



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월08일

(11) 등록번호 10-1966293

(24) 등록일자 2019년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/575 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7009769

(22) 출원일자(국제) 2012년09월13일

심사청구일자 2017년07월11일

(85) 번역문제출일자 2014년04월14일

(65) 공개번호 10-2014-0075729

(43) 공개일자 2014년06월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/055248

(87) 국제공개번호 WO 2013/040269

국제공개일자 2013년03월21일

(30) 우선권주장

61/534,194 2011년09월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US7754705 B2*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 손상조직 치유용 제품

(57) 요 약

본발명은 치료학적 유효량의 적어도 하나의 양이온성 스테로이드 항미생물제 (CSA)를 포함하는 조성물을 투여하여 손상조직의 치유속도를 증가시키는 방법을 개시한다. 또한, 본발명은 치료학적 유효량의 적어도 하나의 CSA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상처 치유의 촉진이 요구되는, 피검체에서 상처 치유를 촉진하는 방법을 개시한다. 또한, 손상조직의 치료에 사용하기 위한, 적어도 하나의 CSA, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물과 화합물을 개시한다. 본발명은 또한 상기한 조성물을 포함하는 키트와 상기한 방법들에 관한 사용설명서를 포함한다.

(56) 선행기술조사문현

J Invest Dermatol., 2009.11., Vol.129, No.11,
pp 2668-2675

J Appl Microbiol., 2011.01., Vol.110, No.1, pp
229-238

Oral Microbiol Immunol., 2009.04., Vol.24,
No.2, pp 170-172

Trends Pharmacol Sci., 2008.03., Vol.29, No.3,
pp 124-134

WO2007089906 A2*

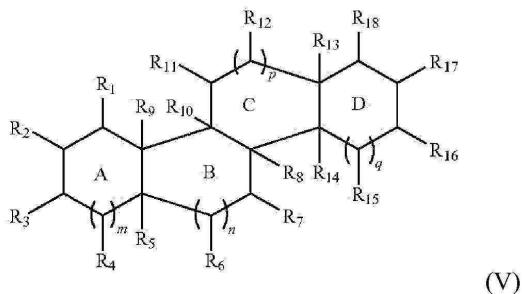
*는 심사관에 의하여 인용된 문현

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식(V)로 표시되는 양이온성 스테로이드 항-미생물 (CSA) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 조직 상처를 경감 또는 치료하기 위한 용도의 조성물 :



상기 식에서,

고리 A, B, C, 및 D는 독립적으로 포화되어 있고;

m, n, p, 및 q는 독립적으로 0 또는 1이고;

R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} 및 R_{18} 은 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 Q_5 는 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이고;

R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} 및 R_{17} 은 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 아지도알킬옥시, 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, 구아니디노알킬옥시, 및 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 Q_5 는 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며;

단, R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복사미도, 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$,

$\text{H}_2\text{N}-\text{HC}(\text{Q}_5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-$, 아지도알킬옥시, 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것을 조건으로 한다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 조직 상처가 개방형 상처(open wound)인, 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 조직 상처가 폐쇄형 상처(closed wound)인, 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 조직 상처가 열상, 절개 부위 상처, 또는 만성 감염 상처인, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 적어도 4회의 개별 애플리케이션으로 또는 적어도 4일의 기간에 걸쳐 상기 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 분무(spraying)에 의해 상기 조직 상처에 적용되도록 제형화된 것인, 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 밴드, 외과 드레싱, 거즈, 접착 스트립, 외과 스테이플, 클립, 지혈기, 자궁내 기구, 봉합선, 투관침, 카테터, 튜브, 및 임플란트로 구성된 군에서 선택된 약학적으로 허용되는 기구로부터 투여하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 척추동물의 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 포유동물의 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 비인간 포유동물의 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 인간, 말, 또는 개의 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화된, 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 신생아의 조직 상처에 적용하기 위한 것으로 제형화되고, 상기 조직 상처는 신생아의 배꼽 상처인, 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 수의학용으로 제형화된, 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 조직 상처가 화상이 아닌, 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 조직 상처가 만성 감염 상처를 포함하는, 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 0.01 내지 5%(wt/wt)의 범위의 농도로 상기 CSA 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 0.01 내지 2.0%(wt/wt)의 범위의 농도로 상기 CSA 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 조성물이 0.04%(wt/wt)의 농도로 상기 CSA 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 상기 CSA 화합물은 가수분해가능한 에스테르 결합을 통해 상기 스테로이드기에 각각 부착되어 있는 복수의 양이온성기를 포함하는, 조성물.

청구항 20

제 1항에 있어서,

R₁ 내지 R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, 및 R₁₈은 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬카르복시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 할로알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 옥소, 제2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 Q₅는 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이고;

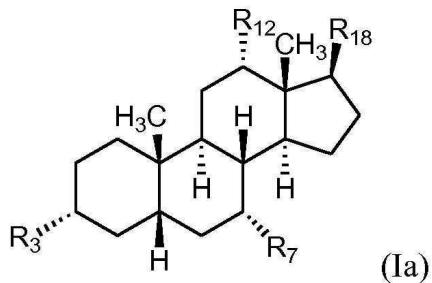
R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₇은 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 독립적으로 부재하거나, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, 및 R₁₄는 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 할로알킬, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알케닐, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알키닐, 옥소, 제2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나

비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 및 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며, 여기서 Q_5 는 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며;

단, R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노 (C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시아미도, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것을 조건으로 하는, 조성물.

청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CSA 화합물이 하기 화학식 (Ia)를 갖는, 조성물:



청구항 22

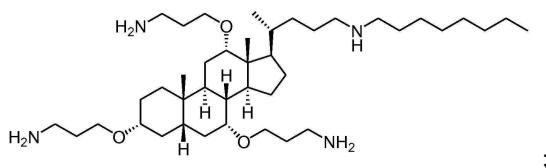
제 21항에 있어서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 중 적어도 하나가 독립적으로 아미노알킬옥시 또는 아미노알킬카르복시인, 조성물.

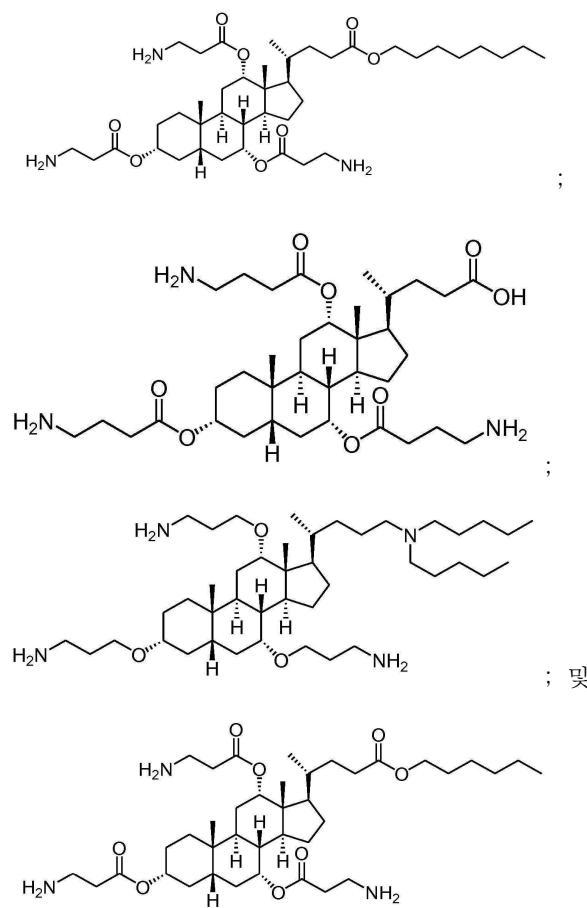
청구항 23

제 21항에 있어서, R_{18} 이 알킬아미노알킬, 디(알킬)아미노알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬카르복시알킬, 또는 C-카르복시알킬인, 조성물.

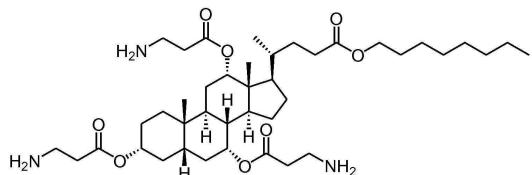
청구항 24

제 21항에 있어서, 상기 CSA 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 하기 화합물들로 구성된 군에서 선택되는, 조성물:



**청구항 25**

제 21항에 있어서, 상기 CSA 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 하기 화합물인, 조성물:

**청구항 26**

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 "상처치유용 조성물 및 방법"이라는 발명의 명칭으로 2011년 9월 13일에 출원된, 미국 가출원 제 61/534194호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 가출원은 참조를 위해 본원에 포함된다.

1. 발명의 기술분야

[0004] 본발명은 양이온성 스테로이드 항미생물제(cationic steroid antimicrobials, CSAs)를 사용하여 동물 내 손상 조직의 치유속도를 증가시키기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

2. 관련기술

[0006] 상처치유는 상처를 입은 후 세포구조와 조직층을 회복하기 위한 복잡하고 역동적인 자가 치유 과정이다. 인간의 상처치유 과정은 독특한 3가지 단계로 나뉜다: 염증기(inflammatory phase), 증식기(proliferative phase), 및 재구성기(remodeling phase). 상처치유 과정은 또한 상기 3가지 포괄적 시기를 넘어서 주화성(chemotaxis), 식세포작용, 자가콜라겐합성(neocollagenesis), 콜라겐 분해, 및 콜라겐 리모델링을 포함하여 손상을 복구하는 복잡하고 조화된 일련의 생화학적 사건들로 더 세분화된다. 또한, 혈관신생(angiogenesis), 상피형성(epithelialization), 및 새로운 글리코사아미노글리칸(glycosaminoglycans, GAGs)의 생산이 상처 치유 과정에 핵심이다. 이러한 생물학적 과정들의 정점은 결과적으로 섬유모세포 매개 상처 조직으로 정상 피부 구조의 대체로 귀결된다.

[0007] 염증기의 개시에 앞서, 응고 캐스케이드가 응고를 통한 혈액 유출을 막기 시작한다. 일단 응고가 시작되면, 케모카인과 사이토카인을 포함하는, 다양한 수용성 인자들(soluble factors)이 방출되어 상처 부위에 세포들을 유인한다. 혈소판에 의해 방출된 사이토카인인, 성장 인자들이 세포들을 자극하여 이들의 분열 속도를 가속화시

켜 치유 속도의 증가를 이끈다. 혈소판은 또한 세로토닌, 브래디키닌, 프로스타글란딘, 프로스타사이클린, 트롬복산, 및 히스타민과 같은 다른 전염증성 인자들(proinflammatory factors)을 방출시키는데, 상기 인자들은, 세포 증식과 상처 영역으로의 이동을 증가시키고, 혈관의 팽창과 천공을 야기시키는 것을 포함하는 여러 목적을 이루는데 도움을 준다.

[0008] 염증기는 4가지 생화학적 과정들로 더 세분화된다. 첫째, 혈관이 파괴된 직후, 파열된 세포막은 트롬복산과 프로스타글란딘과 같은 염증성 인자들을 방출하여 그 결과 혈관수축을 일으켜 혈액 손실을 막고, 염증성 세포들과 인자들을 끌어 모은다. 둘째, 다형핵 호중구(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)가 상처 부위, 식세포작용 잔해와 박테리아에 도착한다. 호중구는 또한 손상된 조직을 파괴하는 프로테아제를 분비함으로써 상처를 세척한다. 셋째, 호중구는 잔해, 박테리아, 호중구, 손상된 세포와 조직, 및 다른 모든 외래 세포 또는 물질의 식세포작용을 통해 상처입은 부위를 세척한다. 대식세포는 또한 상처치유가 다음 시기로 넘어가도록 만드는 많은 인자들을 분비한다. 마지막으로, 염증이 가라앉고, 더 적은 염증성 인자들이 분비되고, 기존 인자들은 분해되고, 다수의 호중구와 대식세포가 상처 부위에서 줄어든다.

[0009] 증식기가 상처 부위에 섬유모세포의 도착으로 시작되는데, 이것은 생물학적으로 혈관신생이 개시되는, 증식기의 시작을 알리는 표식이다. 혈관신생 또는 신혈관형성(neovascularization)은 내피 세포가 성처 영역으로 이동할 때 섬유모세포 증식과 동시에 일어나는 과정이다. 섬유조직형성과 과립형성(granulation)이 혈관신생 동안 섬유모세포 모집과 세포외 기질 형성의 결과로 일어난다. 그런 다음, 콜라겐과 피브로네틴이 섬유모세포에 의해 조직 과립형성 부위에 축적된다. 일단 콜라겐 축적이 일어나면, 상피화가 새로 축적된 세포의 기질에 도착하는 각질형성세포의 존재의 결과로 일어난다. 증식기의 마지막은 수축 단계인데, 이 단계는 앞서 손상된 영역 주위에 있는 피부의 인장 강도를 회복시키면서, 상처 조직과 주변의 건강한 조직을 연결시키고 성처 조직의 모서리를 끌어 당기기 위해, 신생근원세포(neomyoblasts)의 존재를 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 상처치유를 향상시키기 위한 조성물과 그러한 방법에 대한 개발 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

발명의 요약

[0012] 본발명은 치유속도를 증가시킴으로써 피검체 내의 상처를 치료하기 위한 조성물과 방법을 개시한다. 치유속도의 증가는 양이온성 스테로이드 항미생물(CSA) 화합물을 사용하여 달성된다. CSA 화합물은 스테로이드 골격과 이에 부착된 복수의 양이온성을 포함한다.

[0013] CSAs를 사용한 손상조직 치료로 상처치유 속도가 증가되었는데, 이는 놀랍고도 예기치 못한 결과였다. 실험 데이터는 증가된 상처치유 속도는 CSAs의 알려진 항미생물 효과와 구별됨을 제시한다. 살아있는 피검체의 상처 부위에 적용하였을 때, 본발명에 개시한 CSA 화합물들은 상처치유 속도에 있어서 심오하고 놀라운 효과를 나타내었다. 다수의 케이스에서, 증가된 치유속도는 통상적인 항미생물제를 사용한 경우의 치유 속도보다 수배 더 빨랐다. 연구결과는 상처치유에 있어서 이러한 증가는 항미생물제 효능과는 일정 부분 이상 구별되는 것임을 제시한다. CSAs는 항미생물제 투여량(load)이 매우 낮은 상처에서 또는 감염이 문제되지 않는 경우에서 조차 치유속도를 증가시키는 것으로 확인되었다.

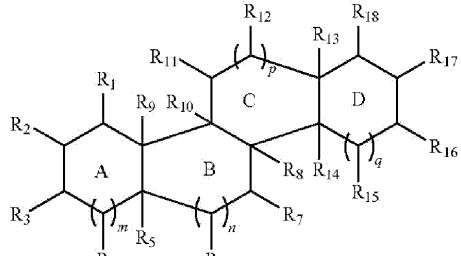
[0014] 치유속도의 증가는 통상적인 항미생물 화합물을 사용한 치료와 비교하여 결과적으로 더 건강하고 더 본래의 조직 형성을 초래한다. 치유속도의 증가에 관한 작용기작은 현재 연구중이다. 본발명은 임의의 특정 메커니즘에 국한되지 않지만, 조직 치유속도의 증가는 상처 부위로 섬유모세포 이동 증가와 증강된 상피 성장 인자들에 의해 야기되는 것으로 생각된다. 또 피검체들은 유의하게 감소된 통증 민감성을 나타내었다. CSAs는 외래 미생물들에 오직 유효하다고 여겨졌기에, 이것은 전혀 예기치 못한 이점이다.

[0015] 일부 구체예에서, 피검체에서 상처치유의 속도를 증가시키기 위한 방법을 개시한다. 본발명의 방법은 (i) 양이온성 스테로이드 항-미생물(CSA) 화합물을 포함하는 조직 치료 조성물을 제공하는 단계로서, 상기 CSA 화합물은

스테로이드기와 이에 부착된 복수의 양이온성기를 포함하는, 단계; (ii) 손상조직의 가속 치유가 요구되는 피검체를 확인하고; (iii) 상기 손상조직을 상기 조직 치료 조성물과 접촉시켜 이의 치유속도를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0016] 일부 구체예에서, 본발명은 신규한 상처 치유방법에 사용하기 위한 CSA에 관한 것이다. 특히, 본발명은 스테롤콜격과 이에 부착된 복수의 양이온성기를 지니는 약학적으로 허용되는 CSA 화합물과 관련이 있는데, 여기서 상기 CSA 화합물은 피검체에서 상처치유 속도를 증가시키는데 사용된다.

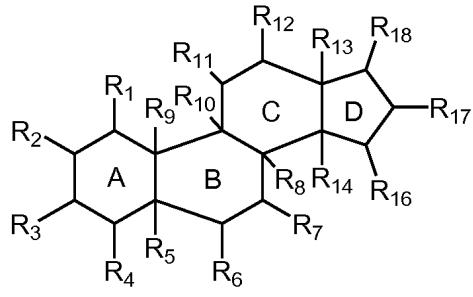
[0017] 일부 구체예에서, CSA는 하기 화학식(V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



(V)

[0018]

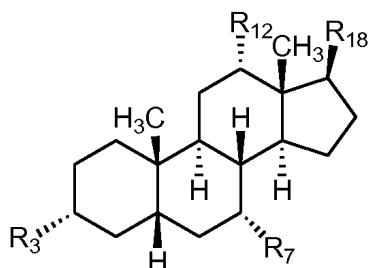
일부 구체예에서, CSA, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 하기 화학식(I)의 화합물 중에서 선택된다:



(I)

[0020]

일부 구체예에서, CSA, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 하기 화학식(Ia)의 화합물 중에서 선택된다:



(Ia)

[0022]

[0023] 일부 구체예에서, 고리 A, B, C, 및 D는 독립적으로 포화되어 있거나, 완전히 또는 부분적으로 불포화되어 있는데, 단, 고리 A, B, C, 및 D 중 적어도 2개는 포화된 것을 조건으로 하며; m, n, p, 및 q는 독립적으로 0 또는 1이고; R₁ 내지 R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, 및 R₁₈은 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된

아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q₅는 임의의 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이며; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₇은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, 및 R₁₄는 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 아지도알킬옥시, 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 구아니디노알킬옥시, 및 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q₅는 임의의 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며, 단 R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, 및 R₁₈ 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시아미도, 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 아지도알킬옥시, 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는 것을 조건으로 한다.

[0024]

일부 구체예에서, R₁ 내지 R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, 및 R₁₈은 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬카르복시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 할로알킬, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알케닐, 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q₅)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q₅는 임의의 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이며; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₇은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, 및 R₁₄는 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 할로알킬, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알케닐, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬아미노카르보닐

닐, 치환되거나 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 및 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q_5 는 임의의 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며; 단, R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노 (C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시아미도, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는 것을 조건으로 한다.

[0025]

일부 구체예에서, R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 옥소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} 및 R_{17} 은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18})알길, (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 옥소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬 카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되며; 단, R_{1-4} , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18})알길, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 옥소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18}

C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는 것을 조건으로 한다.

[0026] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , 및 R_{17} 은 독립적으로 수소 및 비치환된 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

[0027] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 비치환된 (C_1-C_6) 알킬, 비치환된 (C_1-C_6) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{16}) 알킬옥시-(C_1-C_5) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{16}) 알킬카르복시-(C_1-C_5) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{16}) 알킬아미노-(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_{16}) 알킬아미노-(C_1-C_5) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{16}) 알킬아미노-(C_1-C_{16}) 알킬아미노-(C_1-C_5) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{16}) 아미노알킬, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_5) 알킬, 비치환된 (C_1-C_5) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{16}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_5) 알킬, 비치환된 (C_1-C_5) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_5) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_5) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_5 알킬)아미노-(C_1-C_5) 알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_5) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{16}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{16}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택된다;

[0028] 일부 구체예에서, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{16} , 및 R_{17} 은 각각 수소이고; R_9 및 R_{13} 은 각각 메틸이다.

[0029] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 아미노알킬옥시; 아미노알킬카르복시; 알킬아미노알킬; 알콕시카르보닐알킬; 알킬카르보닐알킬; 디(알킬)아미노알킬; C-카르복시알킬; 및 알킬카르복시알킬로 구성된 군에서 선택된다.

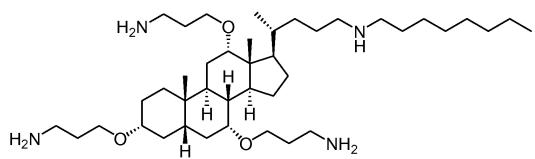
[0030] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 독립적으로 아미노알킬옥시 및 아미노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R_{18} 은 알킬아미노알킬; 알콕시카르보닐알킬; 알킬카르보닐옥시알킬; 디(알킬)아미노알킬; C-카르복시알킬; 및 알킬카르복시알킬로 구성된 군에서 선택된다.

[0031] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 동일하다. 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 아미노알킬옥시이다. 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 아미노알킬카르복시이다.

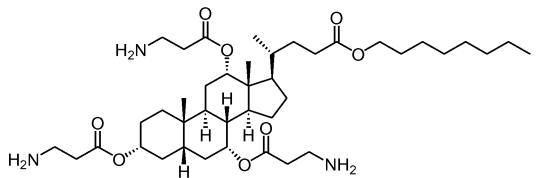
[0032] 일부 구체예에서, R_{18} 은 알킬아미노알킬이다. 일부 구체예에서, 알콕시카르보닐알킬이다. 일부 구체예에서, R_{18} 은 디(알킬)아미노알킬이다. 일부 구체예에서, R_{18} 은 알킬카르복시알킬이다. 일부 구체예에서 R_{18} 은 C-카르복시알킬이다.

[0033] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 아미노- C_3 -알킬옥시; 아미노- C_3 -알킬-카르복시; C_8 -알킬아미노- C_5 -알킬; C_8 -알콕시-카르보닐- C_4 -알킬; C_8 -알킬-카르보닐- C_4 -알킬; 디-(C_5 -알킬)아미노- C_5 -알킬; C_{13} -알킬아미노- C_5 -알킬; C_6 -알콕시-카르보닐- C_4 -알킬; C-카르복시- C_4 -알킬 및 C_6 -알킬-카르복시- C_4 -알킬로 구성된 군에서 선택된다.

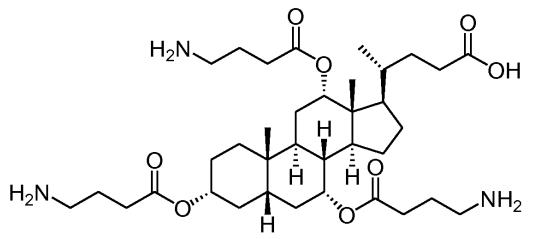
[0034] 일부 구체예에서, CSA, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 하기 화합물이다:



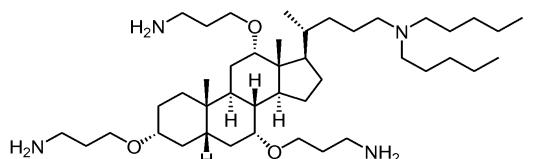
;



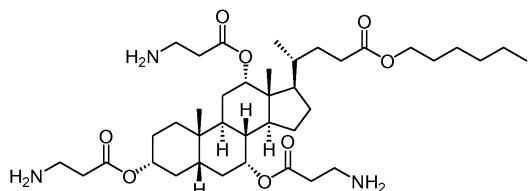
;



;

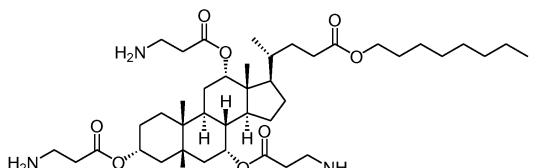


; 및



.

[0040] 일부 구체예에서, CSA, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 하기 화합물이다:



.

[0042] 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 염화수소염이다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 염은 3염화수소염이다.

[0043] 본발명은 발명의 기술적 사상 또는 본질적인 특징들로부터 벗어나지 않은체 다른 특정 유형으로 실시될 수 있다. 기술한 구체예들은 단지 예시로서만 모든 측면들이 고려되어야 하며, 이러한 예들로 본발명이 국한되어서는 아니된다. 그러므로, 본발명의 범위는 앞의 상세한 설명보다 첨부된 특허청구범위에 의해 제시된다. 특허청구범위와 균등한 의미와 범위 내에 속하는 모든 변형은 본발명의 범위에 속하는 것으로 보아야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 발명의 상세한 설명

[0045] 정의

- [0046] 달리 정의하지 않는한, 본원에 사용 모든 기술 및 과학 용어는 구체예들이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 공통적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원의 상세한 설명에 사용되는 용어는 단지 특정 구체예들을 기술하기 위한 것이고 구체예들을 제한하려는 의도는 아니다. 명세서 및 특허청구범위에 사용된 것과 같은, 단수형, “a,” “an,” 및 “the” 는, 문맥상 달리 명시하지 않는한 또한 복수형을 포함하려는 의도이다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고문헌들은 이를 전체로서 참고문헌으로 포함된다.
- [0047] 본원에서 사용되는, 특히 특허청구범위에서 사용되는, 용어와 어구, 및 이들의 변형은, 달리 명시하지 않는한, 제한에 반대되는 개방된 의미로서 받아들여져야 한다. 상기의 일례로서, 용어 '포함하는(including)'은 '제한 없이, 포함하는(including, without limitation)', '이에 제한되지 않은체 포함하는(including but not limited to)' 등으로 사용되며; 본원에 사용되는 용어 '포함하는(comprising)'은 '포함하는(including)', '함유하는(containing)', 또는 '특징으로 하는(characterized by)'과 동의어이며, 포괄적이거나 개방형이고, 추가의, 비인용 인자들 또는 방법의 단계들을 배제하지 않으며; 용어 '가지는(having)'은 '적어도 갖는(having at least)'으로 해석되어야 하며; 용어 '포함하다/includes' 는 '포함하지만, 이로 국한되지 않는다(includes but is not limited to)'로 해석되고; 용어 '일례(example)'은 논의되는 항목의 대표적인 경우를 제공하는데 사용되고, 논의 중인 항목의 완전하거나 제한적인 목록을 제공하는데 사용되지 아니하며; '바람직하게는(preferably)', '선호되는(preferred)', '요망되는(desired)', 또는 '요망될 수 있는(desirable)'과 같은 용어와 유사한 의미의 단어들의 사용은 임의의 특징들이 본발명의 구조 또는 기능에 핵심적이거나, 필수적이거나, 심지어 중요하다는 것을 의미하는 것으로 이해되어서는 아니되며, 대신 특정 구체예에서 이용되거나 이용되지 않을 수 있는 대체적이거나 추가적인 특징들을 강조하기 위해 단순히 의도된 것으로 이해되어야 한다. 또한, 용어 "포함하는(comprising)"은 어구 "적어도 갖는(having at least)" 또는 "적어도 포함하는(including at least)"과 동의어로 해석되어야 한다. 방법에 관한 문맥에서 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 해당 방법이 적어도 인용된 단계들을 포함하나, 추가적인 단계들을 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 화합물, 조성물 또는 장치에 관한 문맥에서 사용되는 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 해당 화합물, 조성물 또는 장치가 적어도 인용된 특징부 또는 성분을 포함하나, 또한 추가의 특징부 또는 성분을 포함할 수도 있다는 것을 의미한다. 마찬가지로, 연결사 '및(and)' 와 연계된 항목들의 군은 해당 항목들 개개의 것과 모두가 해당 군에 존재하여야 하는 것을 요구하는 것으로 해석되어서는 아니되며, 오히려 달리 특별히 명시하지 않는한 '및/또는(and/or)'으로 해석되어야 한다. 마찬가지로, 연결사 '또는(or)'과 연계된 항목들의 군은 해당 군들 중에서 상호 배제를 요구하는 것으로 해석되어서는 아니되며, 오히려 달리 특별히 명시하지 않는한, '및/또는(and/or)'으로 해석되어야 한다.
- [0048] 하나 이상의 카이랄 중심을 갖는 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명시적으로 표시되지 않은 경우, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이들의 혼합물일 수 있다고 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수, 거울상이성질체적으로 풍부, 라세믹 혼합물, 부분입체이성질체적으로 순수, 부분입체이성질체적으로 풍부, 또는 입체이성질체 혼합물일 수 있다. 또한, E 또는 Z로 정의가능한 기하 이성질체들을 생성시키는 하나 이상의 이중 결합(들)을 지니는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z 또는 이들의 혼합물일 수 있다고 이해된다.
- [0049] 마찬가지로, 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 모든 호변이성질체 형태가 포함되도록 의도된 것으로 이해된다.
- [0050] 본원에 기재된 화합물이 채워지지 않은 원자가(valencies)를 가지는 경우, 이 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들어, 수소-1(protium)와 수소-2 (deuterium)로 채워진다고 이해된다.
- [0051] 본원에 기재된 화합물들은 동위원소로 표지될 수 있다고 이해된다. 중수소와 같은 동위원소로의 치환은, 예를 들어, 증가된 생체내(*in vivo*) 반감기 또는 감소된 투여량 요구와 같은 더 월등한 대사 안정성으로부터 기인하는, 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 나타낸 각각의 화학 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 구조에서, 수소 원자는 해당 화합물에서 명확하게 드러나 있거나 해당 화합물에 존재하는 것으로 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의 위치에서, 수소 원자는, 수소-1(protium) 및 수소-2(deuterium)를 포함하나, 이로만 국한되지 않는, 수소의 임의 동위원소일 수 있다. 따라서, 해당 문맥에서 달리 명시하지 않는한, 본원에서 화합물은 모든 잠재적인 동위원소 형태를 포함한다.
- [0052] 본원에 기재된 방법 및 조합물은 결정형(화합물의 동일 원자 조성의 다른 결정 패킹 배열을 포함하는, 다형체(*polymorphs*)로도 알려져 있음), 무정상(*amorphous phases*), 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등으로 용매

화된 형태로 존재한다. 다른 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태로 존재한다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고, 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등과 함께 결정화 과정에서 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우 형성되거나, 알코올화물(알코올ates)은 용매가 알코올인 경우 형성된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용해된 형태를 비롯하여 용해된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용해된 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용해된 형태와 동가의 것으로 고려된다.

[0053] 달리 명시하지 않는한, 본원의 명세서와 특허청구범위에서 사용된 성분들의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 수치들은 모든 경우에 있어서 용어 “약”으로 변경될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 달리 반대로 명시하지 않는한, 본원의 명세서와 특허청구범위에 나타낸 수치 파라미터들은 해당 구체예들에 의해 얻고자 하는 원하는 특성들에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 균등론의 적용을 특허청구범위로 한정하려는 의도는 없으며, 각각의 수치 파라미터는 유의한 수치 단위와 일반적인 반올림법의 관점에서 이해되어야 한다.

[0054] 넓은 범위의 구체예들을 규정하는 수치 범위와 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예들에 규정된 수치값들은 가능한 정확한 것으로 기록되어 있다. 그러나, 모든 수치값은, 본질적으로 반드시 이를 각각의 시험 측정치에서 확인되는 표준 편차로부터 나오는 특정 오차를 포함한다. 본원의 명세서와 특허청구범위 전체에 걸쳐 주어진 모든 수치 범위는, 마치 그러한 더 좁은 수치 범위들이 모두 의도적으로 본원에 기재되어 있었던 것처럼, 그러한 더 넓은 수치 범위내에 속하는 모든 더 좁은 수치 범위를 포함할 것이다. 소정 범위의 수치들이 제공된 경우, 상한과 하한, 및 해당 범위의 상한과 하한 사이에 개재하는 각각의 값이 해당 구체예들 내에 포함된다.

[0055] 본원에서 사용된, 임의의 "R" 기(들), 이로만 국한되지 아니하나, 예컨대, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, 및 R₁₈은 표기된 원자에 부착될 수 있는 치환기들을 나타낸다. 달리 명시하지 않는한, R 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용된, 용어 “고리”는 혜테로고리 또는 탄소고리일 수 있다. 본원에서 사용된, 용어 “포화”는 고리내 각각의 원자가 수화되거나 치환되어 각 원자의 원자가가 채워진 원자를 지니는 고리를 의미한다. 본원에서 사용된, 용어 “불포화”는 고리의 각 원자의 원자가가 수소 또는 다른 치환기로 채워지지 않을 수 있는 고리를 의미한다. 예를 들어, 융합된 고리 내의 인접 탄소원자는 서로 이중 결합되어 있을 수 있다. 불포화는 또한 R₅와 R₉, R₈와 R₁₀; 및 R₁₃과 R₁₄ 쌍들 중 적어도 하나의 결실과 이러한 결실된 위치에서 고리 탄소원자의 원자자의 이중 결합으로 완성하는 것을 포함할 수 있다.

[0057] 임의의 기가 “치환된”으로 기재되는 경우는 언제나, 각각 수소 원자를 대체하면서, 동일하거나 다를 수 있는, 표시된 치환기들 중 1개, 2개, 3개, 또는 그 이상으로 그러한 기가 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 치환기가 표시되어 있지 않다면, 표시된 “치환된”기는 개별적으로 하나 이상의 기(들)로 치환될 수 있고, 이러한 치환기(들)은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아실알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 아미노산, 아릴, 혜테로아릴, 혜테로알리시클일, 아랄킬, 혜테로아랄킬, (혜테로알리시클일)알킬, 히드록시, 보호된 히드록실, 알콕시, 아실, 머캅토, 알킬티오, 아릴티오, 시아노, 할로겐 (예를 들어, F, Cl, Br, 및 I), 티오카르보닐, O-카바밀, N-카바밀, O 티오카바밀, N 티오카바밀, C 아미도, N 아미도, S-술폰아미도, N 술폰아미도, C 카르복시, 보호된 C-카르복시, O 카르복시, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 옥소, 실일, 술페닐, 술포닐, 할로알킬, 할로알콕시, 트리할로메탄술포닐, 트리할로메탄술폰아미도, 아미노, 1치환 아미노기 및 2치환 아미노기, R_aO(CH₂)_nO-, R_b(CH₂)_nO-, R_cC(O)O(CH₂)_pO-, 및 이들의 보호된 유도체들 중에서 독립적으로 선택될 수 있다는 것을 의미한다. 치환기는 하나 이상의 부착지점에서 해당기에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아릴 기는 2개의 부착 지점에서 혜테로아릴 기로 치환되어 융합된 다중고리 방향족 고리계를 형성할 수 있다. 비페닐과 나프탈렌이 제 2 아릴 기로 치환된 아릴 기의 2가지 일례에 해당한다.

[0058] 본원에서 사용된, “C_a” 또는 “C_a 내지 C_b”에서, “a”와 “b”는 정수로서 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 중의 탄소원자의 수를 의미하거나, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 혜테로아릴 또는 혜테로아릴 시클로일기의 고리 중의 탄소원자의 수를 의미한다. 즉, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬의 고리, 시클로알케닐의 고리, 시클로알키닐의 고리, 아릴의 고리, 혜테로아릴의 고리 또는 혜테로알리시클일의 고리는, 탄소원자를 포함하여, “a” 내지 “b”개를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, “C₁ 내지 C₄ 알킬” 기는 1개 내지 4

개의 탄소를 지니는 모두 알킬 기, 즉, CH_3- , CH_3CH_2- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 및 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 를 의미한다. 만일 “a” 와 “b” 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴시클일기와 관련하여 지정되어 있지 아니한 경우, 이러한 정의들로 기재된 가장 넓은 범위로 추정되어야 한다.

[0059]

본원에서 사용된, “알킬” 은 완전 포화(이중 결합 또는 삼중 결합 없음) 탄화수소기를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 알킬기는 1 내지 25개 탄소원자를 지닐 수 있다(본원에서 등장하는 어느 경우에나, 수치범위, 예컨대, “1 내지 25” 는 해당 범위에서 각각의 정수를 의미한다; 예를 들어, “1 내지 25개 탄소원자” 는, 비록 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은, 용어 “알킬” 의 출현을 포함하지만, 알킬기가 1개 탄소원자, 2개 탄소원자, 3개 탄소원자 등등, 25개 탄소원자를 포함하여, 최대 25개 탄소원자까지 구성될 수 있다는 것을 의미한다). 알킬기는 또한 1 내지 15개 탄소원자를 지니는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬기는 또한 1 내지 6개의 탄소원자를 지니는 저급 알킬일 수 있다. 이 화합물의 알킬기는 “ C_4 ” 또는 “ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬” 또는 유사한 표기로 표기될 수 있다. 단지 예시로, “ $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬” 은 알킬 사슬 중에 1 내지 4개의 탄소원자가 존재한다는 것, 즉, 알킬 사슬이 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸 중에서 선택된다는 것을 나타낸다. 전형적인 알킬기는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 4급 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 알킬기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0060]

본원에서 사용된, “알케닐” 은 하나 이상의 이중결합을 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 포함하는 알킬기를 의미한다. 알케닐기는 2 내지 25개 탄소원자를 지닐 수 있다(본원에서 등장하는 어느 경우에나, 수치범위, 예컨대, “2 내지 25” 는 해당 범위에서 각각의 정수를 의미한다; 예를 들어, “2 내지 25개 탄소원자” 는, 비록 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은, 용어 “알케닐” 의 출현을 포함하지만, 알케닐기가 2개 탄소원자, 3개 탄소원자, 4개 탄소원자 등등, 25개 탄소원자를 포함하여, 최대 25개 탄소원자까지 구성될 수 있다는 것을 의미한다). 알케닐기는 또한 2 내지 15개 탄소원자를 지니는 중간 크기 알케닐일 수 있다. 알케닐기는 또한 1 내지 6개 탄소원자를 지니는 저급 알케닐일 수 있다. 이 화합물의 알케닐기는 “ C_4 ” 또는 “ $\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$ 알킬” 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0061]

본원에서 사용된, “알키닐” 는 하나 이상의 삼중 결합을 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 내에 함유하는 알킬기를 의미한다. 알키닐기는 2 내지 25개 탄소원자를 지닐 수 있다(본원에서 등장하는 어느 경우에나, 수치범위, 예컨대, “2 내지 25” 는 해당 범위에서 각각의 정수를 의미한다; 예를 들어, “2 내지 25개 탄소원자” 는, 비록 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은, 용어 “알키닐” 의 출현을 포함하지만, 알키닐기가 2개 탄소원자, 3개 탄소원자, 4개 탄소원자 등등, 25개 탄소원자를 포함하여, 최대 25개 탄소원자까지 구성될 수 있다는 것을 의미한다). 알키닐기는 또한 2 내지 15개 탄소원자를 지니는 중간 크기 알키닐일 수 있다. 알키닐기는 또한 1 내지 6개 탄소원자를 지니는 저급 알키닐일 수 있다. 이 화합물의 알키닐기는 “ C_4 ” 또는 “ $\text{C}_2\text{-}\text{C}_4$ 알킬” 또는 유사한 표기로 표시될 수 있다. 알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0062]

본원에서 사용된, “아릴” 은 모든 고리에 걸쳐 완전하게 편재된 pi-전자계를 지니는 탄소고리 (모두 탄소) 단일환 또는 다중환 방향족 고리계 (2개의 탄소고리가 화학 결합을 공유하는 융합된 고리계를 포함)를 의미한다. 아릴기 중의 탄소원자의 수는 다를 수 있다. 예를 들어, 아릴기는 $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{14}$ 아릴기, $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$ 아릴기, 또는 C_6 아릴기 ($\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$ 아릴의 정의가 수치 범위가 지정되지 않은 경우의 “아릴” 의 출현을 아우르지만) 일 수 있다. 아릴기의 일예로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 벤젠, 나프탈렌 및 아줄렌을 포함한다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0063]

본원에서 사용된, “아랄킬” 및 “아릴(알킬)” 은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해, 연결된 아릴을 의미한다. 아랄킬기는 6 내지 20개 탄소원자를 지닐 수 있다(본원에서 등장하는 어느 경우에나, 수치범위, 예컨대, “6 내지 20” 은 해당 범위에서 각각의 정수를 의미한다; 예를 들어, “6 내지 20개 탄소원자” 는, 비록 본 정의가 또한 수치 범위가 지정되지 않은, 용어 “아랄킬” 의 출현을 포함하지만, 아랄킬기가 6개 탄소원자, 7개 탄소원자, 8개 탄소원자 등등, 20개 탄소원자를 포함하여, 최대 20개 탄소원자까지 구성될 수 있다는 것을 의미한다). 아랄킬의 저급 알킬렌과 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 일예로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 벤질, 2-페닐알킬, 3-페닐알킬, 및 나프틸알킬을 포함한다.

[0064]

“저급 알킬렌기” 는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{25}$ 직선형 사슬 알킬 연결기(tethering groups), 예컨대, $-\text{CH}_2-$ 연결기를 의미하는데,

이러한 연결기들은 이들의 말단 탄소원자를 통해 분자 단편들과 연결되도록 결합을 형성한다. 일례로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 메틸렌 ($-\text{CH}_2-$), 에틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 부틸렌 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)을 포함한다. 저급 알킬렌기는 “치환된”의 정의하에 나열된 치환기(들)로 저급 알킬렌의 하나 이상의 수소를 대체함으로써 치환될 수 있다.

[0065] 본원에서 사용된, “시클로알킬”은 완전히 포화된 (이중결합 또는 삼중결합 없음) 단일- 또는 다중 고리 탄화수소 고리계를 의미한다. 2개 이상의 고리로 구성된 경우, 고리는 융합되는 방식으로 함께 결합될 수 있다. 시클로알킬기는 해당 고리(들) 중에 3개 내지 10개 원자들 또는 해당 고리(들) 중에 3개 내지 8개의 원자들을 함유할 수 있다. 시클로알킬기는 비치환되거나 치환될 수 있다. 전형적인 시클로알킬기로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0066] 본원에서 사용된, “시클로알케닐”은 적어도 하나의 고리 중에 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 단일- 또는 다중-고리 탄화수소 고리계를 의미한다; 비록, 하나 이상의 이중결합이 존재한다면, 이중 결합은 고리 전체에 걸쳐 완전히 편재된 pi-전자계를 형성할 수 없다(반대로, 해당 기는, 본원에 정의한 것과 같은, “아릴”이 될 수 있다). 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 고리는 융합되는 방식으로 함께 연결될 수 있다. 시클로알케닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0067] 본원에서 사용된, “시클로알키닐”은 적어도 한 고리 내에 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 단일- 또는 다중-고리 탄화수소 고리계를 의미한다. 하나 이상의 삼중 결합이 존재하는 경우, 삼중 결합은 모든 고리에 걸쳐 완전히 편재된 pi-전자계를 형성할 수 없다. 2개 이상의 고리로 구성되는 경우, 해당 고리는 접합 방식으로 함께 결합될 수 있다. 시클로알키닐기는 비치환되거나 치환될 수 있다.

[0068] 본원에서 사용된, “알콕시” 또는 “알킬옥시”는 식 $-OR$ 을 의미하는데, 여기서 R은 위에서 정의한 것과 같은, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알키닐을 의미한다. 알콕시의 비제한적인 목록은 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 1-메틸에톡시(이소프로록시), n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 알콕시는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0069] 본원에서 사용된, “아실”은, 치환기로서, 카르보닐기를 통해, 연결된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴을 의미한다. 일례로는 포밀, 아세틸, 프로파노일, 벤조일, 및 아크릴을 포함한다. 아실은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0070] 본원에서 사용된, “알콕시알킬” 또는 “알킬옥시알킬”은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된, 알콕시기를 의미한다. 일례로는 본원에 규정된 용어 알킬 및 알콕시를 지니는 알킬-0-알킬- 및 알콕시-알킬-을 포함한다.

[0071] 본원에서 사용된, “히드록시알킬”은 히드록시기에 의해 하나 이상의 수소원자들이 대체된 알킬기를 의미한다. 대표적인 히드록시알킬기로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시프로필, 및 2,2-디히드록시에틸을 포함한다. 히드록시알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0072] 본원에서 사용된, “할로알킬”은 할로겐에 의해 하나 이상의 수소원자들이 대체된 알킬기를 의미한다(예를 들어, 모노-할로알킬, 디-할로알킬 및 트리-할로알킬). 그러한 기들로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 1-클로로-2-플루오로메틸, 2-플루오로이소부틸을 포함한다. 할로알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용된, 용어 “아미노”는 $-\text{NH}_2$ 기를 의미한다.

[0074] 본원에서 사용된, 용어 “히드록시”는 $-\text{OH}$ 기를 의미한다.

[0075] “시아노” 기는 $-\text{CN}$ 기를 의미한다.

[0076] “카르보닐” 또는 “옥소” 기는 C=O 기를 의미한다.

[0077] 본원에서 사용된, 용어 “아지도”는 $-\text{N}_3$ 기를 의미한다.

[0078] 본원에서 사용된, “아미노알킬”은, 치환기로서, 저급 알킬렌기를 통해 연결된 아미노기를 의미한다. 일례로는, 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 $\text{H}_2\text{N}-\text{알킬-}$ 을 포함한다.

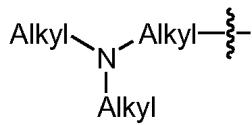
[0079] 본원에서 사용된, “알킬카르복시알킬”은, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 카르복시기에 연결된 알

킬기를 의미한다. 일례에는, 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 알킬-C(=O)O-알킬- 및 알킬-O-C(=O)-알킬-을 포함한다.

[0080] 본원에서 사용된, “C-카르복시알킬”은 치환기로서, 알킬기에 연결된, 카르복시기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 HO-(C=O)-알킬을 포함한다.

[0081] 본원에서 사용된, “알킬아미노알킬”은, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된 알킬기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 알킬-NH-알킬-을 포함한다.

[0082] 본원에서 사용된, “디알킬아미노알킬” 또는 “디(알킬)아미노알킬”은, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된 2개의 알킬기를 의미한다. 일례로는, 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는



을 포함한다.

[0083] 본원에서 사용된, “알킬아미노알킬아미노”는, 치환기로서, 아미노기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된, 알킬기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 알킬-NH-알킬-NH-을 포함한다.

[0084] 본원에서 사용된, “알킬아미노알킬아미노알킬아미노”는, 치환기로서, 아미노기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된 아미노기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는 알킬-NH-알킬-NH-알킬-을 포함한다.

[0085] 본원에서 사용된, “아릴아미노알킬”은, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된 아릴기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 아릴과 알킬을 지니는, 아릴-NH-알킬-을 포함한다.

[0086] 본원에서 사용된, “아미노알킬옥시”는 치환기로서, 알킬옥시기에 연결된, 아미노기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬과 알콕시를 지니는, H₂N-알킬-O- 및 H₂N-알콕시-를 포함한다.

[0087] 본원에서 사용된, “아미노알킬옥시알킬”은 치환기로서, 알킬기에 연결된, 치환기로서, 알킬옥시기에 연결된 아미노 기를 의미한다. 일례로는 본원에서 정의한 용어 알킬과 알콕시를 지니는, H₂N-알킬-O-알킬- 및 H₂N-알콕시-알킬-을 포함한다.

[0088] 본원에서 사용된, “아미노알킬카르복시”는, 치환기로서, 카르복시기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 아미노기를 의미한다. 일례로는, 본원에서 정의한 용어 알킬을 지니는, H₂N-알킬-C(=O)O- 및 H₂N-알킬-C(=O)-을 포함한다.

[0089] 본원에서 사용된, “아미노알킬아미노카르보닐”은, 치환기로서, 카르보닐기에 연결된, 치환기로서, 아미노기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된 아미노기를 의미한다. 일례로는, 본원에 정의한 용어 알킬을 지니는 H₂N-알킬-NH-C(=O)-를 포함한다.

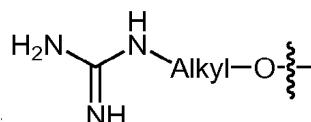
[0090] 본원에서 사용된, “아미노알킬카르복사미도”는, 치환기로서, 아미노기에 연결된, 치환기로서, 카르보닐기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된 아미노기를 의미한다. 일례로는, 본원에 정의한 용어 알킬을 지니는 H₂N-알킬-C(=O)-NH-을 포함한다.

[0091] 본원에서 사용된, “아지도알킬옥시”는, 치환기로서, 알킬옥시기에 연결된, 아지도기를 의미한다. 일례로는, 본원에 정의한 용어 알킬과 알콕시를 지니는, N₃-알킬-O- 및 N₃-알콕시-를 포함한다.

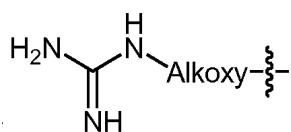
[0092] 본원에서 사용된, “시아노알킬옥시”는, 치환기로서, 알킬옥시기에 연결된 시아노기를 의미한다. 일례로는 본원에 정의한 용어 알킬과 알콕시를 지니는 NC-알킬-O- 및 NC-알콕시-를 포함한다.

[0093] 본원에서 사용된, “구아니디노알킬옥시”는, 치환기로서, 알킬옥시기에 연결된 구아니딜기를 의미한다. 일례

로는, 본원에서 정의한 용어 알킬과 알콕시를 지니는

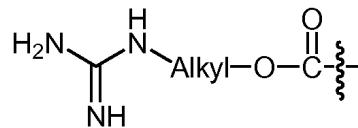


및

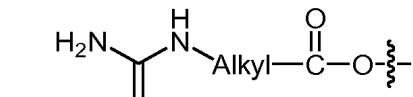


[0094]

본원에서 사용된, “구아니디노알킬카르복시”는, 치환기로서, 카르복시기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된 구아니딜기를 의미한다. 일례로는 본원에 정의한 용어 알킬을 지니는



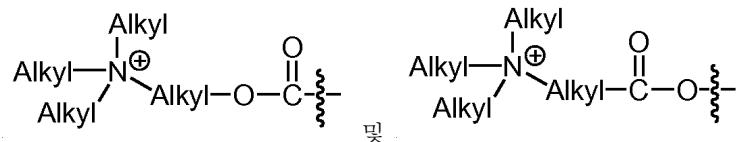
결된 구아니딜기를 의미한다. 일례로는 본원에 정의한 용어 알킬을 지니는



및 을 포함한다.

[0095]

본원에서 사용된, “4급암모늄알킬카르복시”는, 치환기로서, 카르복시기에 연결된, 치환기로서, 알킬기에 연결된, 4급화된 아미노기를 의미한다. 일례로는, 본원에 정의한 용어 알킬을 지니는



[0096]

본원에서 사용된, 용어 “할로겐 원자” 또는 “할로겐”은 주기율표 7족의 방사선-안정성 원자(radio-stable atoms) 중 임의의 원자들, 예컨대, 플루오린, 클로린, 브로민과 아이오딘을 의미한다.

[0097]

치환기의 개수가 특정되지 않은 경우(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기들이 존재할 수 있다. 예를 들어 “할로알킬”은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로겐들을 포함할 수 있다.

[0098]

본원에서 사용된, 용어 “아미노산”은 임의의 아미노산(표준 및 비표준 아미노산 둘 모두)을 의미하는데, -아미노산, α -아미노산, β -아미노산 및 γ -아미노산을 포함하나, 이로만 국한되지 아니한다. 적합한 아미노산의 일례로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 알라닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 시스테인, 글루타메이트, 글루타민, 글리신, 프롤린, 세린, 티로신, 아르기닌, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판 및 발린을 포함한다. 적합한 아미노산의 추가 일례로는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 오르니틴, 히푸신(hypusine), 2-아미노이소부티르산, 디히드로알라닌(dehydroalanine), 감마-아미노부티르산, 시트룰린, 베타-알라닌, 알파-에틸-글리신, 알파-프로필-글리신 및 노르류신(norleucine)을 포함한다.

[0099]

연결기는 하나의 스테로이드를 또 다른 스테로이드에 연결하는데 사용되는 2가 모이어티(divalent moiety)이다. 일부 구체예에서, 연결기는 제 1 CSA와 제 2 CSA(동일하거나 상이할 수 있음)를 연결하는데 사용된다. 연결기의 일례에는 (C_1-C_{10}) 알킬옥시-(C_1-C_{10}) 알킬이 있다.

[0100]

본원에서 사용된, 용어 “P.G.” 또는 “보호기” 또는 “보호기들”은 진행중인 원치않는 화학 반응으로부터 분자내에 존재하는 기들을 보호하기 위해 분자에 부가되는 임의의 원자 또는 원자단을 의미한다. 보호기 모이어티들의 일례는 다음 문현에 기재되어 있다: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, 및 J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, 상기 두 문현은 적합한 보호기들을 개시하기 위한 제한적인 목적을 위해 참조를 위해 본 명세서에 통합된다. 보호기 모이어티는, 이러한 모이어티가 특정 반응 조건에서 안정하고 당업계에 공지된 방법학을 이용하여 편리한 단계에서 쉽게 제거되는 그러한 방식으로 선택될 수 있다. 보호기의 비제한적인 목록은 벤질; 치환된 벤질; 알킬카르보닐과 알콕시카르보닐(예를 들어, t-부톡시카르보닐(BOC), 아세틸, 또는 이소부티릴); 아릴알킬카르보닐과 아릴알콕시카르보닐(예를 들어, 벤질옥시카르보닐); 치환된 메틸에테르(예를 들어, 메톡시메틸에테르); 치환된 에틸에테르; 치환된 벤질 에테르; 테트라하이드로파라닐 에테르; 실일(예를 들어, 트리메틸실일, 트리에틸실일, 트리이소프로필실일, t-부틸디메틸실일, 트리-이소-프로필실일옥시메틸, [2-(트리메틸실일)에톡시]메틸 또는 t-부틸디페닐실일); 에스테르(예를 들어, 벤조에이트 에스테르); 카보네이트(예를 들어, 메톡시메틸카보네이트); 술포네이트(예를 들어, 토실레이트 or 메실레이트); 비고리형 케탈(예를 들어, 디메틸 아세탈); 고리형 케탈(예를 들어,, 1,3-디옥산, 1,3-디옥소레인, 및 본원에 기술된 케탈);

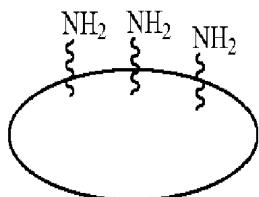
비고리형 아세탈; 고리형 아세탈 (예를 들어, 본원에 기술된 아세탈); 비고리형 헤미아세탈; 고리형 헤미아세탈; 고리형 디티오케탈 (예를 들어, 1,3-디티안 또는 1,3-디티오레인); 오르쏘에스테르(예를 들어, 본원에 기술된 오르쏘에스테르) 및 트리아릴메틸기(예를 들어, 트리틸; 모노메톡시트리틸(MMTr); 4,4'-디메톡시트리틸(DMTr); 4,4',4"-트리메톡시트리틸(TMTr); 및 본원에 기술된 트리아릴메틸기)을 포함한다. 아미노-보호기는 당업계의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 일반적으로, 화합물의 다른 위치 상에서 임의의 연이은 반응(들)의 존전에 안정적이고 분자의 잔부에 나쁜 영향을 미치지 않으면서 적절한 시점에 제거될 수 있는 것을 전제조건으로, 보호기의 종들은 중요하지 않다. 또한, 보호기는 실질적인 합성 변형이 완료된 후 다른 변형을 위해 치환될 수 있다. 분명히, 소정 화합물이, 개시된 화합물의 하나 이상의 보호기가 다른 보호기로 치환되었다는 점에서만 본원에 개시된 화합물과 다른 경우, 그 화합물은 본원의 교시범위에 속한다.

[0101] CSA 화합물

본원의 교시에 따라 유용한 화합물은, 총칭적으로 그리고 특별하게, 본원에 기재되어 있고, 참고로 본원에 통합된, 미국 특허 제6,350,738호, 제6,486,148호, 제6,767,904호, 제7,598,234호, 및 제7,754,705호에 기재되어 있다. 화합물은 스테로이드 유도체, 예컨대, 하나 이상의 상처치유 활성 또는 작용을 나타내는 양이온성 스테로이드 항미생물제(“CSAs”)를 포함한다.

CSA 화합물은, 백본에 부착된 다양한 하전된 기들(예를 들어, 아민 및 양이온성 기)를 지니는 스테롤 골격을 포함하는 합성적으로 생산된 소분자들이다. 백본은 스테롤 백본의 한 면(face), 또는 한 평면(plane) 상에 아민 또는 구아닌дин기를 회전시키는데 사용된다.

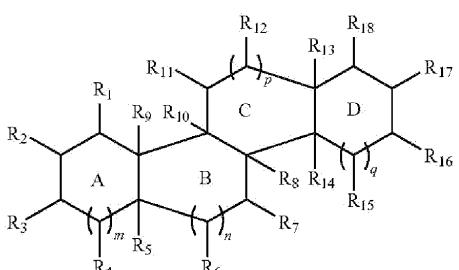
CSAs는 백본에 부착된 작용기들에 기반하여, 양이온성이고 양친매성이다. 이들은 소수성 면과 다양이온성 면을 수반하여 표면적으로 양친매성이다. 예를 들어, 백본의 한 면, 또는 평면 상에 1차 아미노기를 지니는 화합물을 나타내는 도식이 아래 도식 I에 제시되어 있다:



도식 I

하전된 기는 항미생물 특성에 관여하는 것으로 생각된다. 예를 들어, 하전된 기는 박테리아 세포막을 파괴하여 세포 사멸 또는 민감화(sensitization)를 초래할 수 있다.

본원에 개시된 일부 구체예에서, CSA 화합물은 화학식(V)로 표기되는 화학식을 가지거나 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다:



(V)

상기 식에서 m, n, p, 및 q는 독립적으로 0 또는 1이고; R₁-R₁₈는 스테로이드 백본(즉, 스테로이드기) 상의 지시된 원자에 부착되는 치환기들을 나타내며; R₁-R₁₈ 중 적어도 2개, 바람직하게는 적어도 3개는 각각 양이온성 기를 포함한다.

일 구체예에서, 고리 A, B, C, 및 D는 독립적으로 포화되어 있거나, 완전히 또는 부분적으로 불포화되어 있는데, 단, 고리 A, B, C, 및 D 중 적어도 2개는 포화되어 있으며; m, n, p, 및 q는 독립적으로 0 또는 1이고;

R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서, Q_5 는 임의의 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이며; R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , R_{14} 및 R_{17} 은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , 및 R_{14} 는 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬옥시알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 할로알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q_5 는 임의의 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며; 단, R_{1-4} , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 치환되거나 비치환된 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 알킬카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 알킬아미노알킬아미노, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아미노알킬옥시아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 아미노알킬카르복시아미도, 치환되거나 비치환된 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택된다.

[0111] 일부 구체예에서, R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_2-C_6) 알케닐, 치환되거나 비치환된 (C_2-C_6) 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, $H_2N-HC(Q5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-$, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 치환되거나 비치환된

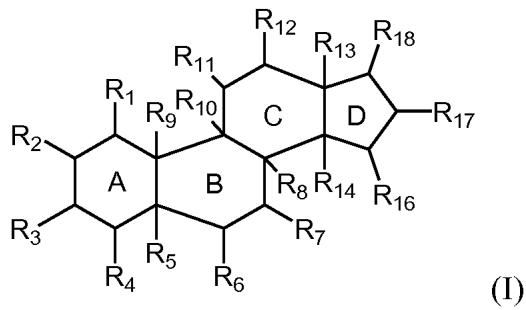
(C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서, Q5는 임의의 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉 H를 포함함)이고, P.G.는 아미노 보호기이며; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₇은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, 및 R₁₄는 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 할로알킬, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알케닐, 치환되거나 비치환된 (C₂-C₆) 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬아미노카르보닐, 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, H₂N-HC(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서, Q5는 임의의 아미노산의 측쇄이고, P.G.는 아미노 보호기이며; 단, R₁₋₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₁₇, 및 R₁₈ 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬카르복시-(C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노 (C₁-C₁₈) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시 (C₁-C₁₈) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시아미도, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 4급암모늄알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, H₂N-HC(Q5)-C(O)-O-, H₂N-HC(Q5)-C(O)-N(H)-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 아지도알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q5)-C(O)-O-, 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬옥시, 및 치환되거나 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택된다.

[0112] 일부 구체예에서, R₁ 내지 R₄, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₅, R₁₆, 및 R₁₈은 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬카르복시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈)알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 옥소, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시아미도, 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C₁-C₁₈) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C₁-C₁₈) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, R₁₄ 및 R₁₇은 독립적으로 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가가 완전해지도록 부재하거나, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₃, 및 R₁₄는 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 히드록시알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬카르복시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈)알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 비치환된 (C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노-(C₁-C₁₈) 알킬아미노, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C₁-C₁₈) 알킬, 옥소, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬옥시-(C₁-C₁₈) 알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C₁-C₁₈) 아미노알킬카르복시아미도, 비치환된 디(C₁-C₁₈ 알킬)아미노알킬, 비치환된 C-카르복시(C₁-C₁₈)알킬, 비치환된 (C₁-C₁₈)

C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되며; 단, R_{1-4} , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 중 적어도 2개 또는 3개는 독립적으로 수소, 히드록실, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 옥소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택된다.

[0113]

일부 구체예에서, 화학식(V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 표현될 수 있다:



[0114]

상기 식에서, 융합된 고리 A, B, C, 및 D는 독립적으로 포화되어 있거나, 완전히 또는 부분적으로 불포화되어 있고; R_1 내지 R_4 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{16} , R_{17} , 및 R_{18} 각각은 독립적으로 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 히드록시알킬, (C_1-C_{10}) 알킬옥시-(C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬카르복시-(C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬아미노-(C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬아미노-(C_1-C_{10}) 알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬아미노-(C_1-C_{10}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{10}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬아미노카르보닐, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬카르복사미도, 치환되거나 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{10})알킬, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, (C_1-C_{10}) 아지도알킬옥시, (C_1-C_{10}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬옥시, (C_1-C_{10}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q_5 는 임의의 아미노산의 측쇄(글리신의 측쇄, 즉, H를 포함)이고, PG.는 아미노 보호기이며, R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{13} , 및 R_{14} 각각은 독립적으로: 고리 A, B, C, 또는 D 중 하나가 불포화된 경우, 해당 위치에서 탄소 원자의 원자가 완전해지도록 부재하거나, 수소, 히드록실, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 히드록시알킬, (C_1-C_{10}) 알킬옥시-(C_1-C_{10}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, C_1-C_{10} 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 옥소, 제 2 스테로이드에 부착된 연결기, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬옥시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬아미노카르보닐, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, (C_1-C_{10}) 아지도알킬옥시, (C_1-C_{10}) 시아노알킬옥시, P.G.-HN-HC(Q_5)-C(O)-O-, (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬옥시, 및 (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 Q_5 는 임의의 아미노산의 측쇄이고, PG.는 아미노 보호기이며, 단, R_1 내지 R_{14} 중 적어도 2개는 독립적으로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬옥시, (C_1-C_{10})

C_{10}) 알킬카르복시-(C_1-C_{10}) 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬아미노-(C_1-C_{10}) 알킬아미노, (C_1-C_{10}) 알킬아미노-(C_1-C_{10}) 알킬아미노, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬카르복시, 치환되거나 비치환된 아릴아미노(C_1-C_{10}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{10}) 알킬, 치환되거나 비치환된 (C_1-C_{10}) 아미노알킬아미노카르보닐, (C_1-C_{10}) 4급 암모늄 알킬카르복시, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-O-$, $H_2N-HC(Q_5)-C(O)-N(H)-$, (C_1-C_{10}) 아지도알킬옥시, (C_1-C_{10}) 시아노알킬옥시, PG.-HN-HC(Q₅)-C(O)-O-, (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬옥시, 및 (C_1-C_{10}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택된다.

[0116] 일부 구체예에서, 고리 A, B, C, 및 D는 독립적으로 포화, 헤테로고리, 및/또는 비-헤테로고리이다.

[0117] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 수소, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 히드록시알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬카르복시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 알킬아미노-(C_1-C_{18}) 알킬아미노, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬, 비치환된 아릴아미노-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬옥시-(C_1-C_{18}) 알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬아미노카르보닐, 비치환된 (C_1-C_{18}) 아미노알킬카르복사미도, 비치환된 디(C_1-C_{18} 알킬)아미노알킬, 비치환된 C-카르복시(C_1-C_{18})알킬, 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬옥시, 비치환된 (C_1-C_{18}) 4급암모늄알킬카르복시, 및 비치환된 (C_1-C_{18}) 구아니디노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , 및 R_{17} 은 독립적으로 수소 및 비치환된 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

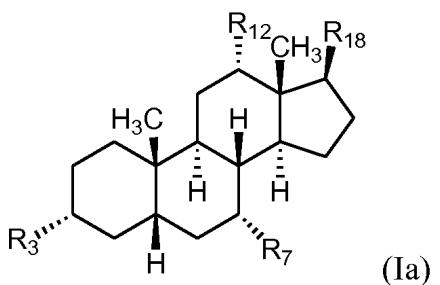
[0118] 일부 구체예에서, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{16} , 및 R_{17} 은 각각 수소이고; R_9 및 R_{13} 은 각각 메틸이다.

[0119] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} , 및 R_{18} 은 독립적으로 아미노알킬옥시; 아미노알킬카르복시; 알킬아미노알킬; 알콕시카르보닐알킬; 알킬카르보닐알킬; 디(알킬)아미노알킬; C-카르복시알킬; 알콕시카르보닐알킬; 및 알킬카르복시알킬로 구성된 군에서 선택된다.

[0120] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 독립적으로 아미노알킬옥시 및 아미노알킬카르복시로 구성된 군에서 선택되고; R_{18} 은 알킬아미노알킬; 알콕시카르보닐알킬; 알킬카르보닐옥시알킬; 디(알킬)아미노알킬; 알킬아미노알킬; 알킬옥시카르보닐알킬; 및 알킬카르복시알킬로 구성된 군에서 선택된다.

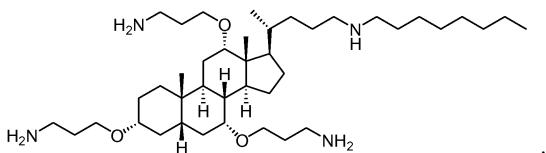
[0121] 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , 및 R_{12} 는 동일한 치환기 또는 상이한 치환기이고/거나 독립적으로 아미노알킬옥시 및/또는 아미노알킬카르복시일 수 있다. 일부 구체예에서, R_{18} 은 알킬아미노알킬, 알콕시카르보닐알킬, 디(알킬)아미노알킬, C-카르복시알킬, 또는 알킬카르복시알킬이다. 일부 구체예에서, R_3 , R_7 , R_{12} 및 R_{18} 은 독립적으로 아미노- C_3 -알킬옥시; 아미노- C_3 -알킬-카르복시; C_8 -알킬아미노- C_5 -알킬; C_8 -알콕시-카르보닐- C_4 -알킬; C_8 -알킬-카르보닐- C_4 -알킬; 디-(C_5 -알킬)아미노- C_5 -알킬; C-카르복시- C_4 -알킬; C_{13} -알킬아미노- C_5 -알킬; C_6 -알콕시-카르보닐- C_4 -알킬; 및 C_6 -알킬-카르복시- C_4 -알킬로 구성된 군에서 선택된다.

[0122] 일부 구체예에서, 화학식(V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또한 하기 화학식(Ia)로 표현될 수 있다:

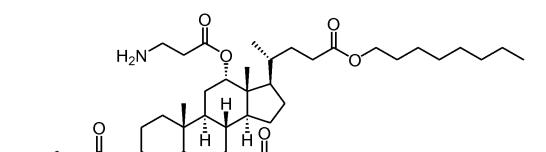


[0123]

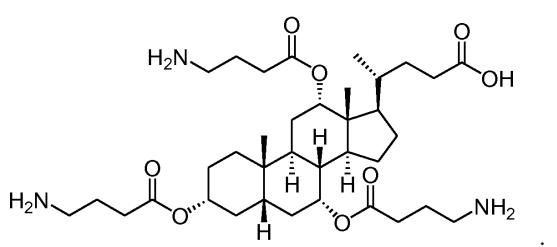
[0124] 일부 구체예에서, 화학식(Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하기한 것들 중 어느 하나이거나 하기 화합물군 중에서 선택된 것일 수 있다:



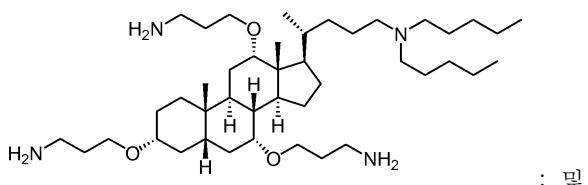
[0125]



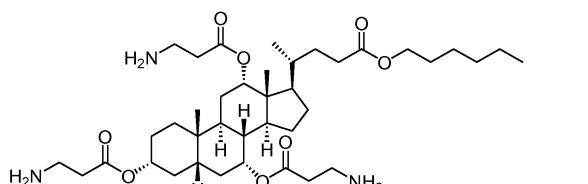
[0126]



[0127]



[0128]



[0129]

[0130] 상기 화합물들은 약학적으로 허용되는 염, 예컨대, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 히드로클로라이드 염 또는 트리-히드로클로라이드 염으로 제공될 수 있다.

[0131]

일부 구체예에서, 화합물들은 적어도 4개의 접합 고리의 고리계를 포함하는데, 여기서 각각의 고리는 5 내지 7 개 원자들을 지닌다. 고리는 2개의 면을 지니고, 동일 면에 부착된 3개의 사슬을 함유한다. 각각의 사슬은 적어도 하나의 원자에 의해 고리계로부터 분리된 질소-함유기를 포함하고; 상기 질소-함유기는 아미노기, 예를 들어, 1차 아미노기, 또는 구아니디노기이다.

[0132]

화합물은 또한 소수성기를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 소수성기는 스테로이드 백분에 부착된, 치환된

(C₃₋₁₀) 아미노알킬기, (C_{1-C₁₀}) 알킬옥시 (C₃₋₁₀) 알킬기, 또는 (C_{1-C₁₀}) 알킬아미노 (C₃₋₁₀) 알킬기이다. 일부 구체예에서, 소수성기는 12개, 16개, 18개, 20개 또는 22개를 초과하는 탄소를 지니는 치환, 분자, 또는 비분자 치환기이다. 일부 구체예에서, 소수성기는 헤테로 원자에서 먼 곳에 적어도 9개, 11개, 또는 13개 탄소들의 탄화수소 사슬을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 화학식(V)에 따른 구조를 지니는 화합물은 R₁₈에 소수성기를 포함한다.

[0133] 일부 구체예에서, 본원에 나타낸 화합물들은 스테로이드에서 발견되는 특정 입체화학적 및 전자적 특징들을 그대로 보유한다. 본원에서 사용된, 용어 “동일한 배열(same configuration)”은 접합된 스테로이드 상의 치환기들이 동일한 입체화학적 배향을 갖는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 치환기 R₃, R₇ 및 R₁₂ 모두 β-치환 또는 α-치환이다.

[0134] 일부 구체예에서, 화합물들은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 임의 탄소 위치에서 스테로이드 백본 또는 스캐폴드에 공유결합적으로 부착된 아민 또는 구아닌기를 지니는 화합물, 예를 들어, 콜산(cholic acid)을 포함한다. 다양한 구체예들에서, 소정 기는 스테로이드 백본 또는 스캐폴드의 C₃, C₇ 및 C₁₂ 중 어느 하나 이상의 위치에 공유결합적으로 부착되어 있다. 다른 구체예들에서, 소정 기는 스테로이드 백본 또는 스캐폴드의 C₃, C₇ 및 C₁₂ 중 어느 하나 이상의 위치에 존재하지 아니한다. 그러한 기를 포함하는 화합물들은 테더(tether)를 포함할 수 있는데, 상기 테더는 다양한 사슬 길이 또는 크기를 갖는다. 화합물을 참조시 사용되는, 본원에서 사용된, 용어 “테더(tether)” 또는 “테더된(tethered)”은 스테로이드 백본 또는 스캐폴드과 말단 아미노 또는 구아닌기를 사이에 원자들의 사슬을 의미한다. 다양한 구체예들에서, 테더는 C₃, C₇ 및 C₁₂ 중 어느 하나 이상의 위치에 공유결합적으로 부착되어 있다. 다른 구체예들에서, 테더는 C₃, C₇ 및 C₁₂ 중 어느 하나 이상의 위치에 결여되어 있다. 테더 길이는 스테로이드 백본에 공유결합적으로 부착된 헤테로 원자(O 또는 N)를 포함할 수 있다. 테더는 에스테르 결합(linkage)과 같은 가수분해가능한 결합을 포함할 수 있다.

[0135] 일부 구체예에서, 다른 고리계, 예를 들어, 5-원 접합 고리가 사용될 수도 있다. 또한 5- 및 6-원 고리의 조합을 갖는 백본을 지니는 화합물들이 고려된다. 아민 또는 구아닌기는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 원자들에 의해 백본으로부터 이격될 수 있다. 백본은 스테로이드의 한 면, 또는 평면 상의 아민 또는 구아닌기를 배향시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 백본의 한 면, 또는 평면 상에 1차 아미노기를 지니는 화합물을 나타내는 도식이 상기 도식 I에 제시되어 있다.

[0136] 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 선택적으로 약학적으로 허용되는 염으로 제조된다. 본원에서 사용된, 용어 “약학적으로 허용되는 염”은 넓은 의미의 용어이고, 당업계의 통상의 기술자에게 이의 일반적이고 관용적인 의미로 제시되며(특별하거나 맞춤화된 의미에 국한되지 않음), 이로만 국한되는 것은 아니지만, 투여되는 개체에 유의한 자극을 일으키지 않으며 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기시키지 않는, 화합물의 염을 의미한다. 일부 구체예에서, 염은 화합물의 산 부가염이다. 약학적 염은 화합물과 무기산, 예컨대, 할로겐화수소산(hydrohalic acid)(예를 들어, 염화수소산 또는 브롬화수소산), 황산, 질산, 및 인산과 반응시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적 염은 또한 화합물과 유기산, 예컨대, 지방족 또는 방향족 카르복시산 또는 술폰산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로판산, 글리콜산, 피루브산, 말론산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 시남산, 만델산, 숙신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코브산, 니코틴산, 메타술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 뮤코산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 또는 나프탈렌술폰산과 반응시킴으로써 획득될 수 있다. 약학적 염은 또한 화합물과 염기를 반응시켜 염, 예컨대, 암모늄 염; 알칼리 금속염, 예컨대, 리튬, 소듐 또는 포타슘 염’ 알칼리 토금속염, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄 염; 유기염기의 염, 예컨대, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, C_{1-C₇} 알킬아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 및 아르기닌, 리신과 같은 아미노산과의 염; 또는 무기염기의 염, 예컨대, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 히드록시드, 포타슘 히드록시드, 소듐 카보네이트, 소듐 히드록시드 등을 형성시켜 획득될 수 있다.

[0137] 상기 조성물은 손상조직을 지니는 피검체에서 상처치유의 속도를 증가시키는데 신규한 용도로 사용될 수 있다.

[0138] 조직 치료 조성물

- [0139] 본원에 기재된 화합물은 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 손상조직에 대한 적용에 적합한 약학적 조성물로서 화합물을 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. 그리하여, 또 다른 양상에서, 개시된 구체예들의 방법 및 용도에 유용한 조직 치료 조성물이 제공된다. 더 특별하게는, 본원에 기재된 조직 치료 조성물은, 특히(*inter alia*) 피검체에서 상처를 치료하거나 상처치유를 촉진하는데 유용할 수 있다. 조직 치료 조성물은 상처치유를 촉진하거나 증강시키기 위해 피검체에 시험관내(*in vitro*) 또는 생체내(*in vivo*) 또는 상기 두 조건에서 투여될 수 있는 임의 조성물이다. 바람직한 구체예에서, 조직 치료 조성물은 생체내에서 투여될 수 있다.
- [0140] 본원에서 사용된 용어 “약학적으로 허용되는” 및 “생리학적으로 허용되는”은 하나 이상의 투여 경로, 생체내 전달, 또는 접촉에 적합한, 생물학적으로 양립가능한 제형, 기체, 액체, 또는 고체, 또는 이들의 혼합물을 의미한다. 제형은 그안에 함유된 활성 성분(예를 들어, CSA)의 활성을 파괴시키지 않거나, 임의의 예방학적 또는 치료학적 효과 또는 혜택을 훨씬 더 가중시킨다는 점에서 양립가능하다.
- [0141] 일 구체예에서, 조직 치료 조성물은, 투여 형태 및 투여량 형태의 특정 양상에 의존하여, 약학적으로 허용되는 부형제, 예컨대, 담체, 용매, 안정화제, 애주번트, 희석제 등으로 제형화될 수 있다. 조직 치료 조성물은 일반적으로 생리학적으로 양립가능한 pH를 달성하기 위해 제형화되어야 하고, 투여 제형 및 투여경로에 따라, pH 범위는 약 3 내지 pH 11, 바람직하게는 약 pH 3 내지 약 pH 7일 수 있다. 다른 구체예에서, pH는 약 pH 5.0 내지 약 pH 8의 범위로 조정되는 것이 바람직할 수 있다. 더 특별하게는, 조직 치료 조성물은 치료학적으로 또는 예방학적으로 유효량의 본원에 개시된 적어도 하나의 화합물을, 1종 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함할 수 있다. 선택적으로, 조직 치료 조성물은 본원에 기재된 화합물의 조합물을 포함하거나, 세균 감염의 치료 또는 예방에 유용한 제 2 활성 성분(예를 들어, 항-세균제 또는 항-미생물제)을 포함할 수 있다.
- [0142] 예를 들어, 비경구 또는 경구 투여를 위한 제형은, 가장 전형적으로, 고체, 액상 용액, 에멀젼 또는 혼탁액이고, 한편 폐 투여용 흡입가능한 제형은 일반적으로 액체 또는 분말인데, 분말 제형이 일반적으로 바람직하다. 바람직한 조직 치료 조성물은 또한 투여하기 전에 생리학적으로 양립가능한 용매로 재구성되는 동결건조 고체(lvophilized solid)로 제형화될 수 있다. 다른 조직 치료 조성물은 시럽, 크림, 연고, 정제 등으로 제형화될 수 있다.
- [0143] 일반적으로, 제형은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체 또는 상기 둘 모두를 균일하게 그리고 긴밀하게 결합시키고, 그런 다음 필요에 따라, 제품으로 성형함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 적합한 기계로, 필요에 따라 결합제(binder), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면활성 또는 분산제와 혼합하여, 활성 성분(예를 들어, CSA)을 자유 유동 형태(free-flowing form), 예컨대, 분말 또는 과립으로 압축함으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는, 적합한 장치로, 불활성 액체 희석제로 적셔진 분말화된 화합물(예를 들어, CSA)의 혼합물을 몰딩함으로써 생산될 수 있다. 정제는, 필요에 따라 코팅되거나 번호새겨질 수 있고, 그 안의 활성 성분의 느린 방출 또는 조절 방출을 위해 제형화될 수 있다.
- [0144] 조용매(cosolvents)와 애주번트가 제형에 첨가될 수 있다. 조용매의 비제한적 일예는 히드록실기 또는 다른 극성기, 예를 들어, 알코올, 예컨대, 이소프로필 알코올; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르; 글리세롤; 폴리옥시에틸렌 알코올 및 출리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 포함한다. 애주번트는, 예를 들어, 계면활성제, 예컨대, 소야 레시틴(soya lecithin)과 올레산; 솔비탄 에스테르, 예컨대, 솔비탄 트리올레이트; 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.
- [0145] 또한, 조직 치료 조성물은 멸균 주사 제제의 형태, 예컨대, 멸균 주사 에멀젼 또는 유성(oleaginous) 혼탁액일 수 있다. 이러한 에멀젼 또는 혼탁액은, 위에서 언급하였던, 그러한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 통상의 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 무독성 비경구 허용가능 희석제 또는 용매, 예컨대, 1,2-프로판-디올의 용액 중의 멸균 주사 용액 또는 분산액일 수 있다.
- [0146] 멸균 주사 제제는 또한 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클과 용매 중에는 물, 링거액(Ringer's solution), 및 등장 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유(fixed oils)가 용매 또는 혼탁 매질로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대, 올레산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0147] 조직 치료 조성물의 적합한 수용성 투여형태를 얻기 위해, 본원에 개시한 화학물의 약학적으로 허용되는 염은 유기 또는 무기산의 수용액, 예컨대, 숙신산 0.3 M 용액, 또는 더 바람직하게는, 시트르산에 용해될 수 있다. 용해가능한 염 형태가 활용불가능하다면, 화합물은 적합한 조용매 또는 조용매의 조합물에 용해될 수 있다. 적

합한 조용매의 일예는 총부피의 약 0 내지 약 60% 농도범위에서 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리솔베이트 80, 글리세린 등을 포함한다. 일 구체예에서, 활성 화합물은 DMSO에 용해되고 물로 희석된다.

- [0148] 약학 조성물은 또한 적절한 수성 비히클, 예컨대, 물 또는 등장성 염수 또는 텍스트로스 용액 중의 활성 성분의 염 형태의 용액의 형태일 수 있다. 또한 예를 들어, 에스테르화, 글리코실화, 페길화(PEGylation) 등에 의해, (예를 들어, 용해도, 생체활성, 기호성(palatability) 증가, 부작용 감소 등) 이들을 전달하는데 더 적합하게 만드는, 화학적 또는 생화학적 모이어티의 치환 또는 부가에 의해 변형된 화합물이 고려된다
- [0149] 일 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 낮은 용해도 화합물에 적합한 액체-기반 제형으로 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 액체-기반 제형은 일반적으로 그러한 화합물의 경구 생체이용도를 향상시킬 수 있다.
- [0150] 일부 예시적인 구체예에서, CSA는 다합체(multimer)(예를 들어, 이합체, 삼합체, 사합체, 또는 더 고차의 폴리머)를 포함할 수 있다. 일부 예시적인 구체예에서, CSAs는 약학적 조성물 또는 제형내로 통합될 수 있다. 그러한 조성물/제형은 생체내 또는 생체외(*ex vivo*)에서, 피검체로의 투여에 유용하다. 조직 치료 조성물과 제형은 피검체로의 투여를 위한 담체 또는 부형제를 포함한다.
- [0151] 그러한 제형은, 약학적 투여 또는 생체내 접촉 또는 전달과 양립가능한, 용매 (수성 또는 비수성), 용액 (수성 또는 비수성), 에멀젼 (예를 들어, 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil)), 혼탁액, 시럽, 엘리서(elixirs), 분산 및 혼탁 매질, 코팅제, 등장성 및 흡수 촉진 또는 지연제를 포함한다. 수성 및 비수성 용매, 용액 및 혼탁액은 혼탁제 및 농유제(thickening agents)를 포함할 수 있다. 그러한 약학적으로 허용되는 담체는 정제(코팅 또는 비코팅), 캡슐(경질 또는 연질), 마이크로비드(microbeads), 분말, 과립 및 결정을 포함할 수 있다. 보조 활성 화합물(예를 들어, 보존제, 항세균제, 항바이러스제 및 항진균제)은 또한 조성물에 통합될 수 있다.
- [0152] 조용매 및 애주번트는 제형에 첨가될 수 있다. 조용매의 비제한적 일예는 히드록실기 또는 극성기, 예를 들어, 알코올, 예컨대, 이소프로필 알코올; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르; 글리세롤; 폴리옥시에틸렌 알코올 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르를 포함한다. 애주번트는, 예를 들어, 계면활성제, 예컨대, 대두 레시틴 및 올레산; 솔비탄 에스테르, 예컨대, 솔비탄 트리올레이트; 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.
- [0153] 또한, 제형 중에 기타 치료학적으로 유익한 제제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 비히클 또는 담체는 치료되는 부위에서 요망되는 습기 수준을 유지하도록 습윤제(humectants) 또는 보습제(moisturizers)를 포함할 수 있다. 기타 가능제형은, 기타 요망되는 효과를 제공하는 약물, 예컨대, 마취제 또는 항생제를 포함한다. 또, 가능제형은 국한되지 아니하고, 실시자에 따라 좌우된다.
- [0154] 조직 치료 조성물은 의도하는 치료학적 효과를 달성하기에 충분한 총량의 활성 성분(들)을 함유한다. 일부 구체예에서, 조직 치료 조성물은 중량/중량 농도로 적어도 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1.0%, 및/또는 80% 이하, 50% 이하, 25% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하, 또는 상기한 상한 및 하한 중 임의의 수치 범위 이내의 농도로 CSA를 포함한다. 일부 구체예에서, 조직 치료 조성물은 중량/중량 농도로 약 0.04%의 CSA 포함한다. 다른 구체예에서, 조직 치료 조성물은 중량/중량 농도로 0.1% 이하의 CSA를 포함한다. 일부 구체예에서, 조직 치료 조성물은 중량/중량 농도로 약 0.01% 내지 약 2.0%의 CSA를 포함한다.
- [0155] 방법 및 용도
- [0156] 본원에 개시된 방법은 손상조직을 지니는 피검체를 확인하는 단계, 및 CSA를 포함하는 조직치료 조성물을 투여하여, 그로 인해 상처치유의 속도를 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 (i) 상기한 바와 같이 조직 치료 조성물을 제공하는 단계; (ii) 손상조직의 가속 치유가 필요한 피검체를 확인하는 단계; 및 (iii) 조직조상의 치유속도를 증가시키기 위해 상기 손상조직과 상기 조직 치료 조성물을 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0157] 일부 구체예에서, 피검체는 동물이다. 일부 구체예에서, 동물은 포유동물이다. 일부 구체예에서, 포유동물은 인간 또는 영장류일 수 있다. 포유동물은 임의의 포유동물, 예컨대, 비제한적 일예로서, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 낙타, 벼팔로, 고양이, 개, 래트, 마우스, 및 인간을 포함한다. 바람직하게는, 피검체는 인간, 말, 또는 개이다. 일부 구체예에서, 피검체는 척추동물이다. 다른 구체예에서, 피검체는 인간이 아닌 동물이다.
- [0158] 피검체는 치유 및/또는 가속 치유가 필요한 손상조직을 지닌다. 달리 명시하지 않는 한, 용어 “상처(wound)”

는 본원에서 이의 일반적인 의미로 사용되는데, 이것은 모든 유형의 상처 및 손상을 포함한다는 것을 의미한다. 용어 “상처”는 화상(burns), 궤양(ulcers), 열상(lacerations), 절개(incisions) 등을 포함한다. “상처” 및 “병변(lesion)”은 본원에서 상호교환될 수 있게 사용될 수 있고, 문맥상 달리 특별히 다르게 명시하지 않는 한, 서로 구별하려는 의도는 없다. 병변/상처는 급성 또는 만성일 수 있다. 상처는 전층 두께(full thickness), 즉, 모든 피부 층의 관통, 또는 부분 두께(partial thickness), 즉, 모든 피부 층보다 적은 층의 관통일 수 있다. 급성 상처의 일예는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 외과적 상처(즉, 절개), 관통상, 견열 손상(avulsion injuries), 압궤손상(crushing injuries), 절단손상(shearing injuries), 화상(burn injuries), 열상, 물린 상처(bite wounds)를 포함한다. 만성 상처의 일예는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 궤양, 예컨대, 동맥성 궤양(arterial ulcers), 정맥성 궤양(venous ulcers), 육창, 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. 물론, 급성 상처가 만성 상처가 될 수 있다.

[0159] 일부 구체예에서, 손상조직은 신생아 피검체 (즉, 배꼽 칠환을 지니는 신생아)의 배꼽일 수 있다.

[0160] 조직 치료 조성물은 개방형 상처(open wounds) 또는 폐쇄형 상처(closed wounds)에 적용될 수 있다. 일부 구체 예에서, 조성물은 개방형 상처의 봉합을 초래하는데 충분한 기간 동안 상기 개방형 상처에 적용된다. 조성물은 1일 1회 또는 2회 이상, 적어도 2일, 4일, 8일, 또는 16일에 걸치고/걸치거나 적어도 2회, 4회, 8회, 또는 16회 적용될 수 있다.

[0161] 본원에 개시된 조성물은 상처치유의 촉진이 요망되는 곳이면 어떠한 상처에도 투여될 수 있다. 조성물은 또한 상처가 봉합되고/거나 치유된 후 흉터를 줄이는데 유용하다. 조성물은, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 액체, 젤, 로션, 크림, 페이스트, 연고를 포함하는, 임의의 비허를 또는 담체 형태로 적용될 수 있다. 적용 수단은 조성물이 취한 형태에 따라 달라질 것이다: 액체는, 예를 들어, 분무되거나 쏟아부어질 수 있고; 젤, 로션, 크림, 페이스트, 및 연고는, 예를 들어, 문지르거나 마사지될 수 있다. 조성물 전달을 위한, 이러한 형태 및 다른 형태, 및/또는 담체/비허를은 간행물, 예컨대, 레밍턴(Remington)의 약제 과학(Pharmaceutical Science)과 이와 유사한 기타 간행물에 기재되어 있다.

[0162] 전달 형태는, 예를 들어, 조성물이 용액중에 존재하는 균질 형태, 또는, 예를 들어, 조성물이 리포좀 또는 미소 구체(microspheres) 내부에 함유된, 비균질 형태일 수 있다. 이 형태는 즉각적인 효과를 나타낼 수 있고, 대안적으로, 또는 추가적으로, 확장된 효과 나타낼 수 있다. 예를 들어, 조성물의 지연된 방출을 제공하는 리포좀, 미소구체, 또는 기타 유사한 수단이 조성물이 병변에 노출되는 동안 그 기간이 늘어나도록 사용될 수 있다; 캡슐화되지 않은 조성물이 또한 즉각적 효과를 위해 제공될 수 있다.

[0163] 전달 형태는 또한, 원하는 기간 동안 병변에 조성을 전달할 수 있는, 기구의 형태를 취할 수 있다. 그러한 기구는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 밴드, 외과 드레싱, 거즈, 접착 스트립, 외과 스테이플, 클립, 지혈기, 자궁내 기구, 봉합선, 투관침, 카테터, 튜브, 콜라겐 스폰지, 및 임플란트를 포함한다. 임플란트는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 환제(pills), 펠렛(pellets), 로드(rods), 웨이퍼(wafers), 디스크(disks), 및 정제를 포함한다.

[0164] 본 발명에 따른 기구는 공지의 방법에 따라 제조될 수 있고, 폴리머 재료를 포함하거나, 이로부터 제작될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 폴리머 재료는 흡수가능한 재료일 수 있고, 다른 경우에 있어서, 흡수불가능한 재료, 또는 재흡수가능한(resorbable) 재료일 수 있다. 기구는 흡수가능, 흡수불가능, 재흡수가능 재료, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0165] 흡수가능 재료는 합성 재료 및 비합성 재료일 수 있다. 흡수가능 합성 재료는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 셀룰로오스 폴리머, 글리콜산 폴리머, 메타크릴레이트 폴리머, 에틸렌 비닐 아세테이트 폴리머, 에틸렌 비닐 알코올 코폴리머, 폴리카프로락탐, 폴리아세테이트, 락티드와 글리콜리드의 코폴리머, 폴리디옥사논, 폴리글락チン(polyglactin), 폴리글리코프론(poliglycaprone), 폴리글리코네이트, 폴리글루코네이트, 및 이들의 조합을 포함한다. 흡구가능 비합성 재료는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 장선(catgut), 교원질(cargile membrane), 대퇴근막(fascia lata), 젤라틴, 콜라겐, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0166] 흡수불가능 합성 재료는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 나일론, 레이온(rayons), 폴리에스테르, 폴리올레핀, 및 이들의 조합을 포함한다. 흡수불가능 비합성 재료는, 이로만 국한되는 것은 아니지만, 실크, 더말 실크(dermal silk), 코튼, 리넨, 및 이들의 조합을 포함한다.

[00139] [0167] 상기 기구와 담체/비허의 조합이 또한 고려된다. 예를 들어, CSA 젤 또는 연고는 원하는 우치로 CSA의 전달을 위해 밴디지 또는 상처 드레싱 내로 함침될 수 있다. 또다른 일예로서, 삽입가능한(implantable) 흡

수 가능한 기구는 CSA 용액으로 로딩되고 필요에 따라 소정 기간에 걸쳐 기구로부터 용액을 방출시킬 수 있다.

[0168] 본 발명의 방법의 실시시 다른 조건을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 병변의 표적 영역이 충분하게 산소화되는 것을 보장하는 것이 바람직할 수 있다; 일반적으로, 대기중의 산소가 존재하는 것으로 충분하다. 또한 요망되는 수준의 습기와 특정 온도를 유지하는 것이 바람직할 수 있다; 일부 구체예에서, 온기, 습기 환경이 바람직할 수 있다. 필요하지 않을 수 있지만, 멸균 환경을 확립하거나 유지하는 것이 바람직할 수도 있다.

[0169] 일부 구체예에서, 조성물은 의료 기구 코팅 내로 통합될 수 있다.

[0170] 이러한 예시적인 구체예들이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자는 조성물이 다양한 방식으로 투여될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 투여는 단순히 조성물을 직접적으로 상처에 적용하는 것을 의미할 수 있다. 일부 예시적인 구체예에서, 투여는 장내(enteral), 비경구, 또는 국소 투여일 수 있다. 화합물이 선택적으로 제형화될 수 있는 접촉 전달 또는 생체내 전달을 위한 다른 예시적인 투여 경로는 흡입, 호흡, 기관내삽관(intubation), 폐내 점적주입(intrapulmonary instillation), 경구(구강(buccal), 설하(sublingual), 점막(mucosal)), 폐내, 직장내, 질내, 자궁내, 피내, 국소, 피부, 비경구(예를 들어, 피하, 근내, 정맥내, 피내, 안구내, 기구내(intratracheal) 및 경막외(epidural)), 비강내, 지주막하, 관절내, 공동내(intracavity), 경피, 이온영동(iontophoretic), 안과(ophthalmic), 시각(optical)(예를 들어, 각막), 샘내(intraglandular), 장기내(intraorgan), 림프내(intralymphatic)를 포함한다.

투여량

[0172] 화합물(예를 들어, CSAs)은, 약학 제형을 포함하여, 간편한 투여와 투여량의 균일을 위해 단위 투여량 형태로 패키징될 수 있다. 본원에서 사용된, “단위 투여량 형태”는 치료될 피검체에 대한 단위 투여량으로서 적합화된 물리적으로 분리된 단위를 의미한다; 하나 이상의 분량(dose)으로 투여될 때, 필요에 따라 약학적 담체(부형제, 희석제, 비하를 또는 충진제)와 결합하여 사전 결정된 양의 화합물을 함유하는 각각의 단위는 원하는 효과(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 효과 또는 혜택)를 나타내기 위해 계산된다. 단위 투여량 형태는 투여되는 화합물(예를 들어, CSA)의 일일 분량 또는 단위, 일일 준-분량(sub-dose), 또는 이의 적절한 분할량(fraction)을 포함한다. 단위 투여량 형태는 또한, 예를 들어, 캡슐, 로키(troches), 사쉐(cachets), 로젠지(lozenges), 정제, 앰플 및 바이얼을 포함하는데, 이들은 동결 건조(freeze-dried 또는 lyophilized) 상태로 조성물을 포함할 수 있다; 멸균 액체 담체는, 예를 들어, 투여 또는 생체내 전달에 앞서 첨가될 수 있다. 단위 투여량 형태는, 예를 들어, 내부에 액체 조성물을 포함하는 앰플 및 바이얼을 추가로 포함한다. 단위 투여량 형태는, 연장되거나 단축된 기간 동안 피검체의 표피와 접촉하는 “폐치(patches)”와 같은, 경피 투여를 위한 화합물을 추가로 포함한다. 개별 단위 투여량 형태는 다회-분량 키트 또는 용기에 포함될 수 있다. 약학 제형은 간편한 투여와 투여량의 균일을 위한 1회 또는 수회 단위 투여량 형태로 패키지될 수 있다.

[0173] 화합물(예를 들어, CSAs)은 적절한 빈도로, 예를 들어, 시간단위, 일단위, 주단위, 월단위, 또는 년단위 또는 약 1 내지 10일간, 수주간, 수개월간, 또는 적절한 기간 동안, 1회 볼루스(bolus) 또는 수회 분량으로, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 그 이상의 회수로 본 발명의 방법에 따라 투여될 수 있다. 예시적인 빈도는 전형적으로 1 내지 7회, 1 내지 5회, 1 내지 3회, 2회, 또는 1회, 일단위, 주단위, 또는 월단위를 포함한다. 접촉 시점, 투여 생체외 또는 생체내 전달은 치료되어야 하는 감염, 발병(pathogenesis), 증상, 병리 또는 부작용에 의해 좌우될 수 있다. 예를 들어, 양은 증상 또는 부작용, 발병, 또는 면역화의 개시와 함께, 또는 약 1 내지 60분 또는 1 내지 60시간 이내에 피검체에게 실질적으로 동시에 투여될 수 있다.

[0174] 분량은 처치가 치료학적인지 예방학적인지 여부, 증상의 개시, 진행, 극심도, 빈도, 지속기간, 가능성 또는 증상의 민감도, 처치가 진행되는 발병 유형, 요망되는 임상적 종결점, 사전, 동시 또는 후속 처치, 피검체의 전반적인 건강상태, 연령, 성별 또는 종족, 생체이용도, 잠재적인 전신성, 위치성 또는 국소성 부작용, 피검체 내의 다른 장애 또는 질병의 존재, 및 당업계의 통상의 기술자에게 이해될 기타 인자들(예를 들어, 의학력 또는 가족력)에 따라 달라질 수 있다. 분량, 빈도 또는 지속시간은 원하는 임상적 결과, 감염의 상태, 증상 또는 병리학, 처치 또는 치료의 임의의 부작용에 의해 나타나는 것에 따라 증가되거나 감소될 수 있다. 당업계의 통상의 기술자는 예방학적 또는 치료학적 효과 또는 혜택을 제공하는데 충분하거나 유효한 양을 제공하는데 필요한 투여량, 빈도 및 시점에 영향을 미칠 수 있는 인자들을 이해할 것이다.

[0175] 화합물에 관한 동물 및/또는 인간 투여량이 적어도 일부 조건에 대하여 확립되어 있는 경우, 그와 동일한 투여량이 사용될 수 있거나, 확립된 동물 및/또는 인간 투여량의 약 0.1% 내지 500%, 더 바람직하게는 약 25% 내지

250%의 투여량이 사용될 수 있다. 새롭게 발견된 약학 조성물의 경우와 같이, 동물 및/또는 인간 투여량이 확립되어 있지 않은 경우, 적합한 동물 및/또는 인간 투여량은 ED50 또는 ID50 값, 또는, 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 기준을 만족하는, 시험관내 또는 생체내 연구로부터 유래된 기타 적절한 수치들으로부터 추론될 수 있다.

[0176] 약학적으로 허용되는 염의 투여의 경우, 투여량은 유리 염기로 계산될 수 있다. 당업계의 통상의 기술자가 이해하고 있을 것이지만, 특정 상황에서, 특별히 심각한 질병 또는 병태를 효과적으로 공격적으로 처치하기 위하여 본원에 개시된 화합물을 위에 언급된 바람직한 투여량을 초과, 또는 훨씬 더 초과하는 양으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.

[0177] 예비 연구로부터, CSA 화합물의 독성은 $5\text{ }\mu\text{M}$ 이하의 용량에서 현저히 감소되었음을 확인하였다. CSAs의 최적 단독투여 용량(standalone dose)은 해당 손상조직 또는 이의 근처에서 $10\text{ }\mu\text{M}$ 이하이나, 필요에 따라 더 적은 양을 사용하여 독성을 최소화시킬 수 있다.

키트

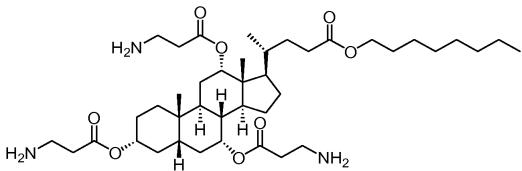
[0179] 조직 치료 조성물과 방법을 실행하기 위한 사용설명서를 포함하는 키트가 또한 본 발명에 개시된다. 본 발명은 또한 적합한 패키징 재료로 패키징된, 화합물(예를 들어, CSA), 이의 조합 조성물 및 약학적 조성물/제형을 포함하는 키트를 개시한다. 일 구체예에서, 키트는 패키징 재료, CSA, 및 사용설명서를 포함한다. 다양한 양상에서, 사용설명서는 손상조직을 지지는 피검체에서 상처치유를 증강시키기 위해 CSA를 투여하기 위한 것이다. 조직 치료 조성물이 분무되는 경우, 키트는 스프레이 용기를 포함할 수 있다.

[0180] 용어 “패키징 재료”는 하나 이상의 키트 구성성분들을 수용(housing)하는 물리적 구조를 의미한다. 패키징 재료는 구성성분들을 멸균상태로 유지할 수 있고, 그러한 목적을 위해 흔히 사용되는 재료(예를 들어, 종리, 골판지, 유리, 플라스틱, 금속박(foil), 앰플, 바이얼, 튜브 등)로 제작될 수 있다. 키트는 복수의 구성성분들, 예를 들어, 2종 이상의 화합물을, 필요에 따라, 멸균된 상태로, 단독으로 또는 상처치유제 또는 치료제 또는 약물과 조합하여 포함할 수 있다.

[0181] 키트는 선택적으로 구성성분들에 대한 설명(유형, 양, 투여량 등)을 포함하는 레이블 또는 삽입물, 시험관내, 또는 생체내 사용을 위한 사용설명서, 및 키트 내에 존재하는 임의의 기타 성분들을 포함한다. 레이블 또는 삽입물은, 성분, 키트 또는 패키징 재료(예를 들어, 박스)와 분리되어 있거나 이에 고정된, 또는 키트 성분을 함유하는 앰플, 튜브 또는 바이얼에 부착된, “프린팅되는 물질(printed matter)”, 예를 들어, 종이 또는 판지를 포함할 수 있다. 레이블 또는 삽입물은 컴퓨터 판독가능 매체, 예컨대, 디스크 (예를 들어, 플로피 디스켓, 하드 디스크, ZIP 디스크), 광학 디스크, 예컨대, CD- 또는 DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, 자기테이프, 또는 전자적 저장 매체, 예컨대, RAM 및 ROM 또는 이들의 하이브리드, 예컨대, 자기/광학 기록 매체, FLASH 매체 또는 메모리형 카드를 추가로 포함할 수 있다.

실시예

[0183] 실시예 1: 만성 비치유 경구 피부 누관(cutaneous fistula)을 지니는 말을 제일 먼저 2가지 종래 처치료 치료하였으나, 성공하지 못하였다. 7일의 기간 동안 베테리신(Vetericyn, 0.007% 하이포클로라이트)의 수성 스프레이로 첫번째 처치하였다. 푸라신 살브(Furacin Salve) 사용한 두번째 처치료 상기 개방형 상처를 문질렀고, 5일의 기간 동안 매일 적용하였으나, 상처치유에 있어서 주목할만한 개선은 없었다. 상기 상처에 7일 동안 매일 1회 수중의 0.04% CSA의 조성물을 분무하여 7일째에 상처가 성공적으로 치료되었다. CSA-44는 하기 구조를 지녔다:



[0184]

누관과 건강한 조직의 봉합이 7일째에 달성되었다.

[0185] 실시예 2: T자형 포스트 상의 오른쪽 앞 어깨가 찢어진 말이 대략 4인치 * 6인치 * 3인치 깊이의 상처를 지녔다. 이 상처는 흔히 말에서 생기며, 대개 치료에 3 내지 6개월이 소요된다. 전형적으로, 이 상처는 상처 부위에 심각한 근육 손상을 초래할 것이다. 이 상처를 수중의 CSA-44의 0.04% 용액으로 1일 2회 처치하였다.

조직 치료 조성물을 상처의 전체 표면을 젖게 하기에 충분하게 조성물을 분무하여 적용하였다. 상기 상처는 봉합되었고 임의의 명백한 근육 손실 없이 28일째에 완전히 치유되었다. 이 결과는 해당 상처의 위치와 크기, 이러한 유형의 상처를 치료하는데 통상적으로 앞서 언급한 전형적인 시간이 필요하다는 것을 고려할 때 놀랍고 예상치 못한 것이다.

[0187]

실시예 3: 텍사스산 레이닝 종빈마(reining broodmare)가 사고를 당해 그 결과 좌측 중족골(hind cannon) 부위에 창상이 생겼다. 상기 상처의 길이는 3인치, 너비는 2인치이었다. 이 창상은 모든 방향에서 상기 중족골로 커져, 골막을 노출시켰다. 이 상처를 1일 2회 수중의 CSA-44의 0.04% 용액으로 치치하였다. 랩(wrap)을 적용하지 않았다(즉, 고정을 적용하지 않았음). 상기 상처는 11일째에 봉합되었고 30일째에 정상모 성장을 동반하였다. 이러한 유형의 상처는 흔히 생기는 과도한 육아조직(granulation tissue)에 필요한 다른 절차의 가능성 을 수반하면서 대개 3개월 동안 완전한 랩을 필요로 하였을 것이다.

[0188]

실시예 4: 극심한 포도창(scratches)을 지니는 말을 CSA를 사용하여 성공적으로 치료하였다. 포도창은 말의 하지에 생기는 곰팡이 감염증이다. 이 감염은 대개 곰팡이 감염뿐 아니라, 2차 세균 감염을 초래한다. 이러한 경우, 말의 발목 조직에 심각하고 쇠퇴하는 육아조직이 생겨, 그 결과 금과 출혈로 인한 이동성 저하가 초래된다. CSA로 치료하기 전에, 상기 상처를 경구 항진균제, 항생제(Naxcel), 및 베테리신(Veterycin)으로 치료하였으나 성공하지 못하였다. 만성 감염은 항미생물제로 여러 번 치료를 시도하였음에도 불구하고 2년 이상 동안 계속되었다. 악화되는 상처 때문에 도축용으로 도살되었다. 그러나, 상기 상처는 수중 0.04%의 CSA-44를 4주 동안 1일 2회 분무하여 성공적으로 치료되었다. 정상모 성장과 조직이 4주째에 나타났다.

[0189]

실시예 5: 쇠 암말의 피부에 통제할 수 없는 진균 감염이 생겼다. 이 증상은 흔히 단독(summer itch)으로 지칭된다. 수중의 0.04% CSA-44 용액을 3주 동안 매일 2회 사용한 결과 완전한 정상피부 및 모발의 재생성이 나타났다. 이러한 문제에 대한 보통의 치료 기간은 3 내지 4개월 걸린다.

[0190]

실시예 6: 유전적으로 당뇨병 8-주령 암컷 마우스(db/db, BKS.Cg-m +/+ Leprdb/J) 및 이종 비당뇨병 한배 새끼(db/-)를 잭슨 실험실(The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.)로부터 구입하였다. 마우스의 종과 연령을 선정하였는데, 그 이유는 이들 돌연변이 마우스는 8주 내지 12주 사이에 최고조의 고혈당증(hyperglycemia)을 동반하면서, 극심한 당뇨병 병태를 나타내기 때문이다. 이들 마우스는 또한 밀봉붕대(occlusive dressings)로 상처치유가 지연된 것으로 드러났다. 본 실험에서 혼입 인자로서 운송 스트레스 효과를 감소시키기 위해 7주령에 이른 마우스들을 주문하였다. 마우스들을 개별적으로 VAMC(Veteran's Affairs Medical Center - 샌프란시스코 동물연구시설)에 수용하고, 12시간 명/암 주기에 유지하고, 설치류 사료와 식수에 자유롭게 접근시켰다. 마우스들을 희석된 클로랄 하이드레이트 시럽(7 ½ gr/5ml)을 복강내 주입하여 마취시켰다. ddH₂O 7ml로 희석 시킨 시럽 5ml을 함유하는 대략 0.2와 0.1 ml 용액을 각각의 db/유와 db/- 마우스에 개별적으로 주입하였다. 각각의 마우스에 대하여, 등 피부를 면도하고, 알코올 면봉으로 깨끗이 하였다. 의식을 다시 회복할 때까지, 옹기종기 한데 모아 놓아 마우스들을 마취와 수술 동안 따뜻하게 유지하였다. 2군데 완전한 두께의 6-mm 편치 생검(Acuderm, Inc., Ft. Lauderdale, FL.) 상처를 마우스의 등 표면에 만들었다. 상처들은 대략 1 내지 2cm 떨어져 위치하였다. 선택된 부위에는 재생 모발 난포(anagen hair follicles)가 없었다. 대략 6mm 직경의, CSA 함침(imregnated) 필름 조각을 상기 상처에 놓았다. 상기 상처 가장자리에 닿게, 그 주위에 이 필름을 놓았다. 마스티솔(Mastisol)을 각각의 상처 가장자리에 적용하였고, 그런 다음 상처를 1 x 1 cm 테가덤 반밀봉 드레싱(Tegaderm semiocclusive dressing)으로 덮었다. CSA 함침 필름의 효과를 분석하기 위해, 센티미터 자(metric ruler)를 포함하는, 상처에 대한 디지털 사진을 0일째부터 완전한 상처 봉합이 이루어질 때까지 매 4일 째마다 촬영하였다. 수술후 15일 경과 전에, 테가덤 드레싱 및/또는 함침 필름이 떨어지는 경우, 새로운 드레싱 및/또는 필름으로 즉시 교체하였다. 수술 후 15일째에, 테가덤 드레싱을 떼어내었고, 상처가 수축으로 가까워지도록 하였다. 이후, 딱지가 않지 않은 상처로부터 딱지를 부드럽게 제거하였는데, 그 이유는 딱지는 상처 수축 속도를 감소시키고 상처 봉합의 평가에 해가 되기 때문이었다. 모든 상처들을 ImageJ를 사용하여 이들의 본래 상처 크기와 비교하였다 (Rasband WS, NIH, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997-2006).

[0191]

실시예 7: 중간엽 줄기 세포(mesenchymal stem cells, MSC)를 사용하여 상처치유에 있어서, 합성 세라제닌(Ceragenins) CSA-13, 44 및 90의 역할을 확인하기 위해, SABiosciences사로부터 표적화된 mRNA 패널과 Lonza 사로부터 초대세포(primary cells)를 선택하였다. 세포를 Lonza.com에서 구입하였고, 권장 배지와 배양 조건을 이용하여 각 시험에 대해 신선한 세포를 사용하였다. 치치후, mRNA를 Qiagen RNeasy Mini Kit®를 사용하여 분리하였고, NanoDrop 2000®를 사용하여 260 nm, UV와 순도 비율 260/280에서 정량하였다. cDNA 를 SABiosciences사로부터 First Strand Kit®를 사용하여 제작하였고, 동일 회사의 키트를 사용하여 실시간 PCR을 진행하여 상처치유 경로의 선별 분석을 진행하였다. q-PCR로부터 얻은 결과를 SABiosciences 사이트와

Ingenuity.com 웹사이트에 업로드하여 분석과 경로 맵핑을 진행하였다. SABiosciences 상처치유 분석 플레이트 (Cat# PAHS-121) 및 선천성/후천성 면역 반응 플레이트(PAHS-052)를 사용하였다. 이러한 분석들은 완벽한 신뢰성 확보를 위해 권장된대로 이용하였다. 1일째에, 초대배양 인간 MSC 세포를 24시간 동안 3ml의 권장 배지 - hMSC 기본 배지 + BulletKit (50ml 성장 보충제, 10ml L-글루타민 및 0.5ml 젠타마이신 살피아트 암포테신-B)와 함께 6-웰 플레이트를 사용하여 200,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 이른 세대의 세포들만 사용하였고, 동결 스톡(frozen stock)으로부터의 세포를 사용하지 않았다. 2일째, 용매에 의한 효과를 피하기 위해, 세포를 1:1000 이상으로 희석한 DMSO에 용해시킨 화합물로 처리하였다. CSA-13의 최종 시험 농도는 5.0 Mm이었다. 처리를 8시간 지속하였고, 그후 QIAGEN RNeasy Mini Kit® (74104)를 사용하여 RNA를 분리하였다. NanoDrop 2000®를 사용하여 260/280 nm에서 RNA를 측정하였고, 웰 당 2.4 ng으로 표준하였으며, QIAGEN First Strand kit 330401를 사용하여 cDNA 제조를 진행하였다. q-PCR을 절대 정량분석(absolute quantification)으로 진행하였고, 역치(threshold)를 0.1 유닛으로 설정하였다. 수지상 세포를 화합물과 함께 또는 화합물 없이 500ul의 Lonza LGM-3 완전 성장 배지와 함께 24-웰 플레이트를 사용하여 500,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 처리를 8시간 지속하였고, 그후 QIAGEN RNeasy Mini Kit® (74104)를 사용하여 RNA 분리를 진행하였다. NanoDrop 2000®를 사용하여 260/280 nm에서 RNA를 측정하였고, 웰 당 2.4 ng으로 표준하였으며, QIAGEN First Strand kit 330401를 사용하여 cDNA 제조를 진행하였다. PCR을 절대 정량법으로 진행하였고, 역치(threshold)를 0.1 유닛으로 설정하였다. 상처치유분석에서, HB-EGF 와 같은 성장 인자들 및 MMP1과 CXCL2와 같은 세포 이동 인자들이 확인되었으며, 이는 CSA가 상처치유 조절제(modulator)로서의 명백한 포텐셜을 지님을 제시한다. CSA-13, 44, 및 90 각각에 대한, 추가 유전자 발현 데이터를 하기 표 1 내지 3에 제시한다.

표 1

CSA-13에 대한 유전자 발현 결과

유전자 기호	조절 배수(Fold Regulation)
CCL7	1.6632
CXCL1	1.6181
CXCL2	4.873
CXCL5	2.0582
F13A1	2.0916
FGF10	3.8659
HBEGF	3.255
IL2	1.865
IL6	3.1692
ITGA2	3.5659
MMP1	4.4172
PLAU	1.7849
PLAUR	1.6286
PTGS2	3.3333
VEGFA	1.7274
VTN	2.0612
ANGPT1	-2.0046
CSF2	-2.4867
F3	-3.3945
FGF2	-1.633
IL10	-1.6166
IL4	-1.9944
ITGB3	-1.5243
PLAT	-2.1487

표 2

CSA-44에 대한 유전자 발현 결과

유전자 기호	조절 배수
CCL7	2.1961
COL1A2	1.5483

COL3A1	1.7385
CTSK	1.6388
CTSL2	1.7924
CXCL2	14.3964
EGFR	1.5364
F13A1	2.0963
FGF10	2.2811
FGF7	4.84
HBEGF	3.5463
HGF	3.1098
IGF1	1.6877
IL2	2.1928
IL6	4.0387
ITGA2	16.0648
ITGB6	1.6323
MMP1	68.9688
MMP9	1.5543
PLAU	1.6131
PLAUR	2.5454
PTGS2	48.6907
TIMP1	1.6126
VEGFA	4.6052
ACTA2	-1.9377
ANGPT1	-2.0857
CCL2	-3.1925
CDH1	-2.7158
COL4A3	-2.4845
CSF2	-1.8551
CTGF	-24.5295
FGF2	-1.6016
IL10	-2.0128
ITGB3	-1.5802
PLAT	-1.754
SERPINE1	-2.9618
TGFBR3	-2.0462
WISP1	-1.9722
ACTB	-1.7981

표 3

CSA-90에 대한 유전자 발현 결과

[0194]

Gene Symbol	Fold Regulation
CCL7	2.2874
CTSK	1.5366
CTSL2	1.6306
CXCL1	3.1083
CXCL2	36.5878
EGFR	1.6212
F13A1	2.1032
FGF10	1.9842
FGF7	5.1689
HBEGF	3.5988
HGF	2.3334
IFNG	1.839
IGF1	2.2724
IL2	1.8522
IL6	7.2299

ITGA2	14.3637
ITGB6	1.9381
MMP1	45.3753
MMP9	2.5652
PLAUR	1.9924
PTGS2	66.6189
TIMP1	1.8212
VEGFA	3.3257
ACTA2	-2.5014
ANGPT1	-1.915
CCL2	-1.5793
COL4A3	-1.6195
CTGF	-15.7171
IL10	-1.7382
ITGA3	-1.5127
ITGB3	-1.538
PLAT	-2.14
SERPINE1	-3.7307
TGFBR3	-1.5938
WISP1	-2.3543
ACTB	-2.0745

[0195]

더욱이, 비록 앞에서 명확함과 이해를 돋기 위한 목적으로 실례와 실시예를 들어 다소 상세하게 기술하였으나, 당업계의 통상의 기술자는 본원발명의 교시로부터 벗어나지 않는 범위에서 수많은 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 본원에 개시된 형태는 단지 예시로 제시된 것이고, 본원에 개시한 발명의 범위를 한정하려는 의도로 제시된 것이 아니며, 오히려 본원 발명의 진실한 범위와 기술사상에 동반되는 모든 변경과 변형을 포함하기 위한 의도를 가지고 제시된 것임을 명백히 이해하여야 한다.