 입자는 본 발명의 입자와 대략 동일한 크기, 형상 및/또는 밀도를 가질 수 있으나, 본 발명의 입자가 점액 중에서 이동성이 되는 코팅이 결여된다. 일부 실시양태에서, 입자 (예를 들면 해당 입자 및 본 발명의 입자)의 기하 평균 자승 변위 및 확산율의 측정은 약 1 초, 약 3 초 또는 약 10 초의 시간 스케일을 기준으로 한다. 기하 평균 자승 변위 및 확산율의 측정 방법은 관련 기술분야에서 공지되어 있다. 본 발명의 입자는 해당 입자 또는 음성 대조 입자보다 적어도 약 10 배, 약 30 배, 약 100 배, 약 300 배, 약 1,000 배, 약 3,000 배, 약 10,000 배 더 높은 기하 평균 자승 변위를 갖는 점액 또는 점막 차단체를 통과할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 음성 대조 입자 또는 해당 입자보다 약 10,000 배 미만으로, 약 3,000 배 미만으로, 약 1,000 배 미만으로, 약 300 배 미만으로, 약 100 배 미만으로, 약 30 배 미만으로 또는 약 10 배 미만으로 더 높은 기하 평균 자승 변위를 갖는 점액 또는 점막 차단체를 통과한다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 음성 대조 입자 또는 해당 입자보다 약 10 배 이상 및 약 1,000 배 미만으로 더 높음)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0398] 일부 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 입자가 물에 확산될 수 있는 속도 또는 확산율에 도달하는 속도로 점막 차단체에 확산된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자는 입자가 유사한 조건하에서 확산되는 확산율의 약 1/100 미만, 약 1/300 미만, 약 1/1000 미만, 약 1/3000 미만, 약 1/10,000 미만인 속도 또는 확산율에서 점막 차단체를 통과한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 입자가 유사한 조건하에서 물에 확산되는 확산율의 약 1/10,000 이상, 약 1/3000 이상, 약 1/1000 이상, 약 1/300 또는 약 1/100 이상인 속도 또는 확산율에서 점막 차단체를 통과한다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 입자가 유사한 조건하에서 물에 확산되는 확산율의 약 1/3,000 이상 및 1/300 미만임)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 확산율의 측정은 약 1 초 또는 약 0.5 초 또는 약 2 초 또는 약 5 초 또는 약 10 초의 시간 스케일을 기준으로 할 수 있다.

[0399] 일부 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 입자가 물에 확산되는 확산율의 약 1/500 미만인 확산율에서 사람 자궁경부 점액에 확산된다. 일부 실시양태에서, 확산율의 측정은 약 1 초 또는 약 0.5 초 또는 약 2 초 또는 약 5 초 또는 약 10 초의 시간 스케일을 기준으로 한다.

[0400] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 점액, 예컨대 사람 자궁경부 점액을 특정한 절대 확산율로 이동한다. 예를 들면, 본 발명의 코팅된 입자는 적어도 약 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, 약 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, 약 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, 약 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, 약 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, 약 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, 약 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, 약 $1 \mu\text{m/s}$ 또는 약 $3 \mu\text{m/s}$ 의 확산율로 이동할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅된 입자는 약 $3 \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $1 \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$ 미만, 약 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 또는 약 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 미만의 확산율로 이동할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ 이상 및 약 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$ 미만)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 일부 경우에서, 확산율의 측정은 약 1 초 또는 약 0.5 초 또는 약 2 초 또는 약 5 초 또는 약 10 초의 시간 스케일을 기준으로 한다.

[0401] 본 발명의 코팅된 입자의 이동도 (예를 들면 상대 속도 및 확산율)은 사람 자궁경부 점액 중에서 측정될 수 있으며, 이동도는 마찬가지로 다른 유형의 점액 중에서 측정될 수 있는 것으로 이해하여야 한다.

[0402] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 표면 변형 모이어티를 주어진 밀도로 포함한다. 표면 변형 모이어티는 예를 들면 입자를 함유하는 용매에 노출되는 표면 변형체의 부분일 수 있다. 일례에서, PVA의 가수분해된 단위/블록은 표면 변형체 PVA의 표면 변형 모이어티일 수 있다. 또 다른 예에서, PEG 분절은 표면 변형체 PEG-PPO-PEG의 표면 변형 모이어티일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변형 모이어티 및/또는 표면 변형체는

1 nm²당 약 0.001 이상의 단위 또는 분자로 존재하며, 1 nm²당 약 0.003 이상, 약 0.01 이상, 약 0.03 이상, 약 0.1 이상, 약 0.3 이상, 약 1 이상, 약 3 이상, 약 10 이상, 약 30 이상, 약 100 이상의 단위 또는 분자 또는 1 nm²당 더 많은 단위 또는 분자로 존재한다. 일부 경우에서, 표면 변형 모이어티 및/또는 표면 변형체는 1 nm²당 약 100 미만의 단위 또는 분자의 밀도로 존재하며, 1 nm²당 약 30 미만, 약 10 미만, 약 3 미만, 약 1 미만, 약 0.3 미만, 약 0.1 미만, 약 0.03 미만 또는 약 0.01 미만의 단위 또는 분자의 밀도로 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합 (예, 1 nm²당 약 0.01 이상 및 약 1 미만의 단위 또는 분자의 밀도)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 표면 변형체는 용액 중에 다른 성분과 평형 상태를 이루므로, 본원에 기재된 밀도값은 평균 밀도이다.

[0403] 관련 기술분야의 기술자는 표면 변형 모이어티의 평균 밀도의 평가 방법을 숙지할 것이다 (예를 들면 Budijono et al., *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 2010, 360, 105-110; Joshi et al., *Anal. Chim. Acta* 1979, 104, 153-160 참조). 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같이, 표면 변형 모이어티의 평균 밀도는 HPLC 정량화 및 DLS 분석을 사용하여 측정할 수 있다. 표면 밀도 측정이 관심인 입자의 분산액을 우선 DLS에 의하여 사이징 처리하고; 작은 부피를 적합한 농도 (예를 들면 약 100 µg/ml)로 희석하고, z-평균 직경을 입자 크기의 대표적인 측정으로서 한다. 그후, 잔존하는 현탁액을 2개의 분액으로 나눈다. HPLC를 사용하여 제1의 분액을 코어 물질의 총 농도 및 표면 변형 모이어티의 총 농도에 대하여 검정한다. 다시 HPLC를 사용하여 제2의 분액을 유리 또는 미결합 표면 변형 모이어티의 농도에 대하여 검정한다. 유리 또는 미결합 표면 변형 모이어티만을 얻기 위하여, 입자 및 그에 따른 임의의 결합된 표면 변형 모이어티를 초원심분리에 의하여 제거한다. 미결합 표면 변형 모이어티의 농도를 표면 변형 모이어티의 총 농도로부터 빼어 결합된 표면 변형 모이어티의 농도를 구할 수 있다. 코어 물질의 총 농도는 또한 제1의 분액으로부터 구하였으므로, 코어 물질 및 표면 변형 모이어티 사이의 질량비를 구할 수 있다. 표면 변형 모이어티의 분자량을 사용하여 코어 물질의 질량에 대한 표면 변형 모이어티의 개수를 계산할 수 있다. 이 수치를 표면 밀도 측정으로 변환시키기 위하여, 코어 물질 질량당 표면적을 계산하여야만 한다. 입자의 개수는 DLS로부터 얻은 직경을 갖는 구체의 것으로 어림치를 구하여 코어 물질의 질량당 표면적의 계산을 얻는다. 이러한 방식으로, 표면적당 표면 변형 모이어티의 개수를 구할 수 있다.

[0404] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 코팅된 입자는 입자의 제타-전위에 영향을 미치는 표면 변형 모이어티 및/또는 물질을 포함한다. 입자의 제타 전위는 예를 들면 약 -100 mV 이상, 약 -30 mV 이상, 약 -10 mV 이상, 약 -3 mV 이상, 약 3 mV 이상, 약 10 mV 이상, 약 30 mV 이상 또는 약 100 mV 이상일 수 있다. 입자의 제타-전위는 또한 예를 들면 약 100 mV 미만, 약 30 mV 미만, 약 10 mV 미만, 약 3 mV 미만, 약 -3 mV 미만, 약 -10 mV 미만, 약 -30 mV 미만 또는 약 -100 mV 미만일 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 -30 mV 이상 및 약 30 mV 미만의 제타-전위)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0405] 본 발명의 입자는 임의의 적합한 형상 및/또는 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 입자는 코어의 형상과 실질적으로 유사한 형상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 입자는 나노입자이다. 일부 실시양태에서, 입자는 마이크로입자이다. 복수의 입자는 일부 실시양태에서 또한 평균 크기 (예를 들면 복수의 입자에 대한 평균 최대 단면 치수 또는 평균 최소 단면 치수)를 특징으로 할 수 있다. 복수의 입자는 예를 들면 미만, 약 10 µm 미만, 약 3 µm 미만, 약 1 µm 미만, 약 500 nm 미만, 400 nm 미만, 300 nm 미만, 약 200 nm 미만, 약 100 nm 미만, 약 50 nm 미만, 약 30 nm 미만 또는 약 10 nm 미만의 평균 크기를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 복수의 입자는 예를 들면 약 10 nm 이상, 약 30 nm 이상, 약 50 nm 이상, 약 100 nm 이상, 약 200 nm 이상, 약 300 nm 이상, 약 400 nm 이상, 약 500 nm 이상, 약 1 µm 이상, 약 3 µm 이상의 평균 크기를 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 30 nm 이상 및 약 500 nm 미만의 평균 크기)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자의 코어의 크기는 가우스 타입의 분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자의 크기는 가우스 타입 분포를 갖는다.

[0406] 제약 작용제

[0407] 본 발명의 입자 또는 제약 조성물은 화학식 I, II 또는 III의 제약 작용제 1종 이상을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 작용제는 또 다른 제약 작용제의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 다형체, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 또 다른 물질 (예를 들면 용매, 단백질 또는 또 다른 제약 작용제)과의 공-결정이다. 제약 작용제는 코어 중에 및/또는 (예를 들면 및/또는 코팅에 분산된) 입자의 코팅 1종 이상 중에 존재할 수 있다. 일부 실시

양태에서, 제약 작용제는 입자의 표면에 (예를 들면 1종 이상의 코팅의 외부면 또는 내부면에 또는 코어의 표면에) 배치될 수 있다. 제약 작용제는 통상적으로 공지된 기법 (예를 들면 코팅, 흡착, 공유 결합 및 캡슐화)을 사용한 입자의 부분 중에 배치된 및/또는 입자내에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 작용제는 코어의 형성 중에 존재한다. 다른 실시양태에서, 제약 작용제는 코어의 형성 중에 존재하지 않는다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 코어의 코팅 중에 존재한다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 입자의 코어이다.

[0408] 일부 실시양태에서, 본 발명의 입자 또는 제약 조성물 중에 함유된 제약 작용제는 표적으로 하는 점막 조직에서 치료적 및/또는 예방적 효능을 갖는다. 점막 조직의 비제한적인 예는 안구, 호흡기 (예를 들면 비강, 인두, 기관 및 기관막 포함), 경구 (예를 들면 협측 및 식도 막 및 편도 표면 포함), 위장관 (예를 들면 위, 소장, 대장, 결장, 직장 포함), 비강 및 생식기 (예를 들면 질, 자궁경부 및 요도 막 포함) 조직을 포함한다.

[0409] 임의의 적합한 수의 제약 작용제가 본 발명의 입자 또는 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 예를 들면, 1종 이상, 2종 이상, 3종 이상, 4종 이상, 5종 이상의 제약 작용제가 본 발명의 입자 또는 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 10 종 미만의 제약 작용제가 본 발명의 입자 또는 제약 조성물 중에 존재한다.

[0410] 특정한 실시양태에서, 본 발명의 입자 또는 제약 조성물 중의 제약 작용제는 본 발명의 화합물이다. 본원에 기재된 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)은 중합체, 지질, 단백질 또는 그의 조합내에 캡슐화될 수 있다.

[0411] 제약 조성물

[0412] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 I의 화합물, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 복수의 입자를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0413] 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 기재된 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)을 대상체의 점막 또는 점막 표면을 통하여 또는 이에 전달하는데 유용하다. 제약 조성물은 대상체의 점막 표면에 전달될 수 있으며, 대상체의 점막 차단체 (예를 들면 점액)에 통과될 수 있으며 및/또는 예를 들면 감소된 점막부착으로 인하여 점막 표면에서 본 발명의 입자의 연장된 보유 및/또는 증가된 균일한 분포를 나타낼 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체에서의 제약 작용제의 생체이용률을 증가시키는데 유용하다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체에서 제약 작용제의 농도를 증가시키는데 유용하다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체에서 제약 작용제의 노출을 증가시키는데 유용하다. 게다가, 제약 조성물은 대상체에서 질환 (예를 들면 안 질환)의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0414] 게다가, 제약 조성물은 주사 (정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 체제 또는 좌제로서 비경구 투여될 수 있다. 안구 적용의 경우, 제약 조성물은 주사 (예를 들면 안내, 기질내, 유리체내 또는 전방내) 또는 안구 점막 경로에 의하여 투여될 수 있으며, 제약 조성물은 국소로, 예컨대 현탁제 (예를 들면 점안액) 또는 연고로 투여될 수 있다.

[0415] 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기재된 제약 작용제, 예컨대 본 발명의 화합물 1종 이상을 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 코어 및/또는 입자의 코팅 중의 제약 작용제 1종 이상을 포함하는 본 발명의 복수의 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중에 존재하는 1종 이상의 표면 변형제 (예를 들면 플루로닉® F127) 중 각각 하나의 중량에 대한 제약 작용제 중 각각 하나의 중량비는 약 1:100 이상, 약 1:30 이상, 약 1:10 이상, 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 약 3:1 이상, 약 10:1 이상, 약 30:1 이상 또는 약 100:1 이상이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물 중의 1종 이상의 표면 변형제 중 각각 하나의 중량에 대한 제약 작용제 중 각각 하나의 중량의 비는 약 100:1 미만, 약 30:1 미만, 약 10:1 미만, 약 3:1 미만, 약 1:1 미만, 약 1:3 미만, 약 1:10 미만, 약 1:30 미만 또는 약 1:100 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 1:1 이상 및 약 10:1 미만의 비)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 비는 약 1:1, 약 2:1 또는 약 10:1이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기재된 형성 공정 및/또는 희석 공정 중에 1종 이상의 표면 변형제 중 각각 하나의 중량에 대한 제약 작용제 중 각각 하나의 중량의 비에 대한 상기 언급된 범위를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 제약 조성물을 대상체에 투여 또는 생물학적 샘플과 접촉 직전에 1종 이상의 표면 변형제 중 각각 하나의 중량에 대한 제약 작용제 중 각각 하나의 중량의 비에 대한 상기 언급된 범위를 포함한다. 제약 작용제는 본 발명의 제약 조성물 중에서 임의의 적합한 양으로, 예를 들면 제약 조성물의 약 0.01 중량% 이상, 약 0.1 중량% 이상, 약 1 중량% 이상, 약 5 중량% 이상, 약 10 중량% 이상, 약 30 중량% 이상으로 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 제약 작용제는 제약 조성물 중에 제약 조성물의 약 30 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 2 중량% 미만 또는 약 1

중량% 미만으로 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 제약 조성물의 약 0.1 중량% 이상 및 10 중량% 미만의 양으로 존재함)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 제약 조성물의 약 0.1-2 중량%이다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 제약 조성물의 약 2-20 중량%이다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 제약 조성물의 약 0.2 중량%, 약 0.4 중량%, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 5 중량% 또는 약 10 중량%이다.

[0416] 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 입자의 코어 및/또는 코팅 중에 킬레이트제를 포함하는 본 발명의 복수의 입자를 포함한다.

[0417] 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 입자의 코어 및/또는 코팅 중에 긴장성제를 포함하는 본 발명의 복수의 입자를 포함한다.

[0418] 관련 기술분야에서는 본 발명의 복수의 입자를 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 이온 강도는 복수의 입자의 다분산도에 영향을 미칠 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 이온 강도는 복수의 입자의 콜로이드성 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 제약 조성물의 비교적으로 높은 이온 강도는 복수의 입자의 응집을 야기할 수 있으므로 제약 조성물을 불안정하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 반발성 입자간 힘에 의하여 안정화된다. 예를 들면, 복수의 입자는 전기 또는 정전 하전될 수 있다. 2개의 하전된 입자는 서로 반발되어 충돌 및 응집을 방해할 수 있다. 반발성 입자간 힘이 약해지거나 또는 인력을 갖게 될 경우, 복수의 입자는 응집되기 시작할 수 있다. 예를 들면, 제약 조성물의 이온 강도가 특정한 수준으로 증가될 경우, 복수의 입자의 전하 (예를 들면 음전하)는 제약 조성물 중에 존재하는 반대로 하전된 이온 (예를 들면 용액 중에서 Na^+ 이온)에 의하여 중화될 수 있다. 그 결과, 복수의 입자는 충돌하여 서로 결합되어 더 큰 크기의 응집물 (예를 들면 클러스터 또는 플록)을 형성할 수 있다. 입자의 형성된 응집물은 또한 크기가 상이할 수 있어서 제약 조성물의 다분산도도 또한 증가될 수 있다. 예를 들면, 제약 조성물의 이온 강도가 특정한 수준을 넘어서 증가될 경우 유사한 크기를 갖는 입자를 포함하는 본 발명의 제약 조성물은 (예를 들면 응집으로 인하여) 다양한 크기를 갖는 입자를 포함하는 제약 조성물이 될 수 있다. 응집 과정에서, 응집물은 크기가 성장되어 결국 용기의 바닥에 침전될 수 있으며, 제약 조성물은 콜로이드면에서 불안정한 것으로 간주한다. 제약 조성물 중의 복수의 입자가 응집물을 형성하자마자, 응집물은 일반적으로 개개의 입자로 분해되기가 어렵다.

[0419] 본 발명의 특정한 제약 조성물은 무엇보다도 특정한 농도에서 제약 조성물 중의 1종 이상의 이온성 긴장성제 (예를 들면 염, 예컨대 NaCl)의 존재가 실제로 제약 조성물 중에 존재하는 입자의 응집도를 감소 또는 유지하며 및/또는 응집을 상당히 증가시키지 않는 예상밖의 성질을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물의 다분산도는 감소되거나, 상대적으로 일정하거나 또는, 1종 이상의 이온성 긴장성제를 제약 조성물에 첨가시 상당량에 의하여 변경되지 않는다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 제약 조성물의 다분산도는 첨가된 이온 강도의 존재하에서 및/또는 제약 조성물의 첨가된 이온 강도가 (예를 들면 본원에 기재된 형성 및/또는 희석 공정 중에) 비교적 일정하게 유지되거나 또는 증가될 때 비교적 일정하다. 특정한 실시양태에서, 이온 강도가 50% 이상 정도로 증가될 때, 다분산도는 약 300% 미만, 약 100% 미만, 약 30% 미만, 약 10% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만 정도로 증가된다. 특정한 실시양태에서, 이온 강도가 50% 이상 정도 증가될 때, 다분산도는 약 1% 이상, 약 3% 이상, 약 10% 이상, 약 30% 이상 또는 약 100% 이상 정도로 증가된다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 30% 미만 및 3% 이상의 다분산도의 증가)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

[0420] 본 발명의 제약 조성물의 이온 강도는 다양한 수단, 예컨대 1종 이상의 이온성 긴장성제 (예를 들면 염, 예컨대 NaCl)를 제약 조성물에 첨가하여 제어 (예를 들면 증가, 감소 또는 유지)될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 이온 강도는 약 0.0003 M 이상, 약 0.001 M 이상, 약 0.003 M 이상, 약 0.01 M 이상, 약 0.03 M 이상, 약 0.1 M 이상, 약 0.3 M 이상, 약 1 M 이상, 약 3 M 이상 또는 약 10 M 이상이다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 이온 강도는 약 10 M 미만, 약 3 M 미만, 약 1 M 미만, 약 0.3 M 미만, 약 0.1 M 미만, 약 0.03 M 미만, 약 0.01 M 미만, 약 0.003 M 미만, 약 0.001 M 미만 또는 약 0.0003 M 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.01 M 이상 및 약 1 M 미만의 이온 강도)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 이온 강도는 약 0.1 M, 약 0.15 M 또는 약 0.3 M이다.

[0421] 특정한 실시양태에서, 제약 조성물의 다분산도는 1종 이상의 이온성 긴장성제를 제약 조성물에 첨가시 변경되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 다분산도는 1종 이상의 이온성 긴장성제를 제약 조성물에 첨가시 크게 증가되지 않는다. 특정한 실시양태에서, 다분산도는 1종 이상의 이온성 긴장성제를 제약 조성물에 첨가시 본원에 기재된 수준으로 증가된다.

- [0422] 본 발명의 복수의 입자를 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 다분산도는 다분산도 지수 (PDI)에 의하여 측정될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물의 PDI는 약 1 미만, 약 0.8 미만, 약 0.6 미만, 약 0.4 미만, 약 0.3 미만, 약 0.2 미만, 약 0.15 미만, 약 0.1 미만, 약 0.05 미만, 약 0.01 미만 또는 약 0.005 미만이다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물의 PDI는 약 0.005 이상, 약 0.01 이상, 약 0.05 이상, 약 0.1 이상, 약 0.15 이상, 약 0.2 이상, 약 0.3 이상, 약 0.4 이상, 약 0.6 이상, 약 0.8 이상 또는 약 1 이상이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.1 이상 및 약 0.5 미만의 PDI)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물의 PDI는 약 0.1, 약 0.15 또는 약 0.2이다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 분산성이 크며, 응집물을 형성하기가 쉽지 않다. 입자가 응집물을 형성하더라도, 응집물은 제약 조성물을 격렬하게 진탕시키지 않더라도 개개의 입자로 쉽게 분해될 수 있다.
- [0423] 입자 및 그의 제약 조성물의 제조 방법
- [0424] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 입자의 제조 방법을 제공한다. 유사한 입자의 제조 방법은 2013년 5월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제13/886,493호, 2013년 5월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제13/886,602호 및 2013년 5월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제13/886,658호에 기재되어 있으며, 이들 출원은 본원에 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0425] 입자의 코어는 임의의 적합한 방법에 의하여 형성될 수 있다. 적합한 방법은 예를 들면 탑-다운(top-down) 기법, 즉 비교적 큰 입자가 더 작은 입자로의 크기 감소에 기초한 기법 (예를 들면 밀링 또는 균질화) 또는 보텀-업(bottom-up) 기법, 즉 더 작은 또는 개개의 분자로부터 입자의 성장에 기초한 기법 (예를 들면 액체로의 침전 또는 분무-동결)을 포함한다.
- [0426] 일부 실시양태에서, 입자의 코어는 코팅으로 코팅될 수 있다. 예를 들면, 코어는 제1의 단계에서 제공 또는 형성될 수 있으며, 그후 코어는 제2의 단계에서 코팅될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어 입자를 형성하고, 실질적으로 동시에 (예를 들면 단일 단계로) 코팅된다.
- [0427] 일부 실시양태에서, 입자는 제제화 공정, 밀링 공정 및/또는 회석 공정을 사용하는 것을 포함하는 방법에 의하여 형성된다. 특정한 실시양태에서, 입자의 형성 방법은 임의로 제제화 공정 및/또는 회석 공정과 함께, 밀링 공정을 포함한다. 제제화 공정은 코어 물질, 1종 이상의 표면 변형제 및, 다른 성분, 예컨대 각각 본원에 기재된 바와 같은 용매, 긴장성제, 킬레이트제, 염 및/또는 완충제 (예를 들면 시트르산나트륨 및 시트르산 완충제)를 포함하는 현탁물을 형성하는데 사용될 수 있다. 제제화 공정은 제제화 용기를 사용하여 수행될 수 있다. 코어 물질 및 다른 성분은 제제화 용기에 동시에 또는 상이한 시간에 첨가될 수 있다. 코어 물질 및/또는 1종 이상의 다른 성분의 혼합물을 용기내에서 교반 및/또는 젓기 또는 그렇지 않을 경우 진탕하여 성분을 현탁시키는 것을 촉진하여 현탁물을 형성할 수 있다. 코어 물질, 다른 성분 및/또는 혼합물의 온도 및/또는 압력은 또한 개별적으로 증가 또는 감소되어 현탁 공정을 촉진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 코어 물질 및 다른 성분을 본원에 기재된 바와 같이 제제화 용기내에서 불활성 대기 (예를 들면 질소 또는 아르곤) 하에서 처리하거나 또는 광을 차단한다. 그후, 제제화 용기로부터 얻은 현탁물을 밀링 공정으로 처리한 후, 회석 공정을 실시할 수 있다.
- [0428] 고체 물질 (예를 들면 본 발명의 결정질 화합물)을 포함하는 코어를 수반하는 일부 실시양태에서, 밀링 공정을 사용하여 고체 물질의 크기를 감소시켜 마이크로미터 내지 나노미터 크기 범위의 입자를 형성한다. 밀링 공정은 밀링기 또는 다른 적합한 장치를 사용하여 수행될 수 있다. 건식 및 습식 밀링 공정, 예컨대 제트 밀링, 동결-밀링, 볼-밀링, 매체 밀링, 음파 처리 및 균질화가 알려져 있으며, 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 예를 들면, 습식 밀링 공정에서 코어 ("코어 물질")를 형성하는데 사용되는 고체 물질의 현탁물을, 부형제를 사용하거나 또는 사용하지 않고 진탕시켜 형성되는 코어의 크기를 감소시킨다. 건식 밀링은 부형제를 사용하거나 또는 사용하지 않고 코어 물질을 밀링 매체와 혼합하여 형성되는 코어의 크기를 감소시키는 공정이다. 동결-밀링 공정에서, 부형제를 사용하거나 또는 사용하지 않고 코어 물질의 현탁물을 밀링 매체로 냉각된 온도하에서 혼합한다. 특정한 실시양태에서, 표면 변형제를 사용할 경우, 코팅된 입자를 포함하는 현탁물은 밀링 공정으로부터 얻는다. 특정한 실시양태에서, 표면 변형제를 사용하지 않을 경우, 미코팅된 입자를 포함하는 현탁물은 밀링 공정으로부터 얻는다.
- [0429] 밀링 공정으로부터 얻은 본 발명의 입자 (코팅되거나 또는 코팅되지 않음)의 현탁물은 회석 공정으로 추가로 처리될 수 있다. 회석 공정은 표면 변형제 및/또는 다른 성분을 사용하거나 또는 사용하지 않고 밀링 공정 중에 형성되는 입자의 현탁물을 회석하여 목표 투여 농도를 달성하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제1의 표면 변형제를 포함하는 코팅된 입자의 현탁물을 제2의 표면 변형제를 수반하는 회석 공정으로 처리할 때,

제2의 표면 변형제를 포함하는 코팅된 입자의 현탁물은 회석 공정으로부터 얻는다. 특정한 실시양태에서, 표면 변형제를 포함하는 코팅된 입자의 현탁물을 표면 변형제를 수반하지 않거나 또는 동일한 표면 변형제를 수반하는 회석 공정으로 처리시 표면 변형제를 포함하는 코팅된 입자의 현탁물은 회석 공정으로부터 얻는다. 특정한 실시양태에서, 미코팅된 입자의 현탁물을 표면 변형제를 수반하는 회석 공정으로 처리할 경우, 표면 변형제를 포함하는 코팅된 입자의 현탁물은 회석 공정으로부터 얻는다. 회석 공정은 생성물 용기 또는 임의의 다른 적합한 장치를 사용하여 수행될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 입자의 현탁액은 생성물 용기내에서 회석제로 회석되며, 즉 혼합 또는 그렇지 않으면 처리된다. 회석제는 본원에 기재된 바와 같이 용매, 표면 변형제, 긴장성제, 킬레이트제, 염 또는 그의 조합을 함유할 수 있다. 현탁물 및 회석제를 생성물 용기에 동시에 또는 상이한 시간에 첨가할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 현탁물을 밀링 매체를 수반하는 밀링 공정으로부터 얻을 경우, 밀링 매체를 현탁물로부터 분리시킨 후, 현탁물을 생성물 용기에 첨가할 수 있다. 현탁물, 회석제 또는, 현탁물과 회석제의 혼합물을 교반 및/또는 짓기 또는 그렇지 않으면 진탕시켜 본 발명의 입자 및/또는 제약 조성물을 형성할 수 있다. 현탁물, 회석제 또는 혼합물의 온도 및/또는 압력은 또한 개별적으로 증가 또는 감소되어 코팅된 입자를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 현탁물 및 회석제를 생성물 용기내에서 불활성 대기 (예를 들면 질소 또는 아르곤) 하에서 처리하거나 및/또는 광을 차단시킨다.

[0430] 일부 실시양태에서, 코어 및/또는 코팅된 입자는 고체 물질 (예를 들면 제약 작용제)을 1종 이상의 표면 변형제의 존재하에서 밀링하여 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 액체 용액 중에서의 응집 또는 집성 없이 입자의 현탁물을 안정화시키기 위하여 고체 물질의 작은 입자는 안정화제로서 작용할 수 있는 1종 이상의 표면 변형제의 존재를 필요로 할 수 있다. 일부 상기 실시양태에서, 안정화제는 표면 변형제로서 작용하여 본 발명의 코팅된 입자를 형성할 수 있다.

[0431] 본원에 기재한 바와 같이, 코어 및/또는 코팅된 입자의 형성 방법은 코팅이 입자를 점액 침투하도록 하는, 밀링 및 코어 위에서의 코팅 형성 모두에 적합한 표면 변형제를 선택하는 것을 수반할 수 있다.

[0432] 습식 밀링 공정에서, 밀링은 1종 이상의 표면 변형제, 분쇄 매체, 분쇄되는 고체 (예를 들면 고체 제약 작용제) 및 용매를 함유하는 분산물 (예를 들면 수성 분산물) 중에서 수행될 수 있다. 본원에 기재된 용매는 단일 용매 또는 상이한 용매의 혼합물을 포함한다. 임의의 적합한 양의 표면 변형제가 용매 중에 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변형제는 용매 중에서 용매의 약 0.001% (중량% 또는 중량 대 부피 % (w:v)) 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 3% 이상, 약 10% 이상, 약 30% 이상 또는 약 60% 이상의 양으로 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 표면 변형제는 (예를 들면 표면 변형제가 용매인 경우에서) 약 100%의 양으로 용매 중에 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 표면 변형제는 용매 중에서 용매의 약 100% 미만, 약 60% 미만, 약 30% 미만, 약 10% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 양으로 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 용매의 약 3% 미만 및 약 1% 이상의 양)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 표면 변형제는 용매 중에서 용매의 약 0.01-2%, 약 0.2-20%, 약 0.1%, 약 0.4%, 약 1%, 약 2%, 약 5% 또는 약 10%의 양으로 존재한다.

[0433] 선택된 특정한 범위는 입자가 점액을 투과하는 능력, 예컨대 입자 표면 위의 표면 변형제의 코팅의 안정성, 입자 위의 표면 변형제의 코팅의 평균 두께, 입자 위의 표면 변형제의 배향, 입자 위의 표면 변형제의 밀도, 표면 변형제 대 제약 작용제의 비, 제약 작용제의 농도, 형성되는 입자의 크기, 분산성 및 다분산도 및 형성되는 입자의 형태학에 영향을 미칠 수 있는 요인에 영향을 줄 수 있다.

[0434] 제약 작용제는 용매 중에서 임의의 적합한 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 작용제는 용매의 약 0.001% (중량% 또는 중량 대 부피 % (w:v)) 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 3% 이상, 약 10% 이상, 약 30% 이상 또는 약 60% 이상이 양으로 존재한다. 일부 경우에서, 제약 작용제는 용매 중에서 용매의 약 100% 미만, 약 60% 미만, 약 30% 미만, 약 10% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 양으로 존재할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 용매의 약 30% 미만 및 약 1% 이상의 양)도 또한 가능하다.

[0435] 용매 중의 표면 변형제 대 제약 작용제의 비도 또한 변동될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 변형제 대 제약 작용제의 비는 약 0.001:1 (중량비, 몰비 또는 w:v) 이상, 약 0.01:1 이상, 약 0.01:1 이상, 약 1:1 이상, 약 2:1 이상, 약 3:1 이상, 약 5:1 이상, 약 10:1 이상, 약 30:1 이상, 약 100:1 이상 또는 약 1,000:1 이상이다. 일부 실시양태에서, 표면 변형제 대 제약 작용제의 비는 1,000:1 (중량비, 몰비 또는 w:v) 미만, 약 100:1 미만, 약 30:1 미만, 약 10:1 미만, 약 5:1 미만, 약 3:1 미만, 약 2:1 미만, 약 1:1 미만 또는 약 0.1:1 미만이다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 5:1 이상 및 약 30:1 미만의 비)이 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.

- [0436] 안정화제로서 작용할 수 있는 본원에 기재된 표면 변형제는 예를 들면 중합체 또는 계면활성제일 수 있다. 중합체의 예는 본 발명의 입자의 코팅에 사용하기에 적합한 것, 예컨대 폴리(비닐 알콜) 및 플루로닉[®]을 포함한다. 계면활성제의 예는 L- α -포스파티딜콜린 (PC), 1,2-디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 올레산, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 모노-올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 천연 레시틴, 올레일 폴리옥시에틸렌 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 에테르, 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 블록 공중합체, 합성 레시틴, 디에틸렌 글리콜 디올레이트, 테트라히드로푸르푸릴 올레이트, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리신올레이트, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 올리브유, 글리세릴 모노라우레이트, 옥수수유, 면실유 및 해바라기유를 포함한다.
- [0437] 밀링에 사용된 안정화제는 본 발명의 입자의 코팅을 형성할 수 있으며, 코팅은 입자가 점액 침투되도록 한다. 또한, 안정화제는 입자가 형성된 후 1종 이상의 다른 표면 변형제와 교환될 수 있다. 예를 들면, 제1의 안정화제/표면 변형제는 밀링 공정 중에 사용될 수 있으며, 본 발명의 입자의 제1의 코팅을 형성할 수 있으며, 제1의 안정화제/표면 변형제의 전부 또는 일부는 제2의 안정화제/표면 변형제와 교환되어 입자의 제2의 코팅을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2의 안정화제/표면 변형제는 입자가 제1의 안정화제/표면 변형제보다 점액 침투가 더 크도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수의 표면 변형제를 포함하는 복수의 코팅을 포함하는 입자는 본 발명의 방법에 의하여 형성된다.
- [0438] 임의의 적합한 분쇄 매체가 밀링에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세라믹 및/또는 중합체 물질 및/또는 금속을 사용할 수 있다. 적합한 물질의 예는 산화지르코늄, 탄화규소, 산화규소, 질화규소, 규산지르코늄, 산화이트륨, 유리, 알루미늄, 알파-알루미나, 산화알루미늄, 폴리스티렌, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 티타늄 및 스틸을 포함한다. 분쇄 매체는 임의의 적합한 크기를 가질 수 있다. 예를 들면, 분쇄 매체는 약 0.1 mm 이상, 약 0.2 mm 이상, 약 0.5 mm 이상, 약 0.8 mm 이상, 약 1 mm 이상, 약 2 mm 이상 또는 약 5 mm 이상의 평균 직경을 가질 수 있다. 일부 경우에서, 분쇄 매체는 약 5 mm 미만, 약 2 mm 미만, 약 1 mm 미만, 약 0.8 mm 미만, 약 0.5 mm 미만 또는 약 0.2 mm 미만의 평균 직경을 가질 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.5 mm 이상 약 1 mm 미만의 평균 직경)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다.
- [0439] 용매가 밀링에 사용될 수 있다. 밀링에 적합한 용매의 선택은 밀링되는 고체 물질 (예를 들면 고체 제약 작용제), 안정화제/표면 변형제의 특정한 유형 (예를 들면 입자가 점액 침투되도록 하는 것) 및 분쇄 물질과 같은 요인에 의존할 수 있다. 밀링에 적합한 용매는 고체 물질 또는 분쇄 물질을 실질적으로 용해시키지는 않지만, 안정화제/표면 변형제를 적합한 정도로 용해시키는 용매 중 하나일 수 있다. 밀링에 적합한 용매의 예는 물, 수용액, 완충 용액, 알콜 (예를 들면 에탄올, 메탄올 및 부탄올) 및 그의 혼합물을 들 수 있으며, 이들 각각은 다른 성분, 예컨대 1종 이상의 제약 부형제, 중합체, 제약 작용제, 염, 방부제, 점도 조절제, 긴장성 변형제, 미각 차폐제, 산화방지제 및 pH 변형제를 임의로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 밀링에 적합한 용매는 유기 용매이다.
- [0440] 본원에 기재된 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)은 밀링에 적합한 용매 중의 적합한 용해도, 예컨대 수용해도 또는 코팅 용액 중의 용해도에 대하여 본원에 기재된 하나 이상의 범위내의 용해도를 가질 수 있다. 본원에 기재된 밀링 공정이 물질이 밀링되도록 하기 위하여 고체 형태인 물질 (예를 들면 제약 작용제)을 통상적으로 필요로 하므로, 용매 (예를 들면 물 또는 코팅 용액) 중의 비교적 낮은 용해도를 갖는 제약 작용제가 바람직할 수 있다. 일부 경우에서, 밀링되는 물질이 밀링 공정에 사용된 용매 (예를 들면 물 또는 코팅 용액) 중에서 비교적 높은 가용성을 갖는 경우, 용매 중에 밀링되는 물질의 상당한 또는 완전한 용해가 발생할 것이므로 밀링을 실시하지 않을 수 있다. 특정한 실시양태에서, 용매 중의 고체 물질 (예를 들면 고체 제약 작용제)의 25°C에서의 비교적 높은 용해도는 약 1 mg/ml 이상, 약 3 mg/ml 이상 또는 약 10 mg/ml 이상이다. 특정한 실시양태에서, 용매 중의 물질 (예를 들면 제약 작용제)의 25°C에서의 비교적 낮은 용해도는 약 1 mg/ml 미만, 약 0.3 mg/ml 미만, 약 0.1 mg/ml 미만, 약 0.03 mg/ml 미만, 약 0.01 mg/ml 미만, 약 0.003 mg/ml 미만 또는 약 0.001 mg/ml 미만이다. 고체 물질은 pH 범위 (예를 들면 pH 1 내지 pH 14)내의 임의의 지점에서 상기 또는 다른 범위의 용해도를 가질 수 있다. 밀링 공정에 사용된 용매 중의 비교적 높은 용해도를 갖는 제약 작용제는 제약 작용제의 전구약물을 형성하기 위하여 변형될 수 있다. 전구약물은 비교적 낮은 용해도를 가질 수 있어서 밀링 공정에 적절할 수 있다. 전구약물을 포함하는 입자 또는 제약 조성물을 대상체에 투여하자마자 또는 투여한 후, 전구약물은 제약 작용제를 전환 및 형성할 수 있거나 또는 환언하면 "배출"할 수 있다.

- [0441] 다른 실시양태에서, 코어 및/또는 코팅된 입자는 관련 기술분야에 공지된 유화 공정 또는 기법 (유화)에 의하여 형성될 수 있다. 예를 들면 미국 특허 출원 13/886,602호를 참조한다. 코어 및/또는 코팅된 입자는 또한 침전 공정 또는 기법 (침전)에 의하여 형성될 수 있다. 침전 기법 (예를 들면 미소침전, 나노침전, 결정화 및 제어된 결정화)는 코어 (예를 들면 제약 작용제)를 형성하도록 하는 물질 및 제1의 용매를 포함하는 제1의 용액을 형성하는 것을 수반할 수 있으며, 상기 물질은 제1의 용매 중에서 비교적 높은 용해도를 갖는다. 비교적 낮은 용해도를 지니는 물질을 포함하는 복수의 입자를 형성하게 되는 역용매인 제2의 용매를 포함하는 제2의 용액에 제1의 용액을 첨가할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제2의 용매는 제1의 용매와 혼화성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제 및/또는 계면활성제는 제1의 및/또는 제2의 용액 중에 존재할 수 있다. 코팅은 코어의 침전 공정 중에 형성되어 (예를 들면 침전이 수행될 때 입자의 코팅이 실질적으로 동시에 형성될 수 있음) 본 발명의 코팅된 입자를 형성할 수 있다.
- [0442] 다른 실시양태에서, 본 발명의 입자의 코어는 우선 침전 기법을 사용하여 형성된 후 코어를 표면 변형제로 코팅하여 본 발명의 코팅된 입자를 형성한다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 침전 기법은 제약 작용제를 사용하거나 또는 사용하지 않고 본 발명의 입자의 중합체 코어를 형성하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 침전 기법은 코어를 형성하기 위한 중합체를 제1의 용매 중에 제약 작용제의 존재 또는 부재하에서 용해시켜 용액을 형성하는 것을 수반한다. 그후, 용액을 1종 이상의 부형제의 존재 또는 부재하에서 역용매이며, 제1의 용매와 혼화성인 제2의 용매에 첨가하여 입자의 코어를 형성한다. 일부 실시양태에서, 침전은 비교적 낮은 수용해도를 갖는 1종 이상의 제약 작용제를 포함하는 중합체 코어를 생성하는데 유용하다.
- [0444] 본원에 기재된 침전은 제1의 용매의 사용을 수반한다. 침전을 위한 적합한 제1의 용매의 예는 유기 용매 (예를 들면 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈 및 테트라히드로푸란) 및 무기 용매를 포함한다.
- [0445] 또한, 본원에 기재된 침전은 제2의 용매의 사용을 수반한다. 특정한 실시양태에서, 침전에 적합한 제2의 용매는 역용매이다. 침전에 적합한 제2의 용매의 예는 밀링에 사용될 수 있는 본원에 기재된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 침전에 적합한 제2의 용매는 임의로 1종 이상의 다른 성분, 예컨대 제약 부형제, 중합체 및 제약 작용제를 포함한, 물, 수용액 (예를 들면 완충 용액), 알콜 (예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 부탄올) 또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0446] 본원에 기재된 유화 및 침전을 위한 표면 변형제는 밀링에 사용될 수 있는 본원에 기재된 표면 변형제를 비롯한 중합체 또는 계면활성제일 수 있다.
- [0447] 유화 또는 침전에 의한 본 발명의 입자의 코어의 전부 또는 일부를 형성하는데 적합한 중합체의 예는 본원에 기재된 중합체 (공중합체 포함)를 포함한다.
- [0448] 일부 실시양태에서, 침전 기법은 주로 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)으로 이루어진 입자를 형성하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 침전 기법에 의하여 형성된 본 발명의 입자는 나노결정인 제약 작용제를 주로 포함한다. 일반적으로, 그러한 침전 기법은 코어를 형성하고자 하는 제약 작용제를 제1의 용매 중에 용해시킨 후, 1종 이상의 제약 부형제의 존재 또는 부재하에서 제약 작용제가 비교적 낮은 용해도를 갖는 역용매인 제2의 용매에 첨가하여 코어 또는 미코팅된 입자를 형성하는 것을 수반한다. 일부 실시양태에서, 이러한 기법은 예를 들면 수용액 중에서 약간 가용성 (1-10 mg/ml), 매우 약간 가용성 (0.1-1 mg/ml) 또는 거의 불용성 (<0.1 mg/ml)인 제약 작용제 (예를 들면 비교적 낮은 수용해도를 갖는 물질)의 입자를 생성하는데 유용할 수 있다.
- [0449] 본원에 기재된 제약 작용제 (예를 들면 본 발명의 화합물)은 침전에 적합한 제1의 및 제2의 용매 중에서의 적합한 용해도, 예컨대 수용해도 또는 코팅 용액 중의 용해도에 대하여 본원에 기재된 하나 이상의 범위내의 용해도를 가질 수 있다. 제1의 용매 (예를 들면 유기 용매) 중의 비교적 높은 용해도를 갖는 제약 작용제가 바람직할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 제1의 용매 중에 실질적으로 또는 완전하게 용해된다. 제2의 용매 (예를 들면 물 또는 코팅 용액) 중의 비교적 낮은 용해도를 갖는 제약 작용제도 또한 바람직할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제1의 및 제2의 용매의 혼합물 중의 제약 작용제의 용해도는 제1의 용매 중의 제약 작용제의 용해도보다 낮다. 비교적 높은 용해도 및 비교적 낮은 용해도는 본원에서 기재된 바와 같다. 제2의 용매 중의 비교적 높은 용해도를 갖는 제약 작용제는 제약 작용제의 전구약물을 형성하기 위하여 변형될 수 있다. 전구약물은 제2의 용매 중에서 비교적 낮은 용해도를 가질 수 있으며, 여전히 제1의 용매 중의 매우 높은 용해

도를 지녀서 침전에 적절할 수 있다. 전구약물을 포함하는 입자 또는 제약 조성물을 대상체에 투여하자마자 또는 투여한 후, 제약 작용제를 전환 및 형성할 수 있거나 또는 환언하면 "배출"할 수 있다.

[0450] 염 또는 착체의 형성에 의한 침전은 또한 주로 제약 작용제의 염 또는 착체로 이루어진 입자를 형성하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 이와 같은 특정한 침전 기법에 의하여 형성된 입자는 주로 나노결정인 제약 작용제로 이루어진다. 일반적으로, 염 또는 착체의 형성에 의한 침전은 코어를 형성하기 위한 제약 작용제를 1종 이상의 부형제의 존재 또는 부재하에서 용매 중에 용해시킨 후, 제약 작용제와의 착체 또는 염을 형성하는 반대이온 또는 착화제를 첨가하여 코어를 형성하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 모든 반대이온은 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 간주한다. 이러한 기법은 제2의 용매 (예를 들면 물 또는 코팅 용액) 중에서 비교적 높은 용해도를 갖는 제약 작용제를 포함하는 입자를 생성하는데 유용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제약 작용제는 제2의 용매 중에서 비교적 높은 용해도를 가지며, 제약 작용제의 염 또는 착체는 제2의 용매 중에서 비교적 낮은 용해도를 갖는다. 비교적 높은 용해도 및 비교적 낮은 용해도는 본원에서 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 하전되거나 또는 이온성인 기를 갖는 제약 작용제는 반대이온 (예를 들면 양이온 또는 음이온)과 상호작용하여 염 또는 착체를 형성한다.

[0451] 각종 상이한 산은 염 또는 착체의 형성을 수반하는 침전 공정에 사용될 수 있다. 침전에 적합한 산의 예는 데카노산, 헥사노산, 점액산, 옥타노산을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 산은 아세트산, 아디프산, L-아스코르브산, L-아스파르트산, 카프르산 (데카노산), 카르본산, 시트르산, 푸마르산, 갈락타르산, D-글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 염산염, DL-락트산, 라우르산, 말레산, (-)-L-말산, 팔미트산, 인산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 황산, (+)-L-타르타르산 또는 티오시안산을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 산은 알긴산, 벤젠술포산, 벤조산, (+)-캄포르산, 카프릴산 (옥타노산), 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술포산, 에탄술포산, 에탄술포산, 2-히드록시-, 겐티스산, 글루타르산, 2-옥소-, 이소부티르산, 락토비온산, 말론산, 메탄술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포산, 2-나프토산, 1-히드록시-, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 파모산 (엠본산), 프로피온산, (-)-L-피로글루탐산 또는 p-톨루엔술포산을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 산은 아세트산, 2,2-디클로로-, 벤조산, 4-아세트아미도-, (+)-캄포르-10-술포산, 카프로산 (헥사노산), 신남산, 포름산, 브롬화수소산, DL-만델산, 질산, 살리실산, 살리실산, 4-아미노- 및 운데실산 (운데크-10-에노산)을 포함한다. 2종 이상의 산의 혼합물도 또한 사용될 수 있다.

[0452] 각종 상이한 염기도 또한 염 또는 착체의 형성을 비롯한 침전 공정에 사용될 수 있다. 침전에 적합한 염기의 예는 암모니아, L-아르기닌, 수산화칼슘, 콜린, 글루카민, N-메틸-, 리신, 수산화마그네슘, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 염기는 베네타민, 벤자틴, 베타인, 데아놀, 디에틸아민, 에탄올, 2-(디에틸아미노)-, 히드라바민, 모르폴린, 4-(2-히드록시에틸)-, 피롤리딘, 1-(2-히드록시에틸)- 또는 트로메타민을 포함한다. 다른 실시양태에서, 적합한 염기는 디에탄올아민 (2,2'-이미노비스(에탄올)), 에탄올아민 (2-아미노에탄올), 에틸렌디아민, 1H-이미다졸, 피페라진, 트리에탄올아민 (2,2',2"-니트릴로트리스(에탄올)) 및 수산화아연을 포함한다. 2종 이상의 염기의 혼합물도 또한 사용할 수 있다.

[0453] 염 또는 착체의 형성을 수반하는 침전에 적합한 용매의 예는 밀링에 사용될 수 있는 본원에 기재된 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염 또는 착체의 형성을 수반하는 침전에 적합한 제1의 또는 제2의 용매는, 임의로 1종 이상의 다른 성분, 예컨대 제약 부형제, 중합체 및 제약 작용제를 비롯한, 물, 수용액 (예를 들면 완충 용액), 알콜 (예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 부탄올) 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0454] 침전에 적합한 제1의 또는 제2의 용매는 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 표면 변형제를 들 수 있으므로, 1종 이상의 표면 변형제를 포함한 코팅은 용액으로부터 침전되므로 코어 주위에 형성되어 본 발명의 코팅된 입자를 제공할 수 있다. 1종 이상의 표면 변형제는 제1의 또는 제2의 용매 중에 임의의 적합한 농도, 예컨대 약 0.001% (w/v) 이상, 약 0.003% (w/v) 이상, 약 0.01% (w/v) 이상, 약 0.03% (w/v) 이상, 약 0.1% (w/v) 이상, 약 0.3% (w/v) 이상, 약 1% (w/v) 이상 또는 약 3% (w/v) 이상의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제는 제1의 또는 제2의 용매 중에 약 3% (w/v) 미만, 약 1% (w/v) 미만, 약 0.3% (w/v) 미만, 약 0.1% (w/v) 미만, 약 0.05% (w/v) 미만, 약 0.01% (w/v) 미만 또는 약 0.003% (w/v) 미만의 농도로 존재한다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 약 0.01 (w/v) 이상 및 약 1% (w/v) 미만의 농도)도 또한 가능하다. 다른 범위도 또한 가능하다. 특정한 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제는 제1의 용매 중에 존재하지만, 제2의 용매 중에는 존재하지 않는다. 특정한 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제는 제2의 용매 중에 존재하지만, 제1의 용매 중에 존재하지 않는다. 특정한 실시양태에서, 1종 이상의 표면 변형제는 제1의 및 제2

의 용매 모두 중에 존재한다.

- [0455] 코어 및/또는 코팅된 입자를 형성하는 또 다른 예시적 방법은 관련 기술분야에 공지된 동결-건조 공정 또는 기법이다. 예를 들면 미국 특허 출원 제13/886,602호를 참조한다.
- [0456] 코어 입자를 형성하는 다른 방법도 가능하다. 예를 들면, 코어 및/또는 코팅된 입자를 형성하는 추가의 기법은 거대분자의 코아세르베이션-상 분리, 용융 분산, 계면 증착, 계내 중합, 자가-조립 (예를 들면 고분자전해질 착체 또는 고분자전해질-계면활성제 착체의 형성), 분무-건조 및 분무-응결, 전기분무, 공기중 현탁 고팅, 팬 및 분무 코팅, 동결-겔조, 공기 건조, 진공 건조, 유동층 건조, 침전 (예를 들면 나노침전, 미소침전), 임계 유체 추출 및 리토그래피 접근법 (예를 들면 소프트 리토그래피, 스텝 및 플래쉬 각인 리토그래피, 간섭 리토그래피 및 광리토그래피)를 포함한다. 본원에 기재된 방법의 조합도 또한 가능하다. 일부 실시양태에서, 제약 작용제의 코어를 우선 침전에 의하여 형성한 후, 코어의 크기를 밀링 공정에 의하여 감소시키고, 임의로 코팅은 밀링 공정에 의하여 코어 위에 형성된다.
- [0457] 제약 작용제를 포함하는 입자의 코어를 형성한 후, 코어와 연합되거나 및/또는 코어를 코팅시킬 수 있는 (제2의) 표면 변형제를 포함하는 용액에 코어를 임의로 노출시킬 수 있다. 이미 제약 작용제가 제1의 표면 변형제의 코팅을 포함하는 실시양태에서, 제1의 표면 변형제의 전부 또는 일부를 제2의 표면 변형제로 교환시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2의 표면 변형제는 제1의 표면 변형제보다 입자 점액을 더 많이 침투시킨다. 일부 실시양태에서, 복수의 표면 변형제를 포함하는 코팅을 갖는 입자가 (예를 들면 단일 층에서 또는 복수의 층에서) 형성된다. 일부 실시양태에서, 복수의 코팅 (예를 들면 상이한 표면 변형제를 임의로 포함하는 각각의 코팅)을 갖는 입자가 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 코팅은 표면 변형제의 단일층의 형태로 존재한다. 다른 구조도 또한 가능하다.
- [0458] 본원에 기재된 임의의 방법에서, 코어를 표면 변형제를 포함하는 용액 중에서 약 1 분 이상, 약 3 분 이상, 약 10 분 이상, 약 20 분 이상, 약 30 분 이상, 약 60 분 이상의 시간 동안 배양시켜 표면 변형제를 포함하는 코팅을 본 발명의 입자의 코어 위에 형성될 수 있다. 일부 경우에서, 배양은 약 10 시간 미만, 약 3 시간 미만 또는 약 60 분 미만의 기간 동안 실시할 수 있다. 상기 언급된 범위의 조합 (예를 들면 60 분 미만 및 약 1 분 이상의 배양 시간)도 또한 가능하다.
- [0459] 치료 방법/용도
- [0460] 본 발명은 질환을 치료하기 위한 화합물, 입자, 코팅된 입자 및 그의 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서의 질환의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정한 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 성장 인자-관련 질환을 앓고 있다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 성장 인자-관련 질환에 걸리기 쉽다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 항반 변성이 발생할 위험이 있다.
- [0461] 본 발명은 세포에서 VEGF 활성 또는 신호전달을 억제하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 그러한 방법은 세포를 유효량의 화학식 I, II 또는 III의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 시험관내에 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 생체내에 있다.
- [0462] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "성장 인자-관련 질환"은 성장 인자가 역할을 하는 것으로 알려진 임의의 질환을 의미한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 성장 인자가 역할을 하는 것으로 알려진 질환의 치료에 관한 것이다. 그러한 질환은 증식성 질환, 눈 질환, 피부과 질환, 염증 질환 및 대사성 질환을 포함한다.
- [0463] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 유효량의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 유효량의 화학식 II의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 생물학적 샘플을 유효량의 화학식 III의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 질환의 치료 방법을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 그러한 방법은 성장 인자 신호전달을 세포, 조직 또는 대상체에서 억제시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 안 조직이다. 특정한 실시양태에서, 그러한 방법은 시험관내 방법이다. 특정한 실시양태에서, 그러한 방법은 생체내 방법이다. 관련 기술분야의 기술자는 억제율이 100%가 될 필요는 없다는 것을 이해할 것이다. 억제율은 10% 억제율 이상, 약 10% 내지 약 25% 억제율, 약 25% 내지 약 50% 억제율, 약 50% 내지 약 75% 억제율, 50% 이상의 억제율, 75% 이상의 억제율, 약 80% 억제율, 약 90% 억제율 또는 90% 초과 억제율일 수 있다.

- [0464] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 눈 또는, 눈의 일부 또는 구역 중 하나 이상에 영향을 미치거나 또는 이를 수반하는 안 질환, 즉 질환, 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0465] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체의 눈의 전면에서 안 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 눈 전면의 안 질환은 수술후 염증, 포도막염, 감염, 무수정체증, 인공수정체증, 난시, 안검연축, 백내장, 결막 질환, 결막염, 각막 질환, 각막 궤양, 안구 건조증, 눈꺼풀 질환, 눈물 기관 질환, 비루관 폐쇄증, 근시, 노안, 동공 장애, 각막 혈관신생, 굴절 장애 및 사시를 포함한다. 녹내장 치료의 임상 목표가 눈의 전방에서의 수성 유체의 고혈압을 감소시키는 (즉 안압을 감소시키는) 것이므로, 녹내장은 일부 실시양태에서 눈의 안구 상태의 전면 에 있는 것으로 간주될 수 있다.
- [0466] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체의 눈의 후면 부분 또는 뒤쪽, 예컨대 망막, 맥락막 및/또는 공막내의 부분을 표적화 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 눈의 뒤쪽 또는 후면 안 질환은 본원에 기재된 바와 같이 눈의 뒤쪽의 조직 또는 유체에 주로 영향을 미치거나 또는 이를 수반하는 질환, 질병 또는 상태이다. 후면 안 질환은 질환, 질병 또는 상태, 예컨대 안내 흑색종, 급성 황반 신경망막증, 베체트병, 맥락막 혈관신생, 포도막염, 당뇨병성 포도막염, 히스토플라스마증, 감염, 예컨대 진균 또는 바이러스-야기된 감염, 황 반 변성, 예컨대 급성 황반 변성, 비-삼출성 노년기 황반 변성 및 삼출성 노년기 황반 변성, 부종, 예컨대 황반 부종, 낭포 황반 부종 및 당뇨병성 황반 부종, 다소성 맥락막염, 후면 안구 부위 또는 위치에 영향을 미치는 눈 외상, 안구 종양, 망막 장애, 예컨대 망막 중심 정맥 폐쇄, 당뇨 망막증 (증식성 당뇨 망막증 포함), 증식성 유리체망막증 (PVR), 망막 동맥 폐쇄성 질환, 망막 박리, 포도막 망막 질환, 교감성 안염, 보크트-고야나기-하 라다 (VKH) 증후군, 포도막 확산, 안구 레이저 치료에 의하여 야기되거나 또는 영향을 받는 후면 안구 상태, 광 역학 요법에 의하여 야기되거나 또는 영향을 받는 후면 안구 상태, 광응고술, 방사선 망막증증, 망막 전막 장애, 망막 망막 정맥 분지 폐쇄증, 전방 허혈성 시신경병증, 비-망막증 당뇨 망막 기능이상, 망막 색소변성, 망막모세포종 및 녹내장을 포함한다. 치료적 목표가 망막 세포 또는 시신경 세포의 손상 또는 손실로 인한 시 력 상실 또는 시력 상실의 발생을 감소시키기 위한 것 (즉, 신경보호)이므로, 녹내장은 일부 실시양태에서 후면 안구 상태인 것으로 간주될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서의 녹내장의 치료 또는 예 방 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 포도막염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0467] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 안구 건조의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 일부 실시양태에 서, 본원에 기재된 조성물은 적합한 조직으로 제약 작용제의 효과적인 전달을 촉진시키고, 눈 표면에 걸친 더욱 고르고 및/또는 넓게 퍼진 적용범위를 도우며 및/또는 제약 작용제의 청소를 배제 또는 최소화하여 이들 조직을 처리할 수 있다.
- [0468] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체의 눈에서의 염증의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 염증은 각종 안 질환과 관련되어 있다. 또한, 염증은 백내장 수술을 비롯한 다수의 안구 수술 시술로부터 초래할 수 있다.
- [0469] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 노년기 황반 변성 (AMD)의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. AMD는 통상적으로 노인에게 영향을 미치며, 망막으로의 손상으로 인하여 시야의 중심 (황반)에서 시력 손실을 초래하는 의학적 상태이다. 이는 "건조" 및 "습윤" 형태로 발생한다. 이는 노인 (>50세)의 실명 및 시각 장애 의 주요 원인이 된다. 건조 (비삼출성) 형태에서, 드루젠으로 지칭되는 세포 부스러기가 망막과 맥락막 사이에 축적되며, 망막은 박리될 수 있다. 더 심각한 습윤 (삼출성) 형태에서, 망막 뒤쪽의 맥락막으로부터 혈관이 성 장하여 망막도 또한 박리될 수 있다.
- [0470] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 입자, 조성물 및/또는 제제는 저장 안정성 현탁액을 사용할 준비 가 되도록 포장된다. 점안 제제는 통상적으로 점적기 보틀 (액체의 표준 점적제 부피를 계량함)로 또는 개별 사용 점적기 (1회 사용후 폐기하는 무방부제 점적제에 통상적으로 사용됨)로 포장될 수 있는 액체 제제 (액체 또는 현탁액)이다. 이들 제제는 사용할 준비가 되며, 자가-투여될 수 있다. 일부 경우에서, 보틀은 제제의 균 질성을 보장하기 위하여 사용전 흔들어야만 하나, 다른 제제는 그럴 필요는 없을 수 있다. 이는 안구 전달의 가장 단순하면서 가장 편리한 방법일 수 있다. 본원에 기재된 조성물 및/또는 제제는 통상의 점안 제제와 동일 한 방식으로 포장될 수 있다.
- [0471] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 증식성 질환, 안 질환, 피부과 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 자가염증성 질환 및 대사성 질환의 치료에 유용하다.
- [0472] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암을 치료하는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 암의 치료 방

법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암의 증상의 개시를 지연시키고, 진행을 지연시키거나 또는 완화시키는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 암을 치료하기 위하여 다른 화합물, 약물 또는 치료제와 병용 투여한다.

[0473] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 청신경종, 선암종, 부신암, 항문암, 혈관육종 (예를 들면 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종), 충수암, 양성 단세포군 감마글로불린병증, 담도암 (예를 들면 담관암종), 방광암, 유방암 (예를 들면 유방의 선암종, 유방의 유두 암종, 유암, 유방의 수질 암종), 뇌암 (예를 들면 수막종; 신경아교종, 예, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종; 수모세포종), 기관지암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암 (예를 들면 자궁경부 선암종), 용모막암종, 척삭종, 두개인두종, 결장직장암 (예를 들면 결장암, 직장암, 결장 직장 선암종), 상피 암종, 뇌실막종, 내피육종 (예를 들면 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종), 자궁내막암 (예를 들면 자궁암, 자궁 육종), 식도암 (예를 들면 식도의 선암종, 바레트 선암종), 유잉 육종, 안암 (예를 들면 안내 흑색종, 망막모세포종), 가족성 과다호산구증가증, 담낭암, 위암 (예를 들면 위 선암종), 위장관 기질 종양 (GIST), 두경부암 (예를 들면 두경부 편평 세포 암종, 구강암 (예를 들면 경구 편평 세포 암종 (OSCC), 인후암 (예를 들면 후두암, 인두암, 코인두암, 입인두암)), 조혈암 (예를 들면 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병 (ALL) (예를 들면 B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병 (AML) (예를 들면 B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병 (CML) (예를 들면 B-세포 CML, T-세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) (예를 들면 B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL) (예를 들면 B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL) (예를 들면 B-세포 NHL, 예컨대 미만성 대세포 림프종 (DLCL) (예를 들면 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL)), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종 (CLL/SLL), 외투층 세포 림프종 (MCL), 변연부 B-세포 림프종 (예를 들면 점막 연관 림프 조직 (MALT) 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종 (즉, "발렌스트롬 마크로글로블린혈증"), 모발상 세포 백혈병 (HCL), 면역모세포 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종 및 원발성 중추신경계 (CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종 (PTCL) (예를 들면 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (예를 들면 균상식육종, 세자리 증후군), 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병변 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 역형성 큰 세포 림프종); 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 및 다발성 골수종 (MM), 중쇄병 (예를 들면 알파쇄병, 감마쇄병, 뮤 쇄병), 혈관모세포종, 염증성 근섬유아세포성 종양, 면역세포 아밀로이드증, 신장암 (예를 들면 윌름즈 종양으로도 알려진 신장모세포종, 신장 세포 암종), 간암 (예를 들면 간세포암 (HCC), 악성 간암), 폐암 (예를 들면 기관지유래 암종, 소 세포 폐암 (SCLC), 비-소 세포 폐암 (NSCLC), 폐의 선암종), 평활근육종 (LMS), 비만세포종 (예를 들면 전신 비만세포증), 골수형성이상 증후군 (MDS), 중피종, 골수종식 질환 (MPD) (예를 들면 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET), 골수섬유증 (MF)으로도 알려진 원인불명 골수 화생 (AMM), 만성 특발 골수섬유증, 만성 골수구성 백혈병 (CML), 만성 호중구 백혈병 (CNL), 과다호산구 증후군 (HES)), 신경모세포종, 신경섬유종 (예를 들면 신경섬유종증 (NF) 1형 또는 2형, 다발성신경초종), 신경내분비암 (예를 들면 위장체장 신경내분비 종양 (GEP-NET), 카르시노이드 종양), 골육종, 난소암 (예를 들면 난선암종, 난소의 태생 암종, 난소 선암종), 유도모양 선암종, 체장암 (예를 들면 체장 선암종, 관내 유도모양 점액 신생물 (IPMN), 도세포 종양), 음경암 (예를 들면 음경 및 음낭의 파제트병), 송과체종, 원시 신경외배엽 종양 (PNT), 전립선암 (예를 들면 전립선 선암종), 직장암, 횡문근육종, 타액선암, 피부암 (예를 들면 편평 세포 암종 (SCC), 각질극세포종 (KA), 흑색종, 기저 세포 암종 (BCC)), 소장암 (예를 들면 충수암), 연조직 육종 (예를 들면 악성 섬유 조직구종 (MFH), 지방육종, 악성 말초 신경초 종양 (MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종), 피지선 암종, 한선 암종, 윤활막종, 고환암 (예를 들면 고환종, 고환 태생성 암종), 갑상선암 (예를 들면 갑상선의 유두 암종, 유도모양 갑상선 암종 (PTC), 수질 갑상선암), 요도암, 질암 및 외음부암 (예를 들면 외음부의 파제트병)을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 암의 치료에 유용하다.

[0474] 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 대사성 질환, 예컨대 당뇨병 또는 비만의 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 당뇨병의 증상의 개시를 지연시키고, 진행을 지연시키거나 또는 완화시키는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 당뇨병은 1형 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 당뇨병은 2형 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 비만의 증상의 개시를 지연시키고, 진행을 지연시키거나 또는 완화시키는데 유용하다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 당뇨병 및/또는 비만을 치료하기 위하여 다른 화합물, 약물 또는 치료제, 예컨대 메트포르민 및 인슐린과 병용할 수 있다.

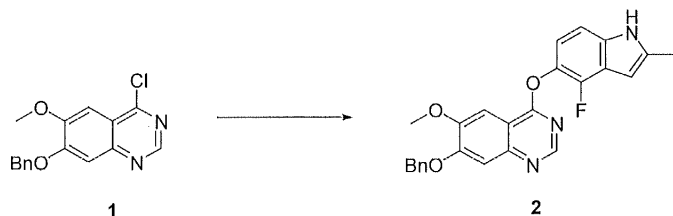
[0475] 실시예

[0476] 본원에 기재된 발명을 보다 명확하게 이해하기 위하여, 하기 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 간주하여서는 안되는 것으로 이해하여야 한다.

[0477] 실시예 1

[0478] 반응식 1의 화합물 4의 합성

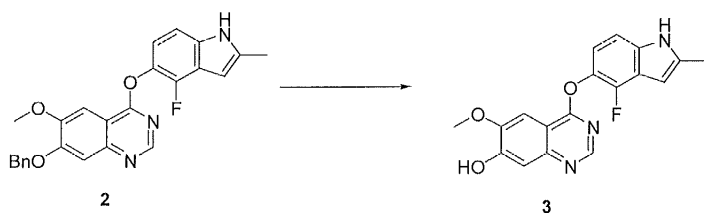
[0479] 화합물 1: 4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7-(벤질옥시)-6-메톡시퀴나졸린



[0480]

[0481] 4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-올 (0.53 g, 3.2 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (25 ml) 중에 용해시켰다. 현탁액을 질소로 퍼징시키고, 탄산칼륨 (0.92 g, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 7-(벤질옥시)-4-클로로-6-메톡시퀴나졸린 (화합물 1, 1.0 g, 3.3 mmol)을 첨가하고, 현탁액을 질소로 다시 퍼징시켰다. 현탁액을 밤새 85℃에서 오일 배쓰 내에서 가열하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물 (100 ml)로 처리하고, 음과 처리하였다. 고체를 여과하고, 물 및 헥산으로 세정하고, 고 진공으로 밤새 건조시켜 화합물 2를 회색 고체로서 얻었다 (1.4 g, 100%). m/z: 430 (M+H, 100%) (양성 이온화 모드).

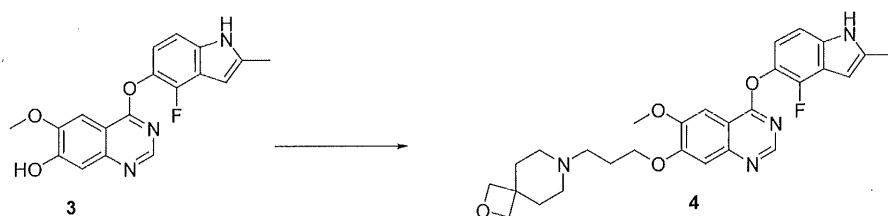
[0482] 화합물 3: 4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-올



[0483]

[0484] 4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7-(벤질옥시)-6-메톡시퀴나졸린 (화합물 2, 0.46 g, 1.1 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중에 용해시켰다. 수산화팔라듐 촉매 (250 mg, 탄소상 10%)를 첨가한 후, 포름산암모늄 (0.67 g, 10.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 촉매를 셀라이트 (CELITE) 패드로 여과한 후, 용액을 증발시킨 후, 고 진공으로 밤새 건조시켜 화합물 3을 갈색 고체로서 생성하였다 (0.36 g, 100%) m/z: 340 (M+H, 100%) (양성 이온화 모드).

[0485] 화합물 4: 7-(3-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)-프로필)-2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난



[0486]

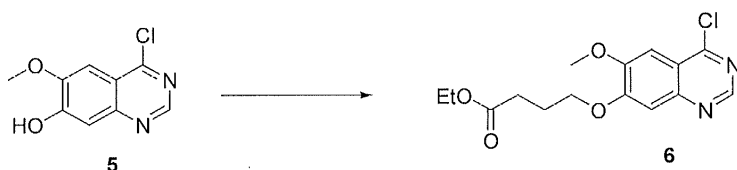
[0487] 4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-올 (화합물 3, 0.36 g, 1.1 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (0.90 g, 6.5 mmol)을 첨가한 후 1-브로모-3-클로로프로판 (0.34 g, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 45℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 실리카 겔의 패드에 적용하였다. 불순물을 디클로로메탄으로 용출시키고, 화합물을 에틸 아세테이트 (Rf=에틸 아세테이트 중에서 0.7)로 용출시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 고 진공으로 건조시켜 황색 발포체 (0.35 g, 80%)를 얻고 m/z: 416 (M+H, 100%) (양성 이온화 모드), 이를 N,N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중에 용해시켰다. 브롬화칼륨 (0.12 g, 1.0 mmol)을 첨가한 후, 탄산칼륨 (0.90 g, 7.8 mmol) 및 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 옥살레이트 (0.35 g, 1.9 mmol)를 첨가

었다. 현탁액을 85℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 수성 중탄산나트륨 (50 ml) 중에 현탁시키고, 음과 처리하였다. 침전물을 여과하였다. 고 진공으로 건조시켜 갈색 고체 (0.34 g)를 얻었다. 역상 HPLC에 의하여 정제하여 화합물 4를 회백색 고체 (20 mg)로서 얻었다.

m/z: 507 (M+H, 100%)(양성 이온화 모드). ¹H NMR: (클로로포름-d): δ 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J=9.0 Hz 1H), 7.00 (dd, J=8.0; J=9.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.35 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.55 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 4H).

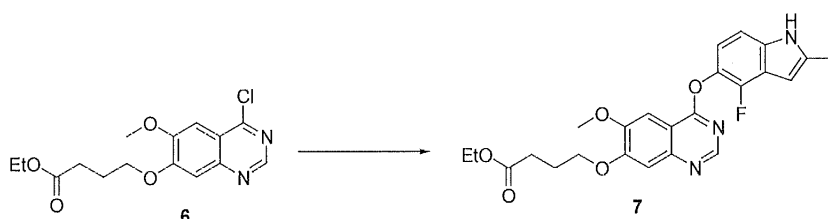
[0488] 실시예 2: 화합물 9의 합성

[0489] 화합물 6: 에틸 4-(4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)부타노에이트



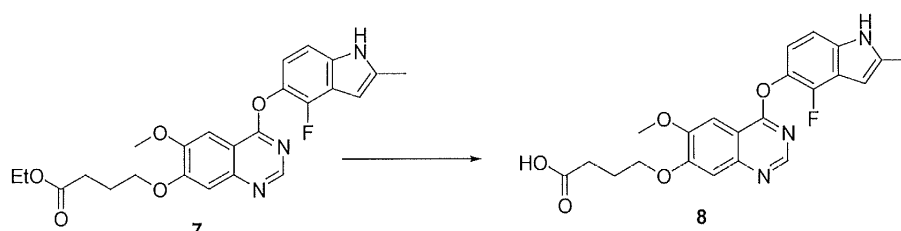
테트라히드로푸란 (30 ml) 중의 4-클로로-6-메톡시퀴나졸린-7-올 (화합물 5, 3.0 g, 14.25 mmol) 및 에틸 4-브로모부타노에이트 (4.53 g, 28.49 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (5.90 g, 42.74 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 ml×2)로 추출하였다. 조합된 유기 상을 농축시켜 미정제 생성물을 황색 고체로서 얻었다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 (헥산:에틸 아세테이트의 구배 10:1 내지 2:1)에 의하여 정제하여 화합물 6 (3.7 g)을 황색 고체로서 얻었다.

[0493] 화합물 7: 에틸 4-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)부타노에이트



아세토니트릴 (50 ml) 중의 화합물 6 (5.0 g, 15.39 mmol) 및 4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-올 (3.56 g, 21.55 mmol)의 용액에 탄산세슘 (15.05 g, 46.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 잔존하지 않았다는 것을 나타냈다. 무기 물질을 여과에 의하여 제거하고, 여과액을 농축시켜 갈색 고체를 얻었다. 고체를 에틸 아세테이트 (100 ml) 중에 용해시키고, 물 (100 ml×2)로 세정하였다. 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 실리카 컬럼 (헥산:에틸 아세테이트 5:1 내지 1:2의 구배)에 의하여 정제하여 화합물 7 (5.90 g)을 자주색 고체로서 얻었다.

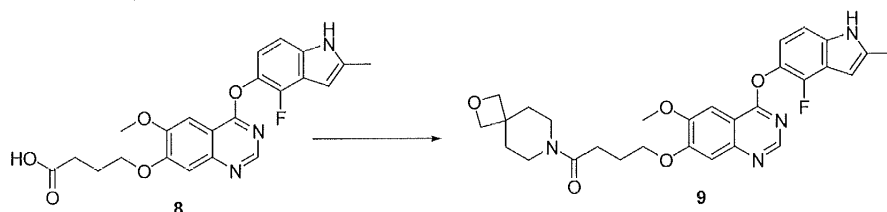
[0496] 화합물 8: 4-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)부타노산



테트라히드로푸란 (250 ml) 중의 화합물 7 (5.90 g, 10.12 mmol)의 용액에 수산화리튬 수용액 (1N, 50.60 ml)을 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 염화수소산 (1N, 수용액)으로 중화시키고, 무수 상태로 농축시켜 미정제 화합물 8 (8.0 g)을 갈색 고체로서 얻었다. 미정제 생성물을 정제하지

않고 그 다음 단계에 사용하였다.

[0499] 화합물 9: 4-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)-1-(2-옥사-7-아자스피로[3.5]노나닐)부탄-1-온



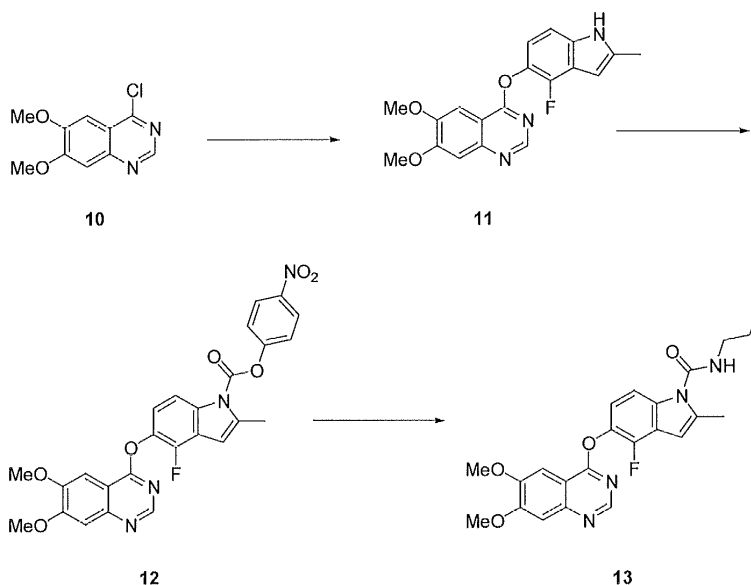
[0500]

[0501] N,N-디메틸포름아미드 (100 ml) 중의 화합물 8 (9.8 g, 미정제, 염화리튬 함유)의 용액에 히드록시벤조트리아졸 (6.22 g, 46.07 mmol), 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 헤미옥살레이트 (4.39 g, 34.56 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (8.93 g, 69.11 mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염 (8.83 g, 46.07 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후, 물 (800 ml)에 부었다. 형성된 회색 고체를 여과에 의하여 수집하였다. 이러한 고체를 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄으로부터 디클로로메탄:메탄올 10:1로의 구배)에 의하여 정제하여 화합물 9 (5.20 g)를 회백색 고체로서 얻었다.

m/z 535.3 (M+H, 100%) (양성 이온화 모드). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.83 (4H, m); 2.27 (2H, m); 2.30 (3H, s); 2.46 (2H, t); 3.41 (2H, t); 3.42 (2H, t); 4.05 (3H, s); 4.27 (2H, t); 4.46 (4H, q); 6.34 (1H, q); 7.0 (1H, dd); 7.10 (1H, d); 7.34 (1H, s); 7.63 (1H, s); 8.17 (1H, s); 8.60 (1H, s).

[0502]

[0503] 실시예 3: 화합물 13의 합성



[0504]

[0505] 화합물 11: 4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6,7-디메톡시퀴나졸린

[0506] 무수 디메틸 포름아미드 (10 ml) 중의 화합물 10 (739 mg, 3.3 mmol), 4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-올 (530 mg, 3.3 mmol) 및 탄산칼륨 (920 mg, 6.7 mmol)의 용액을 100°C로 가열하고, 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 회전 증발기에 의하여 증발시켰다. 잔존하는 잔류물을 메탄올 (20 ml) 및 디클로로메탄/메탄올 (50 ml)과 함께 공-증발시켰다. 생성물 잔류물을 물 (20 ml)로부터 침전시키고, 여과하였다. 고체를 물 (20 ml), 헥산 (20 ml) 및 디에틸 에테르 (20 ml)로 세정하였다. 생성물을 고 진공하에서 건조시켜 910 mg의 화합물 11 (수율=78%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[0507] 화합물 12: 4-니트로페닐 5-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-카르복실레이트

[0508] 무수 THF 중의 화합물 11 (300 mg, 0.85 mmol)의 용액에 N₂를 살포한 후, NaH (68 mg의 60% 분산액, 1.7 mmol)를 한번에 첨가하였다. 여전히 N₂를 살포하면서, 4-니트로페닐 클로로포르메이트 (341 mg, 1.7 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기에 의하여 증발시키고, 생성물을 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로부터 침전시키고, 여과하였다. 미정제 고체를 메탄올 (20 ml)로 세정하여 화합물 12를 미정제 황색 고체로서 얻고, 이를 그 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0509] 화합물 13: 5-(6,7-디메톡스퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-2-메틸-N-프로필-1H-인돌-1-카르복사미드

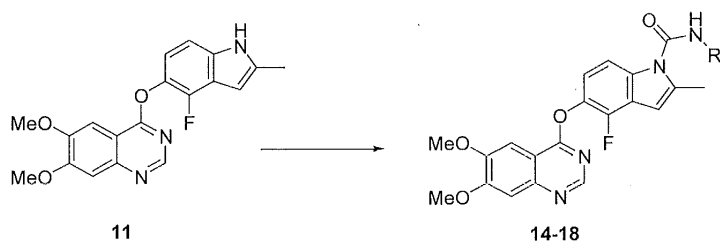
[0510] n-프로필아민 (210 μ l, 2.55 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 화합물 12의 용액에 첨가하고, 반응을 40 분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기에 의하여 제거하고, 미정제 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ 중에 현탁시켰다. 침전물을 여과하고, 추가의 NaHCO₃ (20 ml $\times$ 2) 및 디에틸 에테르 (20 ml)로 세정하였다. 고체를 최소량의 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 디에틸 에테르로부터 침전시켰다. 침전물을 여과하고, 역상 HPLC에 의하여 정제하여 27 mg의 화합물 13 (2 단계 수율=7%)을 황갈색 고체로서 얻었다.

m/z 439.2 (M+H, 100%) (양성 이온화 모드).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.06 (3H, t); 1.74 (2H, m); 2.60 (3H, s); 4.08 (6H, d); 5.69 (1H, t); 6.47 (1H, s); 7.12 (1H, dd); 7.35 (1H, s); 7.48 (1H, d); 7.63 (1H, s); 8.61 (1H, s).

[0511]

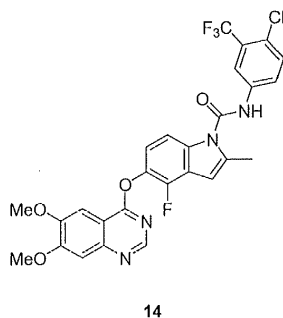
[0512] 실시예 4: 화합물 14-18의 합성



[0513]

[0514] 일반적인 절차: 화합물 11 (300 mg, 0.85 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5 ml) 중에 용해시키고, N₂를 살포하였다. NaH (광유 중의 60% 분산액, 68 mg, 1.7 mmol)에 이어서 이소시아네이트 (1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응을 50 $^{\circ}$ C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용매를 회전 증발기에 의하여 증발시키고, 디클로로메탄 (20 ml)과 함께 공-증발시켰다. 미정제 생성물을 디에틸 에테르 또는 헥산/디클로로메탄으로부터 침전시키고, 여과하였다. 변형제로서 0.1% 포름산을 각각 함유하는 물-아세토니트릴 용매계를 사용하는 배리언 프랩스타 (VARIAN PREPSTAR) 및 C18 역상 실리카 겔을 사용한 "로드 앤 락 (LOAD AND LOCK)" 50 $\times$ 250 mm 컬럼을 사용하는 정제용 HPLC에 의하여 미정제 물질을 정제하였다. 생성물의 얻은 용액을 10% 메탄올 및 수성 중탄산나트륨과 함께 디클로로메탄을 사용하여 유리 염기로 전환시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다.

[0515] 화합물 14



[0516]

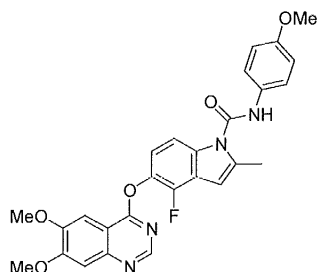
[0517] 5-(6,7-디메톡스퀴나졸린-4-일옥시)-N-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-1-카르복사미드. 69 mg (0.12 mmol, 수율=14%) 황갈색 고체.

MS: m/z 575.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz):

δ 2.56 (3H, s); 3.96 (6H, s); 7.15 (1H, t); 7.27 (1H, d); 7.37 (1H, s); 7.55 (1H, s); 7.59 (1H, d); 7.88 (1H, dd); 8.28 (1H, m); 8.48 (1H, s); 10.31 (1H, s).

[0518]

[0519] 화합물 15



15

[0520]

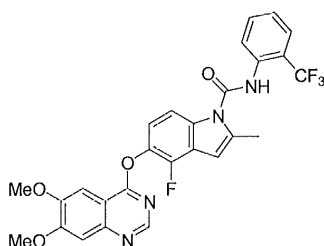
[0521] 5-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸-1H-인돌-1-카르복스아미드. 52 mg (0.1 mmol, 수율=12%) 황갈색 고체.

MS: m/z

503.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2.54 (3H, s); 3.67 (3H, s); 3.97 (6H, s); 6.81 (2H, d); 7.13 (1H, m); 7.24 (1H, d); 7.38 (1H, s); 7.56 (3H, m); 8.49 (1H, s); 9.71 (1H, s).

[0522]

[0523] 화합물 16



16

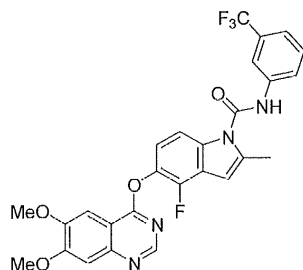
[0524]

[0525] 5-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-1H-인돌-1-카르복스아미드. 31 mg (0.06 mmol, 수율=7%) 회백색 분말.

MS: m/z 541.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2.62 (3H, s); 3.99 (6H, d); 7.18 (1H, t); 7.29 (1H, d); 7.41 (2H, s); 7.60 (1H, s); 7.67 (2H, d); 7.71 (1H, d); 8.53 (1H, s); 9.27 (1H, d).

[0526]

[0527] 화합물 17



17

[0528]

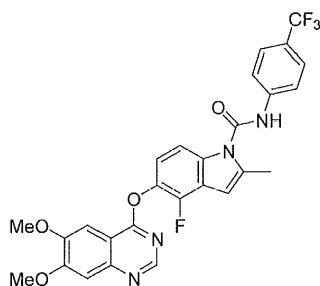
[0529] 5-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-1H-인돌-1-카르복스아미드. 93 mg (0.17 mmol, 수율=20%) 황갈색 분말.

MS:

m/z 541.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2.59 (3H, s); 3.99 (6H, s); 7.18 (1H, t); 7.29 (1H, d); 7.35 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.51 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.85 (1H, d); 8.21 (1H, s); 8.51 (1H, s); 10.24 (1H, s).

[0530]

[0531] 화합물 18



18

[0532]

[0533] 5-(6,7-디메톡시퀴나졸린-4-일옥시)-4-플루오로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메틸-1H-인돌-1-카르복스아미드. 62 mg (0.11 mmol, Y=14%) 황갈색 분말.

MS:

m/z 541.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 2.59 (3H, s); 3.99 (6H, s); 7.18 (1H, t); 7.30 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.58 (1H, s); 7.63 (1H, d); 7.88 (2H, d); 8.51 (1H, s); 10.27 (1H, s).

[0534]

[0535] 실시예 5: VEGFR2 결합 검정

[0536] 경쟁적 결합 검정 (디스커버엑스 키노메스칸((DISCOVERX KINOMESCAN)TM)을 사용하여 화합물이 표적으로서 DNA-태그부착된 혈관 내피 성장 수용체 2 (VEGFR2)를 사용한 고정 아데노신 트리포스포스페이트 (ATP) 부위 지향 리간드의 결합을 완료하는 능력을 측정하였다. 시험 화합물이 고정 리간드와 경쟁하는 능력은 DNA 태그의 정량적 폴리머라제 쉐 반응 (qPCR)을 사용하여 측정하였다 (Fabian, M. A. et al., 23 *Nature Biotechnology* 329-336 (2005); Karaman, M. W. et al., 26 *Nature Biotechnology* 127-132 (2008)).

[0537] VEGFR2 태그부착된 T7 파지 균주는 BL21 균주로부터 유도되는 에셰리치아 콜리(*Escherichia coli*) (이. 콜리(*E. coli*))에서 생성하였다. 이. 콜리는 로그-상으로 성장하였으며, VEGFR2 태그부착된 T7 파지로 감염시킨 후, 32°C에서 용해될 때까지 진탕시켜 배양하였다. 그후, 키나제를 함유하는 용해물을 원심분리하고, 여과하여 세포 부스러기를 제거하였다. VEGFR2 검정에 대한 친화성 수지는 스트렙타비딘-코팅된 자기 비드를 비오틴화

소 분자 리간드로 30 분 동안 실온에서 처리하여 생성하였다. 비드를 과잉의 비오틴으로 블로킹시킨 후, 블로킹 완충액 (씨블록(SEABLOCK) (피어스(PIERCE)), 1% 소 혈청 알부민, 0.17% 포스페이트 완충 염수, 0.05% 트윈 20, 6 mM 디티오프레이톨)으로 세정하였다. 1× 결합 완충액 (20% 씨블록, 0.17× 포스페이트 완충 염수, 0.05% 트윈 20, 6 mM 디티오프레이톨) 중의 폴리스티렌 96-웰 평판, DNA 태그부착된 VEGFR2, 리간드 친화성 비드 및 연속 희석된 시험 화합물의 웰내에서 0.135 ml의 최종 부피로 합하여 결합 반응을 개시하였다. 검정 평판을 실온에서 진탕하면서 1 시간 동안 배양한 후, 비드를 완충액 (1× 포스페이트 완충 염수, 0.05% 트윈 20)으로 세정하였다. 비드를 용출 완충액 (1× 포스페이트 완충 염수, 0.05% 트윈 20, 0.05 μ M 비-비오틴화 친화성 리간드) 중에 재현탁시키고, 실온에서 진탕하면서 30 분 동안 배양하였다. 용출액 중의 VEGFR2 농도는 qPCR을 사용하여 측정하였다.

[0538] 1 μ M에서 출발한 3-배 연속 희석된 시험 화합물의 11-포인트 투여 반응 곡선을 사용하여 VEGFR2 결합 상수 (K_d)를 구하였다. 화합물을 100% DMSO 중에서 100배 최종 시험 농도에서 생성한 후, 검정 중에 1%의 최종 DMSO 농도에 대하여 1배로 희석하였다. -1로 설정된 힐(Hill) 기울기를 갖는 힐 방정식을 사용하여 표준 투여량-반응 곡선으로 결합 상수를 계산하였다. 레벤베르그-마르케트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘으로 비선형 최소자승법을 사용하여 곡선을 대입하였다.

[0539] [표 3]

[0540] 선택된 화합물의 K_d 값

화합물 ID	K_d (nM)
4	0.33
9	0.73
14	>1000
15	380
16	56
17	>1000
18	>1000

[0541]

[0542] 실시예 6: 점액 침투 입자 (MPP)로서 제제화된 신규한 화합물

[0543] 상기 실시예에 의하여 합성된 본 발명의 화합물은 점액 침투 입자 (MPP)로서 제제화하였다. 구체적으로, 실시예 1의 화합물 4, 실시예 2의 화합물 9 및 실시예 3의 화합물 13을 각각 플루로닉 F127 (F127)의 존재하에서 밀링하여 F127이 1) 수백 나노미터로 입자 크기 감소를 돕는지, 2) 점액 성분과의 입자 상호작용을 최소로 하고, 점액 부착을 방지하는 점액불활성(mucoinert) 코팅을 사용하여 생성된 나노입자의 표면을 물리적 (비-공유) 피복시키는지의 여부를 결정한다.

[0544] 동적 광 산란에 의하여 측정시 입자 크기가 400 nm 미만으로 감소될 때까지 분쇄 매체를 사용하여 미정제 약물 입자 및 플루로닉 F127 (F127)을 함유하는 수성 분산액을 밀링하는 밀링 절차를 사용하였다. 하기 표 4는 이러한 기법을 사용하여 생성된 입자의 크기 및 다분산 지수 (입자 크기 분포의 폭의 측정치)를 제시한다. 본 실시예에서, DPBS (둘베코(Dulbecco) 포스페이트-완충 염수)를 사용하여 현탁액을 완충시켜 등장성이며 그리고 생리학적인 관련 pH를 갖는 현탁액을 생성하였다.

[0545] [표 4]

[0546] MPP로서 제제화된 화합물에 대한 입자 크기

화합물 ID	입자 크기 (nm)	다분산 지수 (PDI)
화합물 4	270	0.142
화합물 9	195	0.176
화합물 13	165	0.227

[0547]

[0548] 생성된 나노입자가 뮤신과의 상호작용이 감소되어서 포획되지 않고 점액내로 이동될 수 있는지의 여부를 결정하기 위하여, 입자를 사람 자궁경부 점액 (CVM)과 함께 배양하고, 암시야 현미경으로 관찰하였다. 통상의 실험에서, $\leq 1 \mu\text{L}$ 의 나노입자 현탁액을 $20 \mu\text{L}$ 의 CVM에 첨가하였다. CVM 샘플의 최소 3종의 뚜렷하고 무작위로 선택된 부위를 관찰하였다. 알려진 양태를 갖는 대조군 입자를 사용하여 CVM 샘플을 검정에 대하여 적절한지를 정성 평가하였다. 표 4에 제시된 화합물 모두의 경우, 점액 중의 이동도를 관찰하여 나노입자가 유효한 MPP인 것으로 간주하였다.

[0549] 실시예 7: 신규한 화합물 MPP의 국소 점적으로부터 눈 후면의 약물 노출

[0550] 이들 화합물의 MPP 제제의 국소 점적이 눈의 후면에서 약물 노출을 초래하는 것을 입증하기 위하여 실시예 6에 의하여 MPP로서 제제화된 화합물 4의 약물동력학적 (PK) 실험을 실시하였다. 실험 설계는 하기 표 5에 제시한다. 더치-벨트(Dutch-belted) 토끼를 이러한 실험에 사용하였다.

[0551] [표 5]

[0552] 신규한 화합물 MPP의 PK 평가를 위한 실험 설계

군	시험 항목	동물 마리수 (n/시점)	용량 부피	빈도/기간	종료 시점 (시간)
1	MPP, 0.5%	4	50 μL	BID 5 일	0.5
2	MPP, 0.5%	4	50 μL	BID 5 일	1
3	MPP, 0.5%	4	50 μL	BID 5 일	2
4	MPP, 0.5%	4	50 μL	BID 5 일	4
5	MPP, 0.5%	6	50 μL	BID 5 일	8
6	MPP, 0.5%	6	50 μL	BID 5 일	12

[0553]

[0554] BID = 1일 2회

[0555] 눈의 후면에서의 약물 노출은 하기 표 6에 제시한다.

[0556] [표 6]

[0557] PK에서 시험한 화합물에 대한 C_{max} 및 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 약물 농도

화합물 ID	C_{max} 망막 (nM)	C_{max} 맥락막 (nM)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 망막 (nM*h)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 맥락막 (nM*h)
화합물 4	193	3900	1150	37200

[0558]

[0559] 수집 및 분석한 망막 및 맥락막의 부분은 사람에서 황반이 위치하는 8 mm 둥근 편치이었다. 이러한 결과는 신규한 화합물 MPP의 국소 점적이 생체내 망막 및 맥락막에서의 약물 노출을 초래한다는 것을 입증한다.

[0560] 드레이즈(Draize)-는 자극 평가는 또한 이러한 실험 중에 실시하였으며, 자극은 보이지 않았다.

[0561] 실시예 8: 화합물 4의 제제

[0562] 본 실시예에서, 화합물 4를 국소 눈 투여를 위한 액제로서 제제화하였다. 화합물 4의 용액을 다양한 범위의 농도로 제제화하였다. 간략하게, 화합물 4는 우선 산성 용액 (0.1N HCl)을 사용하여 약 5% (w/v)의 고 농도에서 완전 가용화시켰다. 최종 제제를 하기 표 7에 기재된 바와 같은 트윈 80을 함유하는 20 mM 시트레이트 완충 용액으로 0.5, 0.1 또는 0.05% (w/v) 화합물 4로 희석하였다. 희석 후, 제제의 pH는 일반 pH 지시액 (RICCA)을 사용하여 약 5.5-6.5인 것으로 평가되었다.

[0563] [표 7]

[0564] 화합물 4의 용액의 조성

API (% w/v)	트윈 80 (% w/v)
0.5	4
0.1	0.1
0.05	0.05

[0565]

[0566] 제시된 값은 제제에서 각각의 성분의 최종 농도이다. 상온 (20-25℃)에서 용액의 물리적 및 화학적 안정성은 초기 제제화 후 10-21 일에 평가하였다 (t_{final}). 물리적 안정성은 시각적으로 평가하였다. 임의의 샘플에서 침전 또는 침강은 관찰되지 않았다. 모든 제제는 t_{final} 에서 목표 농도의 10% 이내에 우수한 화학적 안정성을 유지하였다. 모든 제제에 대한 피크 면적(%)에 의하여 정의된 바와 같은 API 순도도 또한 >99%로 높았다 (표 8). 일반 pH 지시액 (RICCA)을 사용하여 제제 pH를 측정하였으며, 제제화의 초기 시점에서와 유사한 것으로 확인되었다.

[0567] [표 8]

[0568] 화합물 4의 안정성 (시간 경과에 따른 API 농도 및 순도에 의하여 평가함)

목표 API %(w/v)	트윈 80 %(w/v)	t_{final} (일수)	$t=t_{final}$ 에서의 API %(w/v)	$t=t_{final}$ 에서의 API % 피크 면적 *
0.50	4	10	0.51	99.27
0.10	0.1	21	0.11	99.47
0.05	0.05	13	0.05	99.45

[0569]

[0570] * % 피크 면적: HPLC에 의한 샘플에 의하여 보고된 모든 피크의 %로서 API에 기인한 신호 피크 아래의 면적

[0571] **등가물 및 범주**

[0572] 청구범위에서 "부정관사" 및 "정관사" 등의 관사는, 반대로 나타내지 않거나 또는 그렇지 않을 경우 문맥으로부터 명백하다면 1개 또는 1개 초과를 의미할 수 있다. 그룹의 구성원 1 또는 그보다 많은에서의 "또는(or)"을 포함하는 청구범위 또는 상세한 설명은 반대로 나타내지 않거나 또는 그렇지 않다면 문맥으로부터 명백하다면 군의 구성원의 1개, 1개 초과 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 관련되어 존재하거나, 사용되거나 또는 그렇지 않다면 이에 관련된 경우 충족되는 것으로 고려한다. 본 발명은 정확하게 군의 1개의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 사용되거나 또는 그렇지 않다면 이에 관련된 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군의 구성원의 1개 초과 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 사용되거나 또는 그렇지 않다면 이에 관련된 실시양태를 포함한다.

[0573] 게다가, 본 발명은 제시된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한부, 구성원, 절 및 서술 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변형예, 조합예 및 순열을 포함한다. 예를 들면, 또 다른 청구항에 종속하는 임의의 청구항은 동일한 기준 청구항에 종속하는 임의의 다른 청구항에 존재하는 하나 이상의 제한부를 포함하도록

변형될 수 있다. 구성원을 예를 들면 마쿠쉬(Markush) 그룹 포맷으로 제시된 바와 같이 나타낼 경우, 구성원의 각각의 하위그룹도 또한 개시되며, 임의의 구성원(들)은 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 구성원 및/또는 특징을 포함하는 것으로 지칭될 경우 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정한 실시양태는 그러한 구성원 및/또는 특징으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해하여야 한다. 단순성을 위하여, 이들 실시양태는 본원에 이러한 용어로서 구체적으로 명시되지 않는다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방형인 것을 의미하고자 하며, 추가의 구성원 또는 단계의 포함을 허용한다는 점에 유의하여야 한다. 범위가 제시되는 경우, 종료점을 포함한다. 게다가, 다른 의미로 나타내거나 또는 다른 의미로 문맥으로부터 그리고 관련 기술분야의 기술자의 이해로부터 명백하지 않을 경우, 범위로서 나타낸 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 명시된 범위내에서 임의의 구체적인 값 또는 하위-범위를 문맥이 명백하게 다른 의미로 나타내지 않는다면 범위의 하한의 단위의 1/10으로 추정할 수 있다.

[0574] 본원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 간행물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 인용된 문헌 및 본 명세서 사이에 충돌이 존재할 경우, 본 명세서가 우선하여야 한다. 게다가, 종래 기술에 포함되는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 그러한 실시양태는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 것으로 간주되므로, 이들은 제외가 본원에 구체적으로 명시되어 있지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 어떠한 이유로도 종래 기술의 존재와 관련되거나 또는 관련되지 않건간에 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

[0575] 관련 기술분야의 기술자는 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 다수의 평가물을 단지 통상의 실험을 사용하여 인지하거나 또는 확인할 수 있다. 본원에 기재된 실시양태의 범주는 상기 상세한 설명으로 제한하고자 하지 않지만, 그보다는 첨부한 청구범위에 명시된 바와 같다. 관련 기술분야의 기술자는 이러한 기재에 대한 다양한 변형예 및 수정예가 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 정신 또는 범주로부터 벗어남이 없이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다.