(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0154529
(43) 공개일자 2024년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 8/49 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01) *A61Q 7/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024801
(22) 출원일자(국제) 2023년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/055085
(87) 국제공개번호 WO 2023/166013
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
22159773.5 2022년03월02일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
토파두르 파마 아게
씨에이치-8952 슐리렌, 그라벤슈트라세 11에이
(72) 발명자
네프, 레토
스위스, 4310 라인펠덴, 유하비그 14
아트제이, 파올라
스위스, 슐리렌 8952, 파칼레 46
프란시스코, 리타
스위스, 취리히 8006, 빈테르투렐슈트라제 81
(74) 대리인
한인열

전체 청구항 수 : 총 15 항

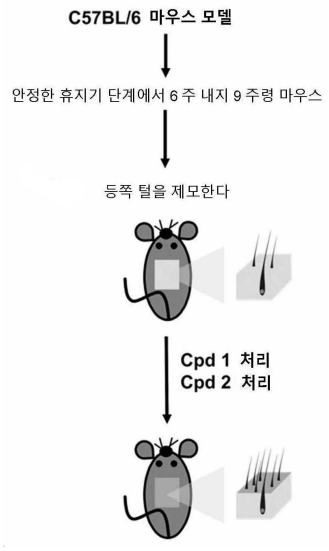
(54) 발명의 명칭 **국소 조성물 및 이들의 용도**

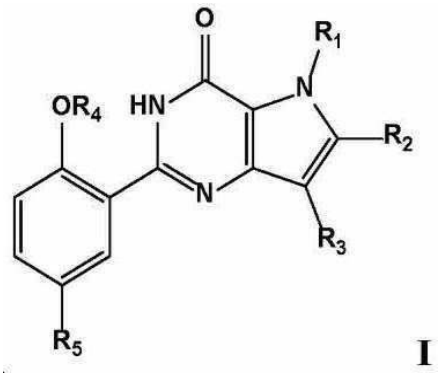
(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1





I

여기서 R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고; R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고; R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고; R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고; R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며; 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물; 뿐만 아니라 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 위한, 구체적으로 피부 질환, 바람직하게 피부 노화, 스테로이드 유도성 피부 위축증 또는 발기부전을 국소적으로 치료하거나, 탈모를 예방 또는 치료하거나, 모발 성장을 촉진하는 상기 국소 조성물의 용도에 관한 것이다.

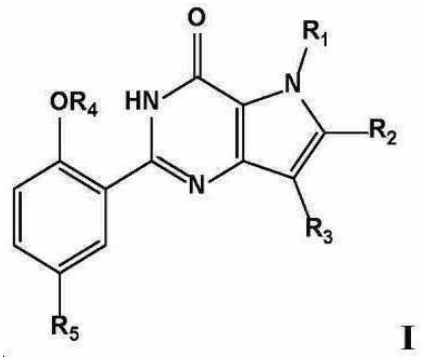
(52) CPC특허분류
A61K 8/4953 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61P 15/10 (2018.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
A61Q 7/00 (2019.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,



여기서

R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

R_1은 메틸 또는 에틸이고; R_2는 H이고; R_3은 에틸 또는 n-프로필이고; R_4는 에틸 또는 n-프로필인, 국소 조성물.

청구항 3

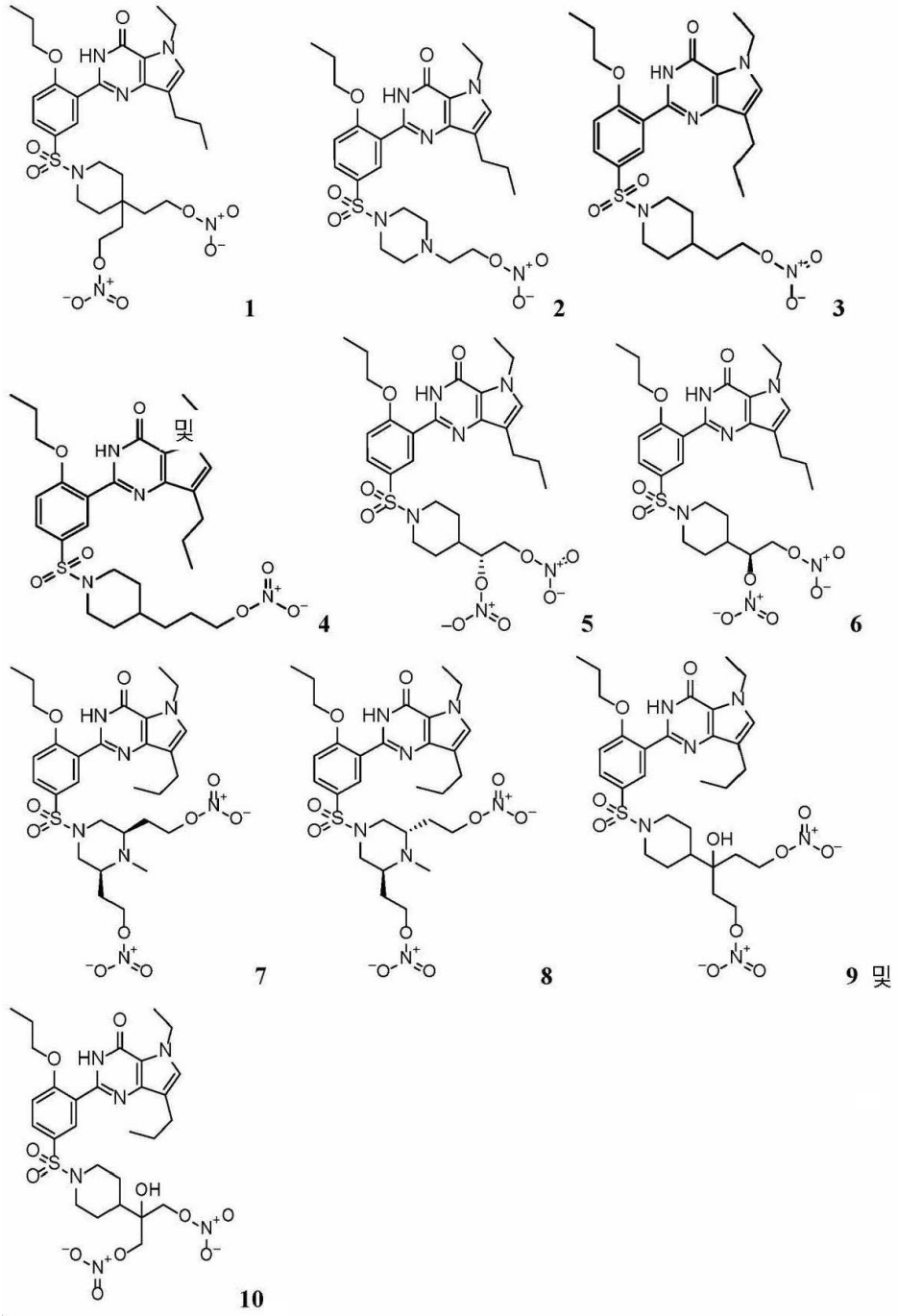
제 1항 또는 제 2항에 있어서,

R_1은 에틸이고; R_2는 H이고; R_3은 n-프로필이고; R_4는 n-프로필인, 국소 조성물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물은



로부터 선택되는 화합물인, 국소 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물은

(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4,4-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (1);

2-(4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페라진-1-일)에틸 니트레이트 (2);

2-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리

딘-4-일)에틸 니트레이트 (3);

3-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)프로필 니트레이트 (4);

(R)-1-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)에탄-1,2-디일 디니트레이트 (5);

(S)-1-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)에탄-1,2-디일 디니트레이트 (6);

((2R,6S)-4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)-1-메틸피페라진-2,6-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (7);

((2S,6S)-4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)-1-메틸피페라진-2,6-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (8);

3-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)-3-히드록시펜탄-1,5-디일 디니트레이트 (9); 및

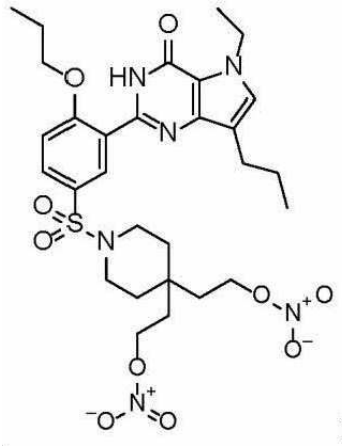
2-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)-2-히드록시프로판-1,3-디일 디니트레이트 (10)

로부터 선택되는 화합물인, 국소 조성물.

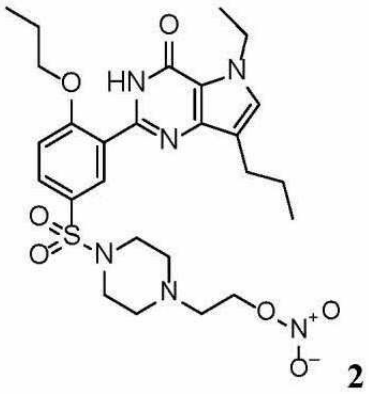
청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1 또는 화합물 2이고,



1



2

바람직하게 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1인, 국소 조성물.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물에서 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v), 바람직하게 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v), 더욱 바람직하게 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.01% (w/v)로 존재하는, 국소 조성물.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.008% (w/v), 바람직하게 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.006% (w/v), 더욱 바람직하게 약 0.0002% (w/v) 내지 약

0.005% (w/v), 더욱 더 바람직하게 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.004% (w/v)로 존재하는, 국소 조성물.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 조성물은 적어도 하나의 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400, PEG 350, PEG 240, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴록사머 407, 폴록사머 188, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 국소 조성물.

청구항 10

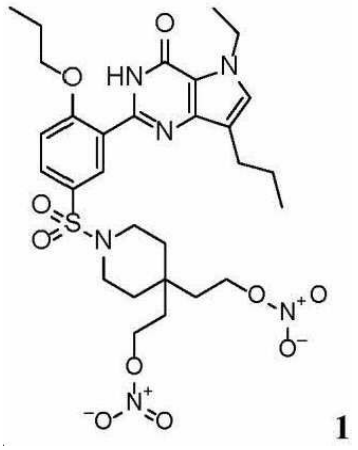
제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올을 포함하는, 국소 조성물.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,



1

상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함하고;

상기 국소 조성물은 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400 및 에탄올의 조합이고, 상기 PEG 400 및 에탄올의 부피 비는 약 60 : 40 내지 75 : 25, 바람직하게 약 65 : 35 내지 75 : 25, 더욱 바람직하게 약 68 : 32 내지 72 : 28, 더욱 더 바람직하게 약 70 : 30이거나; 상기 용매는 PEG 400, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 및 물의 조합이고, 상기 PEG 400, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 및 물의 부피 비는 약 5 : 20 : 5 : 30 내지 15 : 40 : 15 : 70, 바람직하게 약 8 : 25 : 8 : 40 내지 12 : 35 : 12 : 60, 더욱 바람직하게 약 10 : 30 : 10 : 50인, 국소 조성물.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 방법에 사용되는, 국소 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 방법에 사용되고, 상기 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 것은

(a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것;

(b) 발기부전을 치료하는 것;

(c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것; 또는

(d) 모발 성장을

(i) 모낭의 성장기의 유도;

(ii) 멜라닌 생성기전의 촉진;

(iii) 모낭 갯수의 증가;

(iv) 피부 두께의 증가;

(v) 혈관 생성기전의 촉진;

(vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는

(vii) 상기 모낭에서 혈액 유동의 증진

을 통해 촉진하는 것

으로부터 선택되는, 국소 조성물.

청구항 14

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

상기 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는데 사용하는 것은 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 국소 조성물.

청구항 15

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

상기 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는데 사용하는 것은 모발 성장을

(i) 모낭의 성장기의 유도;

(ii) 멜라닌 생성기전의 촉진;

(iii) 모낭 갯수의 증가;

(iv) 피부 두께의 증가;

(v) 혈관 생성기전의 촉진;

(vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는

(vii) 상기 모낭에서 혈액 유동의 증진

을 통해 촉진하는 것인, 국소 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5의 억제에 의해 완화되는 질환 또는 장애 및/또는 NO 관련 내피 기능이상 의 치료를 위한, 구체적으로 피부 질환, 바람직하게 피부 노화, 스테로이드 유도성 피부 위축증 또는 발기부전을 국소적으로 치료하거나, 탈모를 예방 또는 치료하거나, 모발 성장을 촉진하는 상기 국소 조성물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 포스포디에스테라제 (PDE)는 사이클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP) 및 사이클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 가수분해 및 이에 따른 분해에 촉매 작용하여 이차 메신저의 세포내 수준을 조절하는 효소이다. PDE의 억제는 내인성 cAMP/cGMP의 세포내 농도를 증가시키도록 유도한다. 따라서, PDE의 억제는 다양한 생리학적 메커니즘을 상이한 세포 및 장기 수준에서 매개할 수 있다. 제 5형 포스포디에스테라제 (PDE5)은 특이적으로 사이클릭 구아닐레이트 모노포스페이트 (cGMP)를 5'-GMP로 가수분해시킨다. 선택적인 PDE5의 억제는 PDE5 활성의 억제를 촉진하도록 유도하는 적절한 방법 및 전략으로서 입증되었으며, 구체적으로 뉴런, 혈관 및 심혈관 질환 및 장애의 치료 도구로서 적용되어 왔다. 더욱이, PDE5 저해제는 남성의 발기부전에 도입되어 치료의 혁신을 가져왔다 (Andersson K. E., British Journal of Pharmacology (2018), 175: 2554-2565; Das A. *et al.*, Pharmacol. Ther. (2015), 147: 12-21; Dobhal T. *et al.*, Critical Review in Pharmaceutical Sciences (2012), 1(3): 13-27). 가장 유명한 PDE5 저해제의 예로는 시데나필, 타다라필 및 다르데나필이 있으며, 예를 들면 특히 국제특허출원 WO 99/24433, WO 01/60825, 유럽 특허 EP 995'751 및 국제특허출원 WO 2011/075655에 기재되어 있다. 최근에는 이의 PDE 5 억제에 덧붙여 부가적인 방식 이상으로 NO를 방출하는 이중-약리학을 보이는 신규한 부류의 PDE 5 저해제가 기재되었다 (국제특허출원 WO/2018/215433).

[0003] 탈모는 다량의 모발이 비정상적으로 빠지는 증상이다. 모발 빠짐의 많은 사례가 존재하지만, 수염, 눈썹, 일반 모발, 겨드랑이털 및 기타 영역의 비정상적인 탈모도 탈모로서 지칭된다. 모발은 표피층 아래의 피하 지방 위의 진피층에 위치하는 모낭에서 생산된다. 모낭은 입술, 손바닥 및 발바닥을 제외한 모든 신체 부위에 위치하고, 새로운 모발은 모낭 근저에 있는 모발 기질로부터 만들어진다. 모발 기질에서 살아있는 세포가 증식하여 위쪽으로 상승하고, 이러한 세포가 신속하게 건조되어 죽을 때 조밀하고 딱딱한 덩어리로 압축되어 모간을 형성한다. 모간은 죽은 단백질로 만들어지며, 판상의 비늘로 구성된 섬세한 층 (모 표피)으로 덮여있다.

[0004] 모발 성장 주기는 3가지 단계: 모발이 가장 활발히 자라는 성장기 단계, 이어서 모발이 퇴화하기 시작하는 퇴행기 단계, 및 모발 성장이 정지하는 휴지기 단계로 구성되어 있다. 휴지기의 종료 시 모발은 빠지고, 모낭으로부터 새로운 모발이 자라면서 다시 새로운 주기가 시작된다. 눈썹 및 속눈썹의 퇴행기는 약 1개월 내지 6개월이고, 모발의 퇴행기는 약 2년 내지 6년이며, 일반적으로 휴지기의 말단에서 매일 약 50개 내지 100개의 모발이 빠진다.

[0005] 가장 보편적인 남성 탈모의 유형은 남성 양상의 대머리 또는 탈모증이고, 수년에 걸쳐 점진적으로 발생하며, 정수리 상에서 가장 현저하게 시작되고 전면부로 진행한다. 여성 탈모의 경우는 더욱 분산된 형태로 발생하고, 모발의 두께가 가늘어지며 월경 이후에 종종 발생한다.

[0006] 탈모증을 경감시키거나 치료하도록 많은 연구가 이루어지고 있으며, 구체적으로 오랜 동안 화장품 또는 제약 산업에서 모발 성장을 자극하거나 탈모를 완화하는 새로운 물질을 개발하도록 연구가 수행되어 왔고, 이에 따라 여성 호르몬 및 혈액 유동 촉진제 등을 사용하는 약물 요법 및 모발 이식이 개발되었다. 현재까지, 가장 보편적으로 사용되는 탈모 치료용 약물로는 FDA의 승인을 받은 2,4-디아미노-6-피페리디노피리미딘-3-옥사이드 ("미녹시딜" 제형물로도 알려짐, 미국 특허 US 4,193,619 및 US 4,596,812 참조) 및 제 Ⅱ형 5α-환원효소의 특이적 저해제인 피나스테리드가 있다.

[0007] 미녹시딜 제형물은 혈관확장 효과를 통해 혈액 순환을 증가시키고 모근에 영양분을 공급함으로써 모발 성장을 유도하는 약물이고, 구체적으로 이마 부위의 탈모 증상을 완화하는데 효과적임이 알려져 있으며, 이를 활성 성분으로서 사용한 약제학적 산물이 상품명 로게인 (업욘 제약사의 상품명) 하에 시판된다. 로게인은 최대 10%로 탈모를 감소시키고, 남성 양상의 대머리로 고생하는 남성에서 모발 성장을 촉진하는 것이 공지되어 있다. 로게인은 오랜 기간 동안 규칙적으로 사용되어야 하고, 이마 부위이외의 영역에서는 탈모에 대한 양호한 효과가 명백하게 발휘되지 않는다.

[0008] 피나스테리드를 활성 성분으로서 사용하는 약제학적 산물은 상품명 프로페시아 (머크사의 상품명 프로페시아) 하에 시판되고, 이것은 경구 투여용 환약으로서 제 Ⅱ형 5α-환원효소의 작용을 억제하여 디히드로테스토스테론 (DHT)으로 테스토스테론의 전환을 방해함으로써 탈모를 억제하는 것이 알려져 있다. 프로페시아는 연속적이고 규칙적인 투여를 요구하며, 일부 환자의 경우에 성욕 감소 및 발기부전 등과 같은 부작용을 보인다. 프로페시아는 성인 남성에게만 사용할 수 있다.

[0009] 따라서, PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 위해, 구체적으로 모발 소실 및 탈모증을 예방 또는 치료할 뿐만 아니라 모발 성장도 촉진시킬 의학적 필요성이 여전히 존재한다.

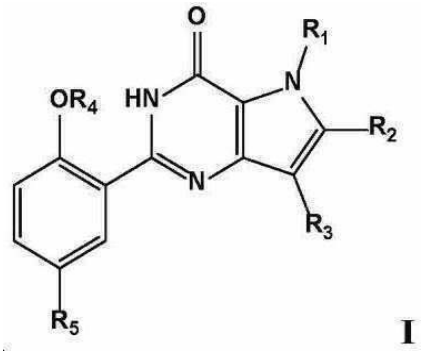
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 놀랍게도 본 발명의 화합물 및 조성물의 국소 처리가 남성 양상의 대머리뿐만 아니라 여성 양상의 대머리에 미치는 우월한 치료 효과를 입증하였으며, *생체내* 실험에서 모발 성장을 개선하여 심지어 암 치료 등에 사용된 화학요법에 위해 유도되는 탈모에서 매우 탁월한 효과를 나타내는 점을 발견하였다. 구체적으로, 현재까지 가장 널리 사용되는 약물 중 하나로 시판되어 입수가능한 미녹시딜과 비교하여, 이러한 탁월한 치료 효과가 확인되었다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 조성물이 실제 탈모가 일어나기 이전에 투여될 때 모발 손실이 예방될 수 있음을 관찰하였다. 주목할만하게, 본 발명의 화합물 및 조성물 의해 획득되는 탁월한 치료 효과는 본 발명의 화합물 및 조성물의 매우 적은 양과 농도를 각각 요구하였다.

과제의 해결 수단

[0011] 따라서, 일 양태에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,



I

[0012]

[0013] 여기서

[0014] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0015] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

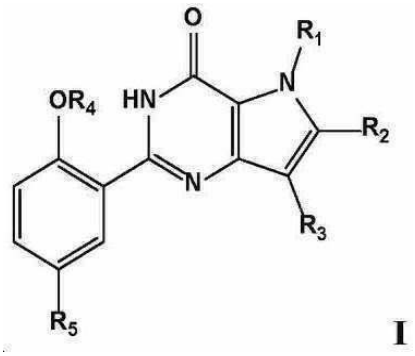
[0016] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0017] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0018] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0019] 바람직하게 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물을 제공한다. 따라서, 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,

[0021] 

I

[0022] 여기서

[0023] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0024] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

[0025] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

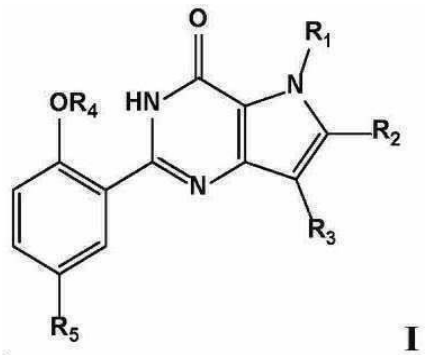
[0026] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0027] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0028] 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물을 제공한다. 따라서, 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 국소 조성물로서,

[0030] (a) 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0031] 

I

[0032] 여기서

[0033] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0034] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

[0035] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0036] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0037] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}

로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0038] 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하고, 따라서 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재하며,

[0039] (b) 용매; 및

[0040] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제

[0041] 를 포함하는, 국소 조성물을 제공한다.

[0042] 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 피부의 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 피부의 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 국소 조성물은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있으며, 상기 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 과정은 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택된다.

[0043] 따라서, 추가의 양태에서 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개된 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개된 피부 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 방법에 사용되는 본 발명의 국소 조성물을 제공한다. 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택된다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 방법에 사용되는 본 발명의 국소 조성물로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되는, 국소 조성물을 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되고, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 약제의 제조를 위한 본 발명의 국소 조성물의 용도로서, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 용도를 제공한다.

[0048] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 약제의 제조를 위한 본 발명의 국소 조성물의 용도로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되고, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 용도를 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0049] 본 발명의 추가 양태 및 구현예는 본 상세한 설명이 계속되면서 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1 및 Cpd 2의 탈모 치료 효과를 검증하기 위한 *생체내* 마우스 모델 실험의 모식도이다.

도 2a 및 도 2b는 수컷 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 체중 변화 (도 2a) 및 모발 성장 효과 (도 2b)를 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다. 도 2b에서, *a*, *b*는 Cpd 1 및 미녹시딜을 운반체 대조군과 비교할 때 각각 $p < 0.05$ 및 $p < 0.01$을 나타낸다.

도 3a 및 도 3b는 수컷 C57BL/6 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 모발 성장기 단계 유도 효과 (도 3a) 및 멜라닌 생산 효과 (도 3b - 육안적 멜라닌 생성기전)를 미녹시딜 도포와 비교한 사진 세트이다.

도 4a, 도 4b 및 도 4c는 수컷 마우스에서 H & E 염색에 의해 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 가로 피부 절편 (도 4a), 모낭의 갯수 (도 4b) 및 피부 두께 (도 4c)를 미녹시딜 도포와 비교한

결과이다.

도 5a 및 도 5b는 암컷 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 체중 변화 (도 5a) 및 모발 성장 효과 (도 5b)를 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다. 도 5b에서, *a*, *b*, *c*는 Cpd 1 실험군을 운반체 대조군과 비교할 때 각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$ 및 $p < 0.001$을 나타낸다.

도 6a 및 도 6b는 암컷 C57BL/6 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 모발 성장기 단계 유도 효과 (도 6a) 및 멜라닌 생산 효과 (도 6b - 육안적 멜라닌 생성기전)를 미녹시딜 도포와 비교한 사진 세트이다.

도 7a, 도 7b 및 도 7c는 암컷 마우스에서 H & E 염색에 의해 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 가로 피부 절편 (도 7a), 모낭의 갯수 (도 7a) 및 피부 두께 (도 7c)를 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다.

도 8a 및 도 8b는 암컷 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 2의 용량 특이적 도포에 따른 체중 변화 (도 8a) 및 모발 성장 효과 (도 8b)를 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다. 도 8b에서, *a*, *b*, *c*, *d* 는 Cpd 2 실험군을 운반체와 비교할 때 각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ 및 $p < 0.0001$을 나타내고, *e*는 0.02% Cpd 2 실험군을 2% 미녹시딜과 비교할 때 $p < 0.05$를 나타낸다.

도 9a 및 도 9b는 암컷 C57BL/6 마우스에서 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 2의 용량 특이적 도포에 따른 모발 성장기 단계 유도 효과 (도 9a) 및 멜라닌 생산 효과 (도 9b - 육안적 멜라닌 생성기전)를 미녹시딜 도포와 비교한 사진 세트이다.

도 10a, 도 10b 및 도 10c는 암컷 마우스에서 H & E 염색에 의해 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 2의 용량 특이적 도포에 따른 가로 피부 절편 (도 10a), 모낭의 갯수 (도 10a) 및 피부 두께 (도 10c)를 미녹시딜 도포와 비교한결과이다.

도 11은 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1 및 Cpd 2에 의해 화학요법에 의해 유발된 탈모를 치료하는 효과를 검증하기 위한 *생체내* 마우스 모델 실험의 모식도이다.

도 12a, 도 12b 및 도 12c는 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 체중 변화 (도 12a), 모발 성장 효과 (도 12b) 및 모발 중량 (도 12c)을 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다. 도 12b에서, *a*, *b*, *c*, *d* 는 Cpd 1 실험군을 운반체와 비교할 때 각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ 및 $p < 0.0001$을 나타내고, *e*, *f*, *g*, *h*는 Cpd 1 실험군을 2% 미녹시딜 실험군과 비교할 때 각각 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ 및 $p < 0.0001$을 나타낸다. 도 12c에서, ***, **** 및 ns는 동일한 실험군으로부터의 동물의 치료-전 및 -후를 비교할 때 각각 $p < 0.001$, $p < 0.0001$ 및 유의하지 않음을 나타낸다.

도 13a 및 도 13b는 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 모발 성장기 단계 유도 효과 (도 13a) 및 멜라닌 생산 효과 (도 13b - 육안적 멜라닌 생성기전)를 미녹시딜 도포와 비교한 사진 세트이다.

도 14a, 도 14b 및 도 14c는 암컷 마우스에서 H & E 염색에 의해 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 가로 및 세로 피부 절편 (도 14a), 모낭의 갯수 (도 14a) 및 피부 두께 (도 14c)를 미녹시딜 도포와 비교한 결과이다.

도 15a, 도 15b, 도 15c 및 도 15d는 PEG-400:EtOH / 7:3에 용해된 Cpd 1의 용량 특이적 도포에 따른 CD-31 혈관 생성기전 마커 (도 15a 및 도 15b) 및 Ki-67 세포 증식 마커 (도 15c 및 도 15d)의 발현을 미녹시딜과 비교한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자라면 공통적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 설명되고 개시된 구현예, 바람직한 구현예 및 매우 바람직한 구현예는 다시 구체적으로 언급되는지 여부와 상관없이 모든 양태 및 다른 구현예, 바람직한 구현예 및 매우 바람직한 구현예에 적용되어야 한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "약"은 +/- 10%의 의미를 갖는다. 예를 들면, 약 50%는 45% 내지 55%를 의미하여야 한다. 바람직하게, 본원에 사용된 용어 "약"은 +/- 5% 의미를 갖는다. 예를 들면, 약 50%는 47.5% 내지 52.5%를 의미

하여야 한다.

[0053] 본원에 사용된 문구 "숫자 X 내지 숫자 Y"는 숫자 X 및 숫자 Y를 포함하도록 의미한다. 예를 들면, 문구 "0.01 μmol 내지 50 μmol"은 0.01 μmol 및 50 μmol 그리고 이들 사이의 값을 말한다. 동일한 내용이 "약 숫자 X 내지 약 숫자 Y"에 적용된다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "% (v/v)"은 (구성성분의 부피 / 조성물의 총 부피) × 100을 말한다. 예로서, 70% (v/v) PEG 400은 총 조성물 100 mL 당 PEG 400 70 mL을 말한다.

[0055] 용어 "a" 및 "an"가 본원에 사용될 때, 달리 표시되지 않으면 이들은 "적어도 하나"를 의미한다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "국소적으로" 및 "국소적"은 대상체, 바람직하게 인간의 피부 표면에 대한 본 발명의 조성물의 도포를 말하고, 따라서 본원에 사용된 "국소적 투여"는 바람직하게 탈모를 예방 또는 치료하거나 모발 성장을 촉진하기 위하여, 대상체, 바람직하게 인간의 피부에 대한 투여를 말하고, 여기서 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다.

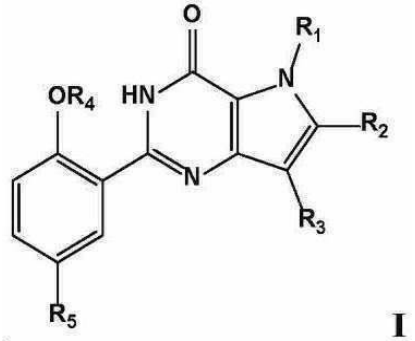
[0057] 본원에 사용된 용어 "국소 조성물"은 국소적 투여에 적합한 조성물을 말하고, 대상체, 바람직하게 인간의 피부에 도포될 수 있다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다", "치료되는" 또는 "치료하는"은 예방 및/또는 요법을 말한다. 일 구현예에서, 용어 "치료", "치료하다", "치료되는" 또는 "치료하는"은 요법적 치료를 말한다. 또 다른 구현예에서, 용어 "치료", "치료하다", "치료되는" 또는 "치료하는"은 예방적 치료를 말한다. 바람직하게, 상기 치료의 유익한 또는 바람직한 임상 결과는 이에 한정되는 것은 아니지만, 증상의 완화, 질환 또는 장애 정도의 감소, 질환 또는 장애의 안정화된 (즉, 악화되지 않음) 상태, 질환 또는 장애 진행의 지연 또는 감속, 질환 또는 장애 상태의 개선 또는 경감을 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 충분한 양을 말한다. 바람직하게, 용어 "유효량"은 (i) 본원에 설명된 바 특정한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하거나; (ii) 특정한 질환 또는 장애를 약화, 개선 또는 이의 하나 이상의 증상을 없애거나; (iii) 특정한 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키는, 본 발명의 화학식 I의 화합물의 양을 말한다. 본 발명의 화학식 I의 화합물, 또는 상기 국소 조성물 또는 상기 약제학적 조성물의 유효량은 이러한 선택된 결과를 달성하는 양일 것이고, 이러한 양은 당업자에 의해 일상적인 문제로 결정될 수 있다. 더욱 바람직하게, 본원에 사용된 용어 "유효량"은 가용성 구아닐릴 사이클라제 (sGC)의 활성화에 효과적이고/거나 PDE5 억제를 증가시키는데 필요하거나 충분한 양을 말한다. 유효량은 도포될 특정한 조성물 및 대상체의 크기에 따라 달라질 수 있다. 당업자라면 특정한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 또는 본 발명의 상기 국소 조성물 또는 상기 약제학적 조성물의 유효량을 부당한 실험을 시행하지 않고도 경험적으로 결정할 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 이에 한정되는 것은 아니지만, 인간, 마우스, 래트, 기니아피그, 원숭이, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 및 양을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 바람직하게 인간을 말한다. 본원에 사용된 용어 "대상체"는 이에 한정되는 것은 아니지만, 인간 및 포유동물을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "대상체"는 바람직하게 인간을 말한다.

[0061] 따라서, 첫 번째 양태에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,

[0062] 

I

[0063] 여기서

[0064] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0065] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

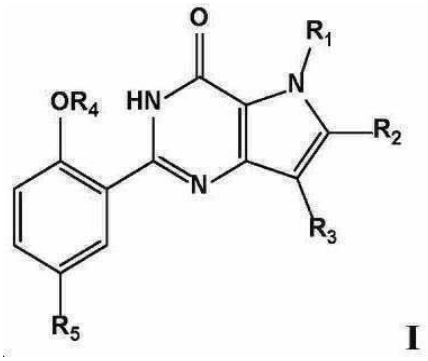
[0066] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0067] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0068] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0069] 바람직하게 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물을 제공한다. 따라서, 바람직하게 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재한다.

[0070] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 국소 조성물로서,

[0071] 

I

[0072] 여기서

[0073] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0074] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

[0075] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

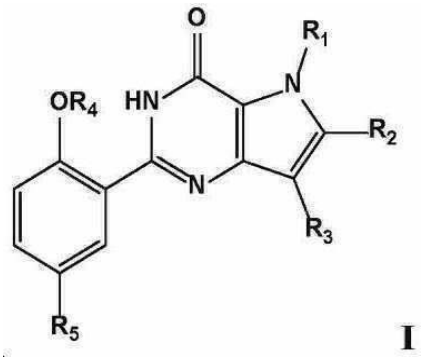
[0076] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0077] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0078] 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하는, 국소 조성물을 제공한다. 따라서, 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재한다.

[0079] 또 다른 양태에서, 본 발명은 국소 조성물로서,

[0080] (a) 화학식 I의 화합물, 바람직하게 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0081] 

I

[0082] 여기서

[0083] R_1은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게 에틸이고;

[0084] R_2는 H, CHO 또는 CH=N-OH, 바람직하게 H, CHO 또는 (E)-CH=N-OH, 더욱 바람직하게 H이고;

[0085] R_3은 C_1-C_4 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0086] R_4는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 에틸 또는 프로필, 더욱 바람직하게 n-프로필이고;

[0087] R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하며;

[0088] 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v) 포함하고, 따라서 상기 국소 조성물에서 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.05% (w/v)로 존재하고,

[0089] (b) 용매; 및

[0090] (c) 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제

[0091] 를 포함하는, 국소 조성물을 제공한다.

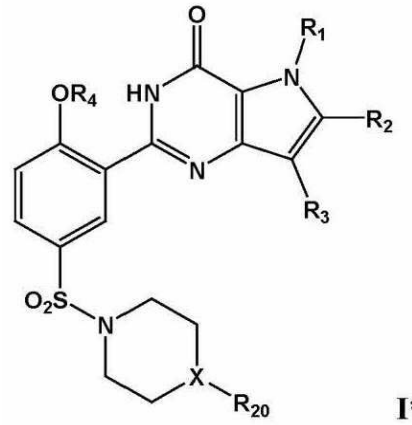
[0092] 본 발명의 국소 화합물에 포함되는 화학식 I의 화합물은 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 구체적으로, 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염, 구체적으로 산 부가염을 말한다. 예시적인 염은 이에 한정되는 것은 아니지만, 생리학적으로 허용가능한 미네랄산의 염, 예컨대 염산, 황산, 질산 및 인산, 또는 유기산의 염, 예컨대 메탄-설폰산, p-톨루엔설폰산, 락트산, 말산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 및 살리실산을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 약리학적으로 허용가능한 염의 추가 예는 예를 들면 소듐, 포타슘, 리튬, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 암모늄 염, 또는 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민, 피페리딘, 에틸렌디아민, 라이신, 콜린 히드록시드, 메글루민, 모르폴린 또는 아르기닌 염과 같은 유기 염기의 염이다. 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염의 추가 예는 염산염, 브롬산염, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 수소 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 락테이트, 시트레이트, 벤젠설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트 등을 포함한다.

[0093] 바람직한 구현예에서, 상기 R_1은 메틸 또는 에틸이다. 바람직한 구현예에서, 상기 R_1은 메틸이다. 바람직한 구현예에서, 상기 R_1은 에틸이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 R_2는 H이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_3은 에틸 또는 n-프로필이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_3은 에틸이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_3은 n-프로필이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 R_4는 에틸 또는 n-프로필이다. 또 다른

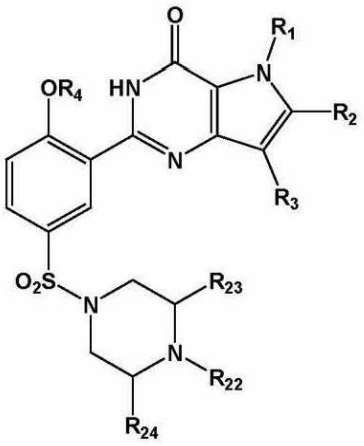
바람직한 구현예에서, 상기 R_4는 에틸이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 R_4는 n-프로필이다. 더욱 더 바람직한 구현예에서, R_1은 메틸 또는 에틸이고; 상기 R_2는 H이고; 상기 R_3은 에틸 또는 n-프로필이고; 상기 R_4는 에틸 또는 n-프로필이다. 더욱 더 바람직한 구현예에서, R_1은 에틸이고; 상기 R_2는 H이고; 상기 R_3은 n-프로필이고; 상기 R_4는 n-프로필이다.

[0094] 바람직한 구현예에서, 상기 R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 적어도 하나의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}가 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 헤테로사이클릭 고리는 피페리딘이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 헤테로사이클릭 고리는 피페라진이다. 바람직한 구현예에서, 상기 R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}는 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나, 바람직하게 1개, 2개, 3개 또는 4개는 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 R_5는 $SO_2NR_{13}R_{14}$이고, 여기서 R_{13} 및 R_{14}가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클릭 고리는 1개, 2개 또는 3개의 R_{15}로 치환되고, 상기 R_{15}는 OH, ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 상기 적어도 하나의 R_{15} 중 적어도 하나, 바람직하게 1개, 2개 또는 3개는 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

[0095] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I^*의 화합물 또는 화학식 I^{**}의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이고,



I*



I**

[0096]

[0097] 여기서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 단독 또는 조합으로 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 모든 바람직한 및 매우 바람직한 구현예를 포함하여 본원에서 정의된 바와 같고,

[0098] X는 CR_{21} 또는 N이고;

[0099] R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

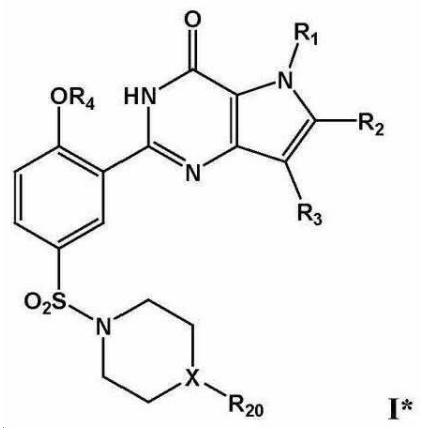
[0100] R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함하고;

[0101] R_{22}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0102] R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0103] 상기 R_{22}, R_{23} 및 R_{24} 중 적어도 하나는 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

[0104] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I^*의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이고,

[0105] 

[0106] 여기서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 단독 또는 조합으로 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 바람직한 및 매우 바람직한 구현예 모두를 포함하여 본원에서 정의된 바와 같고,

[0107] X는 CR_{21} 또는 N이고;

[0108] R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0109] R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고,

[0110] 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

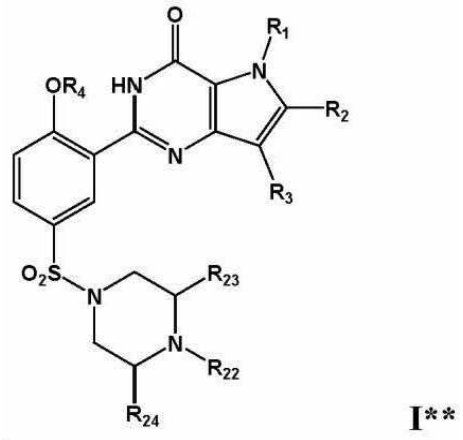
[0111] 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

[0112] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 R_{21}은 서로 독립적으로 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 R_{21}은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 매우 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 매우 바람직한 구현예에서, 상기 R_{21}은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 함께 적어도 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 함께 정확하게 2

개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 정확하게 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 각각 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 각각 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 함께 적어도 3개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 함께 정확하게 3개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 R_{21}은 H이다.

[0113] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 서로 독립적으로 적어도 하나, 바람직하게 1개 또는 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 서로 독립적으로 적어도 하나, 바람직하게 1개 또는 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 서로 독립적으로 적어도 하나, 바람직하게 1개 또는 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이고; 상기 R_{21}은 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이고, 상기 R_{20} 및 R_{21} 각각은 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20}은 CH_2ONO_2, $CH_2CH_2ONO_2$, $CH(OH)CH_2ONO_2$, $CH_2CH_2CH_2ONO_2$, $CH(ONO_2)CH_2OH$, $CH(ONO_2)CH_2ONO_2$, $C(OH)(CH_2ONO_2)CH_2ONO_2$, $C(OH)(CH_2CH_2ONO_2)CH_2CH_2ONO_2$로부터 선택되고, 상기 R_{21}은 H, CH_2ONO_2, $CH_2CH_2ONO_2$, $CH(OH)CH_2ONO_2$, $CH_2CH_2CH_2ONO_2$, $CH(ONO_2)CH_2OH$, $CH(ONO_2)CH_2ONO_2$로부터 선택된다. 추가의 매우 바람직한 구현예에서, 상기 R_{20} 및 상기 R_{21}은 $CH_2CH_2ONO_2$이다.

[0114] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I^{**}의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이고,

[0115] 

I^{**}

[0116] 여기서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 단독 또는 조합으로 R_1, R_2, R_3 및 R_4의 바람직한 및 매우 바람직한 구현예 모두를 포함하여 본원에서 정의된 바와 같고,

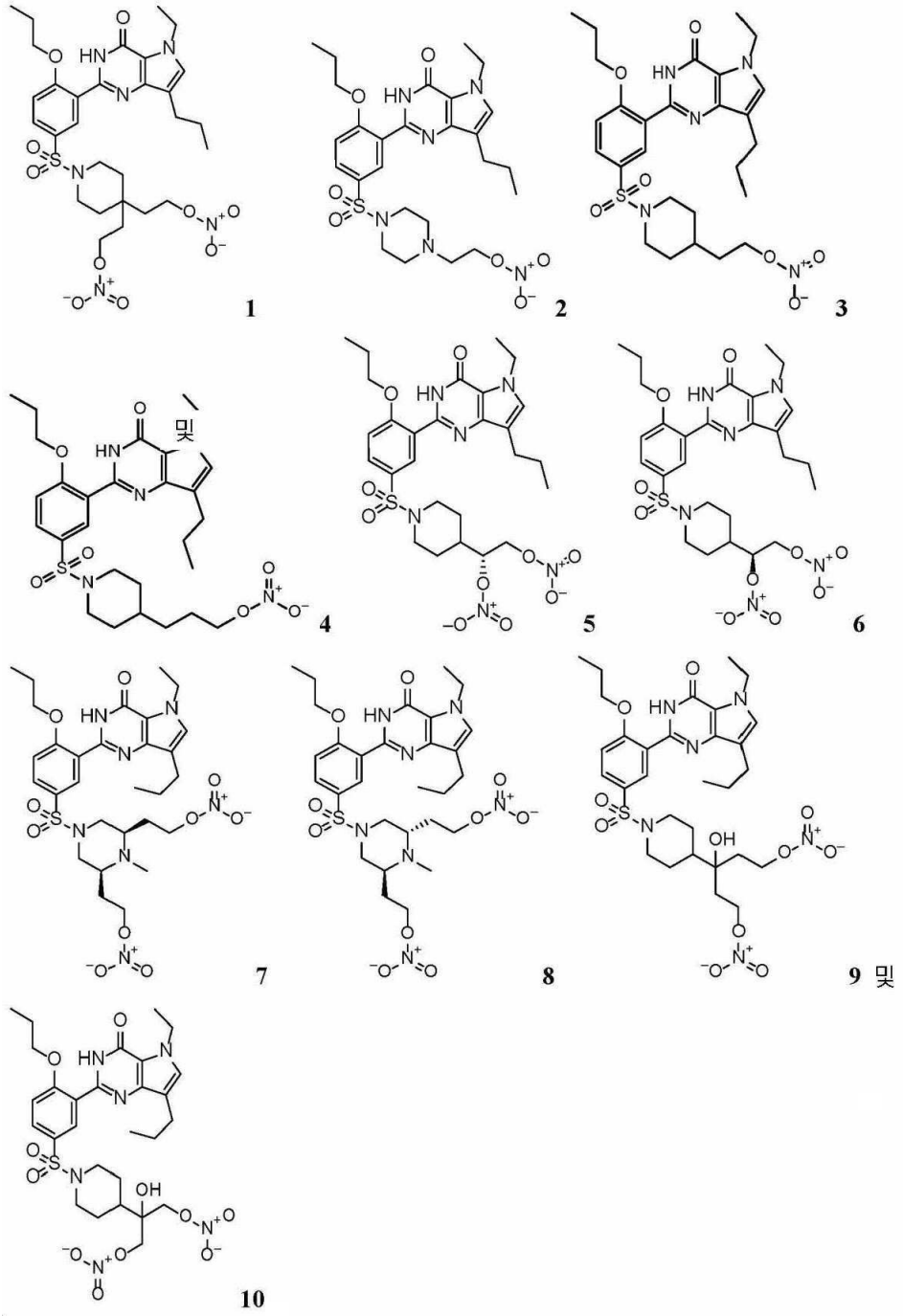
[0117] R_{22}는 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0118] R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 상기 R_{22}, R_{23} 및 R_{24} 중 적어도 하나가 적어도 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

[0119] 더욱 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 H 또는 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 H 또는 C_1-C_2 알킬, 바람직하게 H 또는 메틸이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 H 또는 메틸이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 H 또는 메틸이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 메틸이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_1-C_2 알킬이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}는 메틸이고; 상기 R_{23} 및 R_{24}는 각각 독립적으로 OH 및/또는 ONO_2로 선택적으로 치환된 C_2-C_3 알킬이다.

[0120] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}, R_{23} 및 R_{24}는 함께 적어도 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{22}, R_{23} 및 R_{24}는 함께 정확하게 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{23} 및 R_{24}는 함께 정확하게 2개의 ONO_2 모이어티를 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 R_{23} 및 R_{24}는 정확하게 하나의 ONO_2 모이어티를 포함한다.

[0121] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은



[0122]

[0123] 으로부터 선택된다.

[0124] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은

[0125] (1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4,4-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (1);

[0126] 2-(4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페라진-1-일)에틸 니트레이트 (2);

[0127] 2-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)에틸 니트레이트 (3);

[0128] 3-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리

딘-4-일)프로필 니트레이트 (4);

[0129] (R)-1-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)에탄-1,2-디일 디니트레이트 (5);

[0130] (S)-1-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)에탄-1,2-디일 디니트레이트 (6);

[0131] ((2R,6S)-4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)-1-메틸피페라진-2,6-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (7);

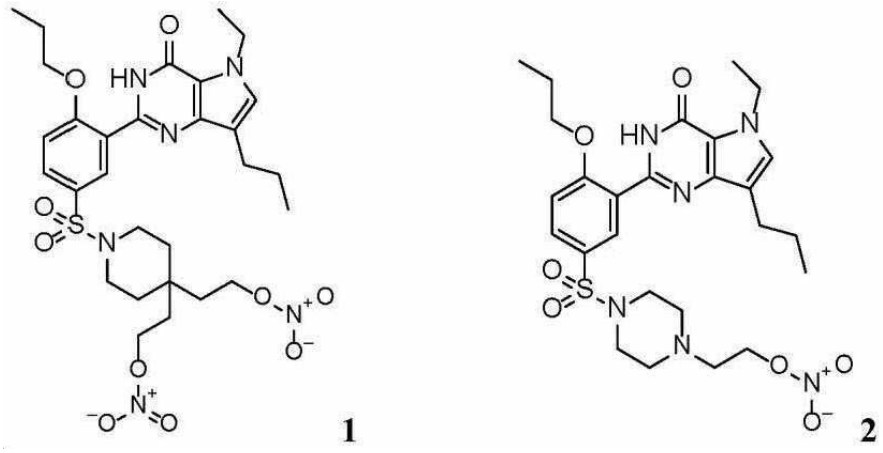
[0132] ((2S,6S)-4-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)-1-메틸피페라진-2,6-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디니트레이트 (8);

[0133] 3-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)-3-히드록시펜탄-1,5-디일 디니트레이트 (9); 및

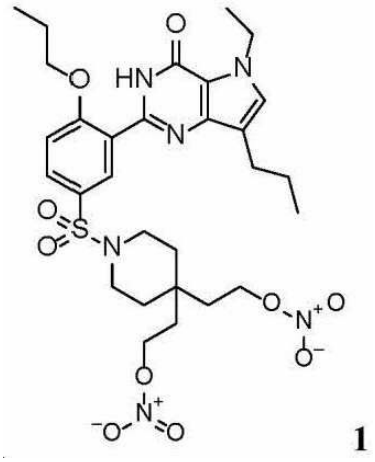
[0134] 2-(1-((3-(5-에틸-4-옥소-7-프로필-4,5-디히드로-3H-피롤로[3,2-d]피리딘-2-일)-4-프로폭시페닐)설포닐)피페리딘-4-일)-2-히드록시프로판-1,3-디일 디니트레이트 (10)

[0135] 로부터 선택되는 화합물이다.

[0136] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1 또는 화합물 2이다.

[0137] 

[0138] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이다.

[0139] 

[0140] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약

0.0002% (w/v) 내지 약 0.01% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.01% (w/v) 포함한다.

[0141] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.008% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.006% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.008% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.006% (w/v) 포함한다.

[0142] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.004% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.004% (w/v) 포함한다.

[0143] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0001% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.01% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 상기 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.02% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 상기 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.01% (w/v) 포함한다.

[0144] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.008% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.006% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.008% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 상기 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.006% (w/v) 포함한다.

[0145] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 화합물 1은 상기 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 상기 국소 조성물에서 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.004% (w/v)로 존재한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v) 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 상기 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 0.0002% (w/v) 내지 약 0.004% (w/v) 포함한다.

[0146] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함한다.

[0147] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함한다.

[0148] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1 바람직하게 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 75 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 60 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 50 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 45 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 40 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 40 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 38 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 35 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 8 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 25 μM 내지 약 35 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 6 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상기 화학식 I의 화합물, 바람직하게 상기 화합물 1을 약 30 μM의 농도로 포함한다.

[0149] 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 75 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 60 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 50 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 45 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM, 바람직하게 약 6 μM 내지 약 40 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 40 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 38 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 35 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 6 μM 내지 약 8 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 25 μM 내지 약 35 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 6 μM의 농도로 포함한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고, 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 30 μM의 농도로 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 상기 국소 조성물은 상이한 용량 형태, 예를 들면 용액, 현탁액, 크림 연고, 로션, 페이스트, 유화액, 폼 및 젤로 제형화될 수 있다.

[0151] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용액 또는 젤로 제형화된다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 액체 국소 조성물이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 액체 국소 조성물이고, 상기 액체 국소 조성물이 용액으로서 제형화된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 액체 국소 조성물이고, 상기 액체 국소 조성물이 젤로서 제형화된다.

[0152] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 적어도 하나의 용매를 포함하고, 상기 용매가 PEG 200, PEG 240, PEG 300, PEG 350, PEG 400, PEG 540, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (트랜스쿠톨), 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴록사머 101, 폴록사머 182, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338, 폴록사머 407, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 적어도 하나의 용매를 포함하고, 상기 용매가 PEG 400, PEG 350, PEG 240, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (트랜스쿠톨), 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴록사머 407, 폴록사머 188 및 물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 사용된 용어 "트랜스쿠톨"은 2-(2-에톡시에톡시)에

탄올을 말한다.

[0153] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 200, PEG 240, PEG 300, PEG 350, PEG 400, PEG 540, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (트랜스쿠톨), 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴록사머 101, 폴록사머 182, 폴록사머 188, 폴록사머 237, 폴록사머 331, 폴록사머 338, 폴록사머 407 및 물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400, PEG 350, PEG 240, 에탄올, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (트랜스쿠톨), 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴록사머 407, 폴록사머 188 및 물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 포함한다.

[0154] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올을 포함하고, 바람직하게 이로 구성되며, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 60% 내지 약 75% (v/v), 바람직하게 약 65% 내지 약 75% (v/v), 더욱 바람직하게 약 68% 내지 약 72% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 25% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v), 더욱 바람직하게 약 28% 내지 약 32% (v/v)이다.

[0155] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올로 구성되고, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 60% 내지 약 75% (v/v), 바람직하게 약 65% 내지 약 75% (v/v), 더욱 바람직하게 약 68% 내지 약 72% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 25% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v), 더욱 바람직하게 약 28% 내지 약 32% (v/v)이다.

[0156] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올로 구성되고, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 68% 내지 약 72% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 28% 내지 약 32% (v/v)이다.

[0157] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올로 구성되고, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 70% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 30% (v/v)이다.

[0158] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400 및 에탄올의 조합이고, 상기 PEG 400 및 물의 부피 비가 약 60 : 40 내지 75 : 25, 바람직하게 약 65 : 35 내지 75 : 25, 더욱 바람직하게 약 68 : 32 내지 72 : 28, 더욱 더 바람직하게 약 70 : 30이다.

[0159] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물을 포함하고, 바람직하게 이로 구성되며, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 20% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v)이고, 상기 트랜스쿠톨의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 물의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 30% 내지 약 70% (v/v), 바람직하게 약 40% 내지 약 60% (v/v)이고, 더욱 바람직하게 약 45% 내지 약 55% (v/v)이다.

[0160] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물로 구성되며, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 20% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v)이고, 상기 트랜스쿠톨의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 물의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 30% 내지 약 70% (v/v), 바람직하게 약 40% 내지 약 60% (v/v)이고, 더욱 바람직하게 약 45% 내지 약 55% (v/v)이다.

[0161] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물의 조합이고, 상기 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물의 부피 비가 약 5 : 20 : 5 : 30 내지 15 : 40 : 15 : 70, 바람직하게 약 8 : 25 : 8 : 40 내지 12 : 35 : 12 : 60, 더욱 바람직하게 약 10 : 30 : 10 : 50이다.

[0162] 바람직한 구현예에서, 용매는 국소 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 90% 내지 약 99% (w/w), 바람직하게

약 95% 내지 약 99% (w/w), 더욱 바람직하게 약 97% 내지 약 98% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0163] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제는 점증제, 안정화제, 항산화제, 킬레이팅제, 유성 물질, 유화제, 투과 증진제, pH 조절제, 방부제, 항균제, 유백제, 방향제, 채색제, 젤화제, 습윤제, 계면활성제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제는 점증제, 안정화제, 항산화제, pH 조절제, 방부제, 항균제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] 본 발명의 국소 조성물에 사용된 약제학적으로 허용가능한 부형제는 하나 이상의 방식으로 작용할 수 있다. 예를 들면, 증점제는 젤화제로서도 작용할 수 있고, 가용화제는 용매로서도 작용할 수 있다.

[0165] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나는 증점제이다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 증점제를 포함한다. 증점제는 당업자에게 공지되어 있으며, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 카보머 중합체, 카보머 유도체, 말토덱스트린, 폴리덱스트로스, 덱스트레이트, 카복시폴리메틸렌, 폴리비닐 알코올, 폴록사머 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0166] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 셀룰로스 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 카보머 중합체, 카보머 유도체, 말토덱스트린, 폴리덱스트로스, 덱스트레이트, 카복시폴리메틸렌, 폴리비닐 알코올, 폴록사머 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0167] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나는 항산화제이다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 항산화제를 포함한다. 항산화제는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들면 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 A, 루테인, 라이코펜, 레티닐 팔미테이트, 포타슘 메타바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설페이트 오수화물, 3,4-디히드록시벤조산, 프로필 갈레이트, 알파-리포산, 아스코빌 팔미테이트, 소듐 피로설파이트, 유비퀴틴, 셀레늄 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0168] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 A, 루테인, 라이코펜, 레티닐 팔미테이트, 포타슘 메타바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설페이트 오수화물, 3,4-디히드록시벤조산, 프로필 갈레이트, 알파-리포산, 아스코빌 팔미테이트, 소듐 피로설파이트, 유비퀴틴, 셀레늄 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0169] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 선택적으로 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 약제학적으로 허용가능한 부형제 중 하나는 방부제이다. 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 방부제를 포함한다. 방부제는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들면 벤질 알코올, 벤조산, 페놀, m-크레솔, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 이들의 조합을 포함한다.

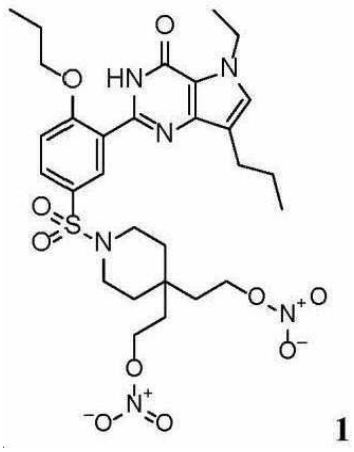
[0170] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 벤질 알코올, 벤조산, 페놀, m-크레솔, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0171] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 PEG 20 수소화된 캐스터 오일, PEG 35 수소화된 캐스터 오일, PEG 40 수소화된 캐스터 오일 (폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일), PEG 60 수소화된 캐스터 오일, PEG 100 수소화된 캐스터 오일, PEG 1000 수소화된 캐스터 오일, PEG 2000 수소화된 캐스터 오일, PEG 4000 수소화된 캐스터 오일, PEG 6000 수소화된 캐스터 오일, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 및 폴리소르베이트 100으로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0172] 바람직한 구현예에서, 상기 국소 조성물은 PEG 20 수소화된 캐스터 오일, PEG 35 수소화된 캐스터 오일, PEG 40 수소화된 캐스터 오일 (폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일), PEG 60 수소화된 캐스터 오일, PEG 100 수소화된 캐스터 오일, PEG 1000 수소화된 캐스터 오일, PEG 2000 수소화된 캐스터 오일, PEG 4000 수소화된 캐스터 오일, PEG 6000 수소화된 캐스터 오일, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 100, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 카보머 중합체, 카보머 유도체, 말토덱스트린, 폴리덱스트로스, 덱스트레이트, 카복시폴리메틸렌, 폴리비닐 알코올, 폴록사머, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 A, 루테인, 라이코펜, 레티닐 팔미테이트, 포타슘 메타

바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설페이트 오수화물, 3,4-디히드록시벤조산, 프로필 갈레이트, 알파-리포산, 아스코빌 팔미테이트, 소듐 피로설파이트, 유비퀴틴, 셀레늄, 벤질 알코올, 벤조산, 페놀, m-크레솔, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 또는 이들의 조합또는 혼합물로부터 선택되는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0173] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,



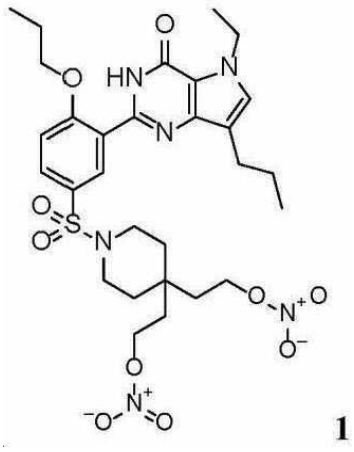
1

[0174]

[0175] 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함하고;

[0176] 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올을 포함하고, 바람직하게 이로 구성되며, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 60% 내지 약 75% (v/v), 바람직하게 약 65% 내지 약 75% (v/v), 더욱 바람직하게 약 68% 내지 약 72% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 25% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v), 더욱 바람직하게 약 28% 내지 약 32% (v/v)이다.

[0177] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,



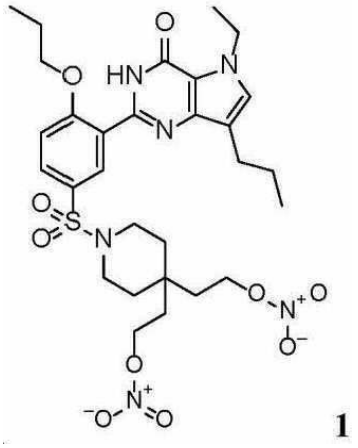
1

[0178]

[0179] 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함하고;

[0180] 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물을 포함하고, 바람직하게 이로 구성되며, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 20% 내지 약 40% (v/v), 바람직하게 약 25% 내지 약 35% (v/v)이고, 상기 트랜스쿠톨의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 5% 내지 약 15% (v/v), 바람직하게 약 8% 내지 약 12% (v/v)이고, 상기 물의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 30% 내지 약 70% (v/v), 바람직하게 약 40% 내지 약 60% (v/v)이고, 더욱 바람직하게 약 45% 내지 약 55% (v/v)이다.

[0181] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,

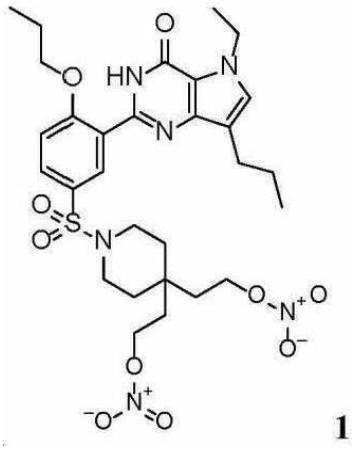
[0182] 

1

[0183] 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM 내지 약 75 μM, 바람직하게 약 5 μM 내지 약 60 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 50 μM의 농도로 포함하고;

[0184] 상기 국소 조성물은 용매의 조합을 포함하고, 상기 용매의 조합은 PEG 400 및 에탄올 구성되고, 상기 PEG 400의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 68% 내지 약 72% (v/v)이고, 상기 에탄올의 양이 국소 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 약 28% 내지 약 32% (v/v)이다.

[0185] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,

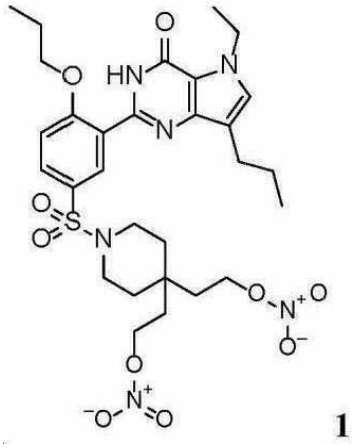
[0186] 

1

[0187] 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 1.5 μM 내지 약 300 μM, 바람직하게 약 3 μM 내지 약 200 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 100 μM의 농도로 포함하고;

[0188] 상기 국소 조성물은 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물의 조합이고, 상기 PEG 400, 에탄올, 트랜스쿠톨 및 물의 부피 비가 약 5 : 20 : 5 : 30 내지 15 : 40 : 15 : 70, 바람직하게 약 8 : 25 : 8 : 40 내지 12 : 35 : 12 : 60, 더욱 바람직하게 약 10 : 30 : 10 : 50이다.

[0189] 바람직한 구현예에서, 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1이고,

[0190] 

1

[0191] 상기 국소 조성물은 상기 화합물 1을 약 5 μM 내지 약 40 μM, 바람직하게 약 5 μM 내지 약 38 μM, 더욱 바람직하게 약 5 μM 내지 약 35 μM의 농도로 포함하고;

[0192] 상기 국소 조성물은 용매를 포함하고, 상기 용매는 PEG 400 및 에탄올의 조합이고, 상기 PEG 400 및 에탄올의 부피 비가 약 60 : 40 내지 75 : 25, 바람직하게 약 65 : 35 내지 75 : 25, 더욱 바람직하게 약 68 : 32 내지 72 : 28이, 더욱 더 바람직하게 약 70 : 30이다.

[0193] 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 피부의 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 국소 조성물은 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되거나 이들로부터 유발되는 피부의 질환 또는 장애의 국소적 치료에 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 국소 조성물은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애의 국 소적 치료에 사용될 수 있으며, 상기 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 과정은 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택된다.

[0194] 따라서, 추가의 양태에서 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부 질환 또는 장애의 국소적 치료 방법에 사용되는, 본 발명의 국소 조성물을 제공한다. 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택된다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0195] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 방법에 사용되는 본 발명의 국소 조성물로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요

법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되는, 국소 조성물을 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.

[0197] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되고, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법을 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0198] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 바람직하게 PDE5 활성 및/또는 NO 관련 내피 기능이상에 의해 매개되는 피부 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 약제의 제조를 위한, 본 발명의 국소 조성물의 용도로서, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 용도를 제공한다.

[0199] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 바람직하게 인간에서 질환 또는 장애를 국소적으로 치료하는 약제의 제조를 위한 본 발명의 국소 조성물의 용도로서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 (a) 피부 질환, 바람직하게 피부 노화 또는 스테로이드 유도성 피부 위축증을 치료하는 것; (b) 발기부전을 치료하는 것; (c) 탈모를 예방 또는 치료하는 것으로서, 상기 탈모가 바람직하게 탈모증이고, 더욱 바람직하게 상기 탈모증이 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증인, 예방 또는 치료하는 것; 또는 (d) 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진하는 것으로부터 선택되고, 상기 방법은 본 발명의 국소 조성물을 상기 대상체, 바람직하게 상기 인간에게 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 용도를 제공한다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 바람직하게 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 매우 바람직하게, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0200] 추가의 양태에서, 본 발명은 탈모를 예방 또는 치료하거나 모발 성장을 촉진하는 약제학적 조성물으로서, 화학식 I의 화합물, 이의 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로서 포함하고, 바람직하게 상기 화학식 I의 화합물은 화합물 1 또는 화합물 2이고, 더욱 바람직하게 상기 화학식 I의 화합물이 화합물

2인, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0201] 바람직한 구현예에서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 탈모를 예방 또는 치료하는 것이고, 상기 탈모는 탈모증이고, 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA), 화학요법 유도성 탈모증 (CIA) 또는 원형 탈모증이다. 바람직한 구현예에서, 상기 탈모증은 안드로겐성 탈모증 (AGA)이다. 바람직한 구현예에서, 상기 탈모증은 화학요법 유도성 탈모증 (CIA)이다. 바람직한 구현예에서, 상기 탈모증은 원형 탈모증이다.

[0202] 바람직한 구현예에서, 상기 질환 또는 장애의 치료는 모발 성장을 (i) 모낭의 성장기의 유도; (ii) 멜라닌 생성 기전의 촉진; (iii) 모낭 갯수의 증가; (iv) 피부 두께의 증가; (v) 혈관 생성기전의 촉진; (vi) 외부 모근초에서 세포의 증식; 및/또는 (vii) 모낭에서 혈액 유동의 증진을 통해 촉진시키는 것이다.

[0203] **실시예**

[0204] 화학식 I의 화합물의 합성:

[0205] 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 이의 합성은 국제특허출원 WO/2018/215433에 개시되고, 본원에 이의 개시내용 전문이 참고문헌으로 통합된다. 국제특허출원 WO/2018/215433의 구체적인 실시예 7, 14, 20, 55, 57, 103, 106 및 107은 화학식 I의 바람직한 화합물의 제조에 대한 자세한 설명을 포함한다.

[0206] 재료:

[0207] 하기 물질은 본원에 설명되는 예시적인 조성물을 제조하는데 사용하였으며, 상기 물질 모두가 당업자에게 공지되어 있으며, 미국 제약협회 및 영국 제약협회가 서로 협력하여 발표하는 약제학적 부형제 핸드북 (R. C. Rowe, P. J. Sheskey 및 M. E. Quinn; 런던 제약 출판사 2009)에 추가로 자세하게 설명된다: 트랜스쿠톨 (디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르 [IUPAC: 2-(2-에톡시에톡시)에탄올], 순도 ≥ 99%, 시그마 알드리치사); 콜리포르 RH40 (폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일, 시그마 알드리치사); PEG-400 ($C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$; n = 8.2 내지 9.1; VWR); 에탄올 바이오울트라 (시그마 알드리치사).

[0208] 분석용 HPLC:

[0209] HPLC-MS를 본원에 기재된 예시적인 조성물의 분석에 사용하였다. 조성물에서 화합물 1의 함량은 선결정된 허용 범위p 속하였다.

[0210] 장비: 애질런트 1100, MS SCIEC API 4000 Q-트랩 질량 분광분석기

[0211] 분석 조건: 컬럼: 조르박스 XBD-C18 컬럼, 4.6 * 50 mm, 3.5 μm. 컬럼 온도: 40℃, 이동상 A: 물/아세토니트릴 (95/5 v/v) + 0.1% 수중 포름산, 이동상 B: 물/아세토니트릴 (5/95 v/v) + 0.1% 수중 포름산, 유속 0.4 mL/분, 주입 부피: 20 μL (단일 주입), 검출: 파장 250 nm.

[0212]

구배 표 - 시간 [분]	A%	B%
1.50	70.0	30.0
1.00	5.0	95.0
5.00	5.0	95.0
5.50	95.0	5.0
6.2	95.0	5.0
6.50	70.0	30.0
7.50	70.0	30.0

[0213] 예시적인 조성물 모두가 육안적 관찰에서 맑은 용액이었다.

[0214] **실시예 1**

[0215] **조성물 비히클의 제조**

[0216] A. 비히클 제형물 A의 제조

[0217] 100 mL의 비히클 조성물 A의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다.

[0218] B. 비히클 제형물 B의 제조

[0219] 100 mL의 비히클 조성물 B의 경우, 10 mL PEG 400을 10 mL 트랜스쿠톨 및 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 0.130 mL 콜리포르를 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후에, 50 mL 물을 첨가하여 15분 동안 교반하였다.

[0220] **실시예 2**

[0221] **본 발명의 조성물의 제조**

[0222] A. 국소 조성물 A1의 제조

[0223] 100 mL의 국소 조성물 A의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 0.2 mg (0.3 μmol)의 화합물 1을 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0224] B. 국소 조성물 A2의 제조

[0225] 100 mL의 국소 조성물 A2의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 2 mg (3 μmol)의 화합물 1을 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0226] C. 국소 조성물 A3의 제조

[0227] 100 mL의 국소 조성물 A3의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 20 mg (30 μmol)의 화합물 1을 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0228] D. 국소 조성물 A4의 제조

[0229] 100 mL의 국소 조성물 A4의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 0.4 mg (0.6 μmol)의 화합물 1을 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0230] E. 국소 조성물 A5의 제조

[0231] 100 mL의 국소 조성물 A5의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 2 mg (3.5 μmol)의 화합물 2를 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0232] F. 국소 조성물 A6의 제조

[0233] 100 mL의 국소 조성물 A6의 경우, 70 mL PEG 400을 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 20 mg (35 μmol)의 화합물 2를 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0234] G. 국소 조성물 B1의 제조

[0235] 100 mL의 국소 조성물 B1의 경우, 10 mL PEG 400을 10 mL 트랜스쿠톨 및 30 mL 에탄올과 혼합하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 용액에 0.2 mg (0.3 μmol)의 화합물 1 및 0.130 mL 콜리포르를 첨가하여 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 24시간 후에, 50 mL 물을 첨가하여 15분 동안 교반하였다.

[0236] **실시예 3**

[0237] **C57BL/6 마우스의 탈모증 모델에서 *생체내* 화합물 1의 국소적 피부 투여 및 털 성장에 미치는 효과**

[0238] C57BL/6 마우스의 등쪽 털이 동시화된 털 주기를 보이는 것으로 알려져 있다. 약 18일 내지 21일령 (2주 내지 3주령) 및 47일 내지 95일령 (6주 내지 14주령)부터, 등쪽 털은 휴지기 / 정지기 단계 (육안적으로 분홍색 피부)에 있다 [Lee B. H., Lee J. S., Kim Y. C.. Hair growth-promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol. Res. (2016), 32(2): 103-108; Choi H. I., Kang B. M., Jang J., Hwang S. T., Kwon O., Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2018), 505(3): 685-691]. 따라서, C57BL/6 마우스는 모발 성장 촉진을 연구하기 위한 잘 확립된 모델이다.

[0239] **동물**

[0240] 안정한 휴지기 단계의 털 성장 주기에 있는 6주 내지 9주령 수컷 및 암컷 C57BL/6 마우스 (인도 텔란가나, 비보 바이오테크사로부터 입수함)를 사용하였다. 상이한 처리 실험군의 세부사항은 표 1에 제공된다.

표 1. 상이한 처리 실험군의 세부사항

처리 실험군 번호		화합물의 농도	동물 수컷의 마리수	동물 암컷의 마리수
1	양성 대조군	미녹시딜 5% (w/v)	5	-
		미녹시딜 2% (w/v)	-	5
2	화합물 1 조성물 A1	0.0002% (w/v)	5	5
3	화합물 1 조성물 A2	0.002% (w/v)	5	5
4	화합물 1 조성물 A3	0.02 % (w/v)	-	5
5	비히클 조성물 A	PEG-400: EtOH/7:3	5	5

[0241]

[0242] **화합물 처리 도포**

[0243] 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH/ 7:3) (PEG-400: 인도 델리, 중앙 약물 하우스사; 에탄올: 중국 창슈 홍셩 정밀 화학사) 중 각각 0.02%, 0.002% 및 0.0002% (w/v) 농도의 Cpd 1 및 양성 대조군, 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH / 7:3) 중 2% 용액 (암컷) 또는 5% (수컷) (w/v) 미녹시딜 (중국 케미엘리바사)의 50 μL의 맑은 용액을 마우스의 등쪽 상의 제모된 영역에 국소적으로 도포하였다. 용액으로 대략 2 cm^2의 원형 영역을 덮었다. 처리 요법은 총 4주 동안 주 5일 매일 2회의 도포이었다.

[0244] **C57BL/6 마우스에서 성장기 털 성장의 유도**

[0245] 1일째 선택된 동물을 19.8 g 내지 20.2 g 범위에 이르는 평균 20.05 g ± 0.17 체중으로 측정하였다. Cpd 1으로 처리하기 이전 0일째 이들 동물의 등쪽 상의 털 (대략 4 × 4 cm^2)을 전기 제모기를 사용하여 동물 피부와 접촉하지 않고 제조하고, 털을 수집하였다. 처리에 이어서 성장기 개시, 피부색 변화 및 털 성장의 출현에 대한 육안적 분석을 모니터링하였다. 실험의 완료 이후에, 모든 동물의 등쪽 피부를 제거하고, 육안적 멜라닌 생성기전을 보고하였다. 다음으로 피부 절편을 추가 조직병리학 분석을 위해 10% 포르말린 용액에 보존하였다.

[0246] 동물을 30일 동안 관찰하고, 털 성장 점수를 매일 기준으로 기록하였다. 털 성장의 채점 판정기준은 다음과 같다: 털 성장 없음, 분홍색 피부 - 점수 0; 육안적 털 성장이 없는 분홍색부터 회색으로의 피부 색상 변화 - 점수 0.5; 성장기의 개시 (육안적 털 성장이 없는 회색/연회색부터 진회색으로의 피부 색상 변화 - 점수 1; 듬성한 털 성장 - 점수 1.5; 확산된 짧은 털 성장 - 점수 2; 중등도 털 성장 - 점수 2.5; 및 빽빽한 정상 털가죽 - 점수 3 (Lee B. H., Lee J. S., Kim Y. C. Hair growth-promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol. Res. (2016), 32(2): 103-108).

[0247] 동물의 사진을 연구 개시 이전 및 연구 과정 동안 포착하였다. 연구의 본질을 유지하기 위하여, 등쪽 제모된 피부의 임의의 영역 상에 갑작스런 급격한 털 성장을 나타내는 동물을 열외로서 고려하고 실험에 포함시키지 않았다.

[0248] **조직학 및 면역조직화학**

[0249] 실험의 종료 이후에 동물 모두를 안락사로 희생시켰다 (Choi H. I., Kang B. M., Jang J., Hwang S. T., Kwon O., Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2018), 505(3): 685-691). 다음으로 각 동물의 등쪽 피부를 박피화에 의해 제거하였다. 박피된 피부를 도말하고, 피부의 뒷면 상에 육안적 검은 착색화로 표시되는 멜라닌 생성기전의 유도에 대해 육안적으로 검토하였다. 피부 시료를 미리 라벨링된 유리 슬라이드 상에 고르게 도말시키고, 추가 사용 시까지 10% 포르말린에 유지하였다. 나중에, 피부 시료를 파라핀에 포매하고, 마이크로톰을 사용하여 5 마이크론으로 절편화하였으며, 동물마다 상응하는 슬라이드를 준비하였다. 획득된 슬라이드를 헤마톡실린/에오신 (H&E) 염색에 사용하고, 가로 및 세로 절편의 사진 데이터에서 진피 및 피하 조직에 있는 총 모낭 갯수를 각 동물에 대해 결정하였다. 피부 두께를 이미지 J 1.44 소프트웨어를 사용하여 측정하였다.

[0250] **통계적 분석**

[0251] 통계적 분석은 그래프패드 프리즘 9.0.0 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 통계적 유의성은 원-웨이 또는 투-웨이 ANOVA에 이어진 터키 복수 비교 테스트에 의해 결정하였다. 결과는 실험군 당 동물의 마리수로부터의 평균 +/- SEM으로서 표현된다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$에서 고려하였다.

[0252] **결과**

[0253] 수컷 마우스: 연구 과정 동안, 모든 동물을 분홍색 (휴지기)부터 회색/검은색 (성장기)으로의 피부 색상 변화 및 새로운 털 재성장의 출현에 대해 관찰하였다. 비히클 대조군과 비교하여, Cpd 1으로 처리된 수컷 동물의 일반 건강 또는 체중과 관련하여 역효과를 전혀 관찰하지 못하였다 (도 2a). 5일째부터, 털 성장이 비히클 대조군과 비교하여 0.002% Cpd 1 처리된 실험군에서 유의하게 더 높았다 (도 2b). 더욱이, 털 성장에서 0.002% Cpd 1 처리된 실험군이 15일째부터 5% 미녹시딜과 비교하여 유의한 증가를 나타내었다. 연구 전체에 걸쳐 비히클 대조군에서 성장기 단계를 전혀 관찰하지 못하였다 (도 2b).

[0254] 0.002% Cpd 1 처리된 마우스가 털 성장 유도 이후 10일째 분홍색부터 연회색으로의 피부 색상 변화를 나타내어 휴지기로부터 성장기 단계로의 전환을 나타내는 점을 확인하였다. 또한, 0.002% Cpd 1 처리된 실험군에서 22일째 털 성장이 비히클 대조군보다 유의하게 더 높았다 (도 3a). 연구의 종료 시, 피부 생검물을 수집하고, 화합물의 도포 부위에서 육안적 멜라닌 생성기전의 징후에 대해 관찰하였다. 0.002% Cpd 1의 처리로 2/5 마리 동물의 박피된 피부에서 멜라닌 생성기전의 출현을 유도하였다. 육안적 멜라닌 생성기전을 비히클 대조군에서는 전혀 관찰하지 못하였다 (도 3b).

[0255] 마우스 피부 두께가 털 주기를 기초로 하여 성장기 단계에서 최대가 되고, 휴지기 단계에 도달할 때 점점 더 가늘어졌다. 조직학적 연구는 0.002% Cpd 1 처리된 실험군에서 더 많은 성장기 털 모낭을 확인하였다 (도 4a). 대조군과 비교할 때 Cpd 1이 상당히 더 높은, 피부의 피하층에서의 모낭 갯수 및 총 모낭 계수의 출현을 유도하였다 (도 4b). 또한, 피부 두께가 0.002% Cpd 1 처리 이후에 비히클 대조군과 비교할 때 증가하였다 (도 4c).

[0256] 암컷 마우스: 연구 과정 동안, 모든 동물을 분홍색 (휴지기)부터 회색/검은색 (성장기)으로의 피부 색상 변화 및 새로운 털 재성장의 출현에 대해 관찰하였다. 비히클 대조군과 비교하여, 처리된 동물의 일반 건강 또는 체중과 관련하여 역효과를 전혀 관찰하지 못하였다 (도 5a). 26일째부터, 털 성장이 비히클 대조군과 비교하여 0.002% Cpd 1 처리된 실험군에서 유의하게 더 높았다 (도 5b). 더욱이, 30일째 0.002% Cpd 1 처리된 마우스에서 최대 털 성장 점수를 관찰하였고, 이어서 저-용량 처리 실험군 및 미녹시딜 대조군을 시행하였다 (도 5b). 전체 50일 연구에 걸쳐 비히클 대조군에서는 성장기 단계를 관찰하지 못하였다 (도 5b). 0.002% Cpd 1 처리된 마우스가 털 성장 유도 이후 10일째 분홍색부터 연회색으로의 피부 색상 변화를 나타내어 휴지기부터 성장기 단계로의 전환을 나타내는 점을 확인하였다. 24일째 Cpd 1 처리된 마우스에서 검은색 피부 영역이 대조군과 비교하여 더 커졌다 (도 6a). 연구의 종료 시, 피부 생검물을 수집하고, 화합물 도포 부위에서 육안적 멜라닌 생성기전의 징후에 대해 관찰하였다. 0.0002% 및 0.002% Cpd 1의 처리로 2/5 마리 동물의 박피된 피부에서 멜라닌 생성기전의 출현을 각각 유도하였다. 육안적 멜라닌 생성기전을 비히클 대조군및 양성 대조군 둘 다에서 전혀 관찰하지 못하였다 (도 6b).

[0257] 조직학적 연구는 0.0002% 및 0.002% Cpd 1 처리된 실험군에서, 비히클 및 2% 미녹시딜 대조군과 비교하여 더 많은 털 성장기 모낭을 확인하였다 (도 7a). 대조군과 비교할 때 Cpd 1이 상당히 더 높은, 피부의 피하층에서의 모낭의 갯수 및 총 모낭 계수의 출현을 유도하였다 (도 7b). 또한, 피부 두께가 Cpd 1 처리 이후에 비히클 및 2% 미녹시딜 대조군과 비교할 때 증가하였다 (도 7c).

[0258] **실시예 4**

[0259] **C57BL/6 마우스의 탈모증 모델에서 *생체내* 본 발명의 Cpd 12의 국소적 피부 투여 및 털 성장에 미치는 효과**

[0260] 실험 설정 및 분석은 실시예 1에 설명된 바와 같이 수행하였다.

표 2. 상이한 처리 실험군의 세부사항

처리 실험군 번호		화합물의 농도	동물 수컷의 마리수	동물 암컷의 마리수
1	양성 대조군	미녹시딜 5% (w/v)	5	-
		미녹시딜 2% (w/v)	-	5
2	Cpd 2 조성물 A5	0.002% (w/v)	-	5
3	Cpd 2 조성물 A6	0.02% (w/v)	-	5
4	비히클 조성물 A	(PEG400:EtOH / 7:3)	5	5

[0261]

[0262] **화합물 처리 도포**

[0263] 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH/ 7:3) (PEG-400: 인도 델리, 중앙 약물 하우스사; 에탄올: 중국 창슈 홍셍 정밀 화학사) 중 각각 0.02% 및 0.002% (w/v) 농도의 Cpd 2 및 양성 대조군, 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH / 7:3) 중 2% 용액 (암컷) 또는 5% (수컷) (w/v) 미녹시딜 (중국 케미엘리바사)의 50 μL의 맑은 용액을 마우스의 등쪽 상의 제모된 영역에 국소적으로 도포하였다. 용액으로 대략 2 cm^2의 원형 영역을 덮었다. 처리 요법은 총 4주 동안 주 5일 매일 2회의 도포이었다.

[0264] **결과**

[0265] 암컷 마우스: 연구 과정 동안, 모든 동물을 분홍색 (휴지기)부터 회색/검은색 (성장기)으로의 피부 색상 변화 및 새로운 털 재성장의 출현에 대해 관찰하였다. 비히클 대조군과 비교하여, 처리된 동물의 일반 건강 또는 체중과 관련하여 역효과를 전혀 관찰하지 못하였다 (도 8a). 23일째부터, 털 성장이 비히클 대조군과 비교하여 처리된 실험군 2에서 유의하게 더 높았다. 더욱이, 25일, 29일 및 30일째 처리된 실험군 2가 2% 미녹시딜 대조군과 비교하여 털 성장의 유의한 증가를 나타내었다. 또한, 30일째 처리된 실험군 2의 마우스에서 최대 털 성장 점수를 관찰하였으며, 이어서 저-용량 처리 실험군 및 미녹시딜 대조군을 시행하였다 (도 8b). 전체 30일 연구에 걸쳐 비히클 대조군에서 성장기 단계를 관찰하지 못하였다 (도 8b). 처리된 실험군 2 마우스가 털 성장 유도 이후 10일째 분홍색부터 연회색으로의 피부 색상 변화를 나타내어 휴지기부터 성장기 단계로의 전환을 가르키는 점을 확인하였다. 또한, 처리된 실험군 3에서 29일 및 30일째 털 성장이 비히클 대조군과 비교하여 유의하게 높았다. 30일째 Cpd 2 처리된 마우스에서 검은색 피부 영역이 대조군과 비교하여 더 커졌다 (도 9a). 연구의 종료 시, 피부 생검물을 수집하고, 화합물 도포 부위에서 육안적 멜라닌 생성기전의 징후에 대해 관찰하였다. 0.0002% 및 0.002% Cpd 2의 처리로 1/5 마리 동물의 박피된 피부에서 멜라닌 생성기전의 출현을 각각 유도하였다. 육안적 멜라닌 생성기전은 비히클 대조군 및 양성 대조군 둘 다에서 전혀 관찰하지 못하였다 (도 9b).

[0266] 마우스 피부 두께가 털 주기를 기초로 하여 성장기 단계에서 최대가 되고, 휴지기 단계에 도달할 때 점점 더 가늘어졌다. 대조군 대비 실험군의 피부 두께를 비교함으로써, 성장기 유도를 평가하는 것이 가능하였다. 조직학적 연구는 Cpd 2 처리된 실험군에서 더 많은 털 성장기 모낭을 확인하였다 (도 10a). 대조군과 비교할 때

Cpd 2가 상당히 더 높은, 피부의 피하층에서의 모낭 갯수 및 총 모낭 계수의 출현을 유도하였다 (도 10b). 또한, 피부 두께가 0.02% Cpd 2 처리 이후에 비히클 및 2% 미녹시딜 대조군과 비교할 때 증가하였다 (도 10c).

[0267] **실시예 5**

[0268] **화합요법 유도성 탈모증 (CIA)의 예방 모델에서 *생체내* 본 발명의 화합물의 국소적 피부 투여 및 이의 효과**

[0269] **동물**

[0270] 안정한 휴지기 단계의 털 성장 주기에 있는 6주 내지 9주령 암컷 C57BL/6 마우스 (인도 텔란가나, 비보 바이오테크사)를 사용하였다. 상이한 처리 실험군의 세부사항은 표 3에 제공된다.

표 3. 상이한 처리 실험군의 세부사항

처리 실험군 번호		처리 실험군	동물의 마리수
1	양성 대조군	미녹시딜 2% (w/v)	7
2	Cpd 1 조성물 A4	0.0004% (w/v)	7
3	Cpd 1 조성물 A2	0.002% (w/v)	7
4	비히클 조성물 A	(PEG400:EtOH/ 7:3)	7
5	질환 대조군	시클로포스파미드 유도성 CIA	6

[0271]

[0272] **화합물 처리 도포**

[0273] 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH/ 7:3) (PEG-400: 인도 델리, 중앙 약물 하우스사; 에탄올: 중국 창슈 홍셍 정밀 화학사) 중 각각 0.0004% 및 0.002% (w/v) 농도의 Cpd 1 및 양성 대조군, 상응하는 비히클 (PEG-400:EtOH / 7:3) 중 2% 용액 (w/v) 미녹시딜 (중국 케미엘리바사)의 100 μL의 맑은 용액을 암컷 마우스의 등쪽 상의 발모되는 영역에 국소적으로 도포하였다. 용액으로 대략 4 cm^2의 원형 영역을 덮었다. 처리 요법은 시클로포스파미드 주사 이전 7일 동안 및 이후 3주 동안 매일 2회의 도포이었다.

[0274] **화학요법 유도성 탈모증 (CIA)의 C57BL/6 마우스 모델**

[0275] 1일째 동물 (암컷)을 18.5 g 내지 19.3 g 범위에 이르는 평균 18.8 g ± 0.2 체중으로 측정하였다. 동물을 전기 제모기를 사용하여 등쪽부터 가만히 털을 제모함으로써 노출시켰다. 다음날, 깨끗한 피부를 보인 동물을 발모 크림을 사용하여 발모시켰다. 화학요법 유도성 탈모증 마우스 모델에서 Cpd 1의 예방적 잠재력을 평가하기 위하여, 동물에게 1일째부터 0.0004% 및 0.002% Cpd 1, 2% 미녹시딜 및 비히클을 발모된 등쪽 피부 상에 모든 동물이 성장기 단계를 획득할 10일째까지 국소적으로 매일 2회 도포 처리하였다. 발모 이후 11일째, Cpd 1 또는 비히클의 도포가 없었다. 이것을 세척 기간으로 고려하였다. 발모 이후 12일째, 동물에게 시클로포스파미드 (CYP - 인도 뭄바이, 하이미디아 래보러토리사)의 복강내 주사를 150 mg/kg 체중의 용량으로 시행하였다. Cpd 1으로의 처리를 재시작하기 이전에 1일의 세척 기간이 동물에게 주어졌다. 처리 요법을 0.0004% 및 0.002% Cpd 1, 2% 미녹시딜 및 비히클을 사용하여 개별 실험군에서 추가 3주 동안 재개시하였다. 모든 동물을 1일째 (실험 개시)부터 30일째 (실험 종료 및 동물 희생 일)까지 관찰하고, 털 성장 점수를 매일 기준으로 기록하였다. 털 성장의 채점 판정기준은 다음과 같다: 털 성장 없음, 분홍색 피부 - 점수 0; 육안적 털 성장이 없는 분홍색부터 연회색으로의 피부 색상 변화 - 점수 0.5; 성장기의 개시 (육안적 털 성장이 없는 회색/연회색

부터 진회색으로의 피부 색상 변화) - 점수 1; 듬성한 털 성장 - 점수 1.5; 확산된 짧은 털 성장 - 점수 2; 중등도 털 성장 - 점수 2.5; 및 빽빽한 정상 털가죽 - 점수 3 (Lee B. H., Lee J. S., Kim Y. C. Hair growth-promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol. Res. (2016), 32(2): 103-108). 동물의 사진을 연구 개시 이전 및 연구 과정 동안 포착하였다. 동물의 사진을 연구 개시 이전 및 연구 과정 동안 촬영하였다.

[0276] **조직학 및 면역조직화학**

[0277] 실험의 종료 이후에 동물 모두를 안락사로 희생시켰다 (Choi H. I., Kang B. M., Jang J., Hwang S. T., Kwon O., Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem. Biophys. Res. Commun. (2018), 505(3): 685-691). 다음으로 각 동물의 등쪽 피부를 박피화에 의해 제거하였다. 박피된 피부를 도말하고, 피부의 뒷면 상에 육안적 검은 착색화로 표시되는 멜라닌 생성기전의 유도에 대해 육안적으로 검토하였다. 피부 시료를 미리 라벨링된 유리 슬라이드 상에 고르게 도말시키고, 추가 사용 시까지 10% 포르말린에 유지하였다. 나중에, 피부 시료를 파라핀에 포매하고, 마이크로톰을 사용하여 5 마이크론으로 절편화하고, 동물마다 상응하는 슬라이드를 준비하였다. 획득된 슬라이드를 헤마톡실린/에오신 (H&E) 염색에 사용하고, 가로 및 세로 절편의 사진 데이터에서, 진피 및 피하 조직에 있는 총 모낭 갯수를 각 동물에 대해 결정하였다. 피부 두께를 이미지 J 1.44 소프트웨어를 사용하여 측정하였다. 면역조직화학 분석을 CD-31 항체 (항-CD31, 내피 세포, JC/70A, X바이오제넥스사) 및 Ki-67 항체 (토끼 항-Ki-67, ZytoMED 시스템사)를 사용하여 모낭주변 혈관 형성 및 모낭에서의 증식 인덱스를 각각 관찰하도록 수행하였다. 반-정량적인 등급화를 적용하였다. CD-31의 경우, 모낭 기반 근처의 모세혈관의 갯수를 기초로 하여 채점하였다. 모낭 기반 근처에 1개 또는 2개의 모세혈관이 관찰되는 피부 절편에 점수 1을 주는 한편, 모낭 기반 근처에 2개 이상의 모세혈관에는 점수 2를 할당하였다. Ki-67 마커의 경우, 털 모낭의 외부 모근초에 있는 양성 Ki-67 세포의 존재를 염색 세기에 따라 점수 1 또는 2로 채점하였다.

[0278] **결과**

[0279] 시클로포스파미드 유도성 탈모 마우스 모델에서 Cpd 1의 털 성장 촉진하는 예방적 잠재력을 연구하기 위하여, 안정한 휴지기 단계의 C57BL/6 암컷 마우스를 사용하였다. 이러한 30일 연구에서, CYP 투여 이전 및 이후에 세척 기간을 시행하였다 (도 11a). 각 실험군에서, CYP 투여 이후에 탈모의 개시에 대해 동물을 관찰하였다. 연구 과정 동안, 행동 변화, 처리에 대한 반응 또는 일반 건강과 관련된 역효과의 징후를 전혀 관찰하지 못하였다 (도 12a).

[0280] C57BL/6 마우스의 피부 색상은 휴지기 단계 동안 분홍색이고, 성장기가 시작할 때 어두워진다. CYP 투여 이전에 화합물 1 (0.0004% 및 0.002%)의 국소적 투여가 도포 첫 주의 종료 시까지 대부분의 동물에서 미녹시딜 처리된 대조군과 비교할 때 더욱 신속한 피부 색상 변화를 유도하였다. 유사한 관찰을 비히클 대조군과 비교할 때 2% 미녹시딜로 처리된 동물에서 기록하였다. 12일째 (CYP 주사 일), 모든 실험군이 평균 털 성장 점수 1을 나타내었다. 12일째 CYP 주사 이후에, 0.0004% Cpd 1으로 처리된 동물에서 탈모증 징후가 약간 있고, 0.002% Cpd 1으로 처리된 동물에서는 탈모증 징후가 전혀 없었다. 일반적으로, 평균 털 성장의 감소를 화합물 1 처리된 실험군에서 전혀 관찰하지 못하였다 (도 12b). 모든 동물의 털 시료를 처리 개시 이전에 수집하였다. 동물의 희생 일에, 털 성장 점수 2 내지 3을 보인 처리된 동물의 시료를 수집하여 털 중량 분석을 하였다. 처리-전 및 처리-후 털 시료로부터의 대략 100개 털 가닥을 털 재성장이 관찰된 동물로부터 선별하고, 털 중량을 측정하였다. 0.0004% 및 0.002% TOP-M119로의 처리가 동일한 동물의 각각의 처리-전 털과 비교하여 7/7 마리 동물에서 털 중량의 유의한 증가를 유도하였다 (도 12c). 또한, Cpd 1의 국소적 투여가 미녹시딜 및 비히클 대조군과 비교하여 6/7일부터 더욱 신속한 털 성장의 증가를 유도하는 점을 관찰하였다. Cpd 1의 도포가 7/7 마리 동물 모두에서 완벽한 털 재성장을 유도하였다 (털 성장 점수 3). 또한, 0.0004%의 화합물 1과 비교할 때 0.002%로 처리된 동물에서 약간 더욱 신속한 털 성장의 증가도 관찰하였다 (도 13a). 2% 미녹시딜로의 처리는 비히클과 비교하여 더욱 신속한 털 성장의 증가를 유도하였다. 그러나, 완벽한 털 성장을 3/7 마리 동물 (털 성장 점수 3)에서만 관찰하고, 4/7 마리 동물은 중등도 털 성장 (털 성장 점수 2 내지 2.5)을 나타내었다. 비히클 처리된 대조군에서는, 2/7 마리 동물이 완전한 털 성장을 이루고, 4/7 마리 동물이 듬성한 내지 중등도 털 성장 (털 성장 점수 2 내지 2.5)을 나타내며, 1 마리 동물이 털 성장을 나타내지 않았다 (도 13a).

[0281] 추가적으로, 연구의 종료 시 피부 생검물을 수집하고, 화합물 도포 부위에서 육안적 멜라닌 생성기전의 징후에 대해 분석하였다. 0.0004% 및 0.002% Cpd 1의 처리로 6/7 및 7/7 마리 마우스의 박피된 피부에서 멜라닌 생성기전의 출현을 각각 유도하였다. 또한, 육안적 멜라닌 생성기전을 2% 미녹시딜로 처리된 7/7 마리 마우스 및 비히클 대조군의 3/7 마리 동물의 박피된 피부에서도 관찰하였다 (도 13b).

[0282] H & E 염색은 화합물 1 처리된 실험군의 경우 피부의 피하층에서의 모낭의 갯수 및 총 모낭 계수가 비히클 대조군과 비교할 때 증가하는 점을 나타내었다 (도 14a 및 도 14b). Cpd 1을 2% 미녹시딜 처리된 실험군과 비교할 때 유의한 차이를 관찰하지 못하였다.

[0283] 피부의 세로 절편 (도 14a, 오른쪽 패널)을 테스트 화합물 유도된 성장기 단계 또는 털 재성장과 함께 처리된 동물에서 털 모낭의 깊이 정도에 대해 분석하였다. 진피 유두 및 긴 모낭의 모간의 깊이 및 발달을 0.0004% 및 0.002% Cpd 1 및 2% 미녹시딜로 처리된 대다수의 동물에서 관찰하였다. 피부의 두께는 0.0004% 및 0.002% Cpd 1 및 2% 미녹시딜로 처리 이후에 비히클 대조군과 비교하여 약간의 증가를 나타내었다 (도 14c).

[0284] Cpd 1이 모낭주변의 혈관 형성을 촉진하고 세포 증식에 미치는 효과를 갖는지 여부를 조사하기 위하여, CD-31 및 Ki-67 항체를 사용한 면역조직화학 분석을 수행하고, 반-정량적인 등급화를 보고하였다. 털 모낭의 모세혈관 근처의 혈관 갯수의 증가를 0.0004% 및 0.002% Cpd 1으로의 처리 이후에 관찰하였으며, 각각 모낭주변 혈관 생성기전을 나타내는 평균 점수 1.4 및 1.6이었다. 또한, 2% 미녹시딜로 처리된 동물도 평균 점수 1.4로 모낭 부위 근처의 혈관 생성기전을 나타내는 반면, 비히클 대조군은 평균 점수 0.8을 보였다 (도 15a 및 도 15b).

[0285] 털 모낭의 모근초 근처에 Ki-67 양성 세포의 존재가 비히클 대조군과 비교하여 Cpd 1 처리 둘 다 (0.0004% 및 0.002%)에서 더 높았고, 각각 평균 점수 1.4 및 1.7이었다. 또한, 2% 미녹시딜로의 처리도 평균 점수 1.1로 모낭 부위 근처의 Ki-67 양성 세포를 유도하였다. 비히클 대조군 동물은 털 모낭의 모근초 근처에서 Ki-67 양성 세포의 약한 고리를 평균 점수 0.4로 갖는 것으로 확인하였다 (도 15c 및 도 15d).

[0286] **실시예 6**

[0287] **화합물 1의 *시험관내* 안전성 약리학**

[0288] *시험관내* 약리학적 프로파일 작성은 후보 약물의 개발을 방해 또는 중단시키거나 심지어 약물이 승인된 이후에 발견되는 경우 판매 철회를 초래할 수 있는 바람직하지 않은 표적-외 활성 프로파일을 식별하도록, 약물 발견 과정의 초기에 사용이 증가되고 있다 (Bowes N. *et. al.*, Nature Reviews Drug Discovery, 11(12): 909-22). 따라서, 100 nM에서의 화합물 1의 표적-외 선택성을 44가지 표적의 종합검사 (세이프티스크린44™, 프랑스 유로핀 세렙사)에 대응하여 (방사성)리간드 결합 및 효소 검정법으로 테스트하였다. 화합물 1 (100 nM)은 임의의 표적에 대한 ≤ 50% 억제 또는 자극에 의해 정의된 바, 44가지 표적 모두에서 유의한 반응을 나타내지 않았다.

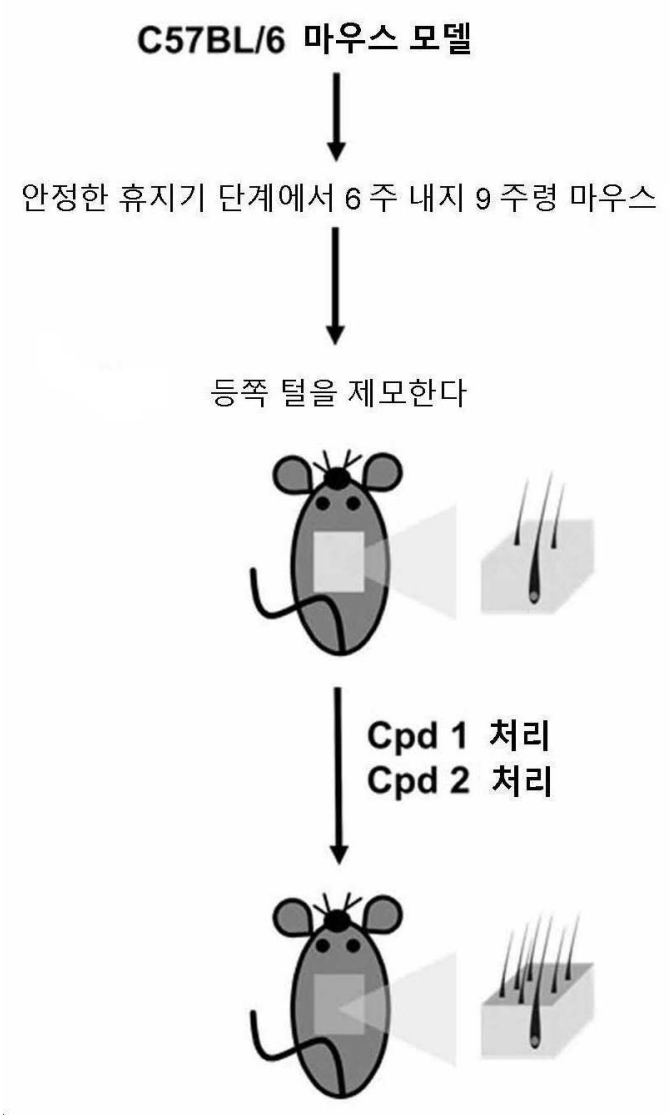
표 4. 프랑스 유로핀 세렙사 (세이프티스크린44™)의 (방사성)리간드 결합 및 효소 검정 법으로 테스트된 44가지 표적 목록

표적	종		표적	종
아데노신 A2A	인간		μ (MOP)	인간
아드레날린성 a1A	인간		5-HT1A	인간
아드레날린성 a2A	인간		5-HT1B	인간
아드레날린성 b1	인간		5-HT2A	인간
아드레날린성 b2	인간		5-HT2B	인간
BZD (중심)			5-HT3	인간
CB1	인간		GR 글루코코르티코이드 수용체	인간
CB2	인간		AR 안드로겐 수용체	인간
CCK1 (CCKA)	인간		바소프레신 수용체 V1 a	인간
도파민 D1	인간		Ca^{2+} 통로 (L-디히드로피리딘 부위)	인간
도파민 D2S	인간		포타슘 통로 hERG	인간
엔도텔린 ETA	인간		Kv 통로	인간
NMDA	인간		Na^{+} 통로 (부위 2)	인간
히스타민 H1	인간		노르에피네프린 운반체	인간
히스타민 H_2	인간		도파민 운반체	인간
MAO-A	인간		5-HT 운반체	인간
무스칼린성 M1	인간		COX1	인간
무스칼린성 M2	인간		COX2	인간
무스칼린성 M3	인간		PDE3A	인간
N 뉴런성 α4ß2	인간		PDE4D2	인간
δ (DOP)	인간		Lck 키나제	인간
κ (KOP)	인간		아세틸콜린 에스테라제	인간

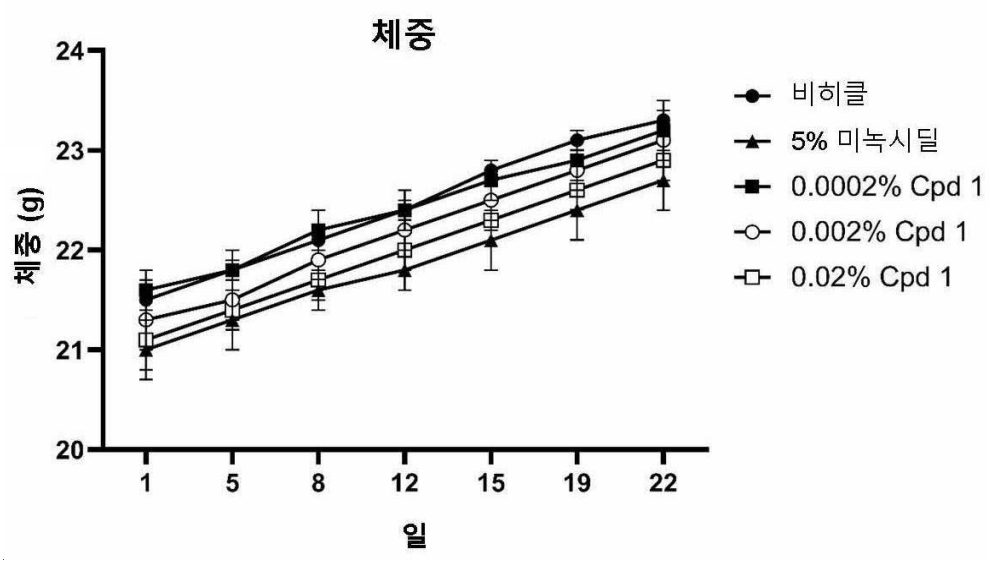
[0289]

도면

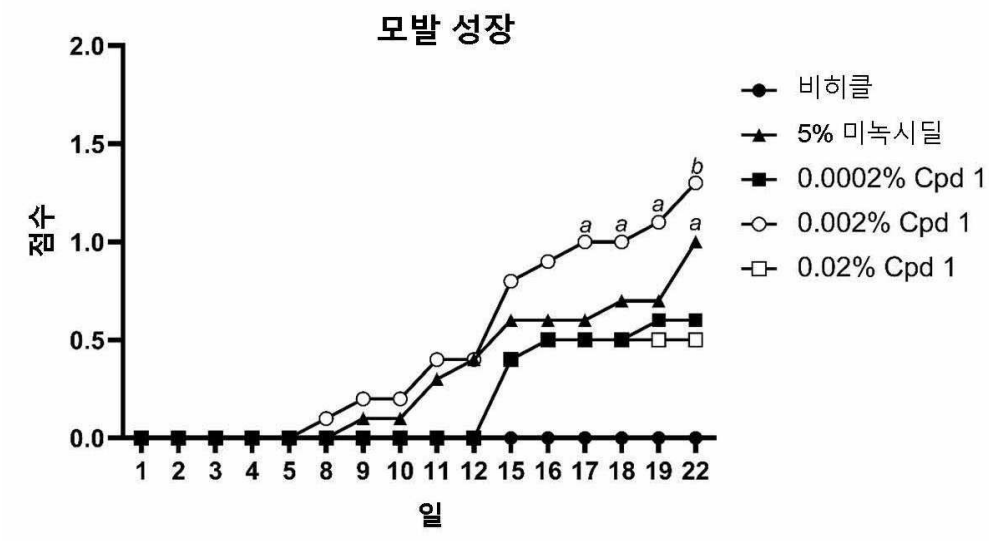
도면1


C57BL/6 마우스 모델
안정한 휴지기 단계에서 6 주 내지 9 주령 마우스
등쪽 털을 제모한다
Cpd 1 처리
Cpd 2 처리

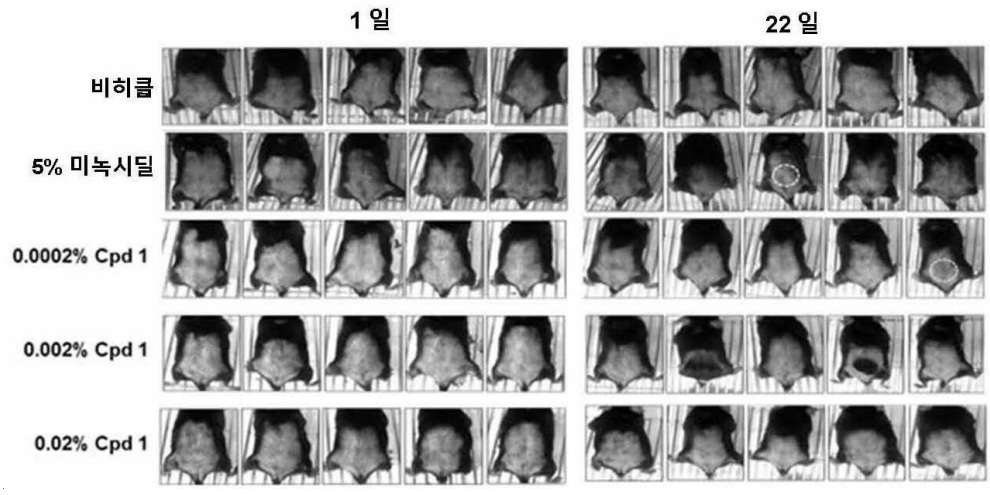
도면2a



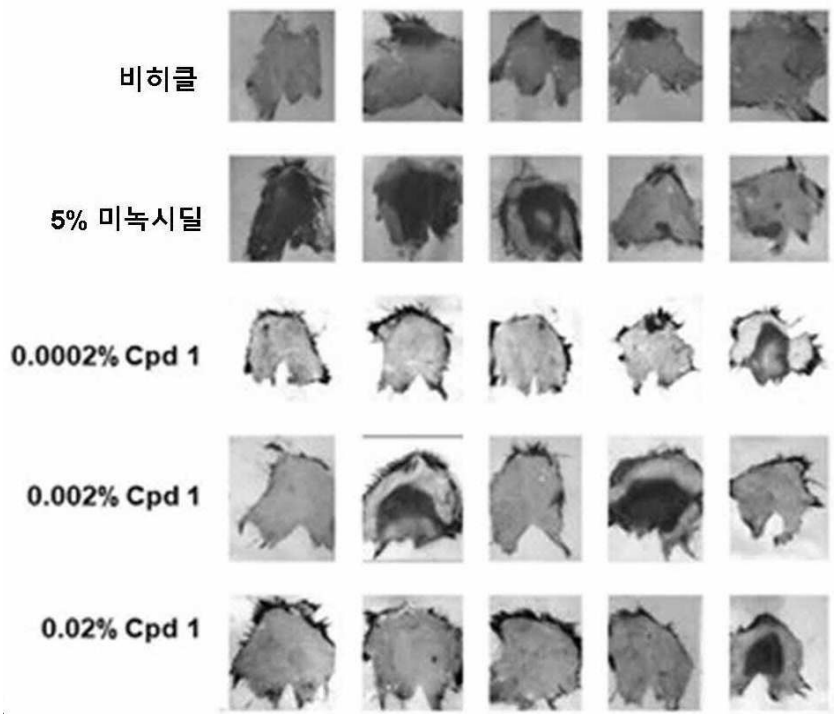
도면2b



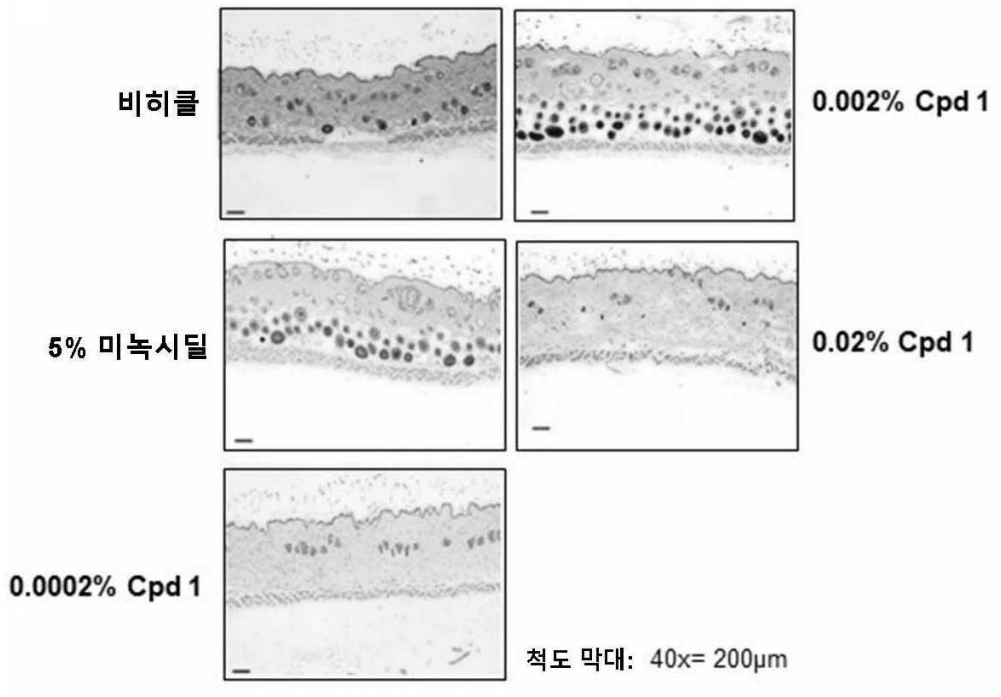
도면3a



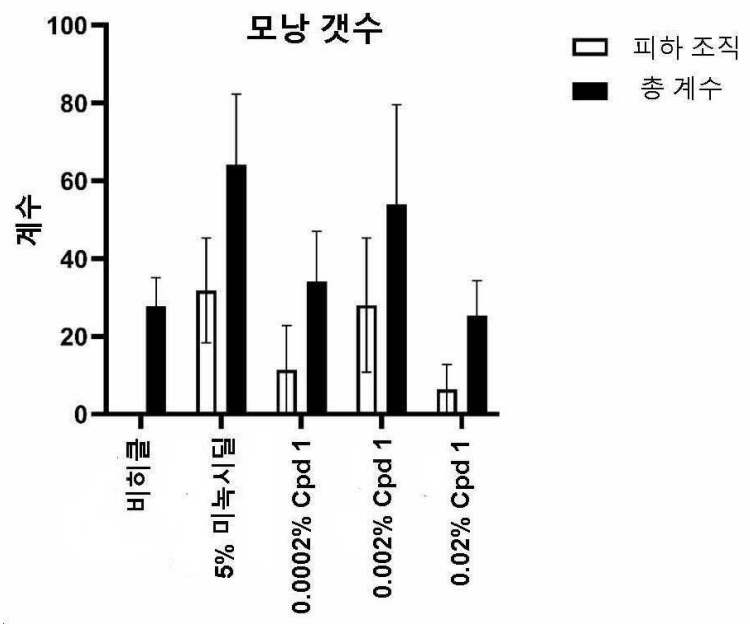
도면3b


비히클
5% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

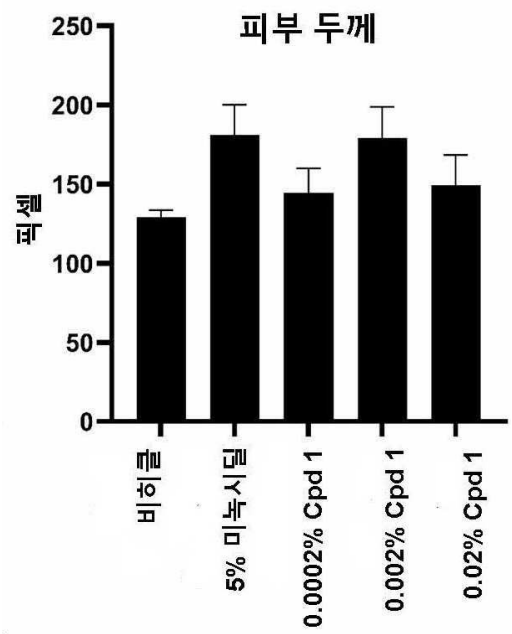
도면4a


비히클
0.002% Cpd 1
5% 미녹시딜
0.02% Cpd 1
0.0002% Cpd 1
척도 막대: 40x= 200μm

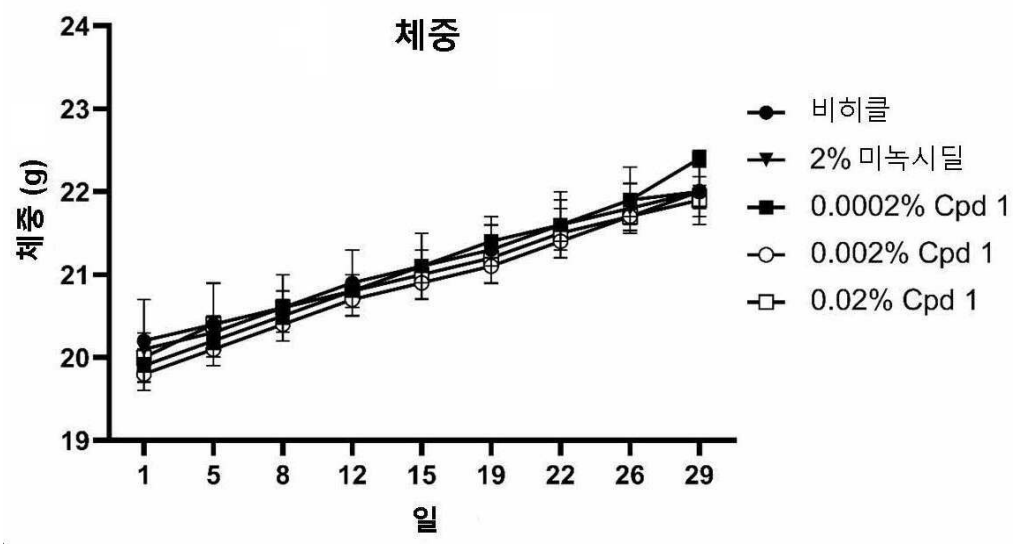
도면4b


모낭 갯수
피하 조직
총 계수
계수
100
80
60
40
20
0
비히클
5% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

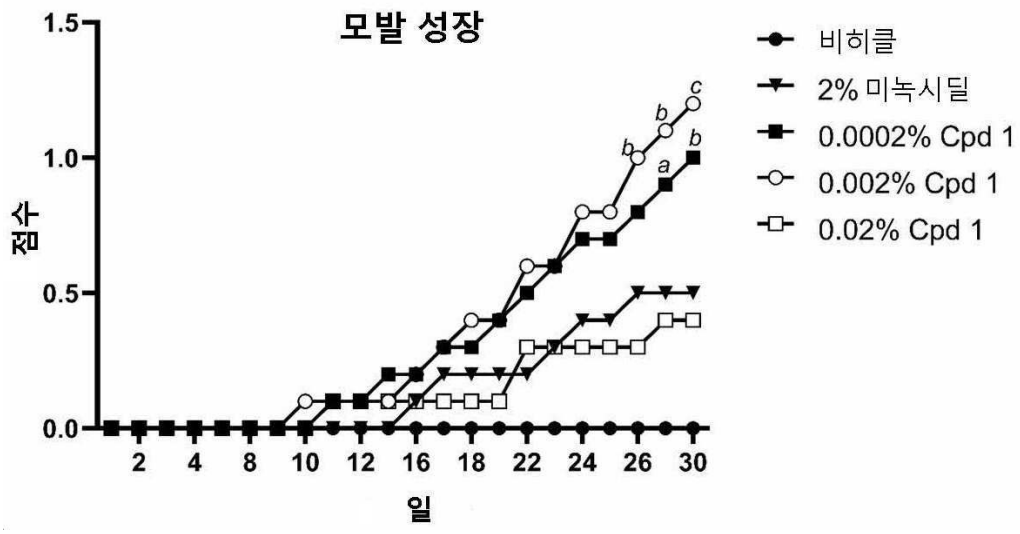
도면4c


피부 두께
픽셀
250
200
150
100
50
0
비히클
5% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

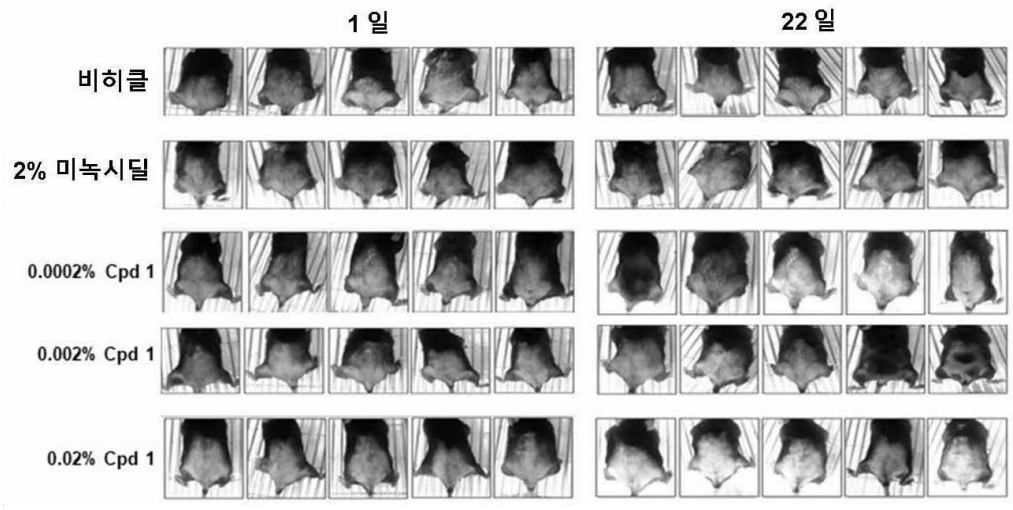
도면5a



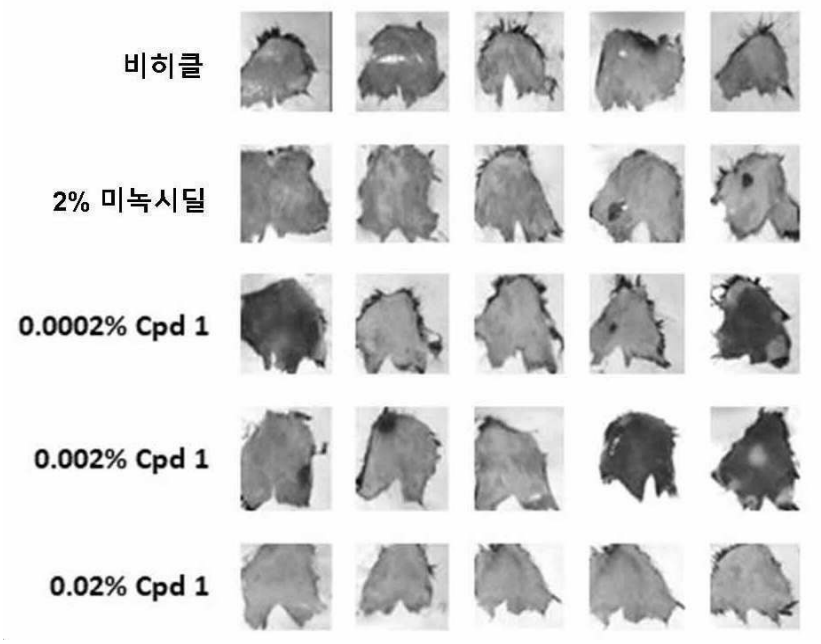
도면5b



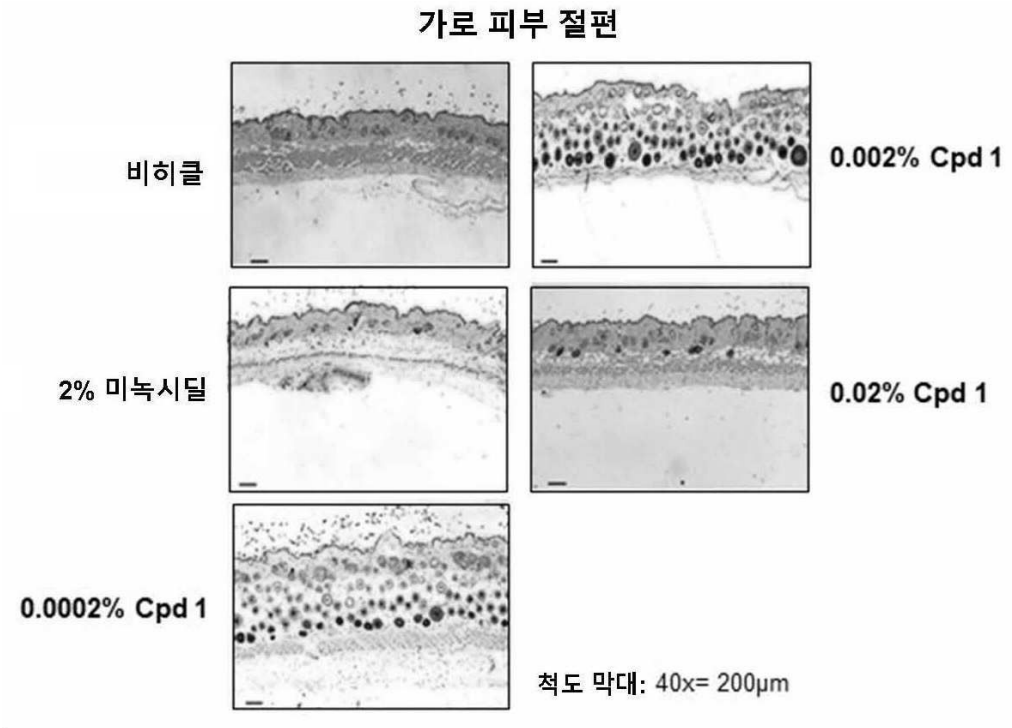
도면6a



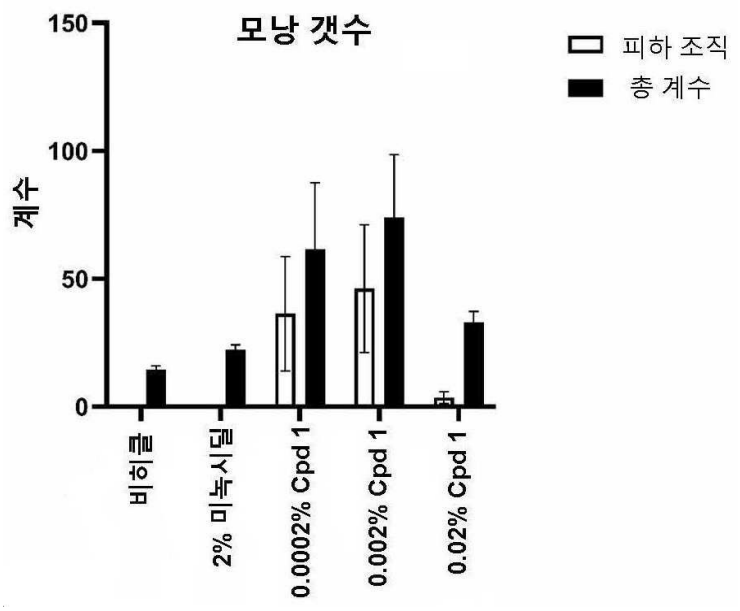
도면6b


비히클
2% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

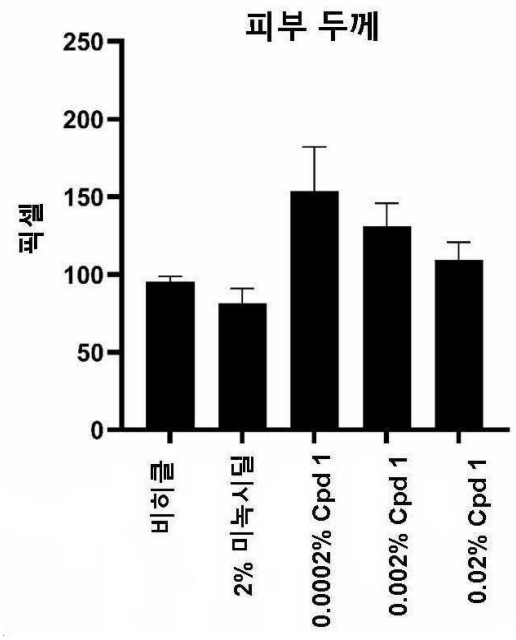
도면7a


가로 피부 절편
비히클
0.002% Cpd 1
2% 미녹시딜
0.02% Cpd 1
0.0002% Cpd 1
척도 막대: 40x= 200μm

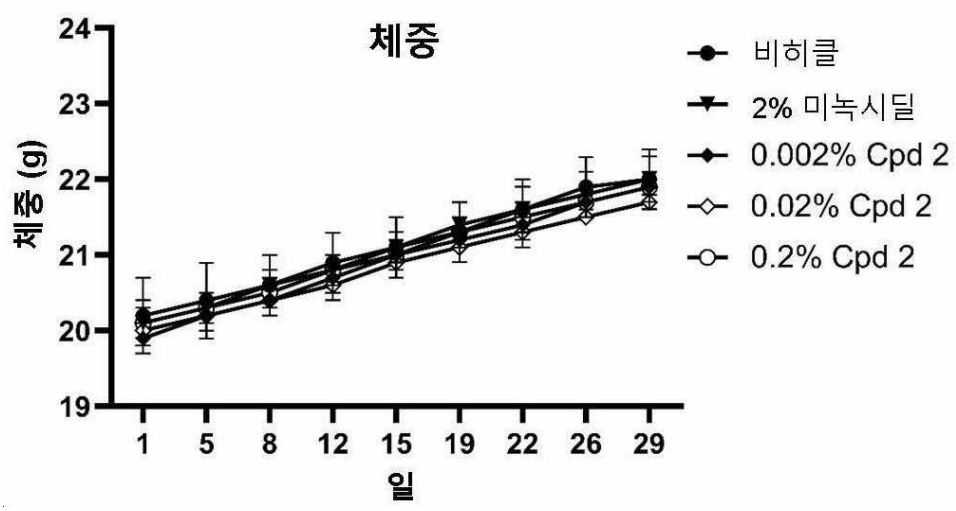
도면7b


모낭 갯수
피하 조직
총 계수
계수
150
100
50
0
비히클
2% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

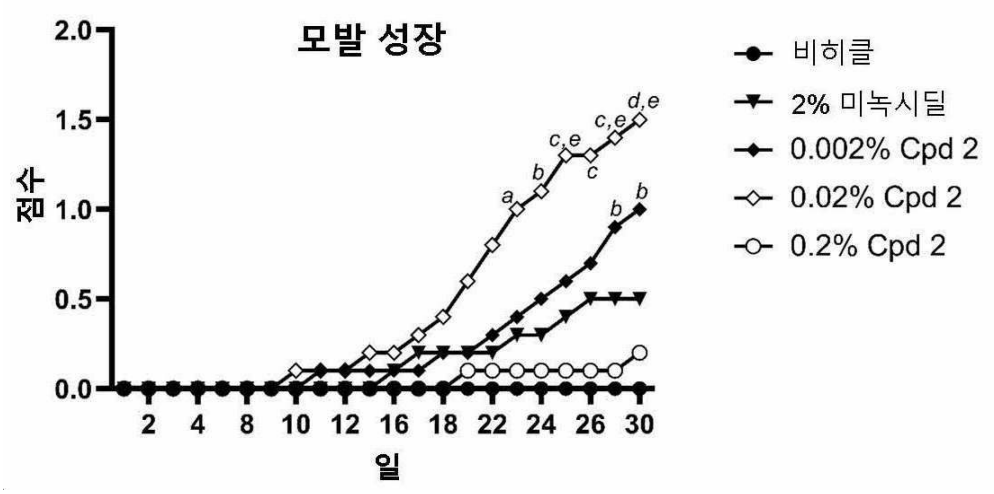
도면7c


피부 두께
피셀
250
200
150
100
50
0
비히클
2% 미녹시딜
0.0002% Cpd 1
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1

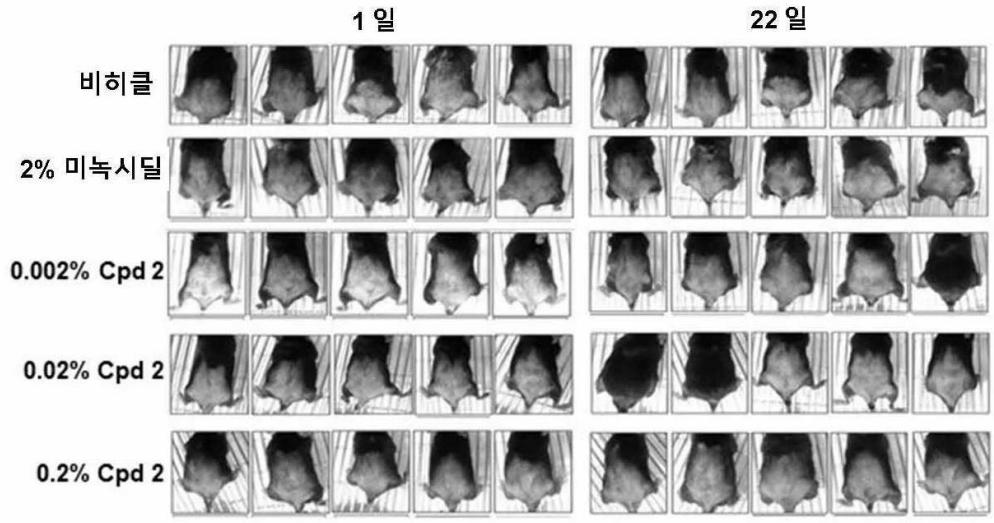
도면8a



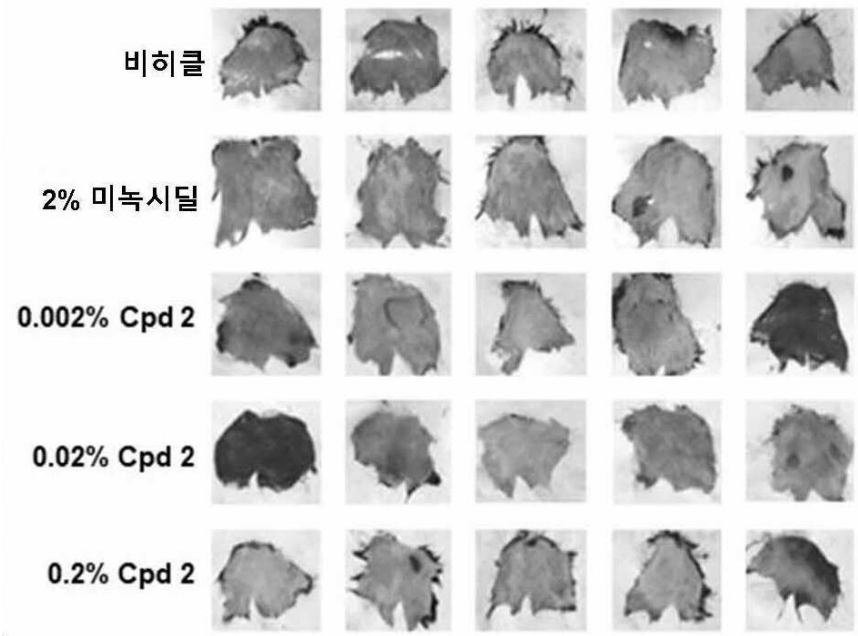
도면8b



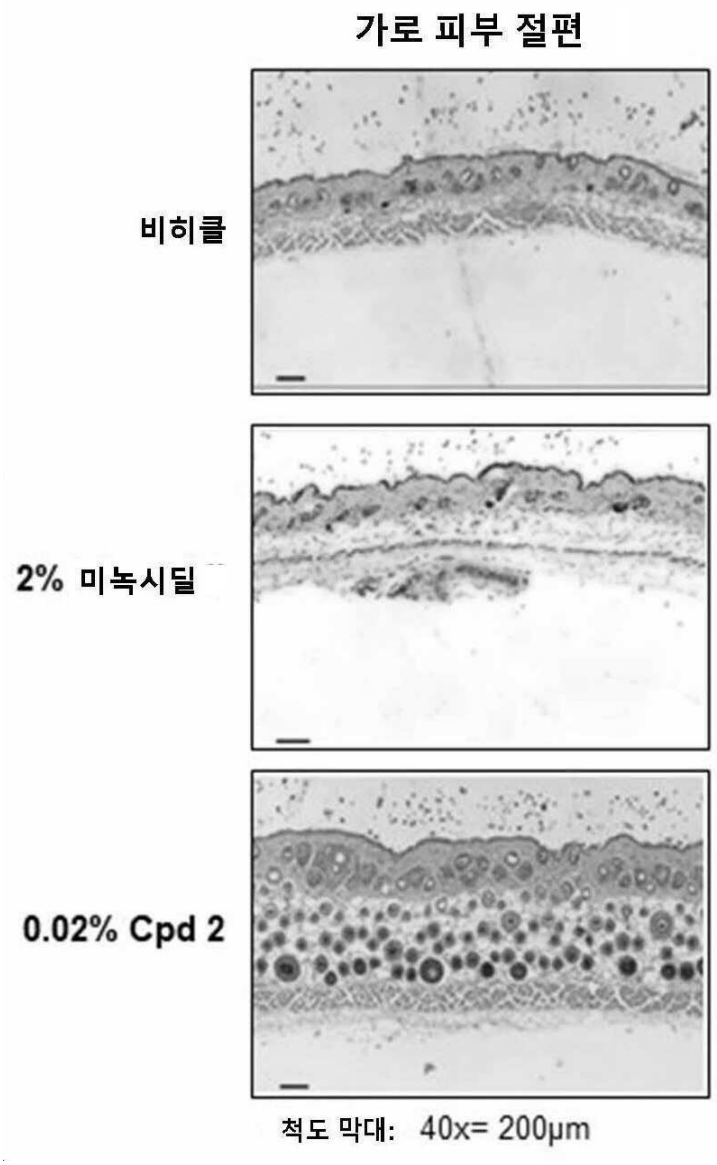
도면9a



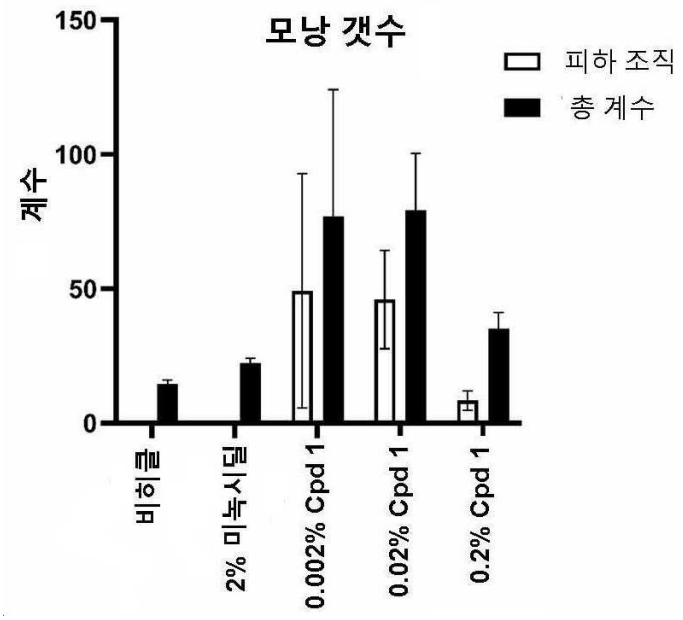
도면9b



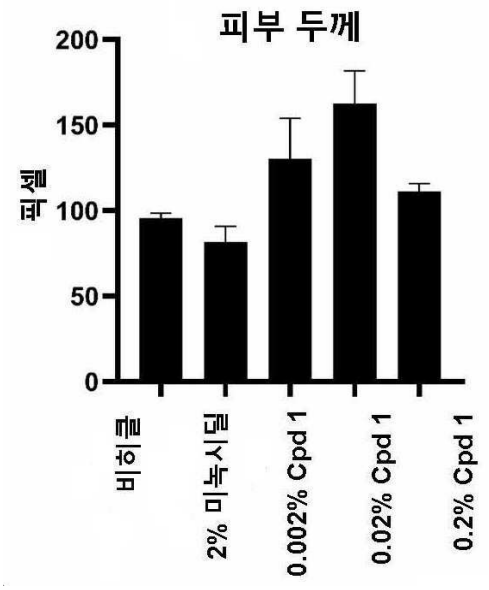
도면10a



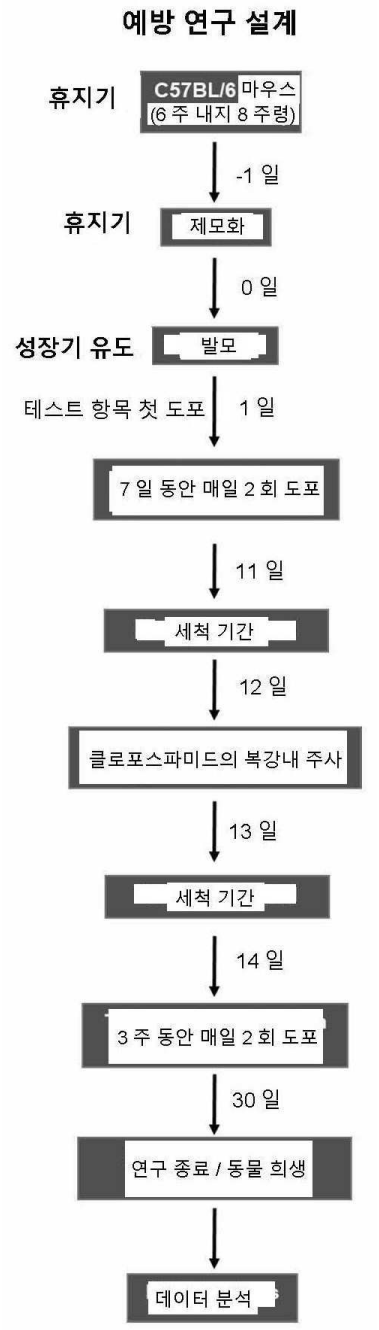
도면10b


모낭 갯수
피하 조직
총 계수
계수
150
100
50
0
비히클
2% 미녹시딜
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1
0.2% Cpd 1

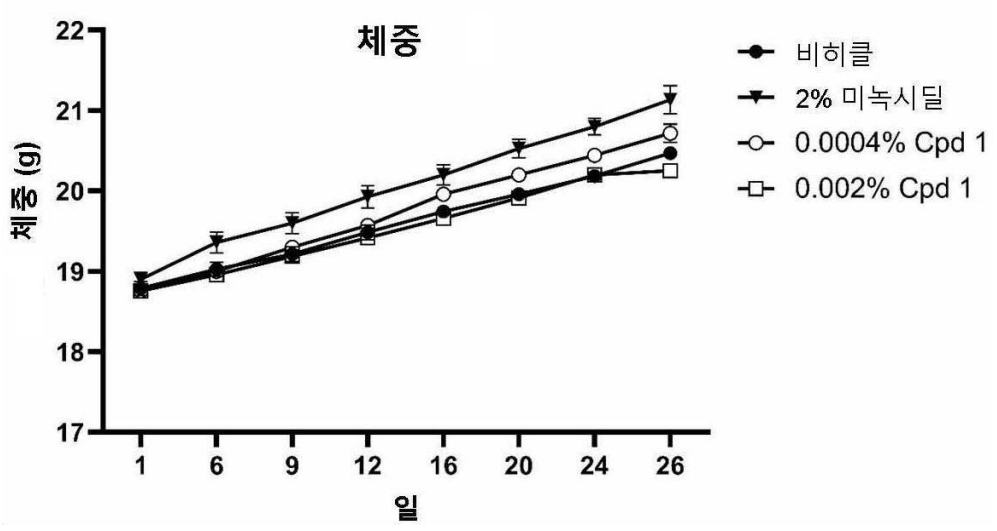
도면10c


피부 두께
피셀
200
150
100
50
0
비히클
2% 미녹시딜
0.002% Cpd 1
0.02% Cpd 1
0.2% Cpd 1

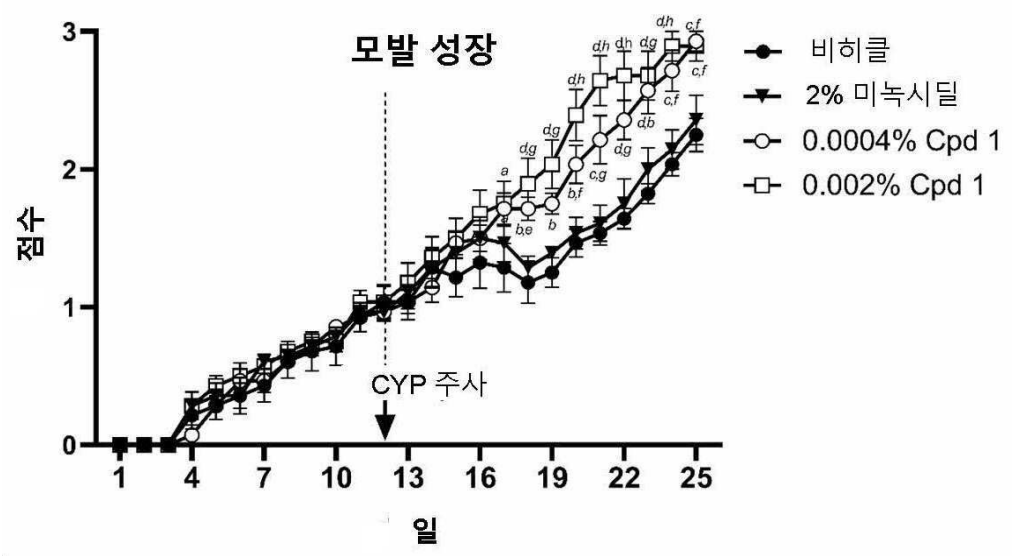
도면11


예방 연구 설계
휴지기
C57BL/6 마우스
(6 주 내지 8 주령)
-1 일
휴지기
제모화
0 일
성장기 유도
발모
테스트 항목 첫 도포
1 일
7 일 동안 매일 2 회 도포
11 일
세척 기간
12 일
클로포스파미드의 복강내 주사
13 일
세척 기간
14 일
3 주 동안 매일 2 회 도포
30 일
연구 종료 / 동물 희생
데이터 분석

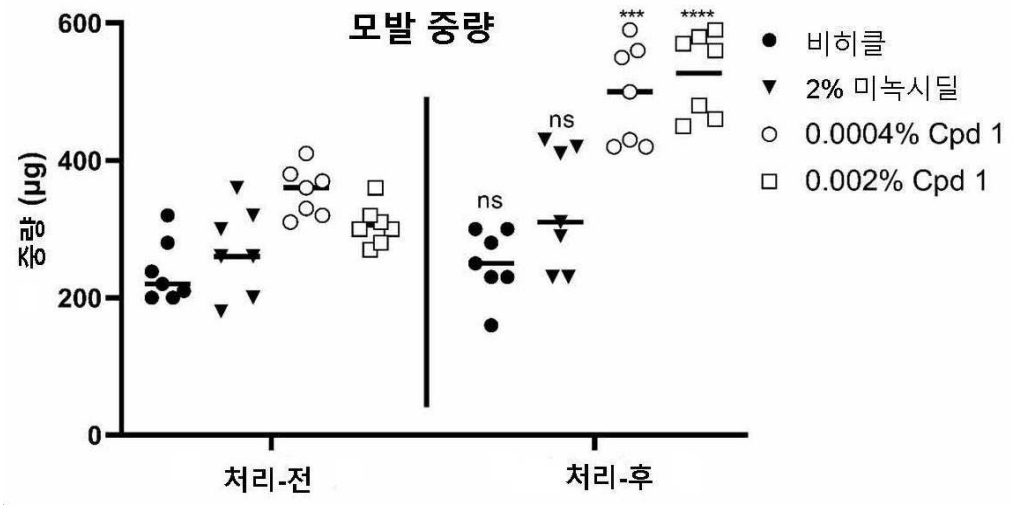
도면12a



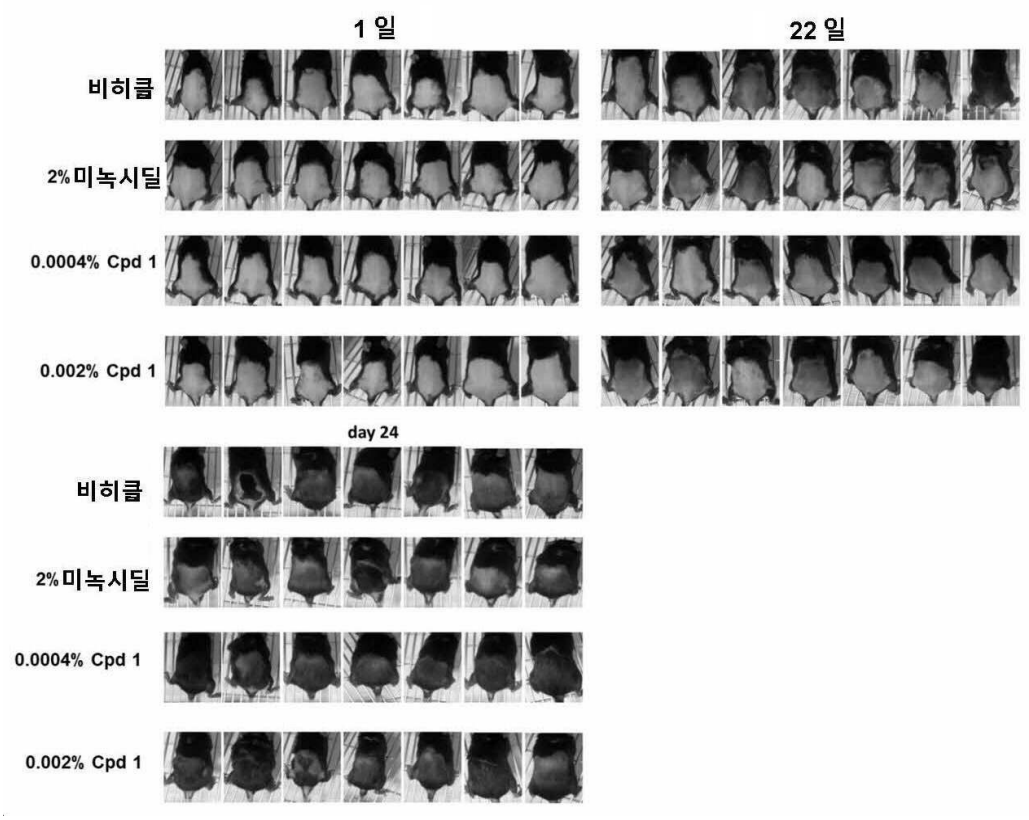
도면12b



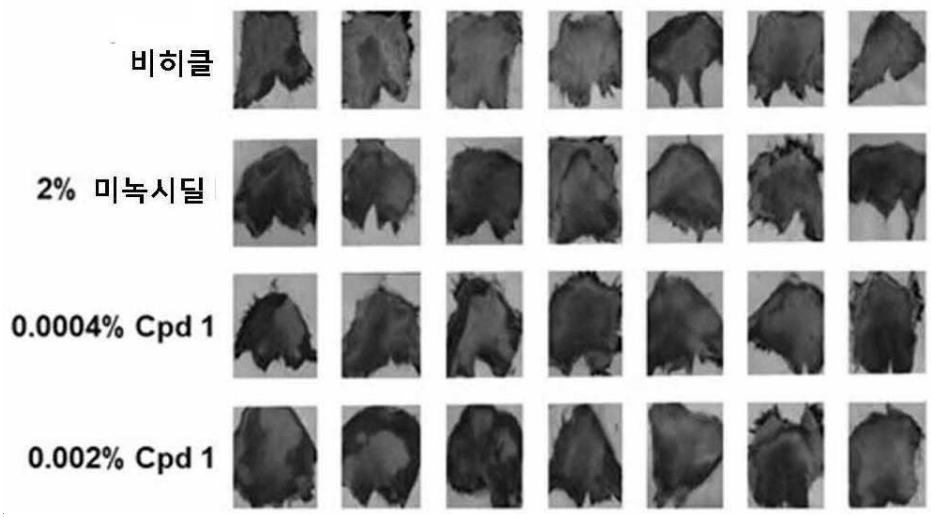
도면12c



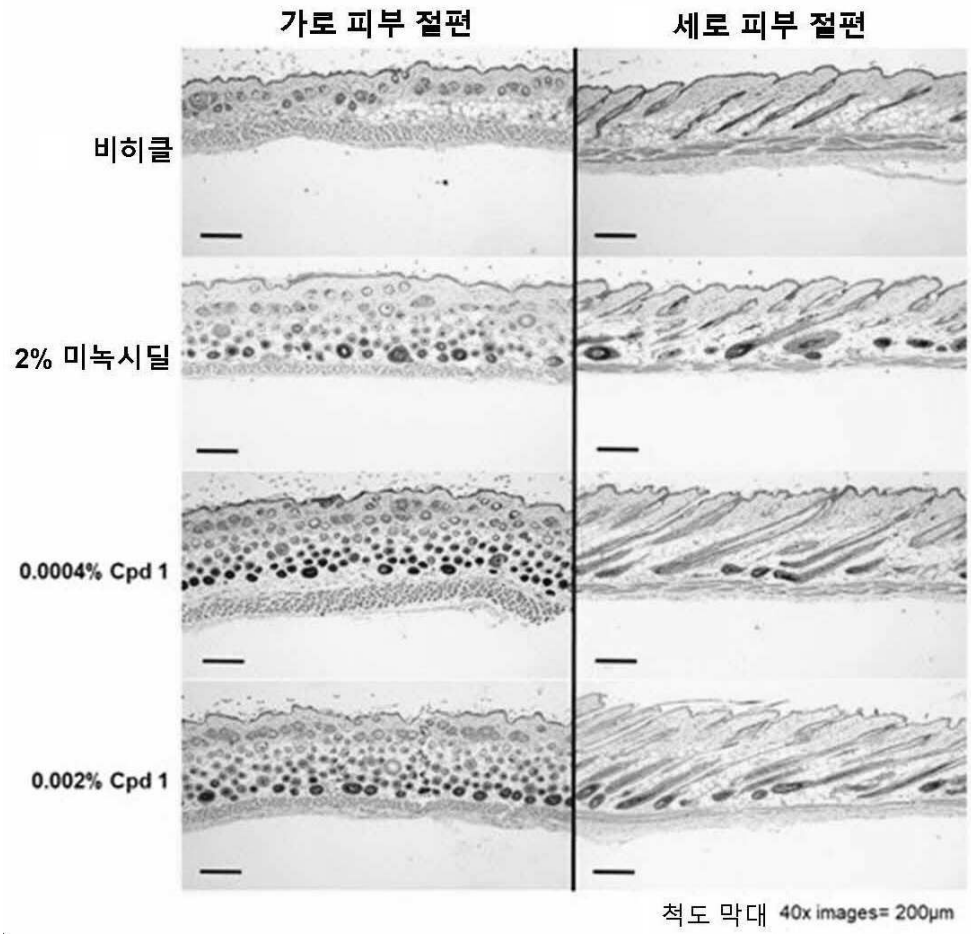
도면13a


1 일
22 일
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1
day 24
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1

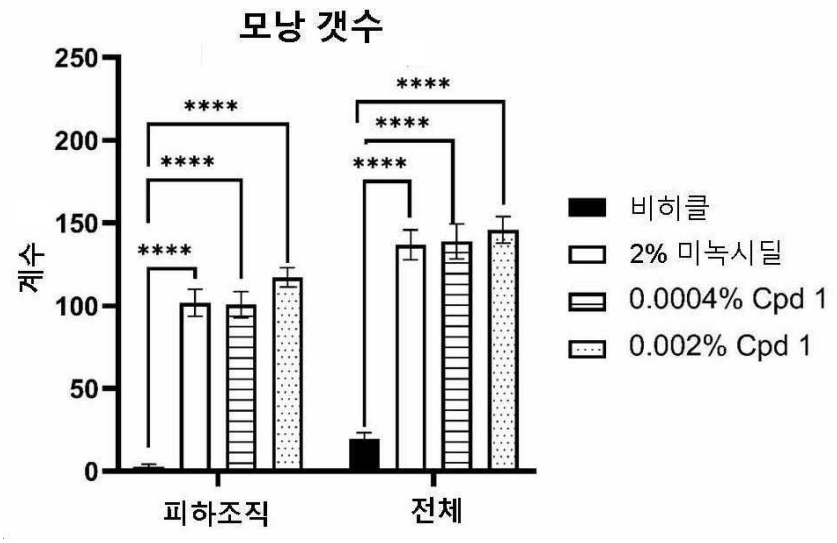
도면13b


비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1

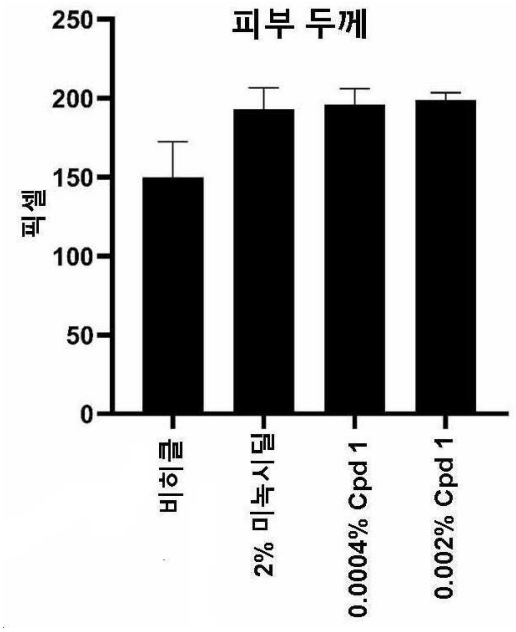
도면14a


가로 피부 절편
세로 피부 절편
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1
척도 막대 40x images= 200μm

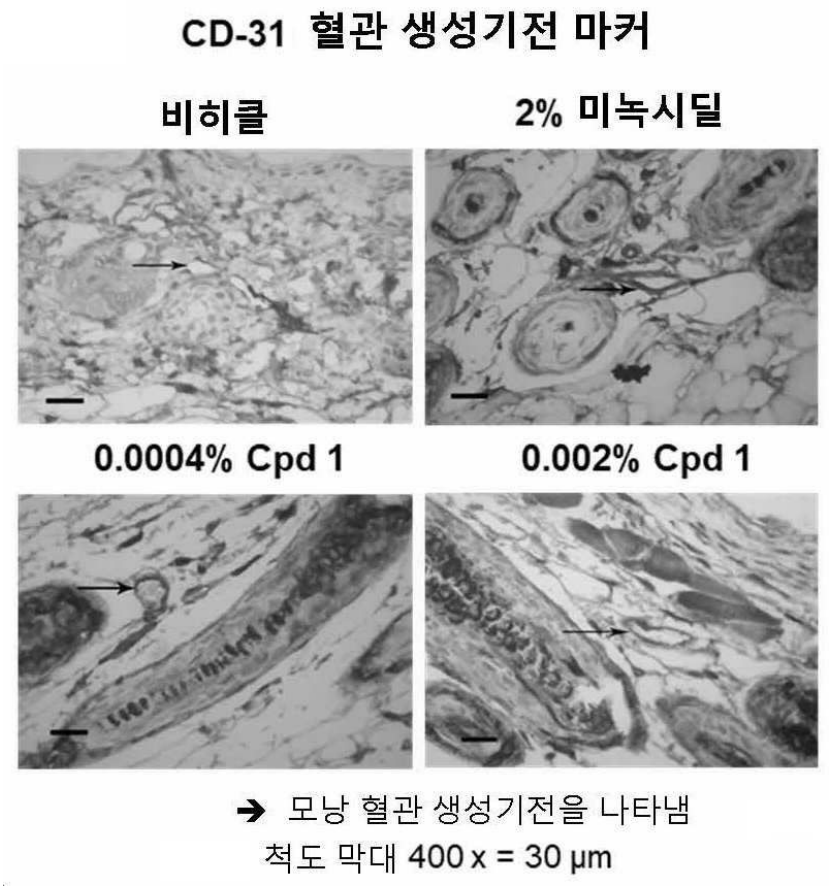
도면14b


모낭 갯수
250
200
150
100
50
0
계수
****
****
****
****
****
****
피하조직
전체
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1

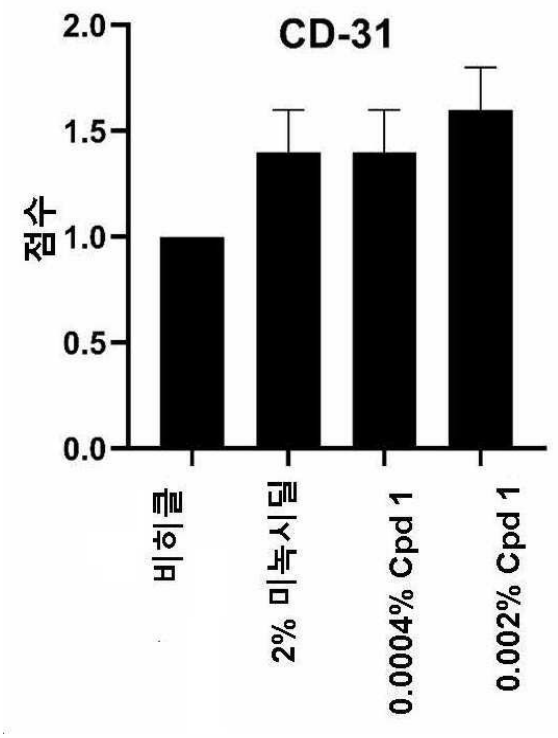
도면14c


피부 두께
250
200
150
100
50
0
피셀
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1

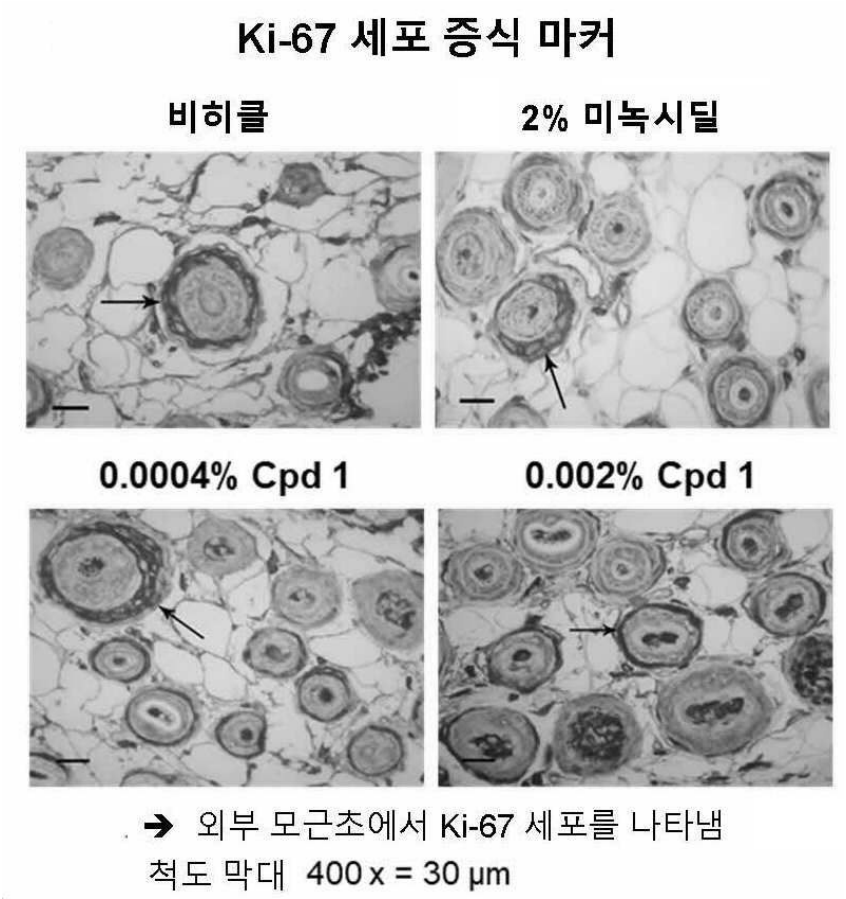
도면15a


CD-31 혈관 생성기전 마커
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1
➔ 모낭 혈관 생성기전을 나타냄
척도 막대 400 x = 30 μm

도면15b


CD-31
점수
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1

도면15c


Ki-67 세포 증식 마커
비히클
2% 미녹시딜
0.0004% Cpd 1
0.002% Cpd 1
➔ 외부 모근초에서 Ki-67 세포를 나타냄
척도 막대 400 x = 30 μm

도면15d

