



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0054460
(43) 공개일자 2016년05월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 241/28 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 241/34 (2006.01) C07D 279/18 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 241/28 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7002302
(22) 출원일자(국제) 2014년07월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년01월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/045301
(87) 국제공개번호 WO 2015/003083
국제공개일자 2015년01월08일</p> <p>(30) 우선권주장
61/842,300 2013년07월02일 미국(US)
61/969,737 2014년03월24일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
더 캘리포니아 인스티튜트 포 바이오메디칼 리써치
미국, 캘리포니아 92037, 라 호야, 스위트 100,
노쓰 토리 파인스 로드 11119</p> <p>(72) 발명자
숄츠, 피터 쥐.
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 라 졸라 란초
로드 1650
채터지, 아르납 케이.
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 토레이 크레스
트 코트 13268
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

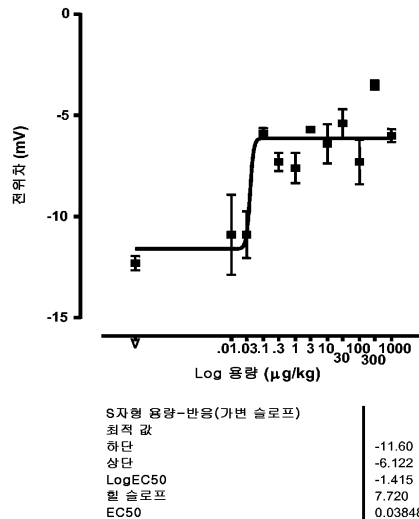
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 **남성 섬유증의 치료를 위한 화합물**

(57) 요약

본원에서 기술된 것은 남성 섬유증의 치료를 위한 화합물, 조성물, 및 이의 이용 방법이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 241/34 (2013.01)

C07D 279/18 (2013.01)

C07D 403/10 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

(72) 발명자

쿠마르, 마노지

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 데코로 스트리트 4158 아파트먼트 2

벨첼, 구스타프

미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 카멜 크릭 로드 11736 아파트먼트 제이307

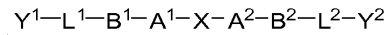
명세서

청구범위

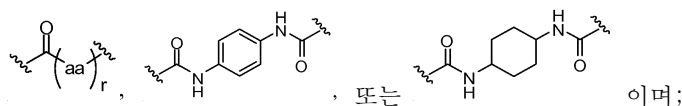
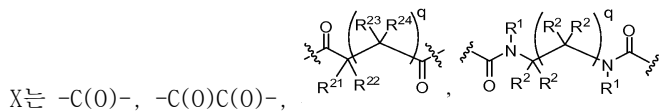
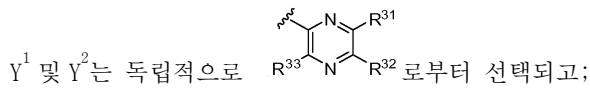
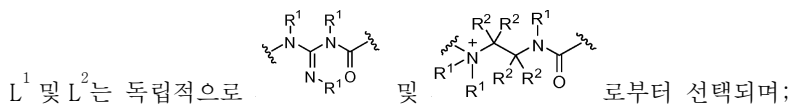
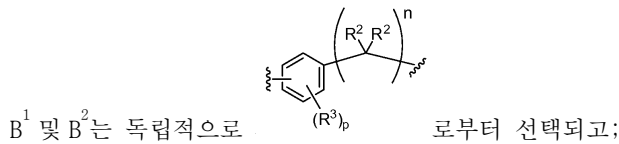
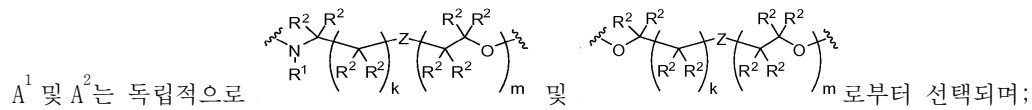
청구항 1

하기 식(I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥사이드, 입체 이성질체, 또는 이성질체:

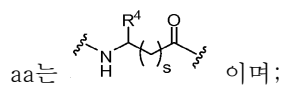
식(I)



식 중,



Z은 O 또는 CR²R²이고;



각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

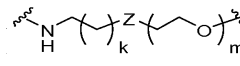
각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-OR^1$, $-CO_2R^1$, 및 $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$ 로부터 선택되며;

각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

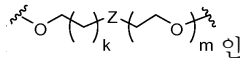
각각의 R⁴는 독립적으로 $-CO_2R^1$, $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$, 히드록시알킬, $-(\text{알킬렌})(S(O)_t)(\text{알킬})$, $-(\text{알킬렌})(NR^5R^5)$,

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 및 A²가 동일한 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 및 A²가 둘 다  인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 및 A²가 둘 다  인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 0인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, k가 1인 화합물.

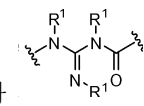
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 m이 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3인 화합물.

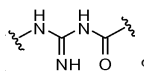
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, L¹ 및 L²가 동일한 화합물.

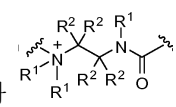
청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L¹ 및 L²가 둘 다  인 화합물.

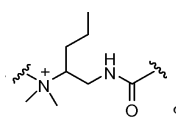
청구항 17

제16항에 있어서, L¹ 및 L²가 둘 다  인 화합물.

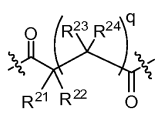
청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L¹ 및 L²가 둘 다  인 화합물.

청구항 19

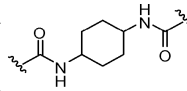
제18항에 있어서, L¹ 및 L²가 둘 다  인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, X가  인 화합물.

청구항 21

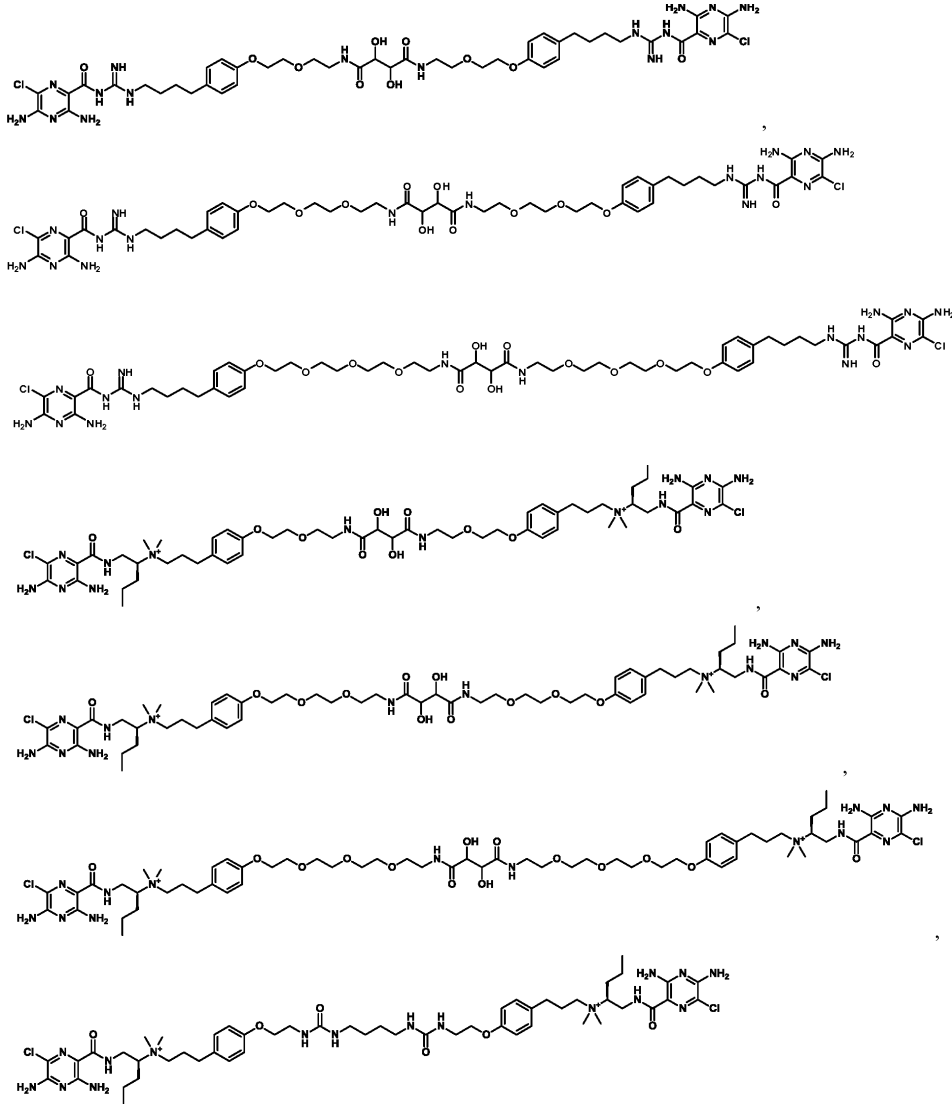
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, X가

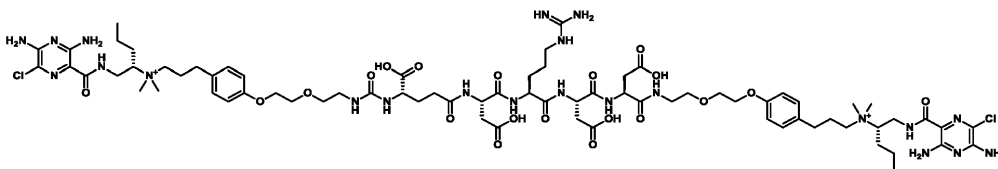
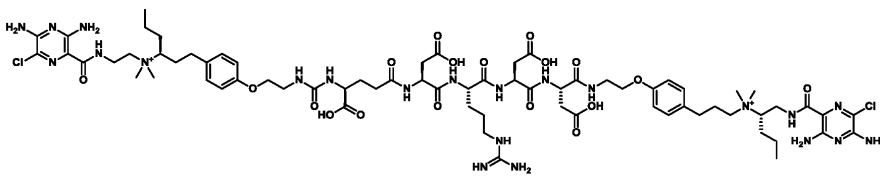
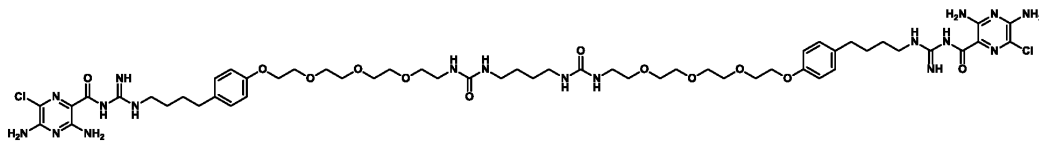
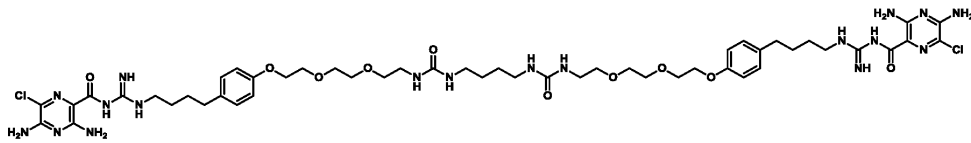
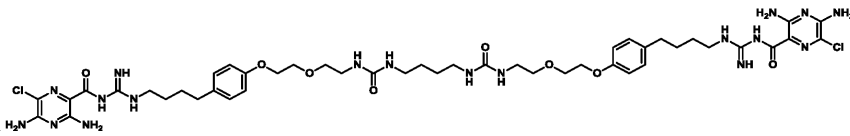
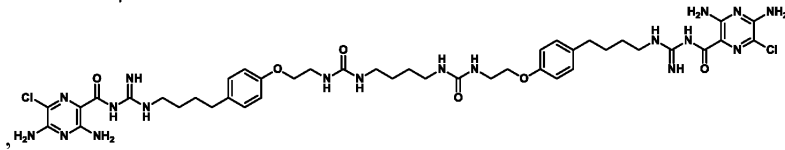
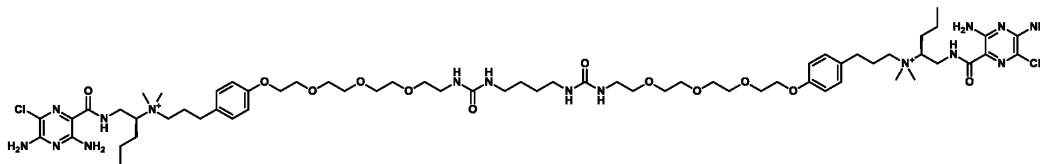
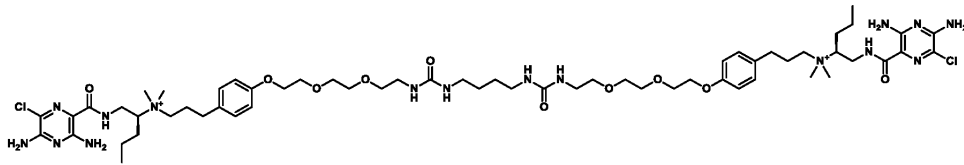
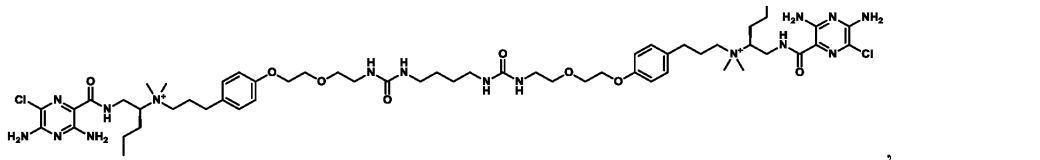


인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는 것인 화합물:

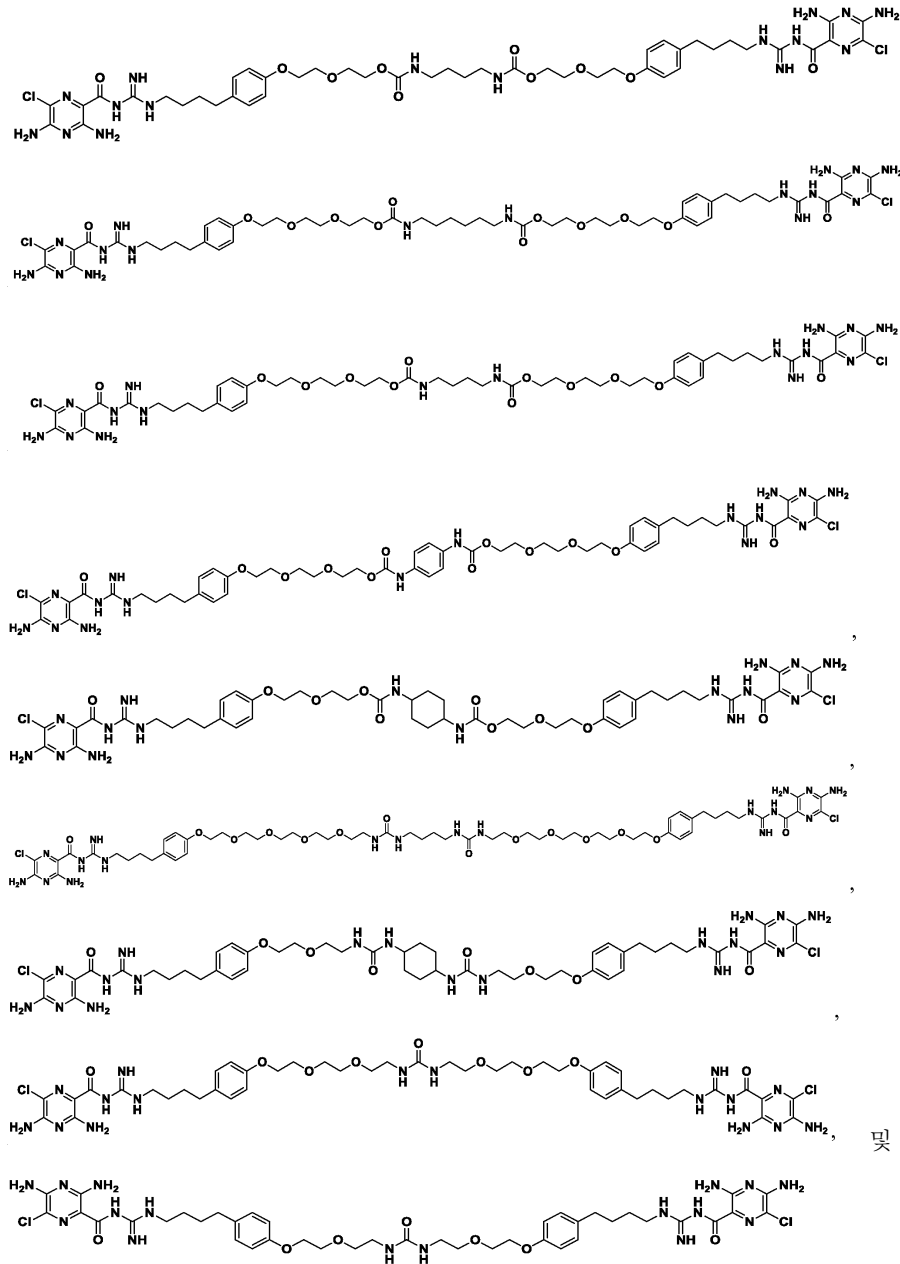




및

청구항 32

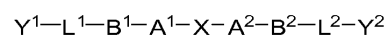
제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는 것인 화합물:



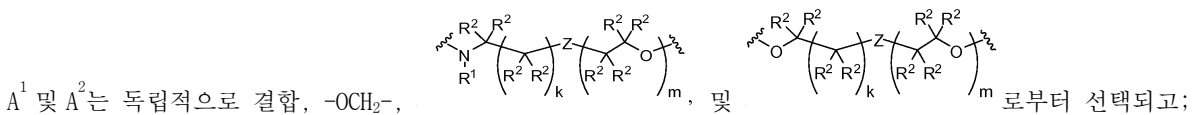
청구항 33

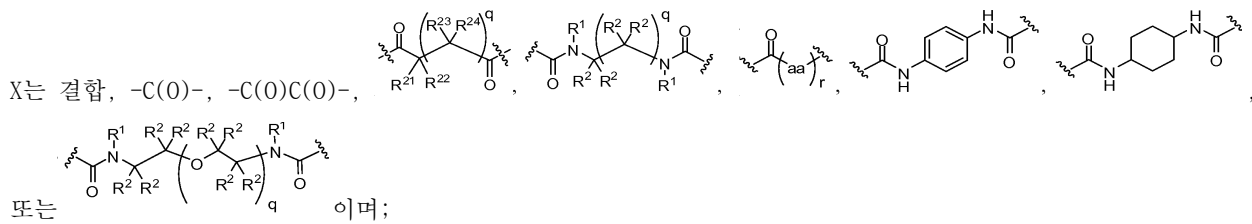
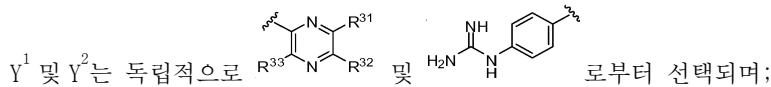
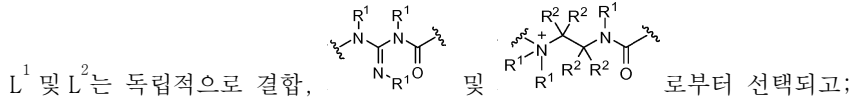
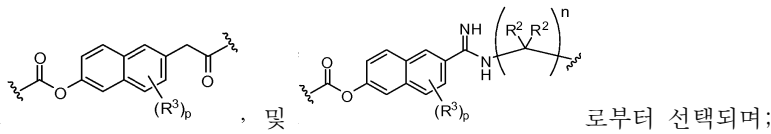
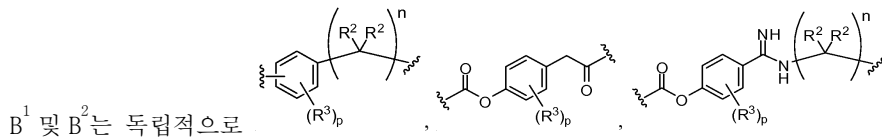
하기 식(III)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소 화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체:

식(III)

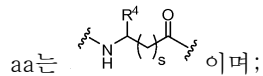


식 중,





Z은 0 또는 CR²R²이고;

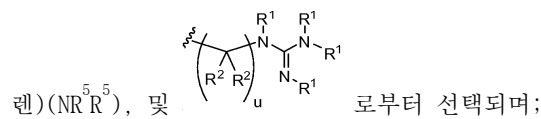


각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬



각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되며;

R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

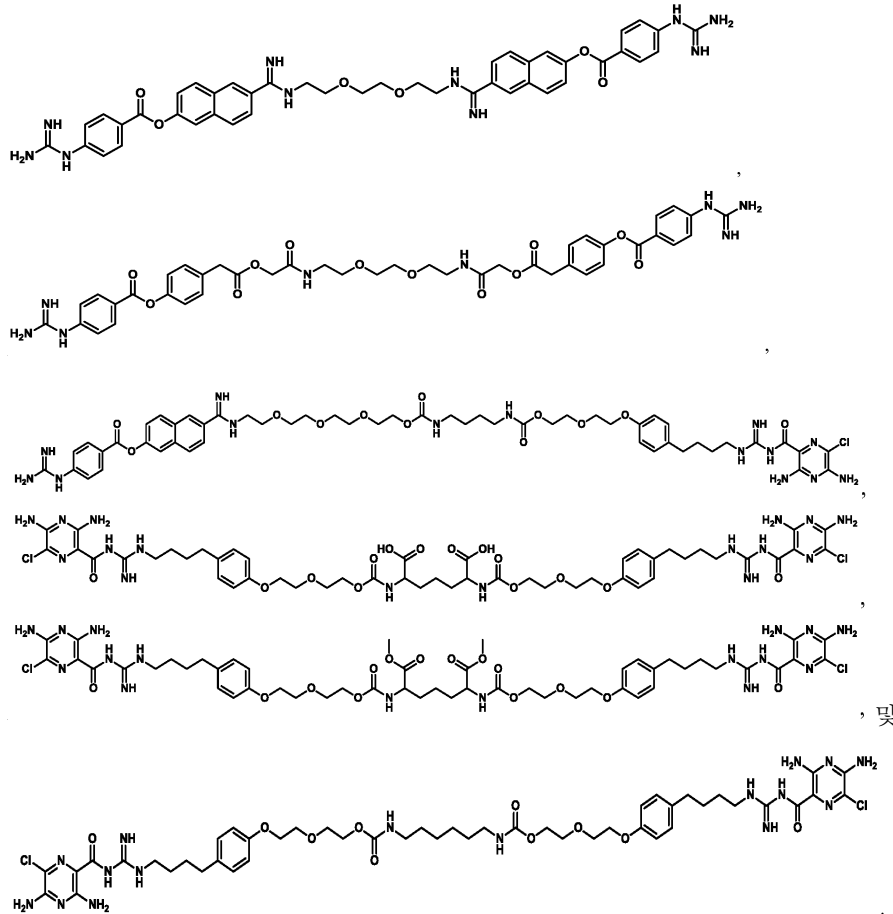
각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

청구항 34

제33항에 있어서, 화합물이 하기로부터 선택되는 화합물:



청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 만성 섬유증의 치료 방법.

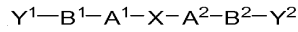
청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 치료 방법.

청구항 38

하기 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법:

식(IV)



식 중,

각각의 Y^1 및 Y^2 는 생물학적으로 활성인 잔기(moiety)이며;

각각의 A^1 및 A^2 는 독립적으로 결합 및 친수성 링커로부터 선택되고;

각각의 B^1 및 B^2 는 소수성 링커이며;

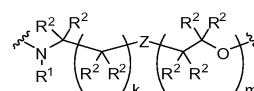
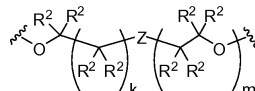
X는 결합, 소수성 링커, 또는 친수성 링커이다.

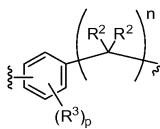
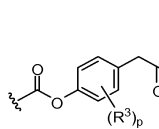
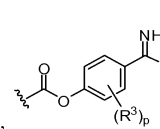
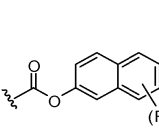
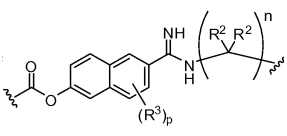
청구항 39

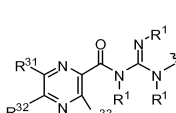
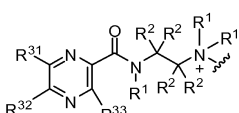
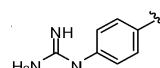
제38항에 있어서, 각각의 Y^1 및 Y^2 가 상피 나트륨 채널 차단제인 방법.

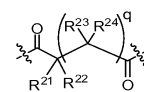
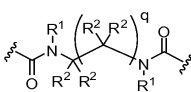
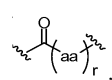
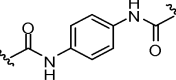
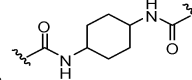
청구항 40

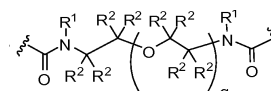
제38항 또는 제39항에 있어서,

각각의 A^1 및 A^2 는 독립적으로 결합, $-OCH_2-$, , 및 로부터 선택되고;

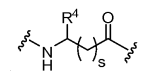
각각의 B^1 및 B^2 는 독립적으로 , , , , 및 로부터 선택되며;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 , , 및 로부터 선택되고;

X는 결합, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, , , , , ,

또는 이며;

Z은 O 또는 CR^2R^2 이고;

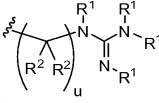
aa는 이며;

각각의 R^1 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬

렌)(NR⁵R⁵), 및 로부터 선택되며;

각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되고;

R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되며;

각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;

각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

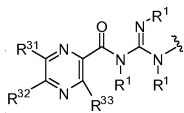
각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되는 것인 방법.

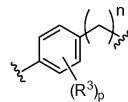
청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, Y¹ 및 Y²가 동일한 방법.

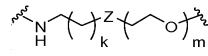
청구항 42

제41항에 있어서, Y¹ 및 Y²가 둘 다 인 방법.

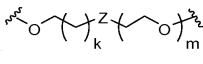
청구항 43

제38항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, B¹ 및 B²가 둘 다 인 방법.

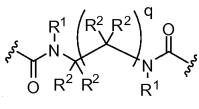
청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 및 A²가 둘 다 인 방법.

청구항 45

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, A¹ 및 A²가 둘 다  인 방법.

청구항 46

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X가  인 방법.

청구항 47

제38항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 식(IV)의 화합물의 극성 표면적이 350 초과인 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2013년 7월 2일자 출원된 미국 특허 출원 제61/842,300호, 및 2014년 3월 24일자 출원된 미국 특허 출원 제61/969,737호의 우선권을 주장하며, 그의 전체가 참조로 본원에서 통합된다.

[0003] **발명의 배경**

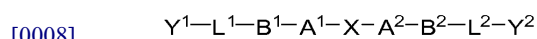
[0004] 남성 섬유증(CF)은 전 세계적으로 대략 70,000명의 사람에게 영향을 미치는 유전 질환이다. 그것은 폐에서 점액의 축적에 기인하는 결손 남성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)를 특징으로 한다. CFTR 및 상피 나트륨 채널(ENaC)은 폐의 상피를 라이닝하는 기도 표면 액체(ASL)의 적절한 수화를 유지할 책임이 있다. CFTR 기능이 손상되었을 때, ENaC의 순 작용은 제거하기 어렵고 만성 감염 및 염증을 유발하는 농축, 점착성 점액을 초래하는 ASL을 탈수할 수 있다.

발명의 내용

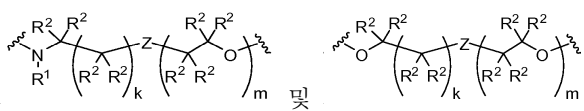
[0005] **발명의 요약**

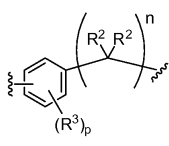
[0006] 한 측면에서, 하기 식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체가 제공된다:

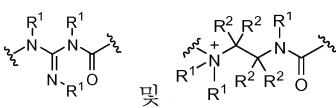
[0007] 식(I)

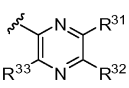


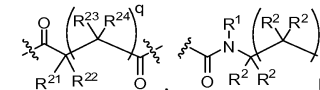
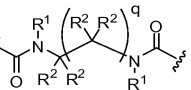
[0009] 식 중,

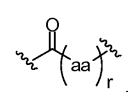
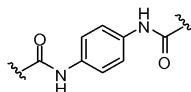
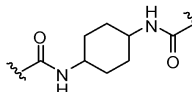
[0010] A¹ 및 A²는 독립적으로  로부터 선택되고;

[0011] B¹ 및 B²는 독립적으로  로부터 선택되며;

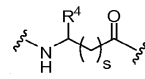
[0012] L¹ 및 L²는 독립적으로  로부터 선택되고;

[0013] Y¹ 및 Y²는 독립적으로  로부터 선택되며;

[0014] X는 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, , ,

[0015] , , 또는  이며;

[0016] Z은 0 또는 CR^2R^2 이고;

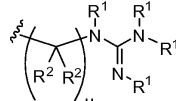
[0017] aa는  이며;

[0018] 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0019] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-OR^1$, $-CO_2R^1$, 및 $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$ 로부터 선택되며;

[0020] 각각의 R^3 은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

[0021] 각각의 R^4 는 독립적으로 $-CO_2R^1$, $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$, 히드록시알킬, $-(\text{알킬렌})(S(O)_t)(\text{알킬})$, $-(\text{알킬렌})(NR^5R^5)$,

및  로부터 선택되며;

[0022] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0023] 각각의 R^{21} , R^{22} , R^{23} , 및 R^{24} 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-NR^1R^1$, 및 $-OR^1$ 로부터 선택되며;

[0024] R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

[0025] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0026] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0027] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0028] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0029] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

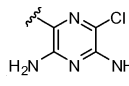
[0030] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0031] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

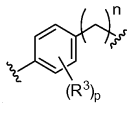
[0032] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0033] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

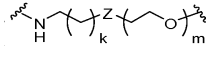
[0034] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하고, R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로 및 NR^1R^1 로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하며, R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로 및 NH_2 로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태

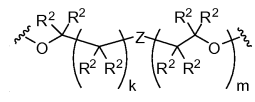
에서, Y¹ 및 Y²는 모두  이다.

[0035] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술

된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 모두  이다.

[0036] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, n은 3 또는 4이다.

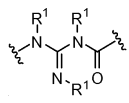
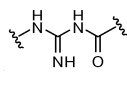
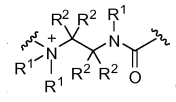
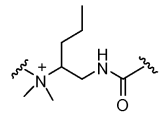
[0037] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, p는 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 동일하지 않다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 모두  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는

모두  이다.

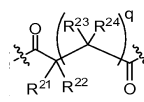
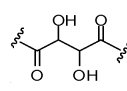
[0038] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 0이다.

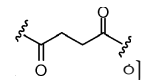
[0039] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, k는 1이다.

[0040] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다.

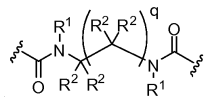
[0041] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두  이다.

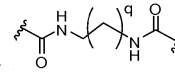
[0042] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)-이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)C(O)-이다.

[0043] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²³은 동일하며, R²² 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²³ 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴은 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴은 각기 수소

이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다.

[0044]

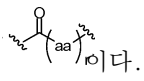
상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기

에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다.

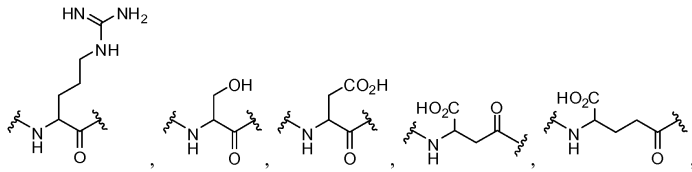
[0045]

상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, q는 3이다.

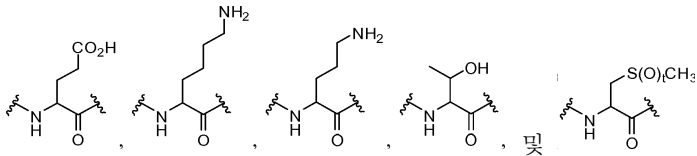
[0046]

상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, aa는 하기로부터 선택된다:

[0047]



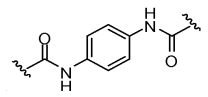
[0048]



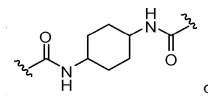
[0049]

상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, r은 4, 5 또는 6이다.

[0050]

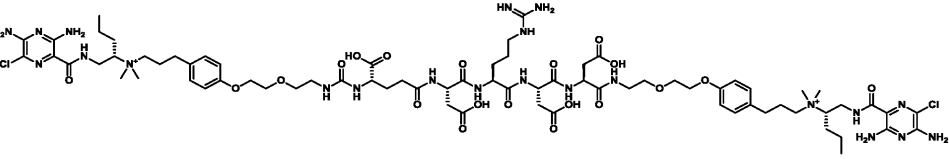
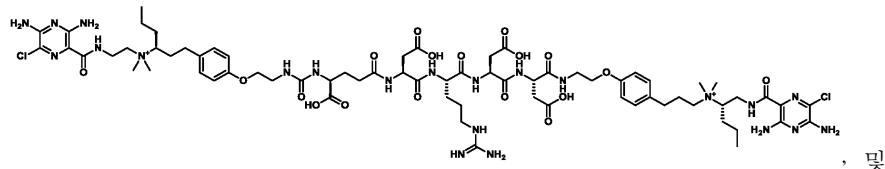
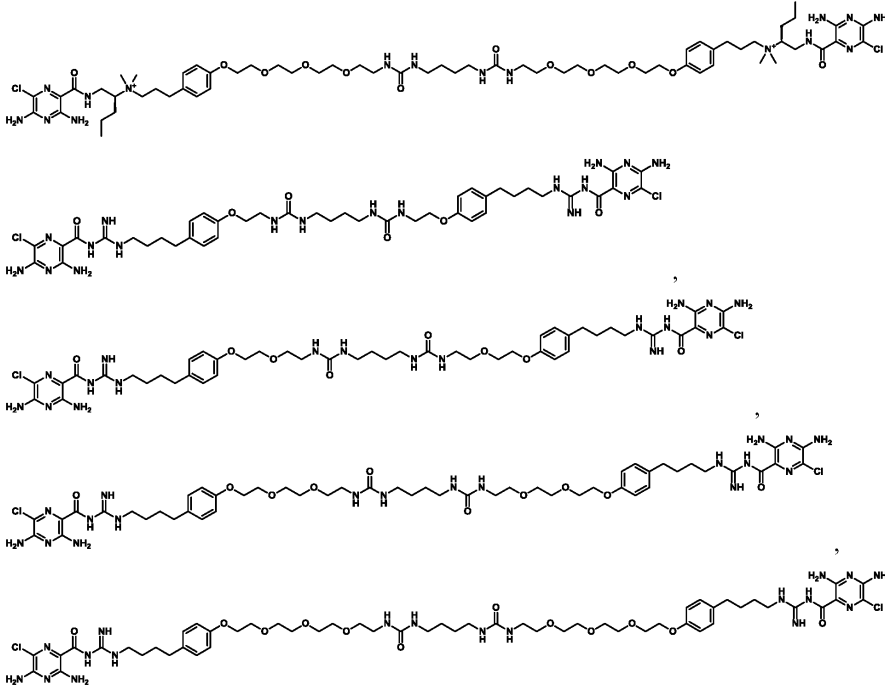
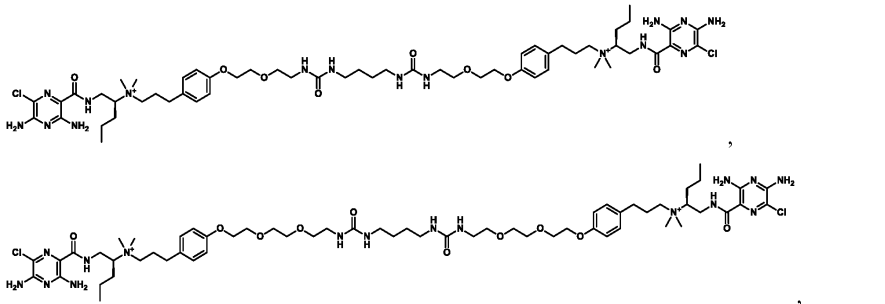
상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다.

[0051]

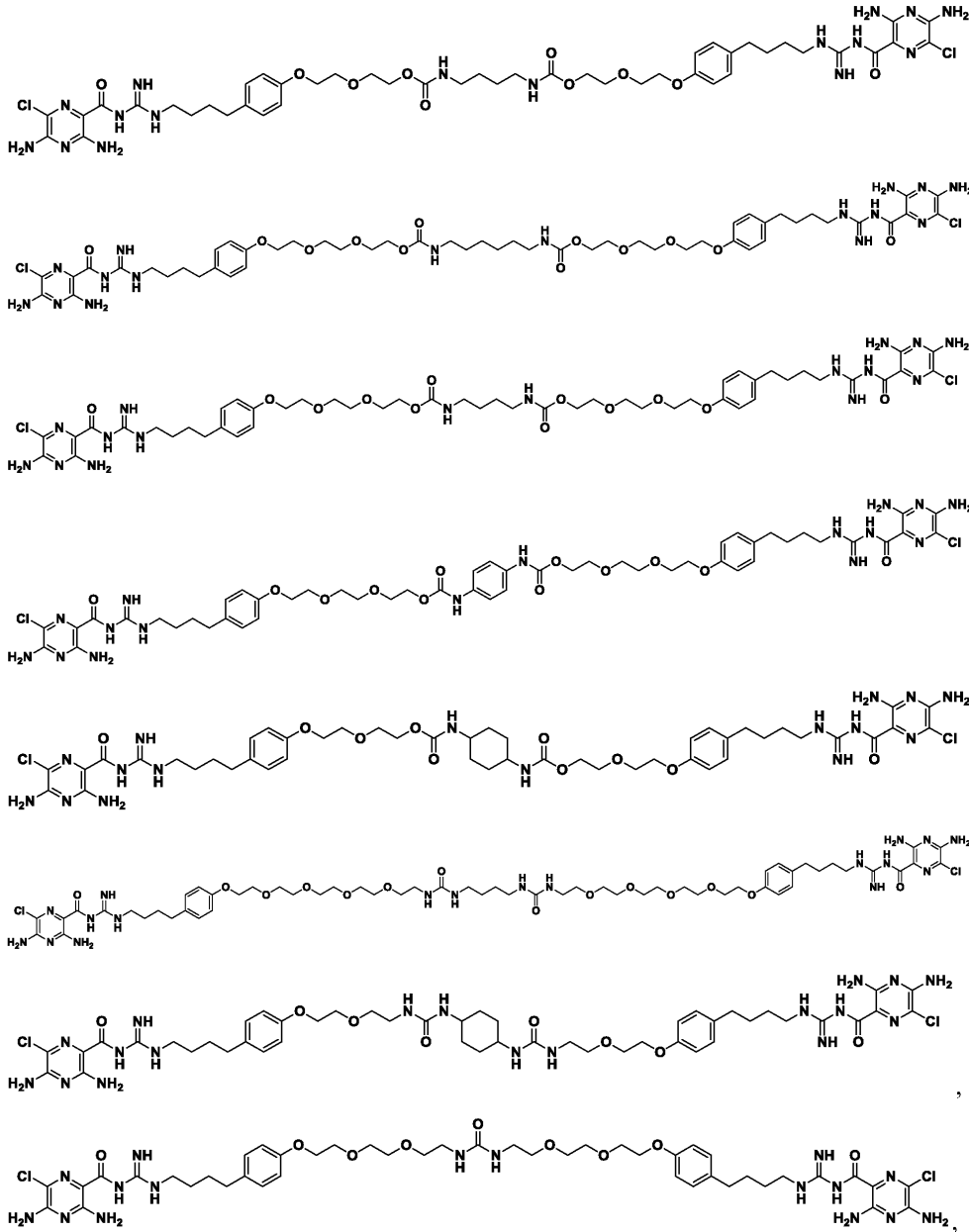
상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다.

[0052]

한 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:



[0057] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:



[0058]

[0059] 및

[0060] 또한 본원에서 제공되는 것은 상기 및 하기에서 기술되는 바의 식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0061] 더욱 본원에서 제공되는 것은 상기 및 하기에서 기술되는 바의 식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 낭성 섬유증의 치료 방법이다.

[0062] 더욱 본원에서 제공되는 것은 상기 및 하기에서 기술되는 바의 식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환의 치료 방법이다.

[0063] 참조에 의한 통합

[0064] 본 명세서에서 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허, 또는 특허 출원이 참조에 의해 구체적으로 및 개별적으로 나타내는 것 처럼 동일한 정도로 본원에 참조에 의해 통합된다.

도면의 간단한 설명

- [0065] 도 1은 화합물 28에 대한 ED50 결정을 나타낸다.
- 도 2는 화합물 28 대 대조의 시간 경과 평가를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] **발명의 상세한 설명**

[0067] 만성 섬유증(CF)은 전 세계적으로 대략 70,000명이 걸리는 유전 질환이다. 미국에서 CF 환자는 40세 미만의 중간 수명을 가지며, 이들 환자 중에서, 사망의 주요 원인은 만성 세균 감염으로부터의 호흡 부전이다. CF는 가장 결정적으로 폐를 침범하며 결손 만성 섬유증 막횡단 전도 조절자(CFTR)에 기인하는 점액의 축적을 특징으로 한다.

[0068] CFTR 및 상피 나트륨 채널(ENaC)은 염화물 및 나트륨 수송을 조절하는 이온 채널이다. 폐에서, 채널은 상피를 라이닝하는 기도 표면 액체(ASL)의 적절한 수화를 유지하기 위한 책임이 있다. CFTR 기능이 손상되었을 때, ENaC의 순 작용은 제거하기 어렵고 만성 감염 및 염증을 유발하는 농축, 점착성 점액을 초래하는 ASL의 활력을 없앨 수 있다.

[0069] 항균제 및 물리요법을 포함하는 현재의 요법은, CF의 증상을 타겟으로 하지만, 그의 근본 원인에 초점을 두는 치료에 대한 요구가 여전히 있다. 최근 연구는 기도 내강을 재수화하고 점액 클리어런스를 개선하는 ENaC의 저해를 확인하였다. 아밀로라이드는 고전적인 ENaC 차단제이지만, 그의 효과는 제한된 효능 및 불량한 약동학적 특성에 의해 제한된다.

[0070] 본원에서 개시된 것은 아밀로라이드의 이량체 유도체인 화합물이다. 본원에서 개시된 이들 이량체 화합물은 개선된 효능 및/또는 PK 특성, 예를 들어 제한된 전신 노출을 나타내는 ENaC 차단제이며, 이들은 만성 섬유증의 치료를 위해 유용하다. 또한 본원에서 개시된 것은 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 ENaC의 저해 및 만성 섬유증의 치료를 위한 이들의 사용 방법이다.

[0071] 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 만성적으로 불량한 기류를 특징으로 하는 폐쇄성 폐 질환의 한 타입이다. COPD는 장애의 주요 원인이며, 미국에서 사망을 유발하는 것 중의 하나이다. 최근, 수백만 명의 사람들이 COPD로 진단된다. 주요 증상은 호흡 곤란, 기침, 및 가래 생성을 포함한다. 본원에서 개시된 ENaC 저해제 화합물은 COPD의 치료를 위해 유용하다. 또한 본원에서 개시된 것은 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 ENaC의 저해와 COPD의 치료를 위한 그의 사용 방법이다.

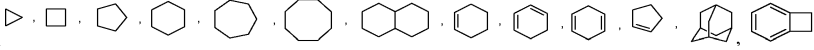
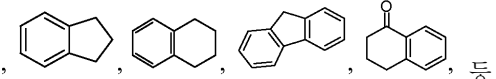
[0072] **정의**

[0073] 하기 기술에서, 어떤 특정한 상세한 설명이 다양한 실시양태의 철저한 이해를 제공하기 위해 설명된다. 그러나, 당업자는 이들 상세한 설명 없이 본 발명을 실시할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다른 경우, 공지의 구조는 실시양태의 기술을 불필요하게 불명료하게 하는 것을 방지하기 위하여 나타나지 않았거나 또는 상세히 기술하지 않았다. 문맥에 따라 달리 요구되지 않는 한, 하기의 명세서 및 청구항을 통해, 단어 "포함한다" 및 그의 변형, 예컨대, "포함하는" 및 "포함"은 개방형의 포괄적인 의미, 즉 "포함하지만, 제한하는 것은 아닌"으로 해석되어야 한다. 또한, 본원에서 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범위 또는 의미로 해석하지 않아야 한다.

[0074] 본 명세서 전체에 걸쳐 언급한 "한 실시양태" 또는 "실시양태"는 실시양태와 관련하여 기술된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 하나 이상의 실시양태에 포함됨을 의미한다. 그러므로, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 문구에서 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 더욱이, 특정한 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적당한 방식과 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 또한 용어 "또는"은 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 일반적으로 사용된다는 것을 주목하여야 한다.

[0075] 본원에서 사용된 바의 하기 용어는 달리 지시하지 않는 한, 하기 의미를 갖는다:

[0076] "아미노"는 -NH₂ 라디칼을 의미한다.

- [0077] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 라디칼을 의미한다.
- [0078] "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 라디칼을 의미한다.
- [0079] "니트로"는 -NO₂ 라디칼을 의미한다.
- [0080] "옥소"는 =O 치환기를 의미한다.
- [0081] "옥심"은 =N-OH 치환기를 의미한다.
- [0082] "티옥소"는 =S 치환기를 의미한다.
- [0083] "알킬"은 1 내지 30 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소쇄 라디칼을 의미한다. 1 내지 30의 탄소 원자수를 포함하는 알킬이 포함된다. 30 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₃₀ 알킬로서 언급되며, 마찬가지로, 예를 들어, 12 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 다른 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬(및 본원에서 정의된 다른 잔기)은 유사하게 나타낸다. 알킬기는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, C₁-C₃₀ 알킬, C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₁₅ 알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬, C₂-C₈ 알킬, C₃-C₈ 알킬 및 C₄-C₈ 알킬을 포함한다. 대표적인 알킬기는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸 에틸(이소-프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸(t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 비닐, 알릴, 프로피닐, 등을 포함한다. 불포화를 포함하는 알킬은 알케닐 및 알키닐기를 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는 하기 기술되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0084] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 상기 알킬에 대하여 기술된 바와 같이, 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소를 의미한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌기는 하기 기술되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0085] "알콕시"는 R_a가 정의된 바와 같은 알킬 라디칼인 식 -OR_a의 라디칼을 의미한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시기는 하기 기술되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0086] "아릴"은 수소, 6 내지 30 탄소 원자 및 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유도되는 라디칼을 의미한다. 아릴 라디칼은 일환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있으며, 이것은 축합 또는 가교 고리계를 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이 아텐, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는(예컨대 "아르알킬"에서) 접두어 "아르-"는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.
- [0087] "시클로알킬" 또는 "카르보사이클"은 안정한, 비방향족, 일환식 또는 다환식 카르보시클릭 고리를 의미하며, 이것은 포화 또는 비포화된 축합 또는 가교 고리계를 포함할 수 있다. 대표적인 시클로알킬 또는 카르보사이클은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 3 내지 15 탄소 원자, 3 내지 10 탄소 원자, 3 내지 8 탄소 원자, 3 내지 6 탄소 원자, 3 내지 5 탄소 원자, 또는 3 내지 4 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 포함한다. 일환식 시클로알킬 또는 카르보사이클은, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 다환식 시클로알킬 또는 카르보사이클은, 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, cis-데칼린, trans-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬 또는 카르보사이클기는 임의로 치환될 수 있다. 시클로알킬기의 대표적인 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 하기 잔기를 포함한다:
- [0088] 
- [0089]  등.
- [0090] "축합"은 존재하는 고리 구조에 축합된 본원에서 기술된 임의의 고리 구조를 의미한다. 축합 고리가 헤테로시클

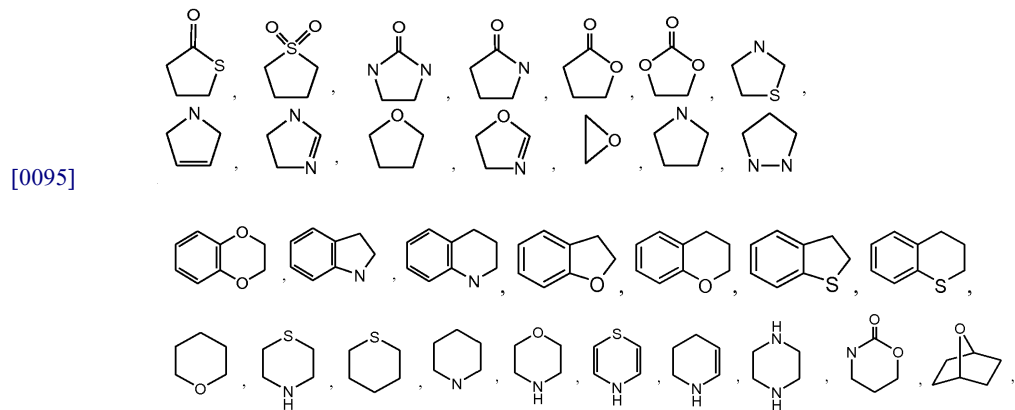
릴 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 축합 헤테로시클릴 고리 또는 축합 헤테로아릴 고리의 일부분이되는 존재하는 고리 구조 상의 탄소원자가 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0091] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 의미한다.

[0092] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예컨대, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸, 등을 의미한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0093] "할로알콕시"는 유사하게 R₄가 정의된 바와 같은 할로알킬 라디칼인 식 -OR₄의 라디칼을 의미한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알콕시는 하기 기술되는 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

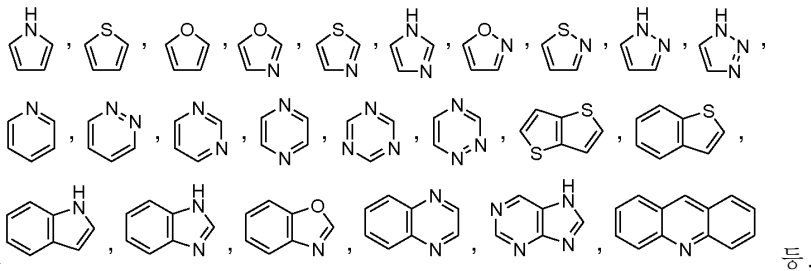
[0094] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 고리" 또는 "헤테로사이클"은 질소, 산소, 인 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 8 헤테로원자 및 2 내지 23의 탄소 원자를 포함하는 안정한 3- 내지 24-원 비방향족 고리 라디칼을 의미한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 일환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있으며, 이것은 축합 또는 가교 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 사차화될 수 있으며; 헤테로시클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아제티딘, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 12-클라운-4, 15-클라운-5, 18-클라운-6, 21-클라운-7, 아자-18-클라운-6, 디아자-18-클라운-6, 아자-21-클라운-7, 및 디아자-21-클라운-7을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴기는 임의로 치환될 수 있다. 헤테로시클로알킬기의 대표적인 예는 또한 비방향족 헤테로사이클로서 하기를 포함하는 것을 의미한다:



[0097] , 등. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 이것으로 제한되는 것은 아니지만 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하는, 모든 고리 형태의 탄화수소를 포함한다. 특별히 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리에 2 내지 10 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자수를 언급할 때, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자수는 헤테로시클로알킬을 이루고 있는 원자의 총수(헤테로원자 포함)와 동일하지 않는다(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)는 것을 이해할 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0098] 단독으로 또는 조합으로 본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 고리 원자가 이것으로 제한되는 것은 아니지만 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자이며, 단 상기 기의 고리는 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는, 약 5 내지 약 20의 골격 고리 원자를 함유하는 임의로 치환된 방향족 모노라디칼을 의미한다. 2 이상의 헤테로원자가 고리에 존재하는 실시양태에서, 2 이

상의 헤테로원자는 서로 동일할 수 있거나, 또는 2 이상의 헤테로원자의 일부 또는 모두가 서로 상이할 수 있다. 용어 헤테로아릴은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 축합 및 비축합 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 용어 헤테로아릴은 또한 5 내지 약 12의 골격 고리 원자, 뿐만 아니라 5 내지 약 10의 골격 고리 원자를 갖는 축합 및 비축합 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴기로의 결합은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해서 일 수 있다. 그러므로, 비제한적인 예로서, 이미다졸기는 그의 탄소 원자의 일부(이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일), 또는 그의 질소 원자(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일)를 통해 모 분자에 부착될 수 있다. 마찬가지로, 헤테로아릴기는 탄소 원자의 일부 또는 전부 및/또는 그의 헤테로원자의 일부 또는 전부를 통해 더 치환될 수 있다. 축합 헤테로아릴 라디칼은 부착 고리가 헤테로방향족 고리이고, 다른 개별 고리는 지환식, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족 또는 임의의 그의 조합일 수 있는 2 내지 4의 축합 고리를 함유할 수 있다. 단일 고리 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리디닐을 포함하며; 축합 고리 헤테로아릴기는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아크리디닐을 포함하고; 비축합 비-헤테로아릴기는 비피리디닐을 포함한다. 헤테로아릴의 추가의 예는, 제한 없이, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 아크리디닐, 아제피닐, 페나지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오페닐, 벤조사디아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라노닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴 옥사디아졸릴, 인다졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피라다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 피라지닐, 피라졸릴, 푸리닐, 프탈라지닐, 페리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 티아디아졸릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 및 티오페닐 등, 및 예를 들어 피리디닐-N-옥시드와 같은 그의 옥시드를 포함한다. 헤테로아릴기의 대표적인 예는 하기 잔기를 포함한다:

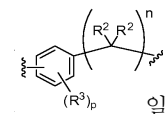


[0100] 상기 기 모두는 치환 또는 비치환 될 수 있다. 본원에서 사용된 바의 용어 "치환된"은 상기 기(예컨대, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및/또는 헤테로아릴)가 하나 이상의 수소 원자가 결합에 의해 비-수소 원자 치환기로 대체되어 더 작용기화될 수 있다는 것을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 언급되지 않는 한, 치환기는 하기로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다: 옥소, 아미노, -CO₂H, 니트릴, 니트로, 히드록실, 티오옥시, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, 트리아릴암모늄(-N⁺R₃), N-옥시드, 이미드, 및 엔 아민; 트리아릴실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 트리아릴실릴기와 같은 기 내의 규소 원자, 퍼플루오로알킬 또는 퍼플루오로알콕시, 예를 들어, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소 원자가 고차 결합(예컨대 이중- 또는 삼중 결합)에 의해 헤테로원자 예컨대 옥소, 카르보닐, 카르복실 및 에스테르 기 내의 산소; 및 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴과 같은 기내의 질소로 대체된 상기 기를 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 -NH₂, -NR_gC(=O)NR_h, -NR_gC(=O)OR_h, -NR_gSO₂R_h, -OC(=O)NR_gR_h, -OR_g, -SR_g, -SOR_g, -SO₂R_g, -OSO₂R_g, -SO₂OR_g, =NSO₂R_g, 및 -SO₂NR_gR_h로 대체된 상기 기의 일부를 포함한다. 상기에서, R_g 및 R_h는 동일하거나 상이하며, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. 또한, 각각의 전술한 치환기는 또한 하나 이상의 상기 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 더욱이, 임의의 상기기는 하나 이상의 내부 산소, 황, 또는 질소 원자를 포함하도록 치환될 수 있다. 예를 들어, 알킬기는 하나 이상의 내부 산소 원자로 치환되어 에테르 또는 폴리에테르기가 형성될 수 있다. 유사하게, 알킬기는 하나 이상의 내부 황 원자로 치환되어 티오에테르, 디설피드, 등이 형성될 수

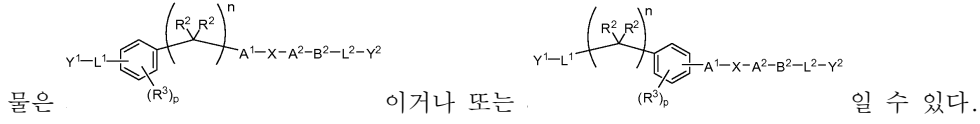
있다.

[0101] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속하여 기술된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있으며, 기술은 상기 사건 또는 상황이 발생한 예 및 발생하지 않은 예를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같이 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 또한, 임의로 치환된 기는 비치환(예컨대, -CH₂CH₃), 완전히 치환(예컨대, -CF₂CF₃), 1-치환(예컨대, -CH₂CH₂F) 또는 완전히 치환된 것과 1-치환된 것 사이의 수준으로 치환(예컨대, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, 등)될 수 있다. 당업자에 의해 이러한 기가 입체적으로 실행할 수 없는 및/또는 합성적으로 실현 가능하지 않은 치환 또는 치환 패턴(예컨대, 치환된 알킬은 임의로 치환된 시클로알킬기를 포함하며, 이것은 다시 잠재적으로 무한히, 임의로 치환된 알킬기를 포함하는 것으로서 정의된다)으로 도입되지 않는 하나 이상의 치환기를 함유하는 기에 관하여 이해될 것이다. 그러므로, 기술된 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 및 더 전형적으로, 약 500 달톤 이하의 최대 분자량을 갖는 것으로서 이해되어야 한다.

[0102] 화합물 단편에서 라벨 A^1 은 화합물의 나머지에 부착 지점을 나타낸다. 두개의 A^1 를 함유하는 화합물 단편은 두



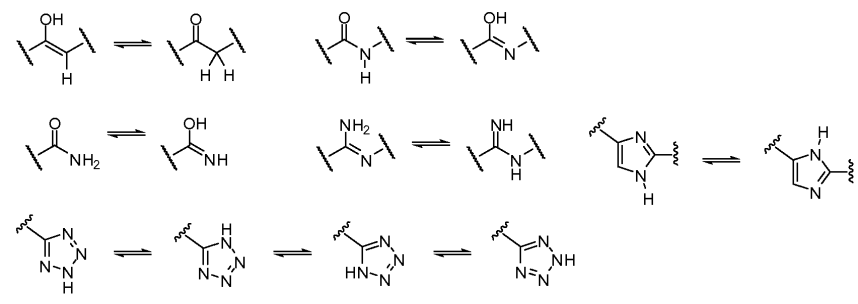
배향중 하나의 배향으로 화합물의 나머지에 부착될 수 있다. 예를 들어, B¹이 일 때, 식(I)의 화합



[0103] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 효과적인 단일 용량 또는 일련의 용량의 일부로서, 포유동물 대상에게 투여된 화합물의 양을 의미한다.

[0104] 개인(예컨대 인간과 같은 포유동물) 또는 세포의 "치료"는 개인 또는 세포의 자연적인 과정을 변경하기 위한 시도에 사용되는 중재의 타입이다. 일부 실시양태에서, 치료는 병리학 적 이벤트의 개시 또는 병인체와의 접촉 이후 약제학적 조성물의 투여를 포함하며 상태의 안정화(예컨대, 상태가 악화하지 않음) 또는 상태의 완화를 포함한다. 다른 실시양태에서, 치료는 또한 예방 치료(예컨대, 개인이 세균 감염을 앓는 것으로 의심될 때 본원에 기술된 조성물의 투여)를 포함한다.

[0105] "호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 또 다른 원자로 프로톤이 이동하는 것을 의미한다. 본원에서 존재하는 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환에 의해 수반되는 수소 원자의 마이그레이션에 의해 상호전환될 수 있는 화합물이다. 호변이성화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학 평형이 존재할 것이다. 본원에서 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 몇몇 인자에 의존한다. 호변이성질체 상호전환의 일부 예는 하기를 포함한다:



[0106] 본원에서 개시된 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성된 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용된 바의 용어 "대사된"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 가수분해 반응 및 산화 반응과 같은 효소에 의해 촉진된 반응 포함)의 합을 의미한다. 그러므로, 효소는 화합물로의 특정 구조 변경을 생성할 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉진하는 한편 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐 트랜스퍼라제는 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실산, 아민 및 유리 술프히드릴기로의 활성화된 글루쿠론산 분자의 이동을 촉진한다. 대사에 관한 추가 정보는 문헌 『The Pharmacological Basis

of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)』으로부터 얻어질 수 있다. 본원에서 개시된 화합물의 대사 산물은 숙주에 화합물의 투여 및 숙주로부터 조직 샘플의 분석에 의해, 또는 시험관 내에서 간세포와 화합물의 배양 및 결과 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다. 두 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 대사산물은 산화 과정에 의해 형성되며 상응하는 히드록시 함유 화합물에 해당한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약리학적으로 활성인 대사산물로 대사된다.

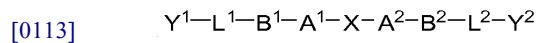
[0108] **화합물**

[0109] 본원에서 기술된 것은 남성 섬유증의 치료를 위한 화합물이다. 화합물은 혼합된 소수성 및 친수성 부위를 갖는 링커를 포함하는 이량체 ENaC 차단제이다. 이들 이량체 ENaC 차단제는 단량체 ENaC 차단제와 비교하여 개선된 효능 및/또는 PK 특성을 나타낸다. 이량체 ENaC 화합물은(기관내 또는 흡입에 의해) 폐에 투여되었을 때 낮은 전신 Cmax 및/또는 낮은 전신 AUC(혈장 노출)를 나타낼 수 있다.

[0110] 또한 본원에서 기술된 것은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)의 치료를 위한 화합물이다.

[0111] 한 측면에서, 본원에서 기술된 것은 하기 식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

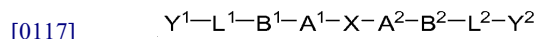
[0112] 식(I)



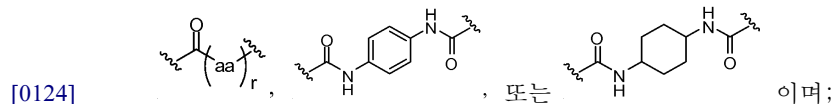
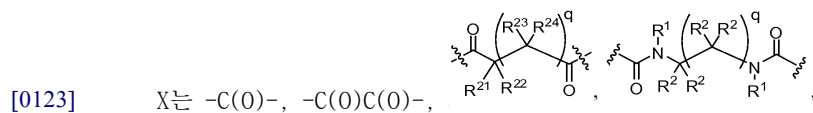
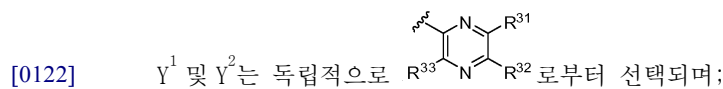
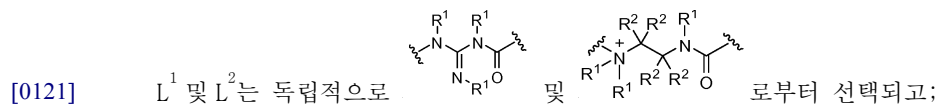
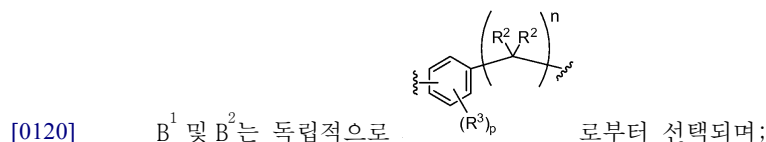
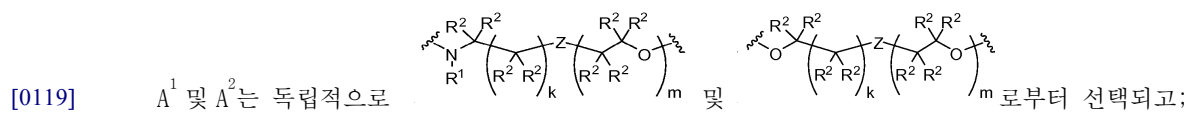
[0114] (식 중, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 상피 나트륨 채널 차단제로부터 선택된다.)

[0115] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 것은 하기 식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

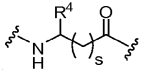
[0116] 식(I)



[0118] 식 중,



[0125] Z은 O 또는 CR^2R^2 이고;

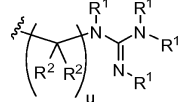
[0126] aa는  이며;

[0127] 각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0128] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

[0129] 각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0130] 각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬

렌)(NR⁵R⁵), 및  로부터 선택되며;

[0131] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0132] 각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되며;

[0133] R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0134] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0135] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0136] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0137] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0138] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

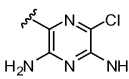
[0139] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0140] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

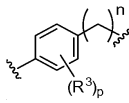
[0141] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0142] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

[0143] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고, R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NR¹R¹로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고 R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NH₂로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시

양태에서, Y¹ 및 Y²는 모두  이다.

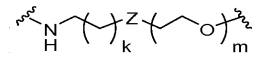
[0144] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기

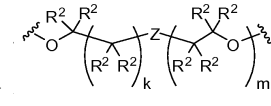
술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 모두  이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, n은 3 또는 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, n은 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, n은 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된

식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, p는 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, p는 1이다.

[0145] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹이다.

[0146] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기

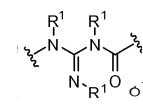
술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 모두 이다. 상기 또는 하기에서

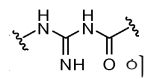
기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 이다.

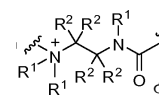
[0147] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 3이다.

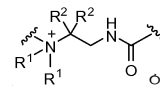
[0148] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 CR²R²이다.

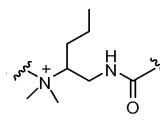
[0149] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 동일하다.

[0150] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다. 상기 또는

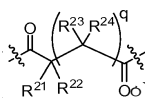
하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다.

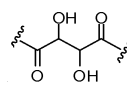
[0151] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다. 상기 또

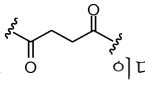
는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다. 상기 또는 하기

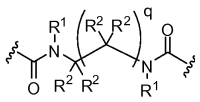
에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다.

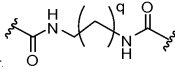
[0152] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)-이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)C(O)-이다.

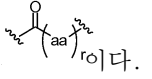
[0153] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²³은 동일하며, R²² 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서

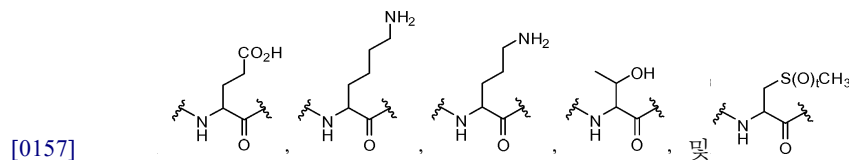
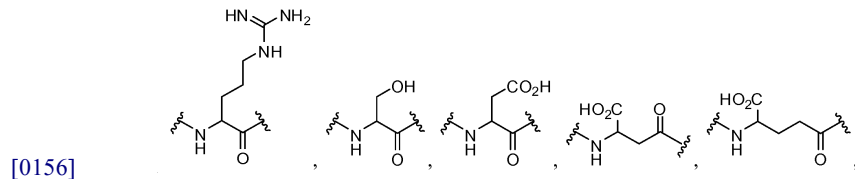
기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²³ 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 각기 수소이

다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다.

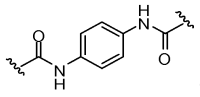
[0154] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기

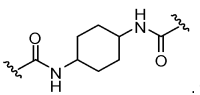
에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 3이다.

[0155] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 특정 실시양태에서, aa는 하기로부터 선택된다:



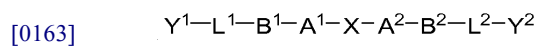
[0158] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, r은 4, 5, 또는 6이다.

[0159] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다.

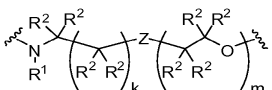
[0160] 상기 또는 하기에서 기술된 식(I)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다.

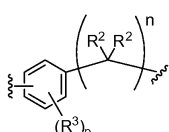
[0161] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공되는 것은 식(1a)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

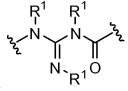
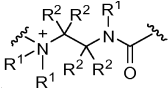
[0162] 식(Ia)

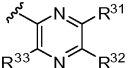


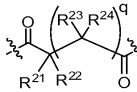
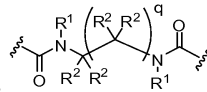
[0164] 식 중,

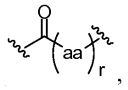
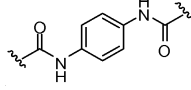
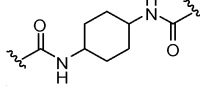
[0165] A^1 및 A^2 는 독립적으로 로부터 선택되고;

[0166] B^1 및 B^2 는 독립적으로 로부터 선택되며;

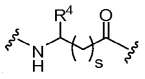
[0167] L^1 및 L^2 는 독립적으로  및 로부터 선택되고;

[0168] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 로부터 선택되며;

[0169] X는 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, , ,

[0170] , , 또는 이며;

[0171] Z은 0 또는 CR^2R^2 이고;

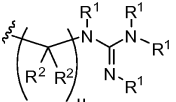
[0172] aa는 이며;

[0173] 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0174] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-OR^1$, $-CO_2R^1$, 및 $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$ 로부터 선택되며;

[0175] 각각의 R^3 은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

[0176] 각각의 R^4 는 독립적으로 $-CO_2R^1$, $-(\text{알킬렌})-(CO_2R^1)$, 히드록시알킬, $-(\text{알킬렌})(S(O)_t)(\text{알킬})$, $-(\text{알킬렌})(NR^{5,5})$,

및 로부터 선택되며;

[0177] 각각의 R^5 는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0178] 각각의 R^{21} , R^{22} , R^{23} , 및 R^{24} 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-NR^1R^1$, 및 $-OR^1$ 로부터 선택되며;

[0179] R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

[0180] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0181] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0182] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0183] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0184] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

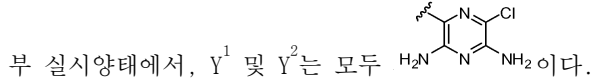
[0185] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0186] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

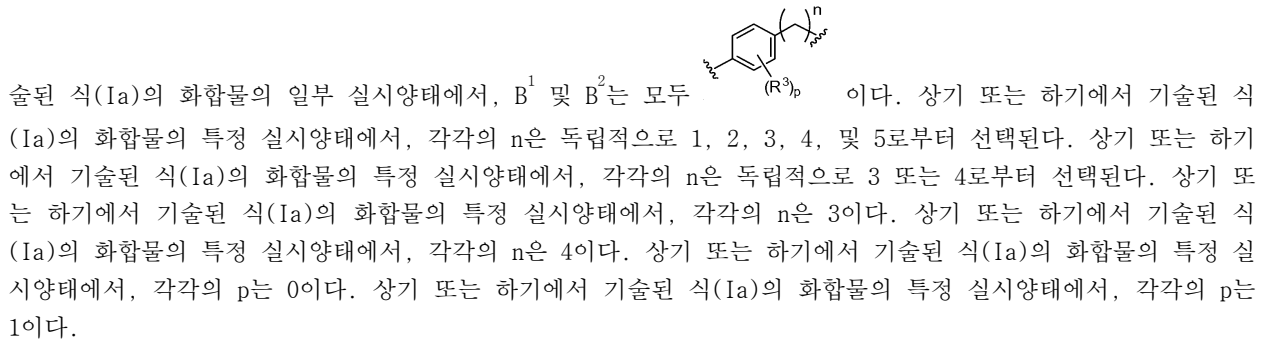
[0187] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0188] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

[0189] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하고, R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하고 R^{31} , R^{32} , 및 R^{33} 은 독립적으로 할로 및 $-NH_2$ 로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일

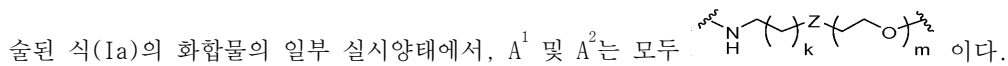


[0190] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, B^1 및 B^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기



[0191] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^3 은 $-OR^1$ 이다.

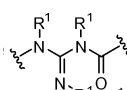
[0192] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기

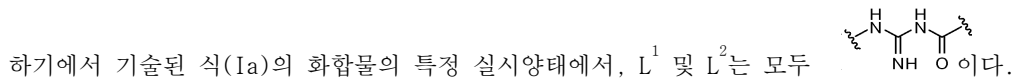


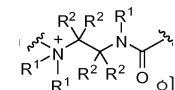
[0193] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 3이다.

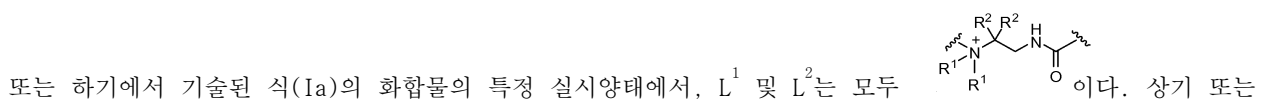
[0194] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 CR^2R^2 이다.

[0195] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 동일하다.

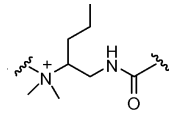
[0196] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다. 상기 또는



[0197] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다. 상기

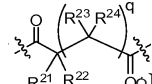


하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두

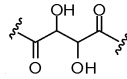


[0198] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)-이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)C(O)-이다.

[0199] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는

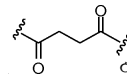


상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²³은 동일하며, R²² 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는

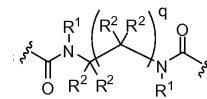


상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²²은 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²³ 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁴는 각

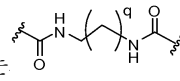
기 수소이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는



[0200] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는



에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는

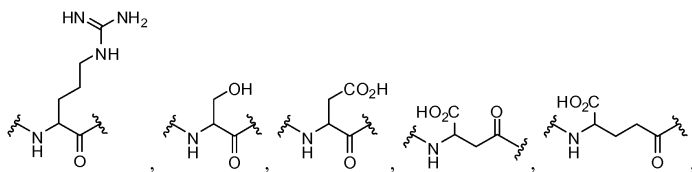


상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 6이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 7이다.

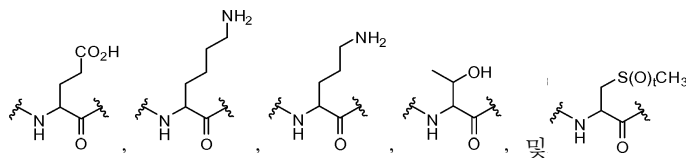
[0201] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는



된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, aa는 하기로부터 선택된다:

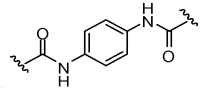


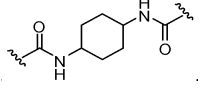
[0202]



[0203]

[0204] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 일부 실시양태에서, r은 4, 5, 또는 6이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ia)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 6이다.

[0205] 상기 또는 하기에서 기술된 식(1a)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는  이다.

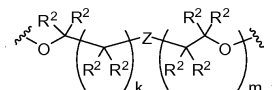
[0206] 상기 또는 하기에서 기술된 식(1a)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는  이다.

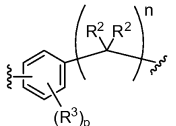
[0207] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공되는 것은 식(1b)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

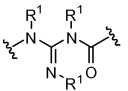
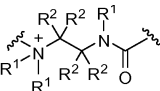
[0208] 식(Ib)

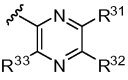
[0209] $Y^1-L^1-B^1-A^1-X-A^2-B^2-L^2-Y^2$

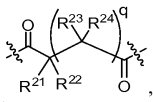
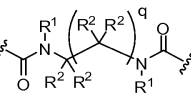
[0210] 식 중,

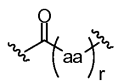
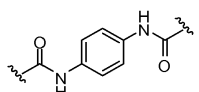
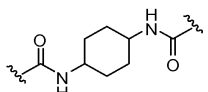
[0211] A^1 및 A^2 는 독립적으로 로부터 선택되고;

[0212] B^1 및 B^2 는 독립적으로 로부터 선택되며;

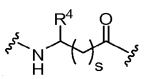
[0213] L^1 및 L^2 는 독립적으로  및 로부터 선택되고;

[0214] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 로부터 선택되며;

[0215] X는 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, , ,

[0216] , , 또는 이며;

[0217] Z은 0 또는 CR^2R^2 이고;

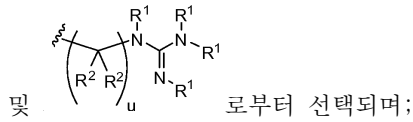
[0218] aa는 이며;

[0219] 각각의 R^1 은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0220] 각각의 R^2 는 독립적으로 H, 할로, $-CN$, $-SR^1$, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, $-OR^1$, $-CO_2R^1$, 및 $-(알킬렌)-(CO_2R^1)$ 로부터 선택되며;

[0221] 각각의 R^3 은 독립적으로 할로, 알킬, $-CN$, 할로알킬, $-OR^1$, 및 $-NR^1R^1$ 로부터 선택되고;

[0222] 각각의 R^4 는 독립적으로 $-CO_2R^1$, $-(알킬렌)-(CO_2R^1)$, 히드록시알킬, $-(알킬렌)(S(O)_t)(알킬)$, $-(알킬렌)(NR^5R^5)$,



[0223] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0224] 각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되며;

[0225] R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0226] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0227] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0228] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0229] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0230] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

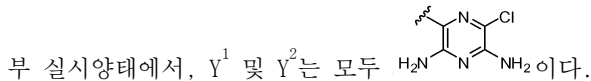
[0231] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0232] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

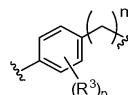
[0233] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0234] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.)

[0235] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고, R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NR¹R¹로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고 R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NH₂로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일

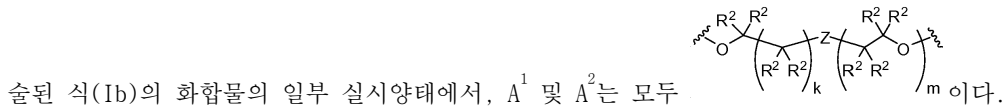


[0236] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기

술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, B¹ 및 B²는 모두
 
 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 n은 독립적으로 3 또는 4로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 n은 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 n은 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 p는 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 p는 1이다.

[0237] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R³은 -OR¹이다.

[0238] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, A¹ 및 A²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기



[0239] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 O이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식

(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k는 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 3이다.

[0240] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 CR^2R^2 이다.

[0241] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 동일하다.

[0242] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다.

[0243] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다. 상기 또는

하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, L^1 및 L^2 는 모두 이다.

[0244] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 $-C(O)-$ 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 $-C(O)C(O)-$ 이다.

[0245] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 및 R^{23} 은 동일하며, R^{22} 및 R^{24} 는 동일하다. 상기 또는 하기에

서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} 및 R^{22} 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{23} 및 R^{24} 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, R^{21} , R^{22} , R^{23} , 및 R^{24} 는 각

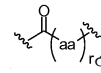
기 수소이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다.

[0246] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기

에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식

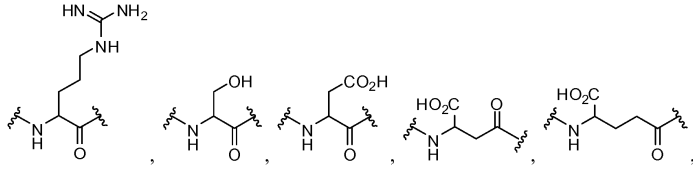
(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 6이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 7이다.

[0247] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는

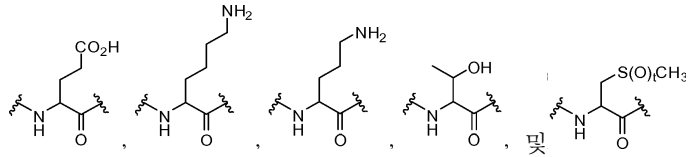


상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, aa는 하기로부터 선택된다:

[0248]

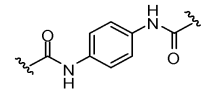


[0249]



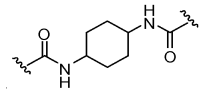
[0250] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, r은 4, 5, 또는 6이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 특정 실시양태에서, r은 6이다.

[0251] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는



이다.

[0252] 상기 또는 하기에서 기술된 식(Ib)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는

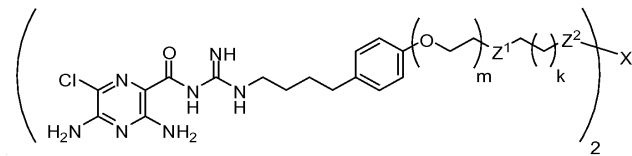


이다.

[0253] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공되는 것은 식(II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

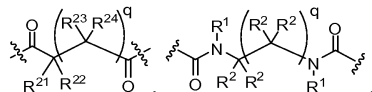
[0254] 식(II)

[0255]



[0256] 식 중,

[0257] X는 $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$,



[0258] $(aa)_r$, , 또는 이며;

[0259] Z¹은 0 또는 CR²R²이고;

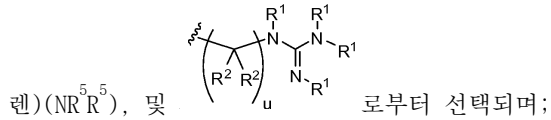
[0260] Z²은 0 또는 NH이며;

[0261] aa는 이고;

[0262] 각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되며;

[0263] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되고;

[0264] 각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬



[0265] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0266] 각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되며;

[0267] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0268] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0269] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

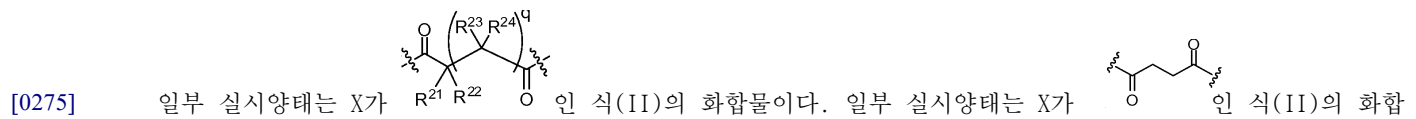
[0270] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;

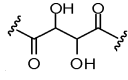
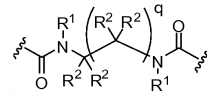
[0271] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

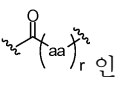
[0272] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되며;

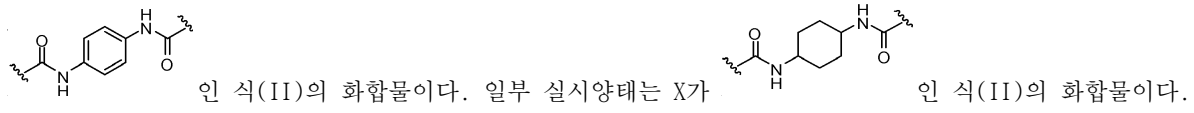
[0273] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

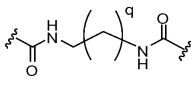
[0274] 일부 실시양태는 X가 -C(O)-인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 -C(O)C(O)-인 식(II)의 화합물이다.

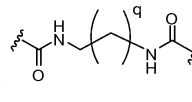
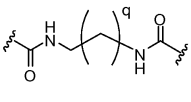


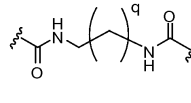
물이다. 일부 실시양태는 X가 인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 인

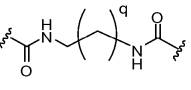
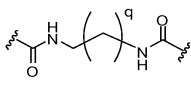
식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가

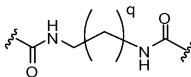


[0276] 일부 실시양태는 X가 이고 q는 1인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가

이고 q는 2인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이고 q는 3인 식

(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이고 q는 4인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태

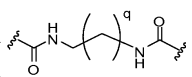
는 X가 이고 q는 5인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이고 q는 6

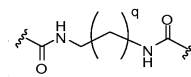
인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가  이고 q는 7인 식(II)의 화합물이다.

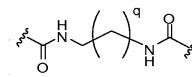
[0277] 일부 실시양태는 Z¹이 0이고; Z²가 0인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 Z¹이 0이고; Z²가 NH인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 Z¹이 CH₂이고; Z²는 0인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 Z¹이 CH₂이고; Z²이 NH인 식(II)의 화합물이다.

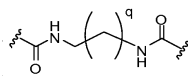
[0278] 일부 실시양태는 k가 1인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 k가 2인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 k가 3인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 k가 4인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 k가 5인 식(II)의 화합물이다.

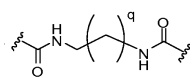
[0279] 일부 실시양태는 m이 0인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 1인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 2인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 3인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 4인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 5인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 6인 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 m이 7인 식(II)의 화합물이다.

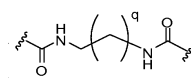
[0280] 일부 실시양태는 X가  이며; q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고; Z¹은 0이며; Z²는 0이고; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가

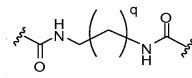
 이며; q는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고; Z¹은 0이며; Z²는 0이고; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는 식(II)의 화합물

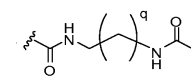
이다. 일부 실시양태는 X가  이며; q는 3, 4, 또는 5이고; Z¹은 0이며; Z²는 0이고; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(II)의

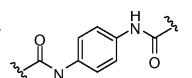
화합물이다. 일부 실시양태는 X가  이며; q는 3, 4, 또는 5이고; Z¹은 0이며; Z²는 0이고; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되며; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

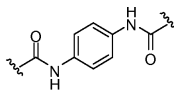
[0281] 일부 실시양태는 X가  이며; q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고; Z¹은 0이며; Z²는 NH이고; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가

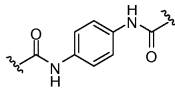
 이며; q는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고; Z¹은 0이며; Z²는 NH이고; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는 식(II)의 화

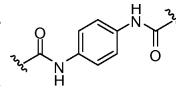
합물이다. 일부 실시양태는 X가  이며; q는 3, 4, 또는 5이고; Z¹은 0이며; Z²는 NH이고; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되며; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(I

I)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가  이며; q는 3, 4, 또는 5이고; Z¹은 0이며; Z²는 NH이고; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되며; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

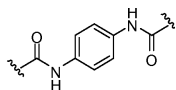
[0282] 일부 실시양태는 X가  이며; Z¹은 0이고; Z²는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택

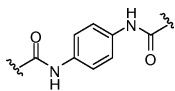
되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는

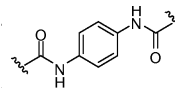
식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(II)의 화합물

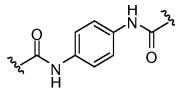
이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

[0283]

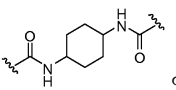
일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터

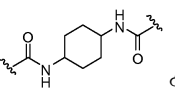
선택되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택

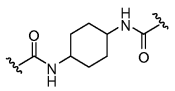
되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(II)의

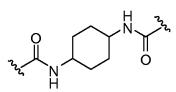
화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

[0284]

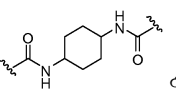
일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택

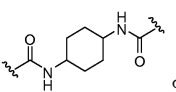
되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는

식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(II)의 화합물이다

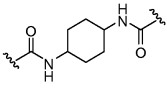
다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 0이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

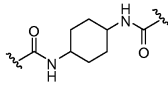
[0285]

일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택

되는 식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z^1 은 0이고; Z^2 는 NH이며; 각각의 m은 독

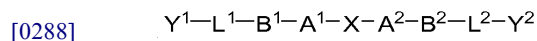
립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되는

식(II)의 화합물이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z¹은 0이고; Z²는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 및 3으로부터 선택되는 식(II)의 화합물

이다. 일부 실시양태는 X가 이며; Z¹은 0이고; Z²는 NH이며; 각각의 m은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고; 각각의 k는 1인 식(II)의 화합물이다.

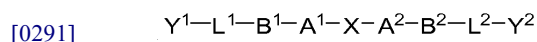
[0286] 추가의 양상에서, 본원에서 제공되는 것은 Y¹ 및 Y²가 독립적으로 상피 나트륨 채널 차단제로부터 선택되는 하기 식(III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체:

[0287] 식(III)

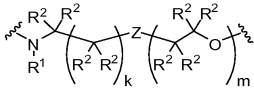
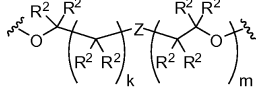


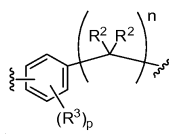
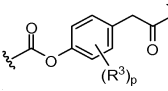
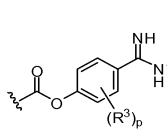
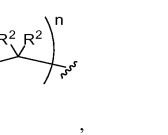
[0289] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공되는 것은 식(III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

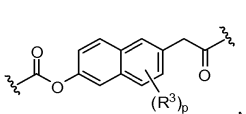
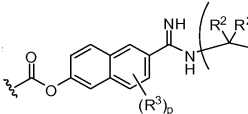
[0290] 식(III)

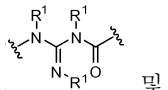
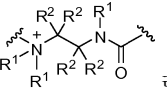


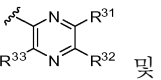
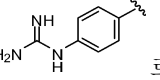
[0292] 식 중,

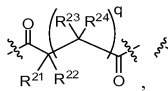
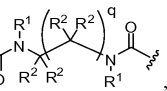
[0293] A¹ 및 A²는 독립적으로 결합, , 및 로부터 선택되고;

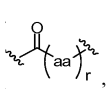
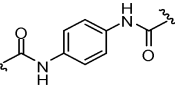
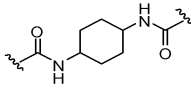

[0294] B¹ 및 B²는 독립적으로 , , , 및 로부터 선택되고;

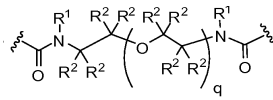
[0295] , 및 로부터 선택되며;

[0296] L¹ 및 L²는 독립적으로 결합, , 및 로부터 선택되고;

[0297] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 , 및 로부터 선택되며;

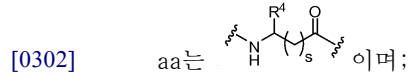
[0298] X는 결합, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, , 및 로부터 선택되고;

[0299] , , , 또는 



[0300] 이며;

[0301] Z은 O 또는 CR²R²이고;

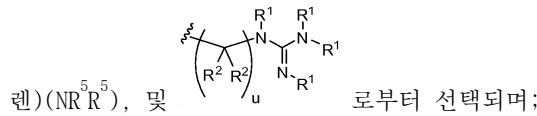


[0303] 각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0304] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

[0305] 각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0306] 각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬



[0307] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0308] 각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되며;

[0309] R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0310] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0311] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0312] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0313] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0314] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이며;

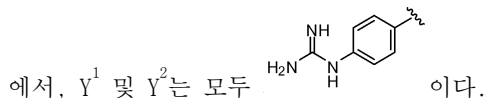
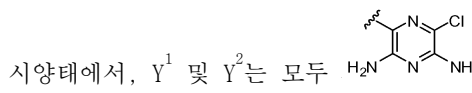
[0315] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이고;

[0316] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

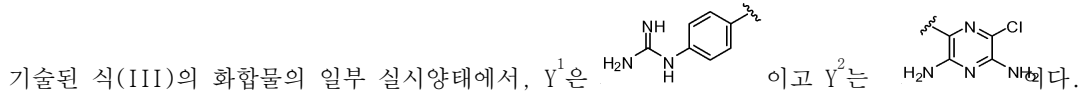
[0317] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0318] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

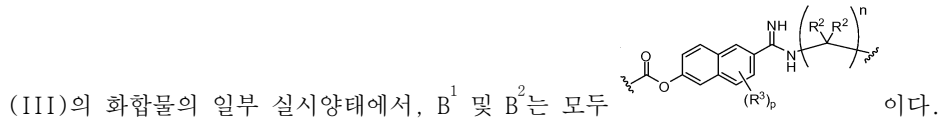
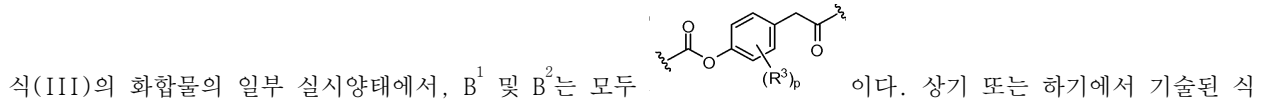
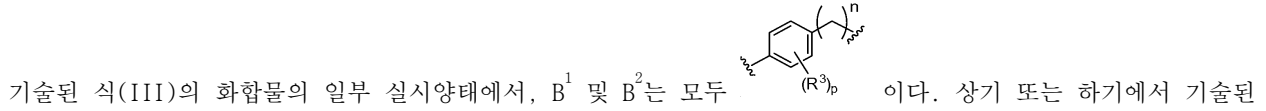
[0319] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고, R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NR¹R¹로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y¹ 및 Y²는 동일하고 R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로 및 -NH₂로부터 선택된다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실



[0320] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Y^1 및 Y^2 는 상이하다. 상기 또는 하기에서

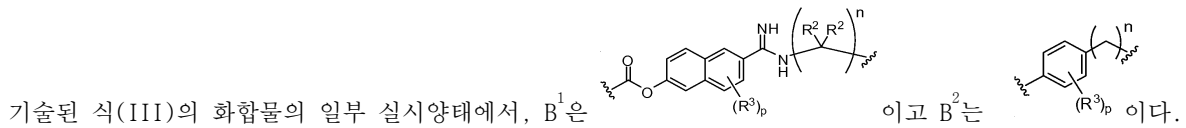


[0321] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, B^1 및 B^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서

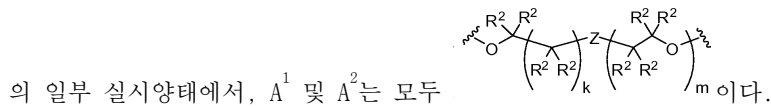
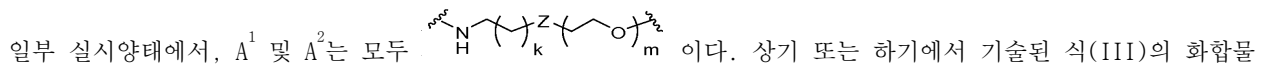


[0322] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 2, 3 또는 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 3 또는 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 2이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, n 은 4이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, p 는 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, p 는 1이다.

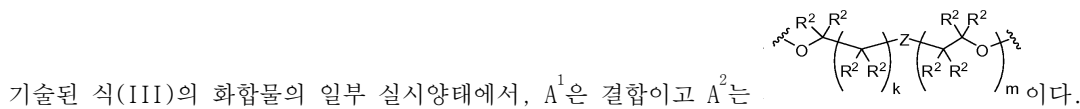
[0323] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, B^1 및 B^2 는 상이하다. 상기 또는 하기에서



[0324] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 모두 결합이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 모두 $-OCH_2-$ 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의



[0325] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 상이하다. 상기 또는 하기에서



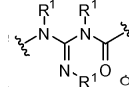
[0326] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z 은 0. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k 는 독립적으로 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 k 는 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m 은 0이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m 은 1이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m 은 2이다. 상기 또

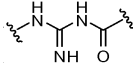
는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, 각각의 m은 3이다.

[0327] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, Z은 CR²R²이다.

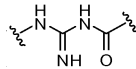
[0328] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 동일하다.

[0329] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 결합이다. 상기 또는 하기

에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다. 상기 또는 하기에서 기

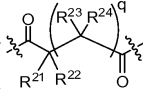
술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, L¹ 및 L²는 모두 이다.

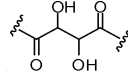
[0330] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹ 및 L²는 상이하다. 상기 또는 하기에서

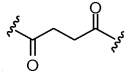
기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, L¹은 결합이고 L²는 이다.

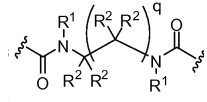
[0331] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)-이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 -C(O)C(O)-이다.

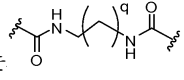
[0332] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 상기 또는 하기에서 기술된


식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²³은 동일하며, R²² 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물

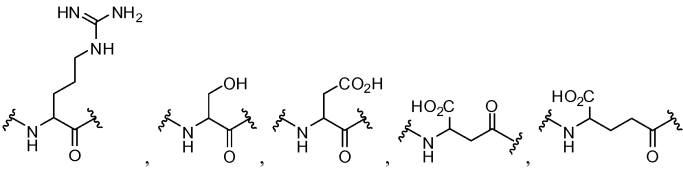
의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹ 및 R²²는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²³ 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 동일하다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 각기 수소이다. 상기

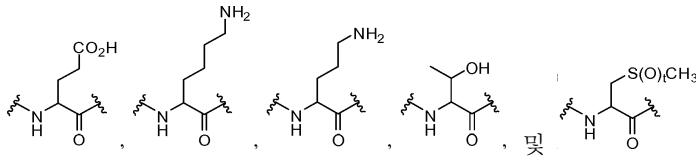
또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다.

[0333] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하

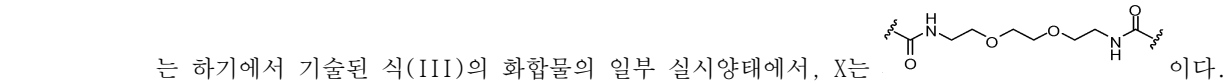
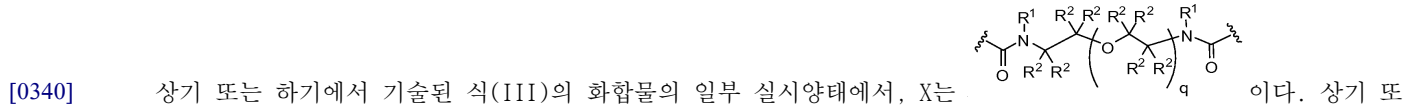
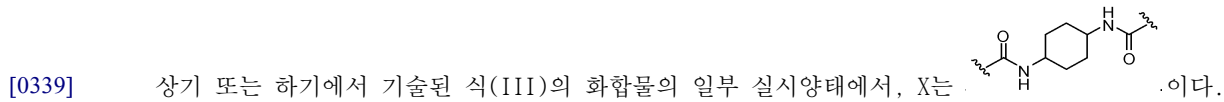
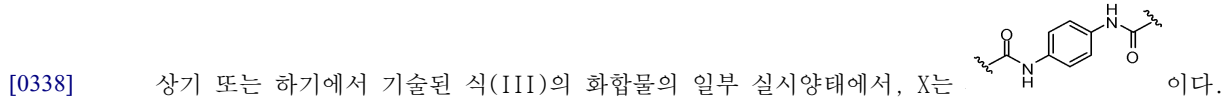
기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 2, 3, 4, 또는 5이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, q는 3이다.

[0334] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 이다. 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 특정 실시양태에서, aa는 하기로부터 선택된다:

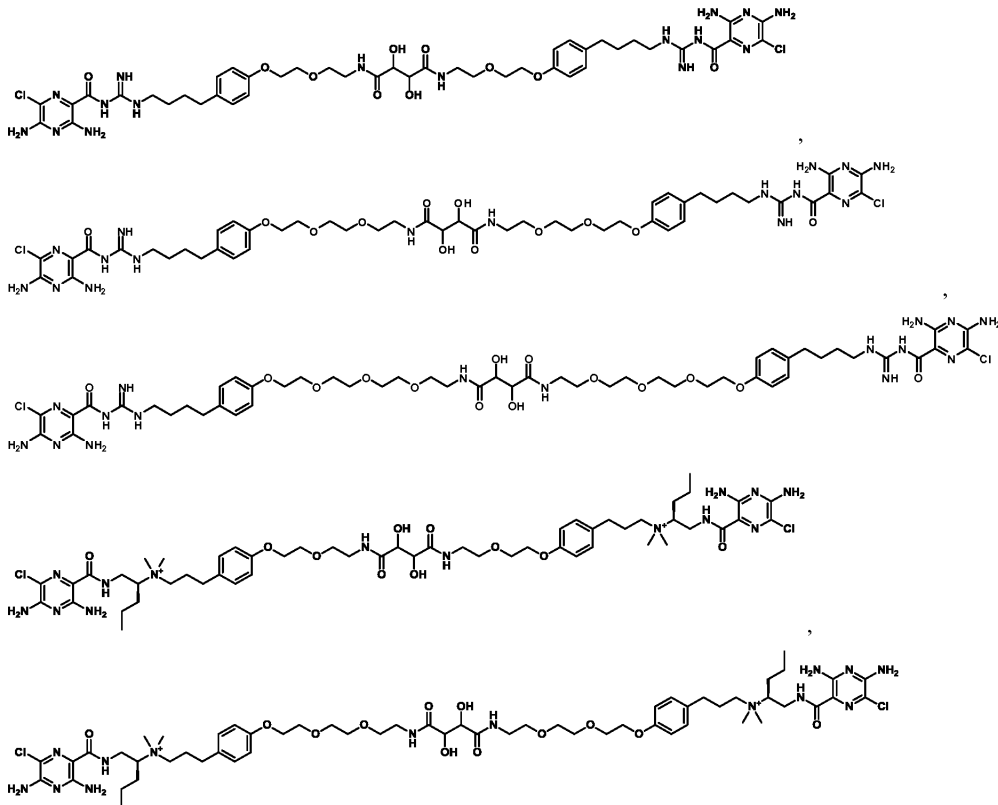
[0335] 



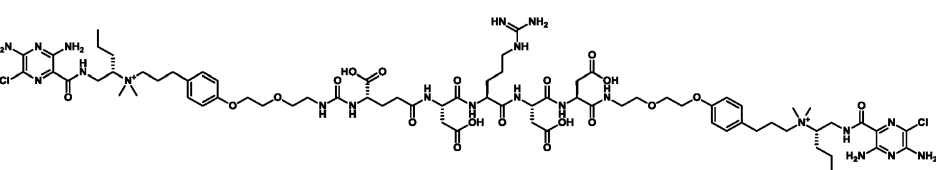
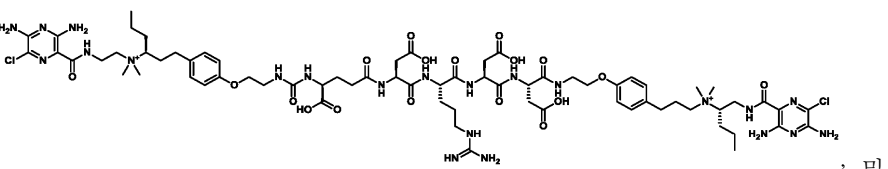
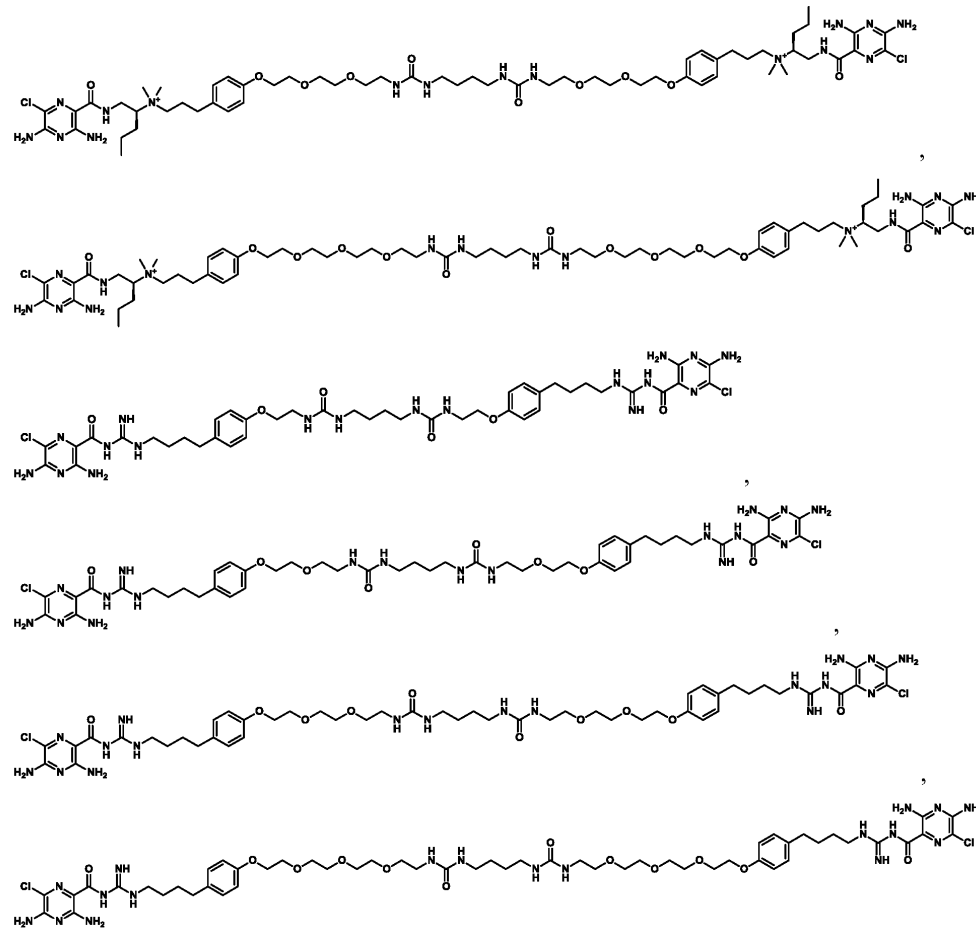
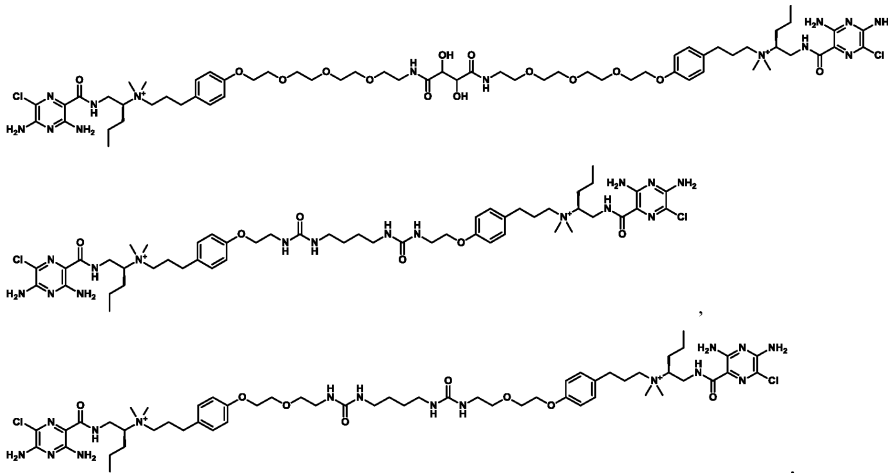
[0337] 상기 또는 하기에서 기술된 식(III)의 화합물의 일부 실시양태에서, r은 4, 5, 또는 6이다.



[0341] 한 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

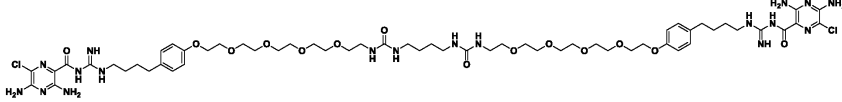
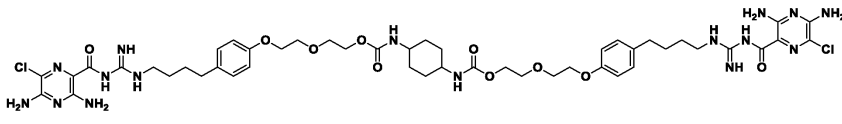
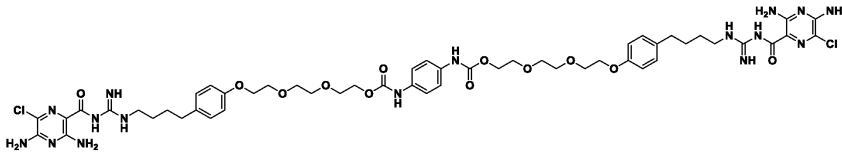
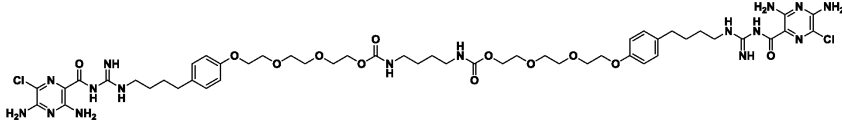
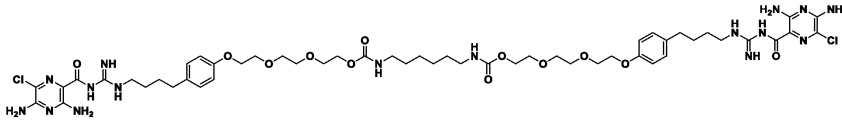
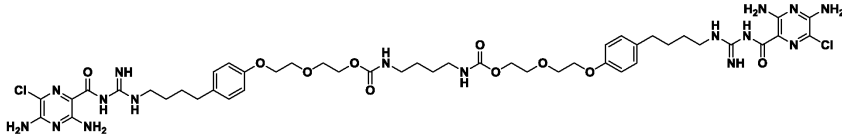


[0342]

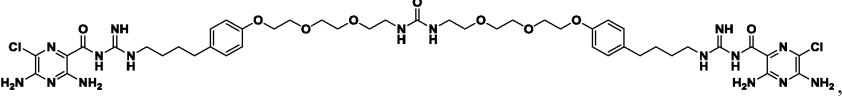
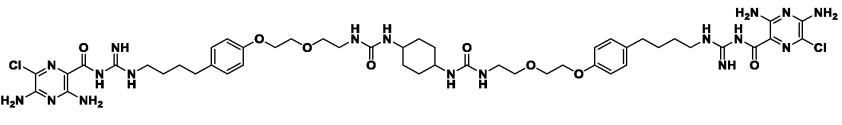


[0347] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

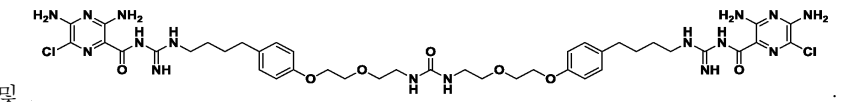
염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:



[0348]

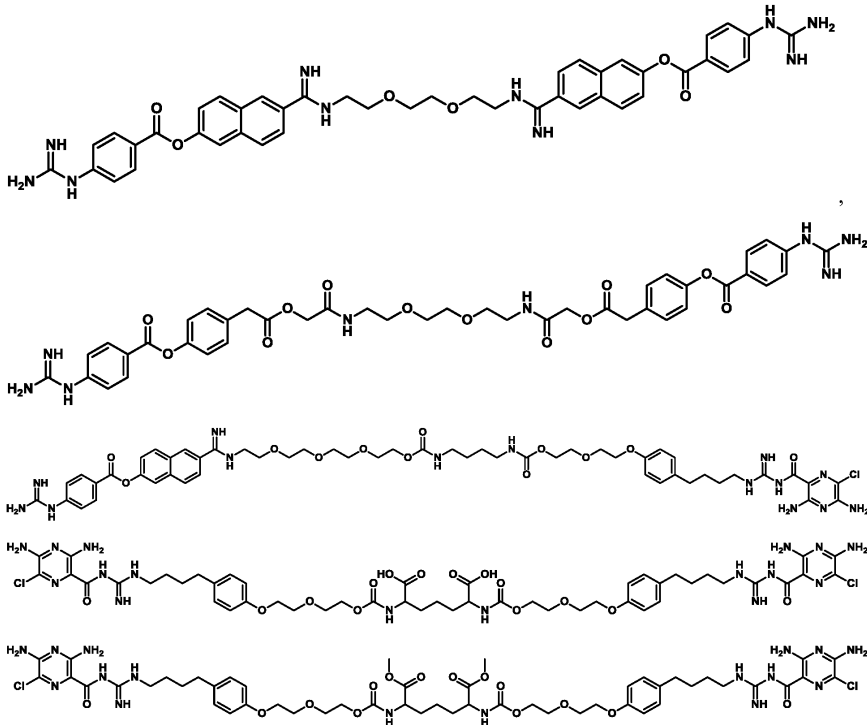


[0349]



[0350]

[0351] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:



[0352]

[0353] 및

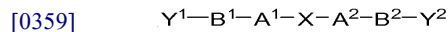
[0354]

[0355] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

[0356]

[0357] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기 식(IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체이다:

[0358] 식(IV)



[0360] 식 중,

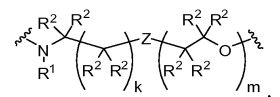
[0361] 각각의 Y^1 및 Y^2 는 상피 나트륨 채널 차단제이며;

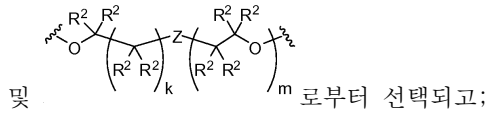
[0362] 각각의 A^1 및 A^2 는 독립적으로 결합 및 친수성 링커로부터 선택되고;

[0363] 각각의 B^1 및 B^2 는 소수성 링커이며;

[0364] X는 결합, 소수성 링커, 또는 친수성 링커이다.

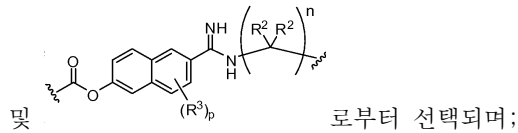
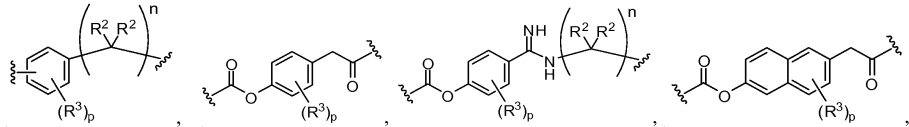
[0365] 일부 실시양태에서 식(IV)의 화합물은, 각각의 A^1 및 A^2 가 독립적으로 결합, $-OCH_2-$,





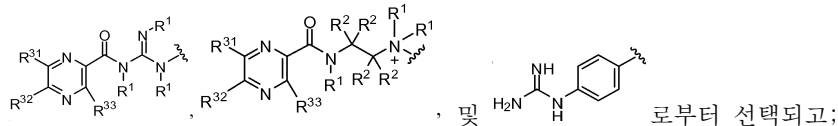
[0366]

각각의 B¹ 및 B²는 독립적으로



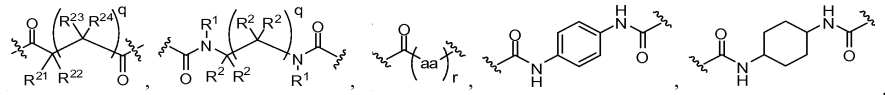
[0367]

Y¹ 및 Y²는 독립적으로



[0368]

X는 결합, -C(O)-, -C(O)C(O)-,



또는 이며;

[0369]

Z은 0 또는 CR²R²이고;

[0370]

aa는 이며;

[0371]

각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0372]

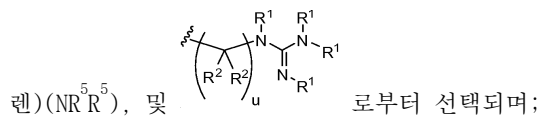
각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

[0373]

각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0374]

각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬



[0375]

각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0376]

각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되고;

[0377]

R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되며;

[0378]

각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0379]

각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0380]

각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0381] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

[0382] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

[0383] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;

[0384] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

[0385] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0386] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된다.

[0387] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 하기 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다:

[0388] 식(IV)

[0389] $Y^1-B^1-A^1-X-A^2-B^2-Y^2$

[0390] 식 중,

[0391] 각각의 Y^1 및 Y^2 는 생물학적으로 활성인 잔기이며;

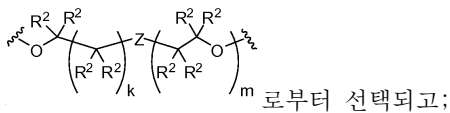
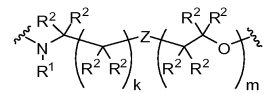
[0392] 각각의 A^1 및 A^2 는 독립적으로 결합 및 친수성 링커로부터 선택되고;

[0393] 각각의 B^1 및 B^2 는 소수성 링커이며;

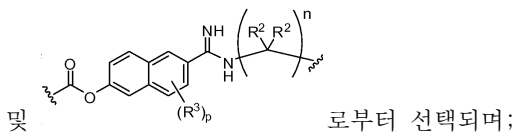
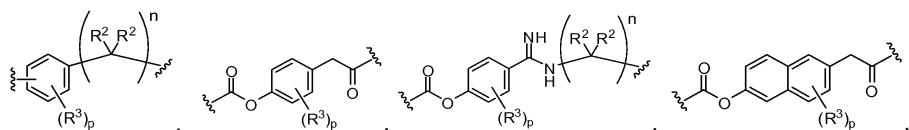
[0394] X는 결합, 소수성 링커, 또는 친수성 링커이다.

[0395] 일부 실시양태는 각각의 Y^1 및 Y^2 는 상피 나트륨 채널 차단제인, 하기 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다.

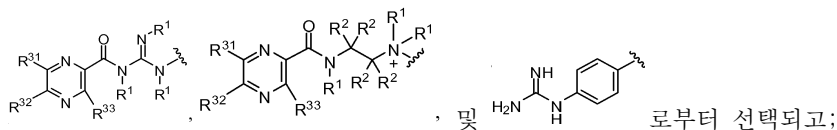
[0396] 일부 실시양태는 각각의 A^1 및 A^2 는 독립적으로 결합, $-OCH_2-$,



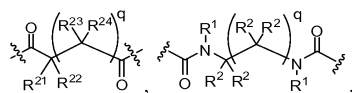
[0397] 각각의 B^1 및 B^2 는 독립적으로



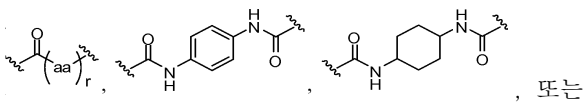
[0398] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로

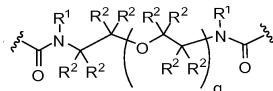


[0399] X는 결합, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$,



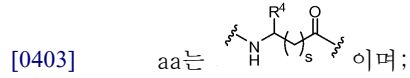
[0400] 또는





[0401] 이며;

[0402] Z은 O 또는 CR²R²이고;

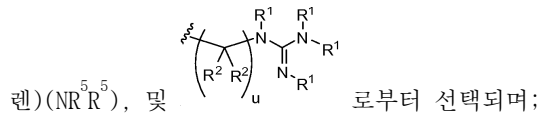


[0404] 각각의 R¹은 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[0405] 각각의 R²는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -OR¹, -CO₂R¹, 및 -(알킬렌)-(CO₂R¹)로부터 선택되며;

[0406] 각각의 R³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되고;

[0407] 각각의 R⁴는 독립적으로 알킬, -CO₂R¹, -(알킬렌)-(CO₂R¹), 히드록시알킬, -(알킬렌)(S(O)_t)(알킬), -(알킬



[0408] 각각의 R⁵는 독립적으로 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0409] 각각의 R²¹, R²², R²³, 및 R²⁴는 독립적으로 H, 할로, -CN, -SR¹, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR¹R¹, 및 -OR¹로부터 선택되고;

[0410] R³¹, R³², 및 R³³은 독립적으로 할로, 알킬, -CN, 할로알킬, -OR¹, 및 -NR¹R¹로부터 선택되며;

[0411] 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0412] 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되며;

[0413] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되고;

[0414] 각각의 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

[0415] q는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고;

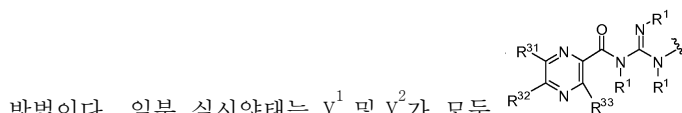
[0416] r은 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;

[0417] 각각의 s는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

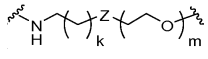
[0418] 각각의 t는 독립적으로 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0419] 각각의 u는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택되는 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다.

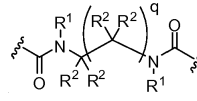
[0420] 일부 실시양태는 Y¹ 및 Y²가 동일한 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료



것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다. 일부 실시양태는 B¹ 및 B²가 모두 인 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다. 일부 실시양태는 A¹ 및 A²가 모두



인 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다. 일부 실시양태는 A¹ 및 A²가 모두 인 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포



함하는 폐질환의 치료 방법이다. 일부 실시양태는 X가 인 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다. 일부 실시양태는 식(IV)의 화합물의 극성 표면적이 350Å² 초과인 식(IV)의 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 폐질환의 치료 방법이다.

[0421] 특정 실시양태에서, 350Å² 이상인 극성 표면적 및 800달톤 이상의 분자량을 갖는 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 750Da 이상, 900Da 이상, 1000Da 이상, 1100Da 이상, 1200Da 이상, 1300Da 이상, 1400Da 이상, 또는 1500Da 이상의 분자량을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 250Å² 이상, 300Å² 이상, 350Å² 이상, 400Å² 이상, 450Å² 이상, 또는 500Å² 이상의 극성 표면적을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 화합물은 폐의 상피세포의 정점 측 상에서 실질적으로 활성화되어 국소적으로 ENaC를 차단한다.

[0422] 일부 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 이량체 화합물은 흡입에 의한 전달 후 100pg/mL 미만의 전신 C_{max} 및 100h*pg/mL 미만의 전신 AUC를 달성한다. 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 이량체 화합물은 흡입에 의한 전달 후 1000pg/mL 미만, 900pg/mL 미만, 800pg/mL 미만, 700pg/mL 미만, 600pg/mL 미만, 500pg/mL 미만, 400pg/mL 미만, 300pg/mL 미만, 200pg/mL 미만, 100pg/mL 미만, 75pg/mL 미만, 50pg/mL 미만, 또는 25pg/mL 미만의 전신 C_{max}를 달성한다. 바람직한 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 이량체 화합물은 흡입에 의한 전달 후 100pg/mL 미만의 전신 C_{max}를 달성한다. 일부 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 이량체 화합물은 흡입에 의한 전달 후 250h*pg/mL 미만, 200h*pg/mL 미만, 150h*pg/mL 미만, 125h*pg/mL 미만, 100h*pg/mL 미만, 90h*pg/mL 미만, 80h*pg/mL 미만, 70h*pg/mL 미만, 60h*pg/mL 미만, 50h*pg/mL 미만, 40h*pg/mL 미만, 30h*pg/mL 미만, 25h*pg/mL 미만, 20h*pg/mL 미만, 15h*pg/mL 미만, 또는 10h*pg/mL 미만의 전신(혈장) AUC를 달성한다. 바람직한 실시양태에서 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 이량체 화합물은 흡입에 의한 전달 후 100h*pg/mL 미만의 전신(혈장) AUC를 달성한다.

[0423] **화합물의 제조**

[0424] 본원에서 기술된 것은 양성 섬유증을 치료하는 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 및 이의 제조 방법이다. 또한 본원에서 기술된 것은 이러한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 약제학적으로 활성인 대사산물, 및 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그이다. 하나 이상의 이러한 화합물 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 약제학적으로 활성인 대사산물 또는 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0425] 또한 본원에서 기술된 것은 만성 폐쇄성 폐질환을 치료하는 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 및 이의 제조방법이다. 또한 본원에서 기술된 것은 이러한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 약제학적으로 활성인 대사산물, 및 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그이다. 하나 이상의 이러한 화합물 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 약제학적으로 활성인 대사산물 또는 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0426] 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 당업자에게 공지된 표준 합성 반응을 사용하여 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 반응은 화합물을 제공하기 위한 선형 시퀀스에서 사용될 수 있거나 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 이후에 합쳐진 단편을 합성하기 위해 사용될 수 있다.

[0427] 본원에 기술된 화합물의 합성을 위해 사용된 출발 물질은 합성될 수 있거나 또는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, Aldrich Chemical Co.(밀워키, 위스콘신), Bachem(토렌스, 캘리포니아), 또는 Sigma Chemical Co.(세인트루이스, 미주리주)와 같은 시판 공급처로부터 취득될 수 있다. 본원에서 기술된 화합물, 및 상이한 치환기를

갖는 기타 관련된 화합물은 예를 들어, 문헌 『March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed.,(Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B(Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed.,(Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991); and Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989);(이들 모두는 그의 전체가 참조로 통합된다)』에 기술된 것과 같은 당업자에게 공지된 기술 및 물질을 사용하여 합성될 수 있다. 본원에서 기술된 화합물의 합성을 위한 다른 방법은 문헌 『국제 특허 공개 제WO 01/01982901호, Arnold et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10(2000) 2167-2170; Burchat et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12(2002) 1687-1690』에서 발견할 수 있다. 본원에서 개시된 화합물의 일반적인 제조 방법은 당 분야에서 공지된 반응으로부터 유도될 수 있으며, 반응은 본원에서 제공된 바와 같은 식에서 발견되는 다양한 잔기의 도입을 위하여, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 적당한 시약 및 조건의 사용에 의해 변경될 수 있다.

[0428] 반응 생성물은 필요하다면, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하는 통상의 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다. 이러한 물질은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 사용하여 특성화 될 수 있다.

[0429] 본원에서 기술된 화합물은 단일 이성질체 또는 이성질체의 혼합물로서 제조될 수 있다.

[0430] **본원에서 개시된 화합물의 추가 형태**

[0431] 이성질체

[0432] 더욱이, 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 갖는다. 본 발명의 화합물은 모든 cis, trans, syn, 안티, 엔트케젠(E), 및 주삼멘(Z) 이성질체 뿐만 아니라 이의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 화합물은 호변 이성질체로서 존재한다. 본원에서 기술된 화합물은 본원에서 기술된 식 내의 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가지며, 각각의 중심은 R 배치, 또는 S 배치로 존재한다. 본원에서 기술된 화합물은 모든 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라 상응하는 이의 혼합물도 포함한다. 본원에서 제공된 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합, 또는 상호전환에서 초래하는 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 혼합물은 본원에서 기술된 적용을 위해 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 광학 활성 분할제와 화합물의 라세미 혼합물을 반응시켜 한 쌍의 부분입체 이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리하며 광학적으로 순수한 거울상 이성질체를 회수하여 그들의 개별 입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 해리할 수 있는 복합체가 바람직하다(예컨대, 결정성 부분입체 이성질체 염). 일부 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 명백한 물리적 특성(예컨대, 녹는점, 끓는점, 용해도, 반응성, 등.)을 가지며 이러한 차이를 이용하여 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체 이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용해도의 차이를 근거로한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체가 라세미화가 발생하지 않는 임의의 실제 수단에 의해 분할제와 함께 그 후 회수된다.

[0433] 표지된 화합물

[0434] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 이의 동위원소 표지된 형태로 존재한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 이러한 동위원소 표지된 화합물을 투여함에 의한 질환 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 동위원소 표지된 화합물을 투여함에 의한 질환 치료 방법을 포함한다. 그러므로, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실만 제외하고, 본원에서 개시된 화합물은 본원에서 인용된 것과 동일한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 클로라이드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl를 포함한다. 상술한 동위원소 및/또는 다른 원소의 다른 동위원소를 함유하는 본원에서 기술된 화합물, 및 이의 대사산물, 약제학적으로 허용 가능한 염,

에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범위 내에 있다. 특정 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소는 제조의 용이성 및 검출 능력으로 인하여 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉, ^2H 와 같은 중질 동위원소로의 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 용량 요건으로 인한 특정 치료 이점을 생성한다. 일부 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 적당한 방법에 의해 제조된다.

[0435] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 발색단 또는 형광 잔기, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하는 기타 수단에 의해 표지된다.

[0436] 약제학적으로 허용 가능한 염

[0437] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함에 의한 질환 치료 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 약제학적 조성물로서 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함에 의한 질환 치료 방법을 포함한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 가지며, 따라서 임의의 수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기산과 반응하여 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 현장에서 제조되거나, 또는 적당한 산 또는 염기와 그의 유리 형태로 정제된 화합물을 개별적으로 반응시키고 이와 같이 하여 형성된 염을 단리함에 의해 제조된다.

[0439] 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 본원에서 기술된 화합물과 광물, 유기산 또는 무기 염기와의 반응에 의해 제조되는 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 비스파이트, 브로마이드, 부틸레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디하이드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부틸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이소부틸레이트, 락테이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만델레이트 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노하이드로겐포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피루페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로술포네이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부틸레이트, 프로판술포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 술포아이드, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 운데코네이트 및 크실렌술포네이트를 포함한다.

[0440] 또한, 본원에서 기술된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기산과 유리 염기 형태의 화합물의 반응에 의해 형성된 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조될 수 있으며, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 무기산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 메타인산, 등; 및 유기산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴술포산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-히드록시에탄술포산, 벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 삼차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 무콘산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다른 산, 예컨대 옥살산은 그들 자체는 약제학적으로 허용 가능하지 않지만, 본 발명의 화합물의 수득에서 중간체로서 유용한 염 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염의 제조에 사용된다.

[0441] 일부 실시양태에서, 유리 산기를 포함하는 본원에서 기술된 이들 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 술포에이트와 같은 적당한 염기, 암모니아, 또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 일차, 이차, 삼차, 또는 사차 아민과 반응한다. 대표적인 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및

마그네슘과 같은 알칼리, 또는 알칼리 토금속염, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 설명적인 예는 수산화 나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$, 등을 포함한다.

[0442] 염기 부가 염의 형성을 위해 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본원에서 기술된 화합물은 또한 이들이 함유하는 염기성 질소 함유기의 사차화를 포함한다는 것을 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 물 또는 지용성 또는 분산성 생성물은 이러한 사차화에 의해 수득된다.

[0443] 용매화물

[0444] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함에 의한 질환 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 조성물로서 이러한 용매화물을 투여함에 의한 질환 치료방법을 제공한다.

[0445] 용매화물은 화학량론 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 물, 에탄올, 등과 같은 약제학적으로 허용 가능한 용매와 결정화 공정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜일 때 형성된다. 본원에서 기술된 화합물의 용매화물은 본원에서 기술된 공정 동안 편리하게 제조 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 기술된 화합물의 수화물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화하여 편리하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에서 제공된 화합물은 비용매화뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본원에서 제공된 화합물 및 방법을 위한 비용매화된 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0446] 다형체

[0447] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 다형체로서 존재한다. 본 발명은 이러한 다형체를 투여함에 의한 질환 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 약제학적 조성물로서 이러한 다형체를 투여함에 의한 질환 치료 방법을 제공한다.

[0448] 그러므로, 본원에서 기술된 화합물은 다형체로서 공지된 모든 그들의 결정성 형태를 포함한다. 다형체는 동일한 원소 조성의 화합물의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 특정 예에서, 다형체는 상이한 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 녹는점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성, 및 용해성을 갖는다. 특정 예에서, 다양한 인자 예컨대 재결정화 용매, 결정화의 속도, 저장 온도는 지배하는 단결정의 형성을 야기한다.

[0449] 프로드러그

[0450] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 프로드러그 형태로 존재한다. 본 발명은 이러한 프로드러그의 투여에 의한 질환 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 약제학적 또한 약제학적 조성물로서 이러한 프로드러그의 투여에 의한 질환 치료 방법을 제공한다.

[0451] 프로드러그는 일반적으로 개별 투여 및 후속 흡수에 이어 대사 경로에 의한 전환과 같은 일부 과정을 통해 활성 또는 더 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체이다. 일부 프로드러그는 덜 활성이 되도록 하고 및/또는 약물에 용해성 또는 일부 다른 특성을 부여하는 전구 약물 상에 존재하는 화학기를 갖는다. 프로드러그로부터 화학기가 절단 및/또는 개질되면, 활성 약물이 생성된다. 프로드러그는 일부 경우에, 모 약물보다 투여하기가 더 용이하므로 종종 유용하다. 이들은 예를 들어, 경구 투여에 의해 생물학적으로 이용할 수 있는 한편 모 화합물은 그렇지 않다. 특정 예에서, 프로드러그는 또한 모 약물보다 약제학적 조성물에서 개선된 용해성을 갖는다. 제한 없이 프로드러그의 예는 수용성이 이동성에 불리하지만 그 후 활성 개체인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되어, 일단 세포 내부에서 수용성이 유리한 세포막을 가로지르는 전송을 용이하게 하는 에스테르("프로드러그")로서 투여되는 본원에서 기술된 바와 같은 화합물일 수 있다. 프로드러그의 추가 예는 펩티드가 활성 잔기를 나타내도록 대사되는 산기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노 산)일 수 있다.(예를 들어 문헌 『Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191』 참조, 이것은 참조로 본원에서 통합된다).

[0452] 일부 실시양태에서, 프로드러그는 위치 특이적 조직으로의 약물 수송을 향상시키는 개질제로서 사용하기 위해 가역적 약물 유도체로서 설계된다. 오늘날까지 프로드러그의 설계는 물이 주 용매인 부위를 타겟화 하기 위해 치료 화합물의 효과적인 수용성을 증가시켜왔다.

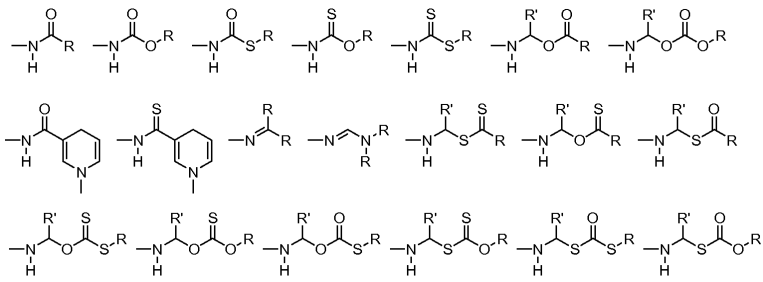
[0453] 추가적으로, 본원에서 기술된 화합물의 프로드러그 유도체는 본원에서 기술된 방법 그렇지 않으면 당업계의 공지 방법에 의해 제조될 수 있다(추가 상세한 설명을 위하여 문헌 『Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985』 참조). 예를 들어 단지, 적절한 프로드러그는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 1,1-아실옥시알킬카르바노클로리테이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트, 등과 같은 적당한 카르바미드화제와 비-유도된 화합물과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 프로드러그가 본원에서 상술한 바와 같은 유도체를 생성하도록 생체 내에서 대사되는 본원에서 기술된 화합물의 프로드러그 형태는 청구범위 내에 포함된다. 실제로, 본원에서 기술된 화합물의 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드러그이다.

[0454] 일부 실시양태에서, 프로드러그는 아미노산 잔기, 또는 2 이상의(예컨대, 2, 3 또는 4) 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산기에 공유 결합되는 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 20개의 천연 발생 아미노산을 포함하며 또한 4-히드록시프롤린, 히드록실라이신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시르틀린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술포를 포함한다. 다른 실시양태에서, 프로드러그는 핵산 잔기, 또는 2 이상의(예컨대, 2, 3 또는 4) 핵산 잔기의 올리고뉴클레오티드가 본 발명의 화합물에 공유 결합된 화합물을 포함한다.

[0455] 본원에서 기술된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 프로드러그는 또한, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에스테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 삼차 아민의 사차 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 콘쥬게이트, 포스페이트 에스테르, 금속염 및 술포네이트 에스테르를 포함한다. 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실기를 갖는 화합물은 프로드러그로 전환될 수 있다. 예를 들어, 유리 카르복실기는 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유도될 수 있다. 특정 예에서, 모든 이들 프로드러그 잔기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 에테르, 아민 및 카르복실산 작용기를 포함하는 기를 함유한다.

[0456] 히드록시 프로드러그는 문헌 『*Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115』에서 요약된 바와 같이 에스테르, 예컨대 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아실옥시알킬(예컨대 아실옥시메틸, 아실옥시에틸)에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 술포네이트 에스테르, 술포에이트 에스테르 및 디술포이드 함유 에스테르; 에테르, 아마이드, 카르바메이트, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함한다.

[0457] 아민 유도된 프로드러그는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기 기 및 기의 조합 뿐만아니라 술포아미드 및 포스포아미드를 포함한다:



[0458] 특정 예에서, 방향족 고리 부분 상의 위치는 다양한 대사 반응에 민감하므로 방향족 고리 구조상에 적절한 치환기의 도입은 이러한 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 수 있다.

[0460] 대사산물

[0461] 일부 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 다양한 대사 반응에 민감하다. 그러므로, 일부 실시양태에서, 구조로의 적절한 치환기의 도입은 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 것이다. 구체적인 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소 또는 제거하는 적절한 치환기는, 단지 예로서 할로젠, 또는 알킬기이다.

[0462] 추가 또는 또 다른 실시양태에서, 본원에서 기술된 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 이것을 필요로 하는 유기체에 투여시 대사되어 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하기 위해 그 후 사용되는 대사산물을 생성한다.

[0463] 약제학적 조성물/제제

- [0464] 또 다른 측면에서, 본원에서 제공되는 것은 본원에서 기술된 바와 같은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 다형체, 용매화물, 프로드러그, 대사산물, 중수소화물, N-옥시드, 입체 이성질체, 또는 이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0465] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 약제학적 조성물로 배합된다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 처리를 용이하게 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 사용하는 통상의 방식으로 배합된다. 적당한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에서 기술된 약제학적 조성물의 요약은 예를 들어, 문헌 『Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins1999)』에서 발견할 수 있으며, 본원에서는 이러한 개시물에 대하여 참조로서 통합된다.
- [0466] 본원에서 제공되는 것은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 화합물은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물이 병용 요법으로서, 다른 활성 성분과 혼합되는 약제학적 조성물로서 투여된다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 다른 의약 또는 약제학적 제제, 캐리어, 아쥘반트, 보존제, 안정화제, 침윤제 또는 에멀션화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 여전히 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 다른 치료학적으로 유용한 물질을 포함한다.
- [0467] 본원에서 사용된 바와 같은 약제학적 조성물은, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물과, 캐리어, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 침윤제, 소포제, 산화방지제, 보존제, 또는 하나 이상의 이의 조합과 같은 기타 화학 성분(즉 약제학적으로 허용 가능한 불활성 성분)의 혼합물을 의미한다. 약제학적 조성물은 유기체로의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본원에서 제공된 치료 방법 또는 용도의 실행에서, 본원에서 기술된 화합물의 치료학적 유효량은 치료될 질환, 장애, 또는 상태를 갖는 포유동물에게 약제학적 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 치료학적 유효량은 질환의 중증도, 연령 및 대상의 상대적 건강, 사용된 화합물의 효능 및 기타 요인에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 화합물은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0468] 본원에서 기술된 약제학적 제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 경구, 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내), 폐, 비강내, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하는 적절한 투여 경로에 의해 대상에게 투여된다. 본원에서 기술된 약제학적 제제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 수성 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 자기 에멀션화 분산액, 고용체, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투약 형태, 분말, 속 방출 제제, 제어 방출 제제, 고속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 당의정, 발포성 제제, 동결건조 제제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 박동성 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합 속 방출 및 제어 방출 제제를 포함한다.
- [0469] 본원에서 기술된 것은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기에서 화합물은 흡입에 의한 전달을 위해 적당한 제형 내에 있다. 흡입 투여 경로는 흡입된 약물이 직접적으로 폐를 타겟팅할 수 있는 장점을 제공한다. 흡입 약제학적 전달 시스템은 기관지의 점막 라이닝에 활성제의 전달에 의한 호흡기 치료에 적당한 것이다. 본 발명은 용기로부터 활성제를 배출하기 위해 압축 가스의 힘에 의존하는 시스템을 이용할 수 있다. 에어로졸 또는 가압된 패키지는 이러한 목적을 위하여 이용될 수 있다.
- [0470] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "에어로졸"은 치료 적용 위치에 가압하여 분사제 가스로 매우 미세한 액체 또는 고체 입자를 운반하는 종래의 의미로서 사용되는 것을 의미한다. 약제학적 에어로졸이 본 발명의 문맥에 사용될 때, 에어로졸은 유체 캐리어 및 분사제의 혼합물에 용해, 현탁, 또는 에멀션화될 수 있는 활성제를 함유한다. 에어로졸은 용액, 현탁액, 에멀션, 분말, 또는 반 고체 제제의 형태일 수 있다. 본 발명에서 사용된 에어로졸은 환자의 호흡기를 통해 미세한, 고체 입자로서 또는 액체 미스트로서 투여하기 위한 것이다. 당업자에게 공지된 다양한 타입의 분사제가 이용될 수 있다. 적당한 분사제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 탄화수소 또는 기타 적당한 가스를 포함한다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 값을 제공함에

신, 리파부틴, 리파펜틴, 스트렙토마이신; 또는 다른 항생제 예컨대 아르스펜아민, 클로람페니콜, 포스포마이신, 푸시드산, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 플라텐시마이신, 퀴누프리스틴/달포프리스틴, 리팍시민, 티암페니올, 티지사이클린, 티니다졸을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 항생제는 낭성 섬유증의 치료에 유용하다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 항생제는 만성 폐쇄성 폐질환의 치료에 유용하다.

[0479] 기관지 확장제의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, β_2 -아드레날린 수용체 작용제, 예컨대 알부테롤, 레발부테롤, 피르부테롤, 에피네프린, 에페드린, 테르부탈린, 살메테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 밤부테롤, 및 인다카테롤을 포함한다.

[0480] 항염증제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, NSAIDS 및 글루코코르티코이드를 포함한다. NSAIDS의 비제한적인 예는 아스피린, 디플루니살, 살살레이트, 이부프로펜, 텍시부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜, 인도메타신, 톨메틴, 설린다, 에토돌락, 케토폴락, 나부메톤, 디클로페낙, 피록시카, 멜록시카, 데녹시카, 드록시카, 로르녹시카, 이속시카, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 셀레콕시브, 파레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 및 피로콕시브를 포함한다. 글루코코르티코이드는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 하이드로코르티손, 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 또는 플루드코르티손을 포함한다.

[0481] **약제학적 조성물의 투여**

[0482] 일부 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 조성물은 적당한 방식으로 투여된다. 투여 방식은 예를 들어, 국소 또는 전신 치료가 요구되는지의 여부, 및 치료될 부위를 근거로 선택될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 흡입, 체외, 국소(경피, 눈, 질, 직장, 비강내 포함) 등에 의해 경구, 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내 주사)로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 및 이의 조성물은 흡입에 의해 투여된다.

[0483] 본원에서 기술된 것은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이며, 화합물은 흡입, 예컨대, 폐로의 흡입에 의한 투여에 적당한 제제내에 있다.

[0484] 또한 본원에서 기술된 것은 투여를 위해 이용되는 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기에서 흡수는 화합물의 분자량을 증가시킴에 의해 화합물이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신적인 비-생물학적으로 이용될 수 있도록 흡수가 제한된다. 일부 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 증가된 극성 표면적을 가짐에 의해 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신적인 비-생물학적으로 이용될 수 있도록 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 350\AA^2 이상의 극성 표면적 및 800달톤 이상의 분자량을 제공한다. 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 750Da 이상, 900Da 이상, 1000Da 이상, 1100Da 이상, 1200Da 이상, 1300Da 이상, 1400Da 이상, 또는 1500Da 이상의 분자량을 갖는다. 추가의 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 250\AA^2 이상, 300\AA^2 이상, 350\AA^2 이상, 400\AA^2 이상, 450\AA^2 이상, 또는 500\AA^2 이상의 극성 표면적을 나타낸다. 추가의 실시양태에서, 화합물은 폐의 상피세포의 정점 측 상에서 실질적으로 활성화되어 국소적으로 ENaC를 차단한다.

[0485] 폐 질환에서 치료적 용도를 위하여, 폐로의 국소 전달이 수행될 수 있다. 흡입 또는 통기 에어로졸에 의한 전달은 전신으로 흡수되는 농도와 비교하여 높은 수준의 약물 농도를 제공한다. 폐에서 매우 선택적 또는 국소화된 조성물은 다른 조직 또는 기관에 노출 없이 폐 내에서 실질적으로 작용한다. 이러한 방식으로, 전신 효과가 최소화될 수 있다. 게다가, 흡입에 의한 투여는 치료를 가장 필요로 하는 폐 내의 특정 세포에 국소적으로 전달되는 더 작은 용량을 위해 제공될 수 있다. 더 작은 용량을 전달함에 의해, 해로운 부작용은 제거되거나 또는 실질적으로 감소된다. 치료를 가장 필요로 하는 세포에 직접적으로 전달함에 의해, 치료 효과는 더 신속하게 실현될 것이다.

[0486] 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물은 흡입 경로를 위한 약제학적 전달 시스템에 의해 대상에 투여될 수 있다. 화합물은 흡입에 의해 투여하기에 적당한 형태로 제형화될 수 있다. 약제학적 전달 시스템은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV) 화합물 중의 한 화합물을 폐로 흡입을 통해 투여함에 의한 호흡요법에 적당한 것이다.

- [0487] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 흡입 투여용으로 적당하다. 흡입 투여를 위한 적당한 약제학적 조성물은 전형적으로 에어로졸 또는 분말 형태일 것이다. 이러한 조성물은 일반적으로 공지의 전달 장치, 예컨대 네블라이저 흡입기, 정량 흡입기(MDI), 건조 분말 흡입기(DPI) 또는 유사한 전달 장치를 사용하여 투여된다. 약제학적 에어로졸이 본 발명에서 사용될 때, 에어로졸은 유체 캐리어 및 분사제의 혼합물 내에서 용해, 현탁, 또는 에멀션화될 수 있는 치료학적으로 활성인 화합물을 함유한다. 에어로졸은 용액, 현탁액, 에멀션, 분말, 또는 반 고체 제제의 형태일 수 있다. 본 실시양태에서 사용된 에어로졸은 환자의 호흡기를 통해 미세한, 고체 입자로서 또는 액체 미스트로서 투여하기 위한 것이다. 당업자에게 공지된 다양한 타입의 분사제가 이용될 수 있다. 적당한 분사제의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 탄화수소 또는 다른 적당한 가스를 포함한다. 가압 에어로졸의 경우, 투약 단위는 계량된 양을 전달하는 값을 제공함에 의해 구하여질 수 있다.
- [0488] 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 네블라이저 흡입기를 사용하여 흡입에 의해 투여된다. 이러한 네블라이저 장치는 전형적으로 활성제를 포함하는 약제학적 조성물이 환자의 호흡기로 운반되는 미스트로서 스프레이를 야기하는 고속 공기의 스트림을 전형적으로 생성한다. 따라서, 네블라이저 흡입기 내에서 사용하기 위해 제형화될 때, 활성제는 전형적으로 적당한 캐리어 내에 용해되어 용액을 형성한다. 대안적으로 활성제는 미분화될 수 있으며 적당한 캐리어와 결합되어 호흡가능한 크기의 미분화된 입자의 현탁액을 형성한다.
- [0489] 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 건조 분말 흡입기를 사용하여 흡입에 의해 투여된다. 이러한 건조 분말 흡입기는 전형적으로 흡기 동안 환자의 공기 스트림에 분산된 자유 유동 분말로서 활성제를 투여한다. 자유 유동 분말을 달성하기 위하여, 활성제는 전형적으로 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 부형제와함께 제형화된다.
- [0490] 특정 실시양태에서, 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 정량 흡입기를 사용하여 흡입에 의해 투여된다. 이러한 정량 흡입기는 전형적으로 압축된 분사제 가스를 사용하여 측정된 양의 활성제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 배출한다. 따라서, 정량 흡입기를 사용하여 투여된 약제학적 조성물은 액화된 분사제 내에서 활성제의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다.
- [0491] **방법**
- [0492] 본원에서 제공된 것은 상기 및 하기에서 기술된 바와 같은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 폐질환 치료 방법이다.
- [0493] 본원에서 제공된 것은 상기 및 하기에서 기술된 바와 같은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 만성 섬유증 치료 방법이다.
- [0494] 상기 및 하기에서 기술된 바와 같은 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 치료 방법이다.
- [0495] **실시예**
- [0496] **약어 리스트**
- [0497] 발명의 설명을 통해 상기에서 사용된 바와 같이, 하기의 약어는, 달리 언급하지 않는 한, 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:
- [0498] ACN 아세토니트릴
- [0499] Bn 벤질
- [0500] BOC 또는 Boc t-부틸 카르바메이트
- [0501] BOP 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(디메틸아미노) 포스포늄
- [0502] t-Bu t-부틸
- [0503] Cbz 벤질 카르바메이트
- [0504] Cy 시클로헥실
- [0505] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔

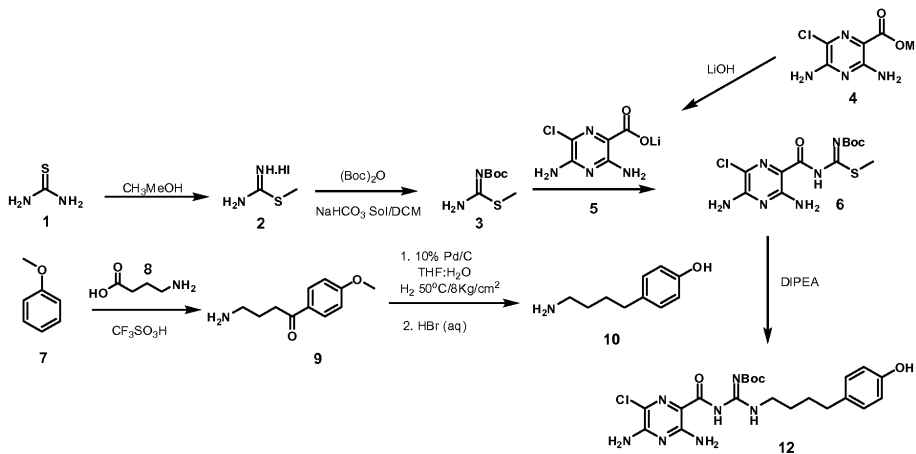
[0506]	DCC	디시클로헥실카르보디이미드
[0507]	DCM	디클로로메탄(CH ₂ Cl ₂)
[0508]	DIC	1,3-디이소프로필카르보디이미드
[0509]	DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
[0510]	DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
[0511]	DIEA	디이소프로필에틸아민
[0512]	DMAP	4-(N,N-디메틸아미노)피리딘
[0513]	DMP	시약 테스-마틴 페리오디난 시약
[0514]	DMF	디메틸포름아미드
[0515]	DMA	N,N-디메틸아세트아미드
[0516]	DME	1,2-디메톡시-에탄
[0517]	DMSO	디메틸술폭시드
[0518]	Dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0519]	EDCI	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드 HCl
[0520]	eq	당량(들)
[0521]	Et	에틸
[0522]	Et ₂ O	디에틸에테르
[0523]	EtOH	에탄올
[0524]	EtOAc	에틸아세테이트
[0525]	HOAt	1-히드록시-7-아자벤조트리아졸
[0526]	HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
[0527]	HOSu	N-히드록시숙신아미드
[0528]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0529]	LAH	리튬알루미늄 수소물
[0530]	Me	메틸
[0531]	MeI	요오드화메틸
[0532]	MeOH	메탄올
[0533]	MOMCl	메톡시메틸클로라이드
[0534]	MOM	메톡시메틸
[0535]	MS	질량 분광법
[0536]	NMP	N-메틸-피롤리딘-2-온
[0537]	NMR	핵자기 공명
[0538]	PyBOP	벤조트리아졸-1-일-옥시트리스-피롤리디노-포스포늄
[0539]		헥사플루오로포스페이트
[0540]	SPHOS	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐

- [0541] TBD 1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]-데크-5 -엔
- [0542] RP-HPLC 역상-고압 액체 크로마토그래피
- [0543] TBS t-부틸디메틸실릴
- [0544] TBSC1 t-부틸디메틸실릴클로라이드
- [0545] TBTU 0-(벤트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄
- [0546] TEOC 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트
- [0547] TFA 트리플루오로아세트산
- [0548] Tf₂O 트리플루오로메탄술폰산 무수물
- [0549] TMG 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘
- [0550] THF 테트라히드로푸란
- [0551] THP 테트라히드로피란
- [0552] TLC 박층 크로마토그래피
- [0553] XPHOS 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0554] **본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반 실시예**

[0555] 본 발명의 화합물을 위한 출발 물질 및 중간체는 하기 기술된 방법, 그들의 명백한 화학적 등가물, 또는, 예를 들어, 『The Science of Synthesis, Volumes 1-8. Editors E. M. Carreira et al. Thieme publishers(2001-2008)』 과 같은 문헌에 기술된 바에 따라 적용 또는 조정함에 의해 제조될 수 있다. 시약 및 반응 옵션의 상세한 설명은 또한 Scifinder 또는 Reaxys와 같은 상업용 컴퓨터 검색 엔진을 사용한 구조 및 반응 검색에 의해 이용될 수 있다.

[0556] **실시예 1: 중간체 12의 합성**



[0557]

[0558] 메탄올(50mL) 중의 티오우레아(5.0g, 65.68mmol)의 교반 용액에 요오드화메틸(4.1mL, 65.68mmol)을 N₂하에 실온에서 적가하였다. 온도는 65℃로 증가시키고 용액은 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 용액은 감압하에 농축하여 고체를 수득하였으며, 이것은 IPE(100mL) 및 에틸아세테이트(5x100mL)로 황색이 사라질 때 까지 세척하였다. 화합물은 진공하에서 건조하여 백색 분말로서 **2**(13.6g, 95%)를 수득하였다.

[0559] 포화 중탄산나트륨 용액(50mL) 및 디클로로메탄(200mL) 내의 **2**(5.0g, 22.92mmol)의 교반 용액에 Boc 무수물(5.2mL, 22.92mmol)을 첨가하였다. 반응은 1h 동안 실온에서 교반하였다. 유기층은 분리하고 및 염수 용액(100mL)으로 세척하였다. 유기층은 감압하에 농축하여 조 물질을 수득하였으며, 이것은 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% EtOAc)로 정제하여 **3**(2.2g, 51.1%)을 수득하였다. Mass(m/z): 190.9[M+H].

[0560] 메탄올(5mL) 중의 3,5-디아미노-6-클로로-피라진-2-카르복실산 메틸 에스테르(10.0g, 49.35mmol)의 현탁액에 실

온에서 수소화리튬 용액(4.17g, 40mL 물 중 98.7mmol)을 첨가하였다. 반응물은 50℃로 가열하고 2-3h 동안 교반하였다. 온도는 실온으로 낮추고 반응물은 밤새 교반하였다. 결과의 침전물은 여과로 수집하고 진공하에 건조하여 **5**(11.3g, 97%)를 수득하였다. Mass(m/z): 187[M-Li].

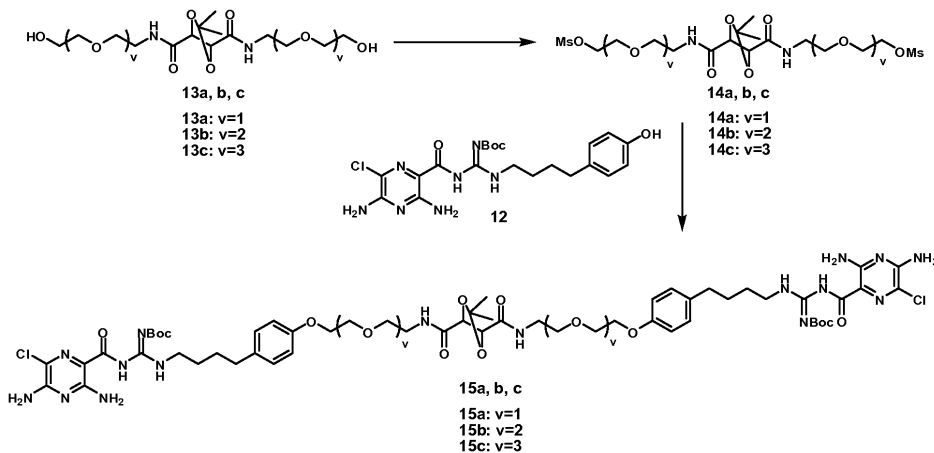
[0561] 건조 DMF(80mL) 중의 **5**(4.0g, 17.34mmol)의 교반 용액에 HATU(7.25g, 19.09mmol)를 실온에서 소량씩 첨가하였다. 용액은 2h 동안 교반하였다. 2-메틸-N-Boc 이소티오우레아(3.64g, 19.07mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 2h 동안 실온에서 교반하며, 그 후 50℃로 밤새 가열 및 유지하였다. 반응 완료 후, 반응 용액은 실온으로 냉각하였다. 물(40mL)을 첨가하고, 용액은 여과 및 건조하여 **6**(3.6g, 91.7%)을 수득하였다. Mass(m/z): 360.9[M+H].

[0562] 4-아미노 부티르산(3.4g, 33.29mmol)은 빙냉된 트리플루오로메탄술포산(12.6mL, 144.24mmol)에 소량씩 첨가하였다. 용액에 아니솔(3.0g, 27.74mmol)을 적가하고 내용물은 80℃로 가열 및 1h 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물은 0℃로 냉각하고 물(20mL)로 희석 및 30분 동안 교반하여 황색 고체를 형성하였다. 고체는 여과 및 건조하여 **9**(6.8g, 71.5%)를 수득하였다. Mass(m/z): 193.9[M+H].

[0563] THF/물(1:1 비, 70mL) 중의 **9**(6.8g, 19.82mmol)의 용액에 강철 볼베 내의 N₂하에 1g의 10% Pd/C를 첨가하고 50℃에서 24시간 동안 교반하면서 60 PSI에서 수소화하였다. 반응 완료 후, 혼합물은 여과하고, 여액은 2N KOH(25mL)로 염기성화하며 톨루엔(2x50mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 4-(4-메톡시페닐)부탄-1-아민을 액체(2.92g, 80.0%)로서 수득하였다. 액체는 HBr 수용액(29mL)에서 재용해시키고 90℃로 3h 동안 가열하였다. 반응 완료 후, HBr 용액은 감압하에 농축하여 **10**(2.2g, 88.7%)을 수득하였다. Mass(m/z): 166.1[M+H].

[0564] THF(10mL) 및 DMF(12mL)의 혼합물 중의 **10**(0.778g, 2.394mmol)의 용액에 트리에틸아민(1.39mL, 9.975mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 용액은 30분 동안 교반하였다. 중간체 **6**(0.72g, 1.995mmol)는 용액에 소량씩 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후(TLC로 모니터), 혼합물은 농축하여 조물질을 수득하였으며, 이것은 컬럼 크로마토그래피(2% MeOH/DCM)로 정제하여 **12**(0.45g, 47.3%)를 수득하였다. Mass(m/z): 478.0[M].

[0565] 실시예 2: 중간체 **15a**, **15b**, 및 **15c**의 합성



[0566] DCM(5mL) 중의 중간체 **13a**(0.2g, 0.37mmol)의 교반 용액에 0℃에서 N₂하에 TEA(0.15mL, 1.1mmol)를 적가하였다. 30분 동안 실온에서 교반 후, 메탄술포닐클로라이드(0.08mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물은 4h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 1N HCl(5mL)을 첨가하고, 분리된 유기층은 NaHCO₃ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압하에 농축하여 **14a**(200mg, 86.9%)를 수득하며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. Mass(m/z): 521[M+H].

[0568] 중간체 **14b**의 합성:

[0569] 화합물 **14b**는 중간체 **13b**로부터 화합물 **14a**에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. Mass(m/z): 608.6[M].

[0570] 중간체 **14c**의 합성:

[0571] 화합물 **14c**는 중간체 **13c**로부터 화합물 **14a**에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. Mass(m/z): 696.9[M].

[0572] 중간체 15a의 합성:

[0573] DMF(10mL) 중 화합물 12(0.4g, 0.882mmol) 및 Cs₂CO₃(0.67g, 2.076mmol)의 혼합물에 화합물 14a(0.27g, 0.519mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액은 2일 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물은 여과 및 농축하여 조 물질을 수득하였으며, 이것은 예비 HPLC로 정제하여 LC-MS에 의한 97.6% 순도를 갖는 15a(75mg, 6.9%)를 수득하였다; Mass: 1283.4[M+H].

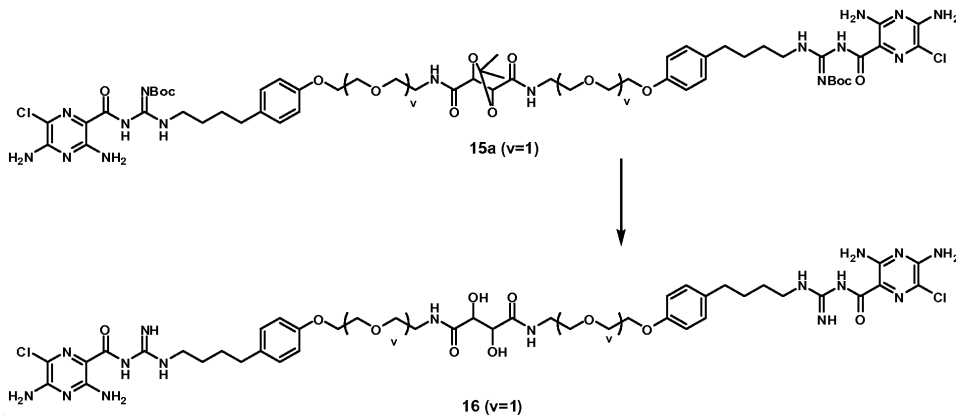
[0574] 중간체 15b의 합성:

[0575] 화합물 15b는 12(0.25g, 0.53mmol), DMF(8mL) 중의 Cs₂CO₃(0.813g, 2.49mmol) 및 화합물 14b(0.19g, 0.312mmol)를 사용하여 화합물 15a에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. 조 생성물은 예비 HPLC로 정제하여 15b(70mg, 9.7%)를 수득하였다. LC-MS에 의한 순도: 97.6%; Mass: 1371.5[M-H].

[0576] 중간체 15c의 합성:

[0577] 화합물 15c는 12(0.25g, 0.53mmol), DMF(3.8mL) 중의 Cs₂CO₃(0.813g, 2.49mmol) 및 화합물 14c(0.214g, 0.307mmol)를 사용하여 화합물 15a에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. 조 생성물은 예비 HPLC로 정제하여 15c(40mg, 8.9%)를 수득하였다. LC-MS에 의한 순도: 95.26%; Mass: 1461.5[M+H].

[0578] 실시예 3: 화합물 16의 합성

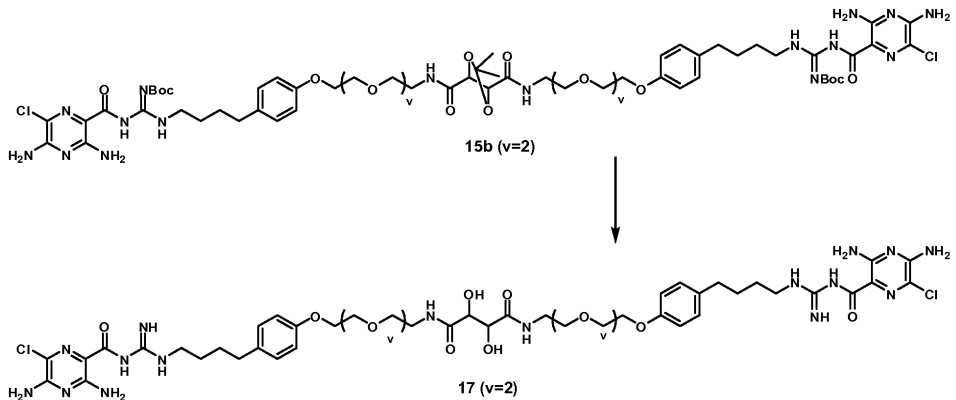


[0579]

[0580] 아세트니트릴(5mL) 중의 화합물 15a(70mg, 0.0545mmol)의 용액에 6N HCl(3mL)을 첨가하였다. 용액은 4h 동안 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 용액은 감압하에 농축하여 조 물질을 수득하였으며, 이것은 예비 HPLC로 정제하여 LC-MS에 의한 97.04% 순도를 갖는 16(20mg, 33.0%)을 수득하였다; Mass m/z 값: 1043.3[M+H].

[0581] ¹HNMR(400MHz: CD₃OD) δ 9.2(brs, 1H), 7.15(s, 2H), 6.8(s, 2H), 4.6(brs, 2H), 4.1(s, 2H), 3.2- 3.9(m, 6H), 2.6(s, 2H), 2.0(s, 2H), 1.65(s, 2H), 1.4(d, 2H).

[0582] 실시예 4: 화합물 17의 합성

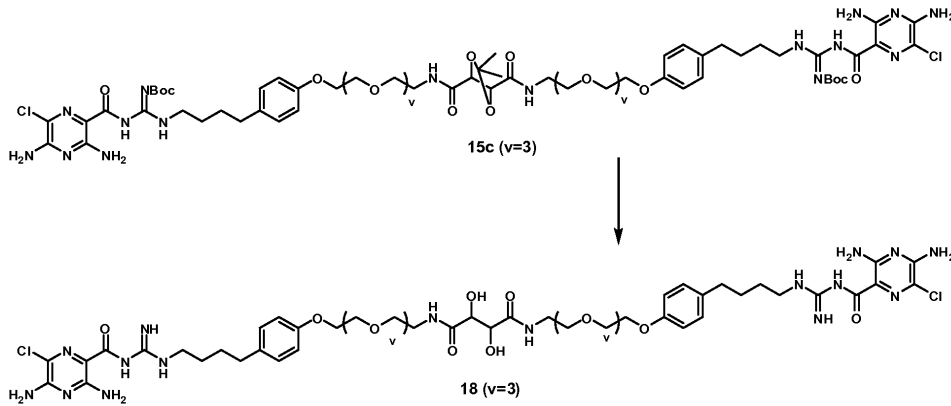


[0583]

[0584] 화합물 17은 15b(70mg, 0.051mmol), 아세트니트릴(2mL), 및 6N HCl(5mL)을 사용하여 화합물 16에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. 조 물질을 예비 HPLC로 정제하여 LC-MS에 의한 97.8% 순도를 갖는 17(20mg, 34.4%)을 제

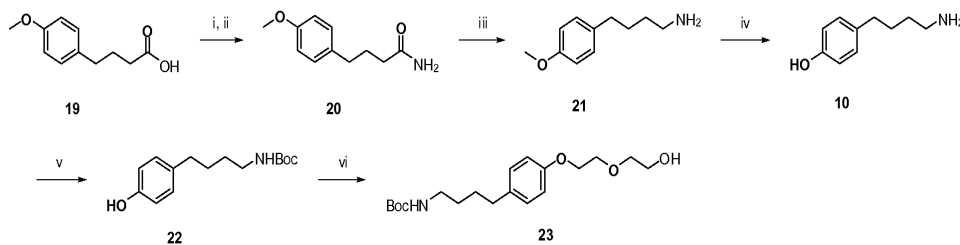
공하였다; Mass(m/z): 1131.3[M- H+]. ¹HNMR(600MHz: DMSO-d₆) δ 10.6(s, 2H), 9.35(s, 2H), 8.8-9.1(d, 4H), 7.7(s, 4H), 7.4(brs, 4H), 7.15(d, 4H), 6.85(d, 4H), 4.25(s, 2H), 4.05(s, 4H), 3.65(s, 4H), 3.4-3.6(m, 12H), 3.25(s, 8H), 2.55(s, 2H), 2.1(s, 3H), 1.75(s, 1H), 1.6(s, 8H), 1.2(s, 1H).

[0585] 실시예 5: 화합물 18의 합성



[0586] 화합물 18은 화합물 15c(75mg, 0.051mmol), 아세토니트릴(5mL), 및 6N HCl(3mL)을 사용하여 화합물 16에 대한 프로토콜에 따라 제조하였다. 조 물질은 예비 HPLC로 정제하여 LC-MS에 의한 95.8% 순도를 갖는 18(20mg, 31.9%)을 제공하였다; Mass(m/z): 1219.3[M+H]. ¹HNMR(600MHz: DMSO-d₆) δ 10.6(s, 2H), 9.35(s, 2H), 8.8-9.1(d, 4H), 7.6(s, 2H), 7.4(bs, 4H), 7.22-7.3(m, 2H), 7.15(d, 4H), 6.85(d, 4H), 6.65(s, 1H), 4.25(s, 2H), 4.05(s, 6H), 3.65(s, 4H), 3.2-3.45(m, 18H), 3.25(m, 4H), 2.5(s, 2H), 2.05(s, 3H), 1.75(s, 2H), 1.8(s, 2H), 1.4-1.65(m, 8H), 1.15-1.25(m, 6H).

[0588] 실시예 6: 중간체 23의 합성



[0589] 시약 및 조건 (i) 이소-부틸클로로포르메이트, NMM, THF; (ii) NH₃, MeOH; (iii) LAH/THF; (iv) 48% HBr; (v) Boc 무수물, NaHCO₃, DCM; (vi) 2-(2-클로로에톡시)에탄올, K₂CO₃, MeCN.

[0591] THF(20mL) 중의 4-(4-메톡시페닐)부티르산(19)(1.0g, 5.1mmol)의 용액에 0°C에서 질소 대기하에 4-메틸모르폴린(572mg, 5.7mmol)을 첨가하였다. 이 용액에, 이소-부틸클로로포르메이트(842mg, 6.2mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반 후 메탄올 중의 7M 암모니아 용액(1.45mL, 10.3mmol)을 첨가하였다. 반응물은 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에, 에틸아세테이트(150mL)를 첨가하고 물 및 염수 용액으로 추출하였다. 유기층은 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공하에 여과 및 농축하였다. 조 생성물은 에틸아세테이트 및 헥산으로 결정화하여 4-(4-메톡시페닐)부탄아미드(20)를 백색 고체(920mg, 93%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, CDC₁₃) δ 1.94-1.98(m, 2H), 2.23(t, J=7.7Hz, 2H), 2.64(t, J=7.7Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 6.85(d, J=8.7Hz, 2H), 7.12(d, J=8.7Hz, 2H); Mass(m/z) 194(M+H).

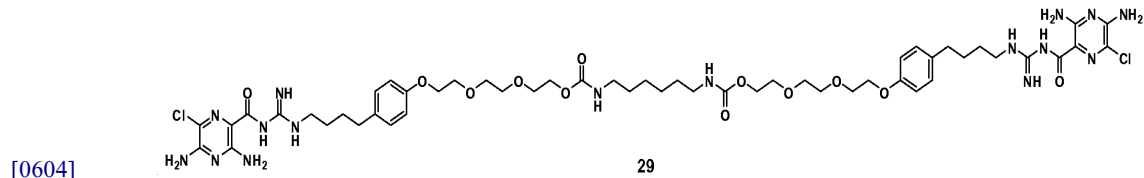
[0592] 0°C에서 질소 대기하에 무수 THF(50mL) 중의 4-(4-메톡시페닐)부탄아미드(20)(2.0g, 10.3mmol)의 용액에 LAH(782mg, 20.5mmol)를 두 부분으로 첨가하고, 반응물은 실온으로 가온하며 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각하고 1N NaOH를 적가하였다. 반응 혼합물은 셀라이트 상에서 여과하고 여액은 에틸아세테이트(200mL)로 희석하며, 그 후 물 및 염수로 세척하였다. 결합된 유기층은 무수 황산 나트륨 상에서 건조하고, 진공하에 여과 및 농축하여 4-(4-메톡시페닐)부탄-1-아민(10)(1.8g, 97%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz,

인된 조 화합물(26)을 백색 고체로서 수득하였다. 화합물은 정제 없이 추가의 반응을 위해 사용되었다.

[0601] 무수 에탄올 중의 26(90mg, 1.4mmol)의 용액에 허니히 염기(DIPEA)(108mg, 8.4mmol)를 첨가하고, 이 용액은 15 분 동안 환류 하에 가열하였다. 실시예 1로부터의 중간체 6(110mg, 3.04mmol)을 그 후 첨가하였다. 반응 혼합물은 3h 동안 환류하에 교반하고, 그 후 실온으로 냉각하였다. 황색 고체는 여과하고 에탄올로 세척하여 m/z 1271(M+H)(주 피이크)로서 LCMS에 의해 확인된 화합물 27을 수득하였다. 화합물은 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

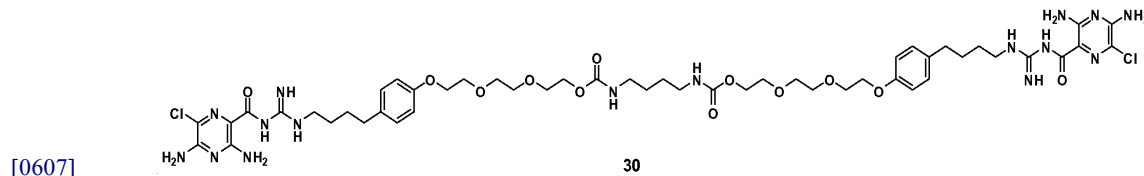
[0602] 1,4-디옥산 용액(5mL) 중 4M HCl 내의 27의 용액을 1h 동안 실온에서 교반하였다. 조 생성물 혼합물은 진공하에 증발시키고 물 구배(0.05% TFA 개질된 이동상) 내에서 아세토니트릴의 30-70% 선형 구배를 사용한 Prep HPLC로 정제하여 증발/동결건조 후 담황색 고체로서 최종 화합물(28)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.35(s, 2H), 1.51-1.52(m, 4H), 2.47(t, J=6.5, 2H), 2.95(s, 2H), 3.09(s, 2H), 3.61-3.62(m, 2H), 3.69-3.72(m, 2H), 3.94(s, 2H), 4.05(t, J=4.1Hz, 2H), 6.71(d, J=8.4Hz, 2H), 6.97(d, J=8.4Hz, 2H); Mass(m/z) 1071(M+H); 분석치(C₄₆H₆₄Cl₂N₁₆O₁₀·H₂O); 계산치 C 50.69, H 6.10, N 20.56; 실측치 C 50.67, H 6.01, N 19.82.

[0603] 실시예 8: 화합물 29의 합성



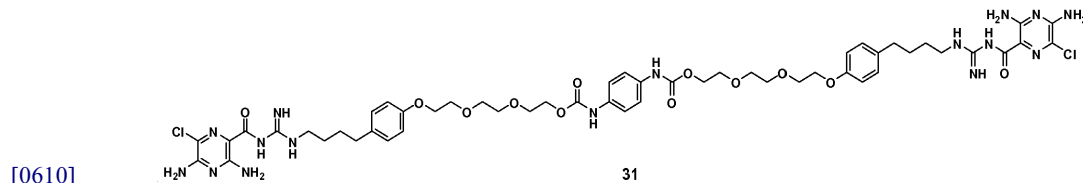
[0605] 화합물 29는 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 0.92(brs, 1H), 1.31-1.35(m, 6H), 1.47(s, 2H), 1.71(brs, 3H), 2.06(s, 1H), 2.64(s, 2H), 3.07(s, 2H), 3.68-3.69(m, 5H), 3.83(s, 2H), 4.09(s, 2H), 4.15(s, 2H), 6.86(d, J=7.7Hz, 2H), 7.11(d, J=7.7Hz, 2H); MS m/z 1188(M+H).

[0606] 실시예 9: 화합물 30의 합성



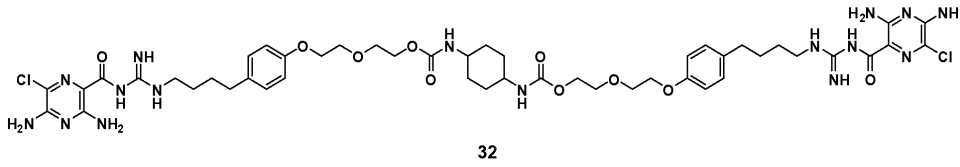
[0608] 화합물 30은 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.48(s, 2H), 1.70-1.72(m, 4H), 2.64(s, 2H), 3.08(s, 2H), 3.67-3.69(m, 6H), 3.82-3.84(m, 2H), 4.09(t, J=4.4Hz, 2H), 4.15(t, J=4.4Hz, 2H), 6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H); MS m/z 1160(M+H).

[0609] 실시예 10: 화합물 31의 합성



[0611] 화합물 31은 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.69(t, J=3.2Hz, 4H), 2.67(s, 2H), 3.69-3.76(m, 6H), 3.83(t, J=4.7Hz, 2H), 4.07(t, J=4.3Hz, 2H), 4.26(t, J=4.5Hz, 2H), 6.83(d, J=8.5Hz, 2H), 7.09(d, J=8.5Hz, 2H), 7.33(s, 2H); MS m/z 1180(M+H).

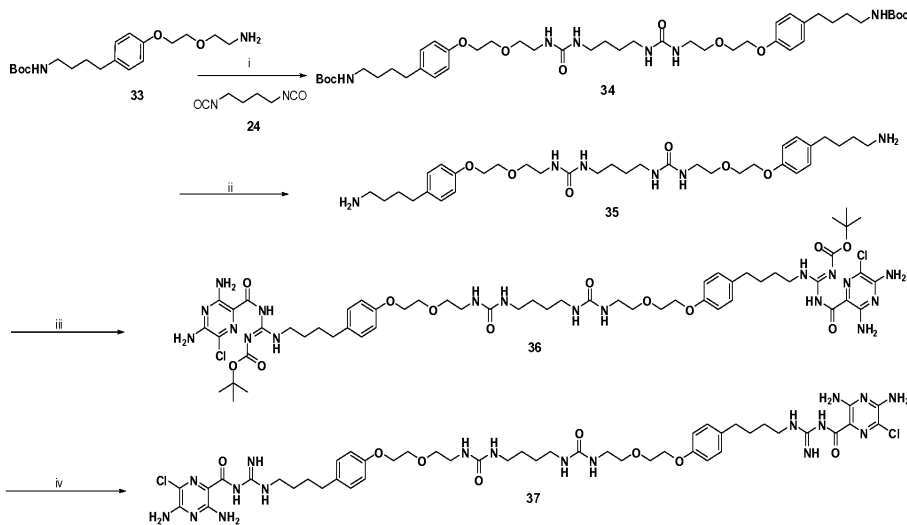
[0612] 실시예 11: 화합물 32의 합성



[0613]

[0614] 화합물 32는 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.22-1.29(m, 3H), 1.63(brs, 4H), 1.86(s, 2H), 2.59(s, 2H), 3.21(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.81(s, 2H), 4.06(s, 2H), 4.16(s, 2H), 6.83(d, J=7.6Hz, 2H), 7.09(d, J=7.6Hz, 2H); MS m/z 1098(M+H).

[0615] 실시예 12: 화합물 37의 합성



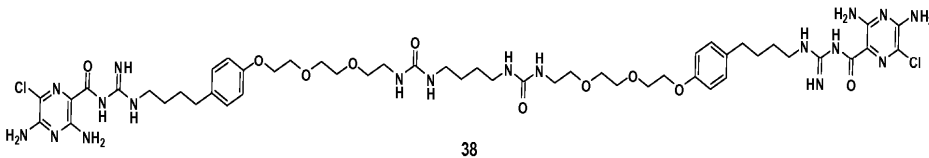
[0616]

[0617] 시약 및 조건 (i) 트리에틸아민, 톨루엔; (ii) HCl, 1,4-디옥산; (iii) t-부틸-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-카르복사미도)(메틸티오)메틸렌카르바메이트, DIPEA, EtOH; (iv) HCl, 1,4-디옥산.

[0618] 무수 DCM(20mL) 중의 t-부틸 4-(4-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)페닐)부틸카르바메이트(33)(100mg, 0.28mmol)의 용액에 질소 대기하에 0℃에서 1,4-디이소시아노부탄(20mg, 0.14mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 온도는 실온으로 상승시키고 2h 동안 교반하였다. 반응 용액은 그 후 감압 하 농축하고 잔류물은 DCM/헥산 중에서 결정화하여 비스-우레아 링커(34)를 수득하였다. Mass m/z 845(M+H).

[0619] 화합물 37은 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 화합물 34로부터 세 단계로 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.33(s, 2H), 1.53(brs, 4H), 2.49(s, 2H), 2.97(s, 2H), 3.11(s, 2H), 3.46(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.97(s, 2H), 6.73(d, J=7.5Hz, 2H), 6.99(d, J=7.5Hz, 2H); MS m/z 1069(M+H).

[0620] 실시예 13: 화합물 38의 합성

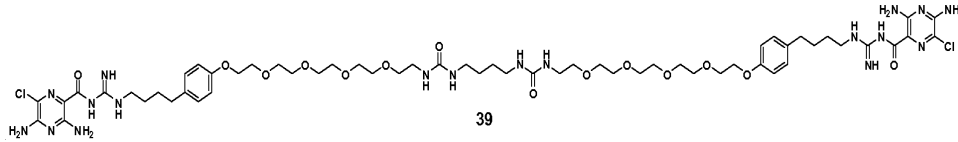


[0621]

[0622] 화합물 38은 실시예 12에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.43-1.44(m, 2H), 1.62-1.69(m, 4H), 2.60(t, J=6.7, 2H), 3.08(m, 2H), 3.23(m, 2H), 3.28(t, J=5.3Hz, 2H), 3.52(t, J=5.3Hz, 2H), 3.62-3.64(m, 2H), 3.69-3.11(m, 2H), 3.81-3.84(m, 2H), 4.09(t, J=4.4Hz, 2H), 6.84(d, J=8.5Hz, 2H), 7.10(d, J=8.5Hz, 2H); MS m/z 1157(M+H); 분석치(C₅₀H₇₄C₁₂N₁₈O₁₀·2H₂O) 계산치 C 50.29, H 6.58, N 21.11; 실측치 C 50.72, H 6.40, N 20.63.

[0623] 실시예 14: 화합물 39의 합성

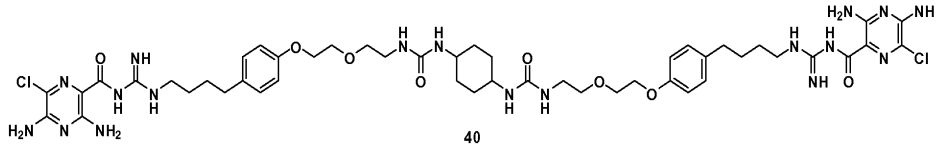
[0624]



[0625] 화합물 39는 실시예 12에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.47(s, 2H), 1.71(brs, 4H), 2.64(s, 2H), 3.10(s, 2H), 3.49(s, 2H), 3.60-3.71(m, 12H), 3.83(s, 2H), 4.09(s, 2H), 6.86(d, J=7.7Hz, 2H), 7.13(d, J=7.7Hz, 2H); MS m/z 1333(M+H).

[0626] 실시예 15: 화합물 40의 합성

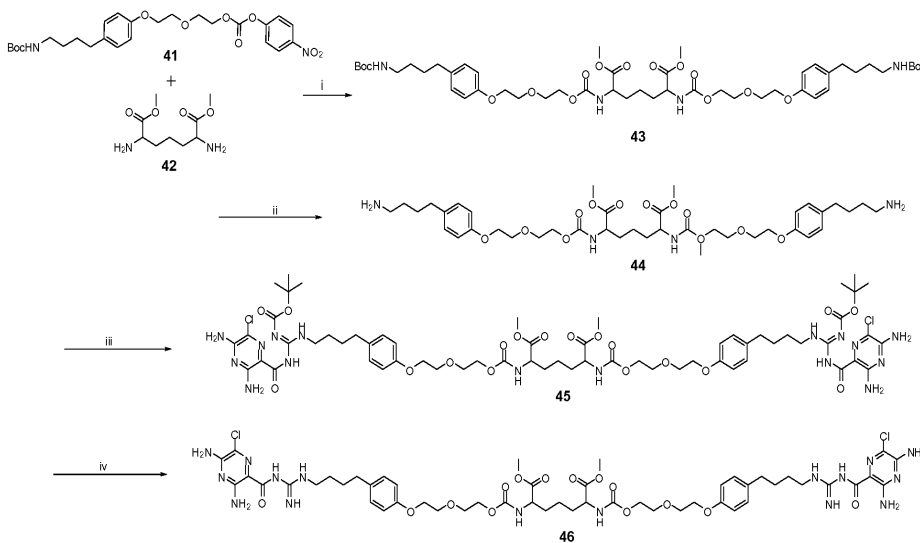
[0627]



[0628] 화합물 40은 실시예 12에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.05(s, 2H), 1.18(s, 1H), 1.52(brs, 4H), 1.74(s, 2H), 2.48(s, 2H), 3.46(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.96(s, 2H), 6.72(d, J=7.7Hz, 2H), 6.98(d, J=7.7Hz, 2H); MS m/z 1096(M+H).

[0629] 실시예 16: 화합물 46의 합성

[0630]

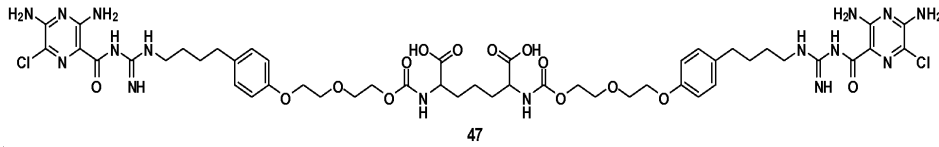


[0631] 시약 및 조건 (i) 디소프로필에틸아민, DMF, rt; (ii) HCl, 1,4-디옥산; (iii) t-부틸-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-카르복사미도)(메틸티오)메틸렌카르바메이트, DIPEA, EtOH; (iv) HCl, 1,4- 디옥산.

[0632] 무수 DMF(5ml) 중의 벤질-4-(4-(2-(2-((4-니트로펜옥시)카르보닐옥시)에톡시)에톡시)페닐)부틸카르바메이트 41(100mg, 0.18mmol) 및 DIPEA(25mg, 0.18mmol)의 혼합물에 디메틸-2,6-디아미노헵탄디오에이트 42(19.7mg, 0.09mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, DMF는 고 진공하에 건조시키고 잔류물은 에틸아세테이트로 희석하며 염수로 세척하여 비스-에스테르 링커 43을 수득하였다. Mass m/z 1045(M+H).

[0633] 화합물 46은 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 화합물 43으로부터 세 단계로 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.19-1.23(m, 1H), 1.32(brs, 1H), 1.59(brs, 6H), 2.52(s, 2H), 3.58-3.71(m, 6H), 3.96-4.09(5H), 6.74(d, 7.6Hz, 2H), 7.01(d, J=7.7Hz, 2H); Mass m/z 1201(M+H).

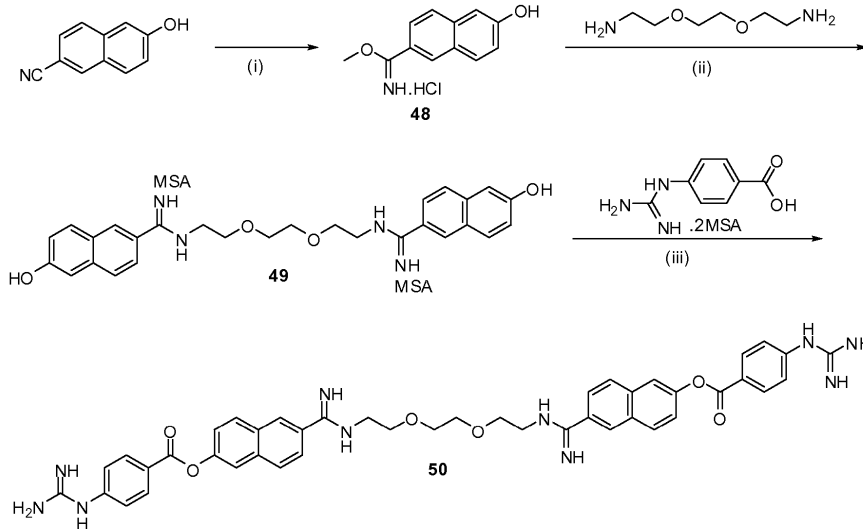
[0634] 실시예 17: 화합물 47의 합성



[0635]

[0636] 화합물 47은 비누화 단계 후에 화합물 46으로부터 제조하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.47-1.53(m, 1H), 1.69(s, 4H), 1.81(s, 1H), 2.60-2.61(m, 2H), 3.72-3.74(m, 2H), 3.81-3.82(m, 2H), 4.06-4.19(m, 4H), 6.84(d, J=8.2Hz, 2H), 7.10(d, J=8.2Hz, 2H); MS m/z 1175(M+H).

[0637] 실시예 18: 화합물 50의 합성



[0638]

[0639] 시약 및 조건 (i) 아세틸 클로라이드, 메탄올, rt. (ii) a. 트리에틸아민, 메탄올, 0°C 환류, b. 메탄술폰산, 메탄올, (iii) DCC, 4-DMAP, 피리딘, rt.

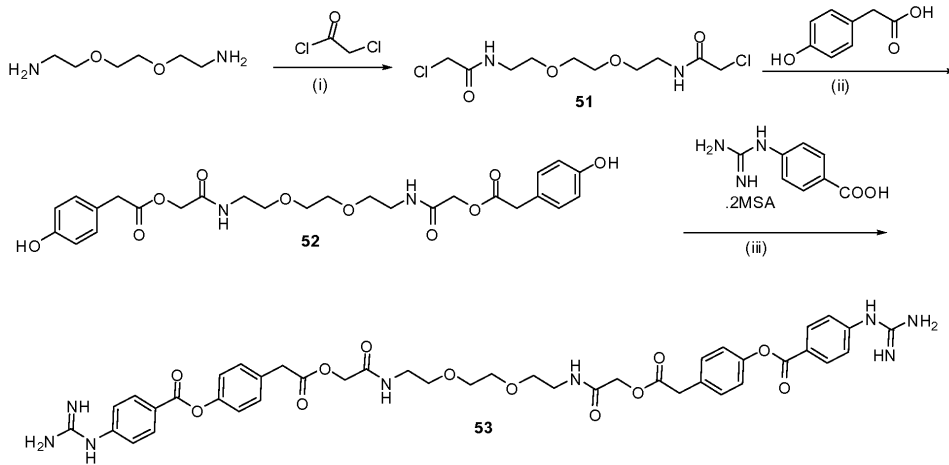
[0640] 아세틸 클로라이드(23mmol, 1.68mL)는 밀봉된 반응 플라스크 내의 6-히드록시-2-나프토니트릴(500mg, 2.9mmol) 및 메탄올(36mmol, 1.46mL)의 교반 용액에 첨가하였다. LCMS에 의해 반응 완료 후, 휘발물질은 감압하에 제거하고, 에테르로 세척하여 메틸-6-히드록시-2-나프티미데이트 히드로클로라이드(48)(550mg, 80%)을 수득하였다. ^1H NMR(400MHz: DMSO-d₆) δ : 4.32(s, 3H), 7.27-7.28(m, 2H), 7.89(d, J=12Hz, 1H), 7.97-8.02(m, 2H), 8.80(s, 1H), 10.63(s, 1H), 11.56(brs, 1H); Mass m/z 202(M+H).

[0641] 메탄올(5mL) 중의 메틸-6-히드록시-2-나프티미데이트 히드로클로라이드 48(160mg, 0.34mmol), 및 트리에틸아민 (136mg, 1.3mmol)의 용액에 2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))디에탄아민(50mg, 0.67mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물은 3h 동안 환류하에 가열하였다. 반응 완료 후, 용매는 진공에 의해 제거하고 조 반응 혼합물은 에테르 및 아세톤으로 세척하여 중간체 화합물 49(150mg, 54 %)을 수득하였다. 이 침전물은 메탄올(10mL) 및 메탄술폰산(59mg, 0.61mmol)의 냉각 용액에 첨가하였다. 1h 동안 교반 후, 혼합물은 농축하고 에테르 및 아세톤으로 세척하여 N,N'-(2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(6-히드록시-2-나프티미다미드)디메탄술포네이트(49)를 수득하였다. ^1H NMR(400MHz: DMSO-d₆) δ 2.32(s, 3H), 3.61-3.72(m, 6H), 7.23-7.25(m, 2H), 7.62(dd, J=4.1, 8.1Hz), 7.89(d, J=8.1Hz, 1H), 7.93-8.25(m, 1H), 8.99(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.76(s, 1H), 10.35(s, 1H); Mass m/z 487(M+H).

[0642] 4-구아니디노벤조산 메탄술포네이트(130mg, 0.47mmol), 중간체 49(160mg, 0.23mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (6mg, 0.03mmol) 및 DCC(146mg, 0.70mmol)의 혼합물에 무수 피리딘(5mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물은 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 아세톤을 반응 혼합물에 첨가하고 침전물은 여과하며 물 구배(0.05% TFA 개질된 이동상) 내에서 아세토니트릴의 10-90% 선형 구배를 사용한 Prep HPLC로 정제하여 증발/동결건조 후 오프 화이트 고체로서 최종 화합물(50)을 수득하였다. ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 3.76(t, J=4.1Hz, 2H), 3.82(s,

2H), 3.89(t, J=4.1Hz, 2H), 7.51(d, J=8.5Hz, 2H), 7.59(dd, J=2.0Hz, 1H), 7.77-7.79(m, 1H), 7.92(s, 1H), 8.10(d, J=8.6Hz, 1H), 8.16(d, J=9.0Hz, 1H), 8.33(d, J=8.5Hz, 2H), 8.41(s, 1H); Mass m/z 809(M+H).

[0643] 실시예 19: 화합물 53의 합성



[0644]

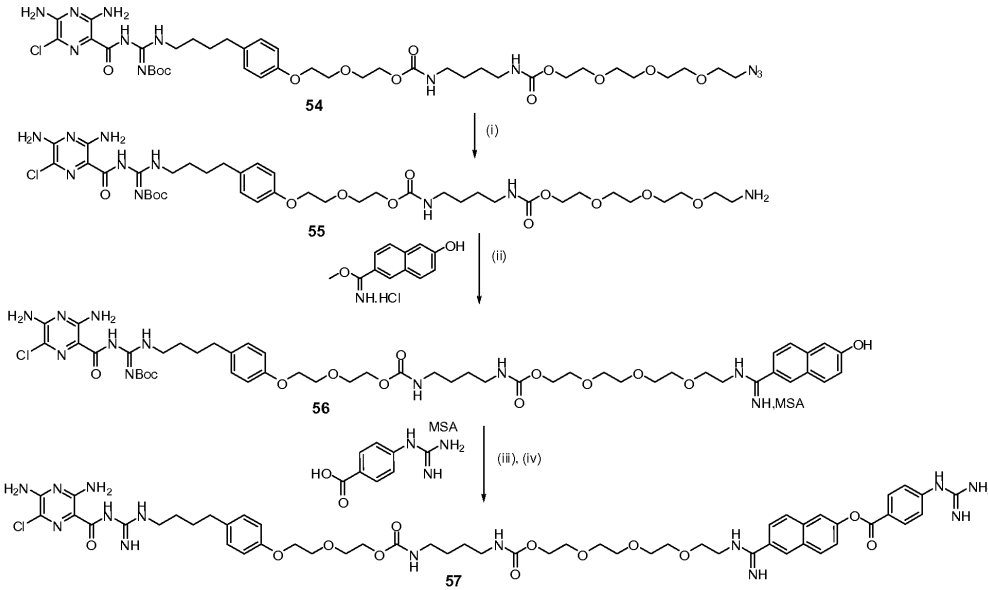
[0645] 시약 및 조건 (i) triethylamine, THF, -10°C (ii) DIPEA, 아세트니트릴, 0 °C 환류, 12h (iii) DCC, DMAP, 피리딘.

[0646] 무수 THF(20mL) 중의 2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))디에탄아민(500mg, 3.4mmol), 및 triethylamine(1.4g, 13.6mmol)의 용액에 아르곤 대기하에 -10°C에서 클로로아세트릴 클로라이드(756mg, 6.76mmol)를 적가하였다. 이 반응 혼합물은 1h 동안 교반하고, 그 후 진공하에 농축하였다. 조 생성물은 에틸아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하여 표제 중간체 **51**(400mg, 39%)를 수득하였다. ¹HNMR (400MHz: CDCl₃) δ: 3.52-3.56(m, 2H), 3.61-3.64(m, 2H), 3.67(s, 2H), 4.09(s, 2H), 7.03(brs, 1H); Mass m/z 301(M+H).

[0647] 무수 아세트니트릴 중의 N,N'-(2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(2-클로로아세트아미드)(**51**)(200mg, 0.67mmol), 및 4-히드록시페닐아세트산(203mg, 1.43mmol)의 혼합물에 0°C에서 DIPEA(250mg, 1.99mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물은 0°C에서 1h 동안 교반하고, 그 후 12h 동안 환류하였다. 조 생성물은 농축하고 Prep HPLC로 정제하여 중간체 링커 **52**를 무색 액체(150mg, 42%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400MHz: CDCl₃) δ 3.46(s, 2H), 3.60-3.73(m, 6H), 4.61(s, 2H), 6.81(d, J=7.7Hz, 2H), 7.18(d, J=7.7Hz, 2H); Mass m/z 533(M+H).

[0648] 4-구아니디노벤조산 메탄술포네이트(103mg, 0.37mmol), 링커 **52**(100mg, 0.19mmol), DCC(111mg, 0.54mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘(2.4mg, 0.02mmol)의 혼합물에 무수 피리딘(5mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 아세톤을 반응 혼합물에 첨가하고 침전물은 여과하며 물 구배(0.05% TFA 개질된 이동상) 내에서 아세트니트릴의 10-90% 선형 구배를 사용한 Prep HPLC로 정제하여 증발/동결건조 후 백색 고체로서 최종 화합물(**53**)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 3.42-3.44(m, 1H), 3.57(t, J=5.4Hz, 1H), 3.84(s, 1H), 4.60(s, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H),), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.5Hz, 1H), 8.26(d, J=8.6Hz, 1H); Mass m/z 855(M+H).

[0649] 실시예 20: 화합물 57의 합성

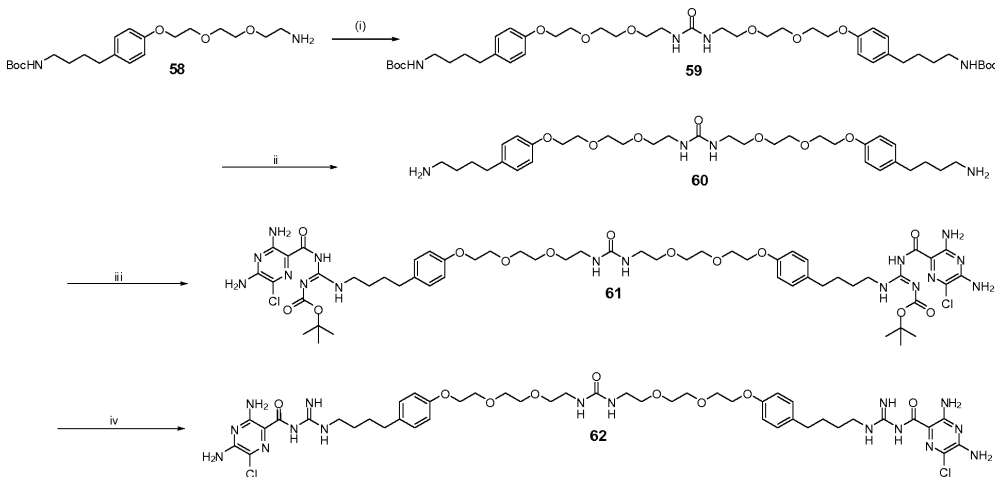


[0650]

[0651] 시약 및 조건 (i) Pd/C, H₂, MeOH, rt (ii) 트리에틸아민, 메탄올, 환류 (iii) DCC, DMAP, 피리딘 (iv) 1,4-디옥산 중의 4M HCl.

[0652] 중간체 54는 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. 54의 촉매 수소화는 아민 중간체 55를 제공하였다. 화합물 57은 실시예 18에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 화합물 55로부터 두 단계로 제조하고 물 구배(0.05% TFA 개질된 이동상) 내에서 아세토니트릴의 10-90% 구배를 사용한 Prep HPLC로 정제하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.29(s, 3H), 1.45(s, 4H), 1.69(s, 3H), 2.62(s, 2H), 3.06(s, 4H), 3.61-3.71(m, 13H), 3.81-3.84(4H), 4.06-4.09(m, 3H), 4.15(s, 2H), 6.84(d, J=8.1Hz, 2H), 7.11(d, J=8.2Hz, 2H), 7.49(d, J=8.8Hz, 2H), 7.59(d, J=8.8Hz, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.11(d, J=8.6Hz, 1H), 8.18(d, J=8.9Hz, 1H), 8.32(d, J=8.3Hz, 2H), 8.43(s, 1H); MS m/z 1129(M+H).

[0653] 실시예 21: 화합물 62의 합성



[0654]

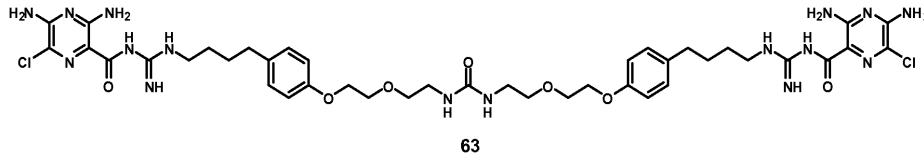
[0655] 시약 및 조건 (i) 1,1'-카르보닐디이미다졸, DMF, rt, 12h; (ii) HCl, 1,4-디옥산; (iii) t-부틸-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-카르복사미도) (메틸티오)메틸렌카르바메이트, DIPEA, EtOH; (iv) HCl, 1,4-디옥산.

[0656] DMF(5mL) 중의 t-부틸-4-(4-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)페닐)부틸카르바메이트 58(100mg, 0.25mmol)의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸(20.5mg, 0.12mmol)을 첨가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성물 혼합물은 고진공 하에서 농축하고 DCM/헥센으로 결정화 하여 링커 59를 수득하였다. Mass m/z 815(M+H).

[0657] 화합물 62는 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 화합물 59로부터 세 단계로 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.71(brs, 4H), 2.62-2.64(m, 2H), 3.28(t, J=5.2Hz, 2H), 3.51(t, J=5.2Hz,

2H), 3.63(d, J=4.4Hz, 2H), 3.69-3.70(m, 2H), 3.82(t, J=4.2Hz, 2H), 4.09(t, J=4.5Hz, 2H), 6.86(d, J=8.3Hz, 2H), 7.12(d, J=8.3Hz, 2H); Mass m/z 1043(M+H).

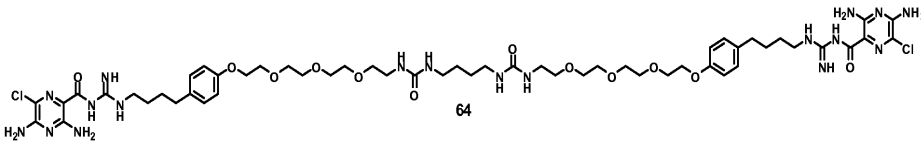
[0658] 실시예 22: 화합물 63의 합성



[0659]

화합물 63은 실시예 21에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.69(s, 4H), 2.62(s, 2H), 3.56(t, J=5.2Hz, 2H), 3.77-3.78(m, 2H), 4.06(brs, 2H), 6.84(d, J=8.2Hz), 7.11(d, J=8.1Hz, 2H); Mass m/z 955(M+H).

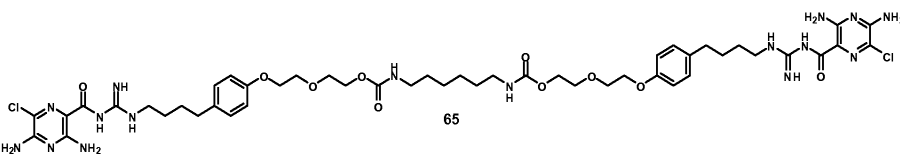
[0661] 실시예 23: 화합물 64의 합성



[0662]

화합물 64는 실시예 12에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.45(s, 2H), 1.71(brs, 4H), 2.62-2.64(m, 2H), 3.09(s, 2H), 3.27(t, J=5.2Hz, 2H), 3.50(t, J=5.2Hz, 2H), 3.61-3.72(m, 9H), 3.84(t, J=4.5Hz, 2H), 4.09(t, J=4.1Hz, 2H), 6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(d, J=8.3Hz, 2H); MS m/z 1245(M+H).

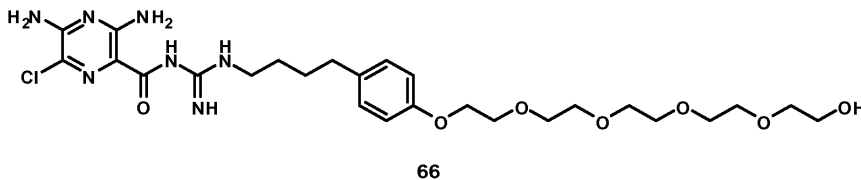
[0664] 실시예 24: 화합물 65의 합성



[0665]

화합물 65는 실시예 7에서 상세하게 기술된 바와 같은 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.29(brs, 2H), 1.44(brs, 2H), 1.69(s, 4H), 2.59-2.61(m, 2H), 3.03-3.06(m, 2H), 3.72-3.73(m, 2H), 3.80-3.81(m, 2H), 4.06(s, 2H), 4.16-4.17(m, 2H), 6.83(d, J=8.2Hz, 2H), 7.10(d, J=8.3Hz, 2H); MS m/z 1099(M+H).

[0667] 실시예 25: 화합물 66의 합성

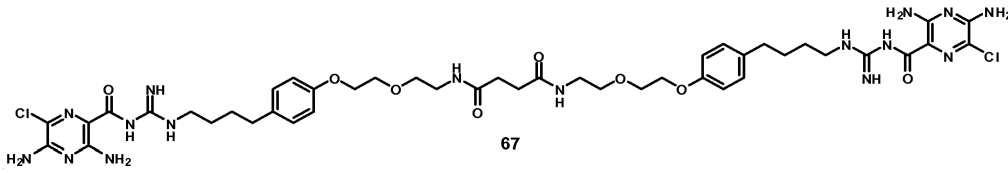


[0668]

화합물 66은 본원에서 상세하게 기술된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ : 1.72(brs, 4H), 2.63-2.65(m, 2H), 3.56(t, J=4.3Hz, 2H), 3.66-3.71(m, 14H), 3.84(t, J=4.1Hz, 2H), 4.10(t, J=4.4Hz, 2H), 6.85(d, J=8.2Hz, 2H), 7.14(d, J=8.2Hz, 2H); MS m/z 598(M+H).

[0669]

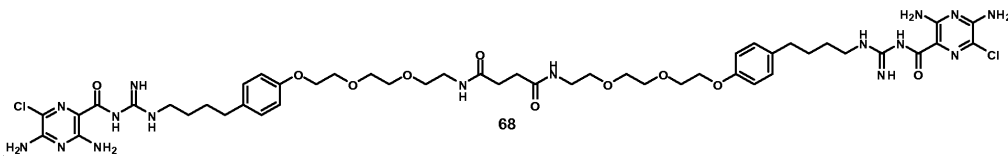
[0670] 실시예 26: 화합물 67의 합성



[0671]

[0672] 화합물 67은 본원에서 상세하게 기술된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.59(brs, 4H), 2.34(s, 2H), 2.49-2.51(m, 2H), 3.25-3.26(m, 2H), 3.47(t, J=5.4Hz, 2H), 3.67(t, J=4.5Hz, 2H), 3.96(t, J=4.1Hz, 2H), 6.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.00(d, J=8.3Hz, 2H); MS m/z 1011(M+H); 분석치 (C₄₄H₆₀Cl₂N₁₆O₈·4CF₃COOH) 계산치 C 42.54, H 4.39, N 15.53; 실측치 C 41.26, H 4.72, N 14.92.

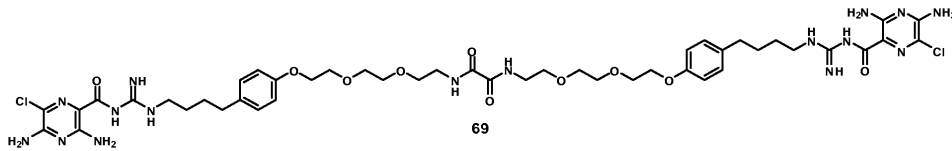
[0673] 실시예 27: 화합물 68의 합성



[0674]

[0675] 화합물 68은 본원에서 상세하게 기술된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.71(brs, 4H), 2.46(s, 2H), 2.64(s, 2H), 3.52-3.54(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.71(s, 2H), 3.84(s, 2H), 4.10(s, 2H), 6.86(d, J=7.8Hz, 2H), 7.13(d, J=7.8Hz, 2H); MS m/z 1099(M+H); 분석치(C₄₈H₆₈Cl₂N₁₆O₁₀·2H₂O) 계산치 C 50.43, H 6.16, N 21.38; 실측치 C 50.10, H 6.06, N 18.94.

[0676] 실시예 28: 화합물 69의 합성



[0677]

[0678] 화합물 69는 본원에서 상세하게 기술된 유사한 절차를 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 1.59(brs, 4H), 2.52(s, 2H), 3.32(d, J=5.5Hz, 2H), 3.48(t, J=5.4Hz, 2H), 3.52(d, J=4.9Hz, 2H), 3.58(d, J=4.9Hz, 2H), 3.71(t, J=4.5Hz, 2H), 3.96-3.97(m, 2H), 6.74(d, J=8.3Hz, 2H), 7.00(d, J=8.2Hz, 2H); MS m/z 1071(M+H); 분석치(C₄₆H₆₄Cl₂N₁₆O₁₀·2H₂O) 계산치 C 49.86, H 6.19, N 20.23; 실측치 C 49.91, H 5.96, N 19.96.

[0679] 실시예 29: 화합물 70-79의 합성

[0680] 하기 화합물은 실시예 1-28에서 기술된 유사한 절차를 사용하여 제조할 수 있다.

화합물	구조
70	

[0681]

화합물	구조
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

[0682]

화합물	구조
79	

[0683]

[0684] 실시예 30: 생체 내 분석

[0685]

낭성 섬유증(CF) 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 호흡기를 라이닝하는 세포층을 가로지르는 점액 클리어런스의 조절장애이다. 이들 질환을 치료하기 위한 치료 전략은 점액 클리어런스 결함을 해결하기 위한 노력으로 이들 채널 또는 이들 채널의 조절자를 저해하는 것이다. 진위자는 임상 시험을 위하여 및 낭성 섬유증 환자를 위한 진단 도구로서 병원에서 사용되었다. 이들 타겟의 소 분자 저해제는 점액섬모 클리어런스를 향상시킬 것이며 따라서 낭성 섬유증(CF) 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자의 폐기능을 향상시키고 악화의 속도를 감소시킬 것이

다. 기니피그는, 다른 설치류와는 달리, 인간 폐와 대략적으로 유사한 폐 구조를 갖는다. 이러한 이유로, 폐기능의 설치류 모델의 관점에서 기니피그는 종종 천식 COPD 및 호흡 곤란 증후군을 포함하는 호흡 질환 모델을 위해 종종 선택되는 모델이다.

[0686] 한천 브릿지의 제작:

[0687] 한천(3.5%)은 100℃의 수조에서 가열함에 의해 행크스 완충염 용액(pH 7.4, 280-305mosmkg⁻¹ H2O)에 용해시켰다. 한쪽 끝이 20-60°의 각도로 경사진, 30-40cm 길이의 폴리에틸렌 튜빙은 그 후 튜빙 내에 기포가 형성되거나 트랩되지 않도록 하는 한천으로 충전하였다. 튜브의 경사진 선단부는 그 후 작은 만곡부를 생성하는, 액체 한천 내에 침지시켰다. 행크스 완충염 용액/한천 브릿지로 구성된 탐구 및 기준 전극은 1M KCl에서 함침에 의해 칼로멜 반쪽 전지에 연결시켰다.

[0688] 기관 내 투약:

[0689] 기니피그는 기관으로 직접 점적 주입되는 시험 제품 또는 비히클의 단일 용량을 수용한다. 동물은 흡입된 이소플루란/아산화질소(N₂O) 1:1 혼합물(~10초에 대하여 레벨 5/최적; 5분에 대하여 3.5/2)을 사용하여 단기 마취하에 두었다. 적당한 깊이의 마취(페달 및 점멸 반사의 손실)에서, 단일 용량의 시험 제품 또는 비히클 및/또는 양성 대조는 기관으로 직접 점적 주입되었다. 이것은 기관으로 매우 섬세하게 삽입된 3", 18 게이지 공급 튜브에 의해 점막의 전위차를 보존하는 것을 달성하였다. 기니피그는 가끔 추가되는 O₂의 도움으로; 즉시 회복되도록 허용되었다. 동물은 절차 동안 운동 활동, 등을 구부린 자세, 고통스러운 호흡, 청색증 또는 가능한 통증 또는 고통의 기타 징후와 같은 이상 행동 또는 임상적 징후가 관측되었다. 명백한 독성이 있다면, 동물은 즉시 안락사시키고 모든 관찰은 적절하게 문서화하였다. 동물이 이러한 치료 동안 마취됨에 따라, 국소 마취가 필요 없었고 후두경을 사용할 필요가 없었다.

[0690] 수술 준비:

[0691] 3시간 후 GP는 다시 마취되며 기관 전위차가 측정되었다. 투약 수술 후 3시간 이전 30분에 각각의 기니피그는 0.4mL 용량의 미다졸람-5mg/mL, 복강내(i.p.) 주사에 이어 25분 후 1mL/kg의 50mg/kg 케타민/6.5mg/kg 자일라진 i.p. 주사(각기 2:1:1로 혼합된 주사 USP를 위한 멸균수 내에서 100mg/mL 케타민 및 25mg/mL 자일라진으로 미리 제조됨)를 수용한다. 마지막 주사 5분 후(정확히 약물치료 후 3시간) 동물은 양와위 배치하고 목부 영역은 깎아 내었다. 기관은 최소 무딘 박리를 사용하여 흉골 근처에서 노출 및 가시화시켰다. 횡 절개는 흉골에 근접한 기관의 연골성분 사이에서 이루어졌다. 탐색 전극의 경 사진 (말단) 끝은 자발적인 호흡이 여전히 가능하다는 것을 확보하면서, 후두 쪽 방향으로 이동하는 기관의 내강으로 조심스럽게 삽입하였다. 기준 전극의 경사진 끝은 인후의 살과 전기적으로 접촉하는 기관 근처에 위치하였다. 작은 부피의 HBSS는 양호한 전기적 접촉을 확보하기 위하여 이 부위에 적용된다. 전위차는 고 임피던스 전압계(IsoMil)를 사용하여 측정하였다(검증을 위해 5-0.5cm 증가분 측정-그러나 오로지 초기 위치 값이 기록된다). 동물은 0.5mL의 심장내 용량의 유타솔로 여전히 마취하면서 이 절차 후에 즉시 종결시켰다. 이 절차 동안 임의의 시간에서 동물이 청색증 또는 고통스러운 호흡을 나타내게 되면 시험은 종료되었고 동물은 즉시 안락사시켰다. 기관 전위차(TPD) 자료는 표 1 및 2에 나타낸다. 화합물 28 vs. 대조의 시간 경과 평가는 표 3 및 도 2에 나타낸다.

[0692] [표 1]

화합물	용량 ug/kg	TPD (mV)	±sem
29	300	-7.70	0.19
28	300	-4.00	0.12
31	300	-7.60	1.50
30	300	-6.50	0.22
50	300	-6.20	0.19
38	300	-4.60	0.70
40	300	-4.90	0.74
37	300	-5.50	2.18
37	30	-7.50	0.98
32	300	-9.50	0.80

[0693]

화합물	용량 ug/kg	TPD (mV)	±sem
16	30	-6.30	0.36
18	30	-8.10	0.57
66	30	-7.80	0.70
17	30	-6.6	0.52
53	30	-9.3	0.04
57	30	-7.5	0.55
64	30	-6.70	0.04
47	30	-8.20	1.00
46	30	-7.30	0.19
65	30	-7.70	0.87
67	0.2	-7.0	0.54
68	0.2	-6.9	0.07
69	30	-6.3	0.18

[0694]

[0695]

[표 2]

화합물	용량 ug/kg	TPD (mV)	±sem
비히클		-12.4	0.27
벤자밀	300	-6.2	0.73
PA-552	300	-5.6	0.45
NVS 사차 암모늄	300	-6.1	0.15
GS-9411/GS- 5737	300	-4.1	0.2
카모스타트	300	-4.9	0.14

[0696]

[0697]

i.t. 점적주입에 의한 비히클(0.2mL의 95%-5% 텍스트로오스/5% 무수 EtOH) 또는 시험 제품이 투약된 기니피그의 군에서 측정된 평균 기관 전위차 (TPD) 값 ±sem.

[0698]

처리된 스튜던트 시험 화합물 vs. 비히클

[0699]

***=p<0.001

[0700]

a. 시험 제품과 비교된 결합된 비히클 값의 평균.

[0701]

[표 3]

치료	용량 (ug/kg)	i.t. 치료 후 TPD 평가 시간					
		1시간	3시간	5시간	8시간	24시간	48시간
비히클	--	-11.2(1)	-11.6(1)	-12.8(1)	-12.2(1)	-13.0(1)	-11.0±0.92(2)
벤자밀	300	-8.9(1)	-7.2(1)	-8.5(1)	-6.5(1)	-4.8(1)	-10.0±0.07(2)
(GS-9411)	30	-7.7±0.41(3)	-5.6±0.82(3)	-6.5±1.28(3)	-8.2±0.36(3)	-9.3±0.43(3)	-10.3±0.47(3)
화합물 28	30	-6.7±0.65(3)	-6.4±0.60(3)	-5.4±1.03(3)	-5.1±0.54(3)	-5.9±0.18(3)	-9.6±1.43(3)

[0702]

[0703]

i.t. 점적주입에 의한 비히클(0.2mL의 95%-5% 텍스트로오스/5% 무수 EtOH) 또는 시험 제품이 투약된 기니피그의 군에서 측정된 평균 기관 전위차 값 ±sem 및 (N).

[0704]

실시예 31: 단량체 화합물 및 식 (I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물의 전신 노출의 비교

[0705]

기관 내 투약 후 단량체 화합물 GS-9411 및 이량체 화합물 28의 전신(혈장 노출)의 비교가 수행되었다(1mg/kg 단일 용량에서). 화합물 28은 20x 낮은 Cmax(최대 농도) 및 5-배 낮은 AUC(곡선 아래의 전체 면적)를 나타낸다. 인간의 제1상 임상 시험에서 흡입 후, GS-9411은 기관내 기니피그 모델에서와 유사한 약동학을 나타내었다(O'Riordan, et al. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2013, 26(0), 1-9).

[0706]

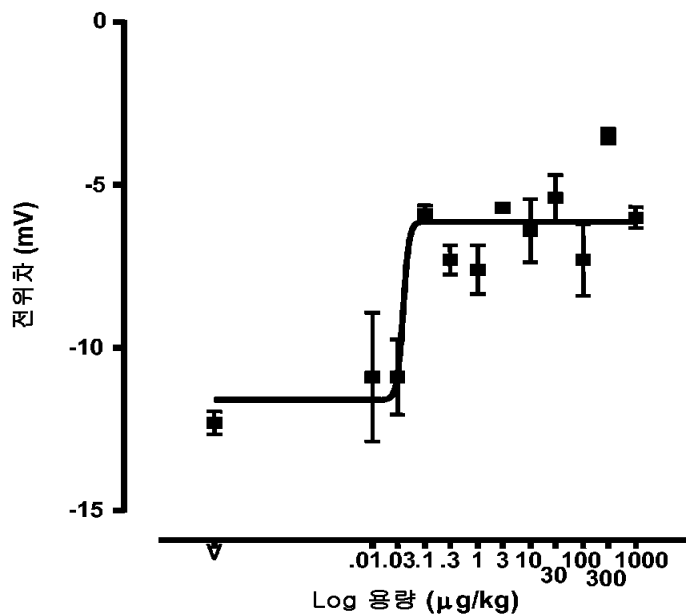
실시예 32: 양성 섬유증 환자의 치료를 위해 흡입에 의한 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합

물의 제I/II상 연구

- [0707] **목적:** 이 조사 연구의 목적은 흡입에 의해 낭성 섬유증 환자에게 제공되었을 때 폐기능에 대한 본원 발명의 화합물의 안정성 및 유효성을 평가하기 위한 것이다.
- [0708] **환자:** 자격 대상은 12세 이상의 남성 및 여성일 것이다.
- [0709] **기준:**
- [0710] 선정 기준:
- [0711] 12세 이상의 연령;
- [0712] TOBI(흡입 토브라마이신)로 지속적인 만성 치료를 받고 있어야 하거나 또는 TOBI로 지속적인 만성 치료를 받지 않아야 하고 연구 약물 투여 전 4주 이내에 TOBI 또는 다른 흡입 항생제의 사용이 없어야 한다;
- [0713] CF의 기타 구체적인 진단 지표 및 기타 요인은 최소 요건을 만족하여야 한다.
- [0714] **연구 설계:** 이것은 낭성 섬유증의 치료를 위해 식(I), (1a), (1b), (II), (III), 또는 (IV)의 화합물(500 또는 1000meg, 흡입, 3x 매주)을 사용한 무작위의, 안전성/유효성 시험이다.
- [0715] 일차 결과 측정
- [0716] 치료 12주 후 FEV1, 객담 세균 밀도의 변화.

도면

도면1



S자형 용량-반응(가변 슬로프)	
최적 값	
하단	-11.60
상단	-6.122
LogEC50	-1.415
힐 슬로프	7.720
EC50	0.03848

도면2

