(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월24일
(11) 등록번호 10-2746106
(24) 등록일자 2024년12월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 31/00 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/585* (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07J 21/00* (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01) *C07J 43/00* (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 31/003 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7034692
(22) 출원일자(국제) 2018년05월01일
심사청구일자 2021년04월29일
(85) 번역문제출일자 2019년11월25일
(65) 공개번호 10-2020-0014295
(43) 공개일자 2020년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/030538
(87) 국제공개번호 WO 2018/204422
국제공개일자 2018년11월08일
(30) 우선권주장
62/492,822 2017년05월01일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US09028833 B2
US20150119435 A1

(73) 특허권자
에스피지 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 91328, 노스리지 #280703 레세다 블러바드 9535
(72) 발명자
샤포시닉, 조리
미국, 캘리포니아 91328, 노스리지 #280703 레세다 블러바드 9535
(74) 대리인
최덕규

전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 김정현

(54) 발명의 명칭 **트리파타이트(TRIPARTITE) 안드로겐 수용체 제거제, 그 방법 및 용도**

(57) 요 약

본 명세서는 트리파타이트 안드로겐 수용체 제거제(ARE), 이러한 ARE를 포함하는 약학 조성물 및 약물, 이러한 ARE 및 조성물 및 약물을 위한 방법 및 용도, 및 안드로겐 수용체 신호전달-매개 질환, 질병 또는 장애를 치료하기 위한 ARE 및 조성물 및 약물을 위한 방법 및 용도를 개시한다.

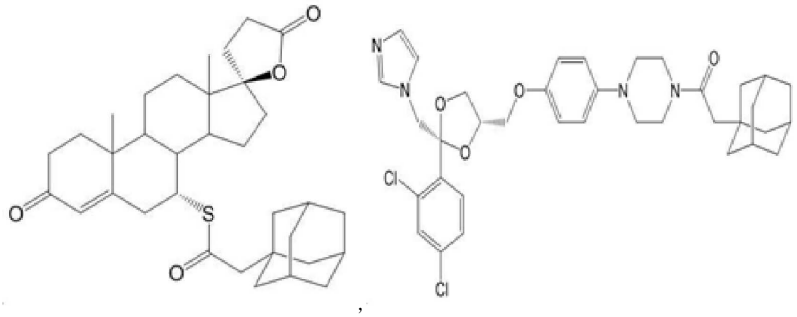
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/585 (2013.01)
C07D 207/273 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07J 21/003 (2013.01)
C07J 41/0044 (2013.01)
C07J 43/003 (2013.01)
C07K 5/06034 (2013.01)

명 세 서

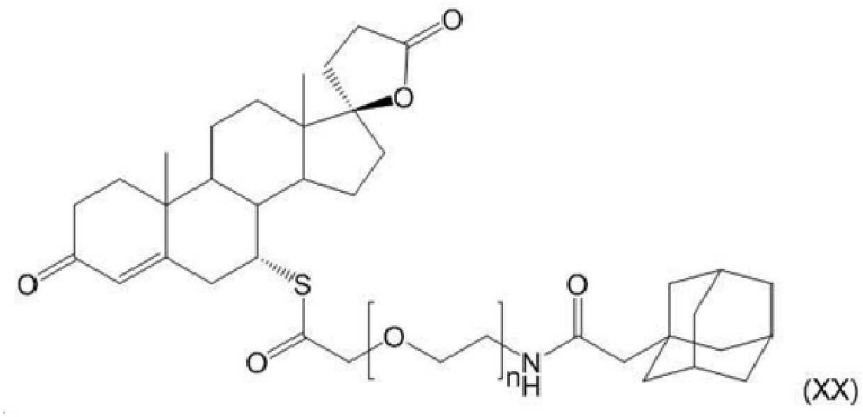
청구범위

청구항 1

하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:

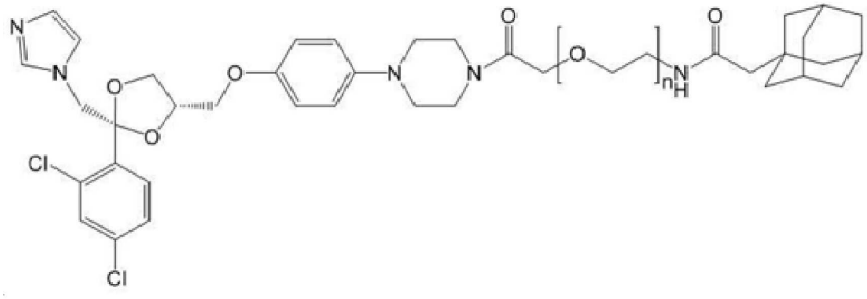


화학식 XX:



상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수이고, 및

화학식 XXI:



상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수임.

청구항 2

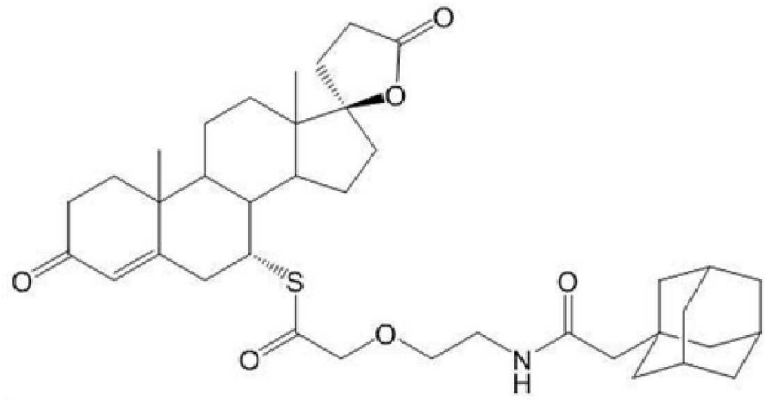
제1항에 있어서, 상기 화학식 XX에서 n이 0 내지 6의 임의의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

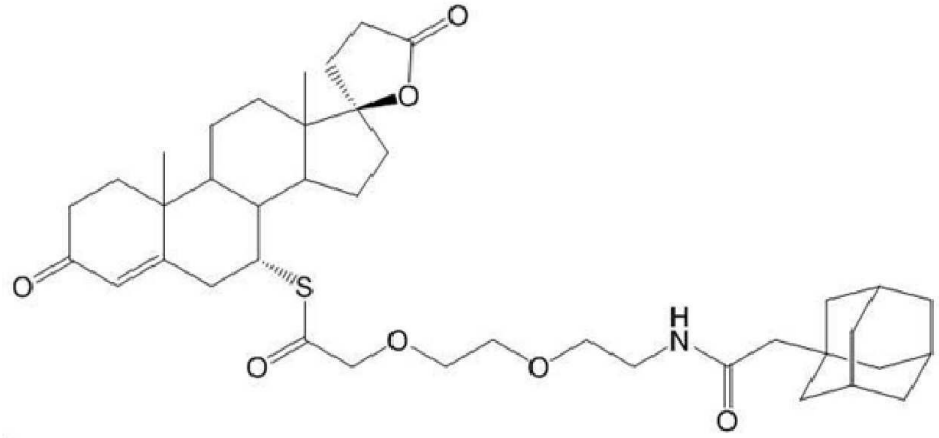
제2항에 있어서, 상기 화학식 XX에서 n이 0 내지 4의 임의의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화학식 XX가 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:



, 또는



청구항 5

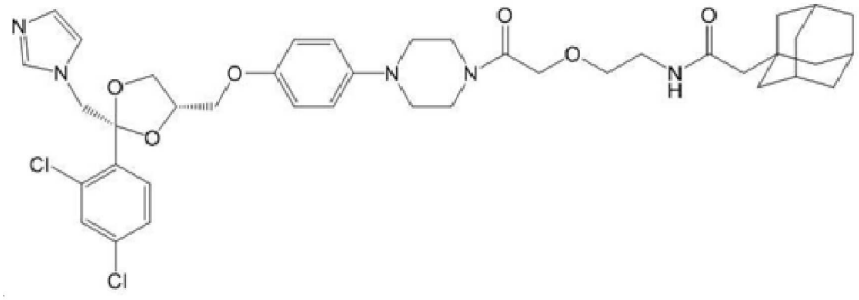
제1항에 있어서, 상기 화학식 XXI에서 n이 0 내지 6의 임의의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

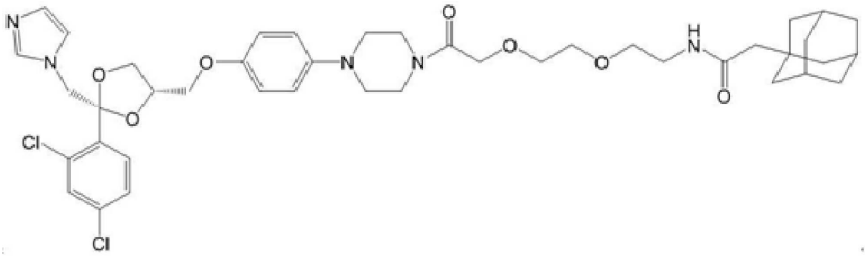
제5항에 있어서, 상기 화학식 XXI에서 n이 0 내지 4의 임의의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화학식 XXI가 하기 구조식의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:



또는



청구항 8

개체의 모발 문제 및/또는 피부 질환의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 모발 문제가 탈모, 모발 가늘어짐, 모발 색상 손실, 퇴행성 모발 장애, 모발 외관 개선, 안드로겐 탈모증, 또는 얼굴 다모증인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 피부 질환이 여드름, 과도한 피지 생성, 상처-후 흉터 형성, 또는 다낭성 난소병과 관련된 피부과적 문제를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 개체의 탈모, 모발 가늘어짐, 모발 색상 손실, 퇴행성 모발 장애, 모발 외관 개선, 안드로겐 탈모증, 또는 얼굴 다모증으로부터 선택된 모발 문제 및/또는 여드름, 과도한 피지 생성, 상처-후 흉터 형성, 또는 다낭성 난소병과 관련된 피부과적 문제로부터 선택된 피부 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 약학 조성물이 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 약학 조성물이 0.1% 내지 10%의 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 20%

내지 40%의 변성 알코올, 40% 내지 60%의 이소프로필 미리스테이트, 및 10% 내지 30%의 트랜스 큐톨을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 약학 조성물이 0.5% 내지 5%의 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 25% 내지 35%의 변성 알코올, 45% 내지 55%의 이소프로필 미리스테이트, 및 15% 내지 25%의 트랜스큐톨을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2017년 5월 1일자로 출원된 미국 가특허출원 62/492,822에 따른 35 U.S.C. §119(e)에 따라 우선권 및 출원일의 이익을 주장하며, 그 내용은 본 명세서에서 그 전체가 참조로 포함된다.

[0002] 안드로겐은 남성과 여성 모두에서 생식계의 발달과 기능을 조절하는 것으로 잘 알려져 있다. 주요 순환 안드로겐은 테스토스테론이다. 테스토스테론은 5α-리덕타제에 의해 보다 강력한 안드로겐인 5α-디하이드로테스토스테론(DHT)으로 대사될 수 있다. 테스토스테론과 DHT는 모두 안드로겐 수용체에 결합할 수 있지만, DHT는 테스토스테론에 비해 안드로겐 수용체에 대해 10배 높은 친화력을 갖는다.

[0003] 피부과 전문의는 피부 및/또는 모발의 건강에 영향을 미치는 다양한 유형의 피부-관련 질환, 질병 및 장애를 인식한다. 안드로겐 수용체 신호전달의 역할은 안드로겐 수용체 및 많은 안드로겐성 스테로이드생성 효소가 피부에서 발현된다는 사실 및 피부 및 모발의 병인 및 질환에서 성적 이형(sexual dimorphism)의 존재에 기초한 피부 및 모발 생리학 및 발병학에 관련되어 있다. 피부가 안드로겐 합성의 주요 근원은 아니지만, 세보사이트(sebocytes), 땀샘, 및 모발의 모유두 세포에서 순환 안드로겐 프로-호르몬, 디하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및 안드로스텐디온은 테스토스테론 및 DHT로 전환될 수 있다. 이 강력한 안드로겐은 이후에 인트라크라인(intracrine) 또는 파라크린(paracrine) 방식을 통해 피부 생리를 조절한다. DHT에 의한 안드로겐 수용체의 과활성화는 남성의 탈모(탈모증)와 여성의 과도한 모발 성장(다모증)에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 또한, 안드로겐 수용체 신호전달은 과도한 피지 생성에 관여하며 여드름 및 건선과 같은 많은 피부 질환에서 관찰되는 비정상적 또는 과도한 염증 반응을 촉진하는 것으로 보인다.

[0004] 본 명세서는 피부 및/또는 모발 건강에 영향을 미치는 안드로겐 수용체 신호 매개 피부-관련 질환, 질병 또는 장애를 치료하기 위해 이들 화합물을 포함하는 새로운 화합물, 약학 조성물 및 이들 화합물 및 조성물을 사용하여 안드로겐 수용체를 표적으로 하는 방법 및 용도를 개시한다. 이러한 치료는 개인의 건강한 피부와 모발을 안전하게 효과적으로 촉진시킨다.

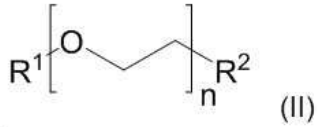
발명의 내용

[0005] **요약**

[0006] 본 명세서의 양태는 화학식 I의 화합물을 개시하고

[0007] ARA-L-EE (I)

[0008] 상기에서 ARA는 안드로겐 수용체(AR) 길항제이고, L은 링커 분자이고 EE는 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분이다. 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 오르토스테릭(orthosteric) AR 길항제, 알로스테릭(allosteric) AR 길항제, 또는 일반적으로 AR 활성의 생체 조절과 관련되지 않은 하나 이상의 독특한 결합 부위에서 상호작용하는 AR 길항제를 포함하여, AR을 통한 작용제-매개 반응을 감소시키거나 방지하는 임의의 분자일 수 있다. 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 가역적이거나 비가역적일 수 있다. 본 명세서에 개시된 링커는 화학식 II일 수 있고

[0009] 

(II)

[0010] 상기에서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$,

$R^3NH(CO)R^4OH$, $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐이고; n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 소수성 태그(tag) 또는 E3 리가아제-리쿠르팅(ligase-recruiting) 모이어티일 수 있다. 소수성 태그는 아다만탄(adamantane) 모이어티 또는 Boc-보호된 아미노산을 제한없이 포함한다. E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티는 저산소-유도성 인자 1α(HIF-1α) 모이어티, 뉴트린(Nutlin) 모이어티, 베스타틴(bestatin) 모이어티, 또는 프탈이미드(phthalimide) 모이어티를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0011] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 개시한다.

[0012] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 약학 조성물을 포함하는 키트를 개시한다.

[0013] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 치료하는 방법을 개시한다. 본 명세서의 양태는 또한 탈모 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물; 탈모 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도; 및 탈모 치료용 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도를 개시한다.

[0014] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 가는 모발을 치료하는 방법을 개시한다. 본 명세서의 양태는 또한 가는 모발의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물; 가는 모발의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도; 및 가는 모발 치료용 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도를 개시한다.

[0015] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 모발 색상 손실을 치료하는 방법을 개시한다. 본 명세서의 양태는 또한 모발 색상 손실의 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물; 모발 색상 손실의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도; 및 모발 색상 손실 치료용 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도를 개시한다.

[0016] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 모발 외관을 개선하는 방법을 개시한다. 본 명세서의 양태는 또한 모발 외관 개선에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물; 모발 외관 개선을 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도; 및 모발 외관 개선용 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도를 개시한다.

[0017] 본 명세서의 다른 양태는 본 명세서에 개시된 치료적 유효량의 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 피부 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 본 명세서의 양태는 또한 피부 질환 치료에 사용하기 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물; 피부 질환의 치료를 위한 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도; 및 피부 질환 치료용 약물의 제조에 있어서 본 명세서에 개시된 화합물 또는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 용도를 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **상세한 설명**

[0019] 피부는 포유류의 몸을 덮는 외곽(outer)이며 근육, 뼈, 인대 및 내부 기관을 보호한다. 전형적으로 외피계의 가장 큰 기관인 피부는 표피, 진피 및 피하의 세 가지 주요 층으로 구성된다. 표피는 피부의 가장 바깥 쪽 상피층이며 신체 표면에 방수 보호 랩을 형성하여 감염에 대한 장벽 역할도 한다. 진피는 표피 아래 피부의 상피층이며 스트레스와 긴장으로부터 몸을 보호하는 역할을 한다. 피하는 진피 아래에 있으며 소성 결합 조직(loose connective tissue), 지방 조직 및 엘라스틴을 포함한다. 상피 조직으로 구성되지 않아서 피부의 일부는 아니지만, 피하 조직은 피부를 기초 뼈 및 근육에 부착할 뿐만 아니라 혈관 및 신경을 공급한다.

[0020] 각 모발은 두 개의 구조, 즉 모간과 모낭으로 구성된다. 모간은 주로 케라틴(keratin)으로 구성되어 있으며 이는 수질, 피질 및 큐티클이라고 불리는 3개의 층으로 구성되어 있다. 수질은 내층이 모든 모발 유형에 반드시

존재하는 것은 아니다. 다음의 케라틴 층은 대부분의 모간을 구성하는 중간층인 피질이다. 외층은 큐티클이며, 이는 지붕 널과 비슷한 겹치는 구조로 기밀하게 채워진 스케일(scale)로 형성되며 모근초(root sheath)와 연관되어 있다. 대부분의 모발 컨디셔닝 제품은 큐티클에 영향을 미친다. 색소 세포 또는 멜라닌 세포는 피질 및 수질에 분포되어 모발에 특징적인 색을 부여한다. 본 발명의 목적을 위해, 속눈썹 및 눈썹에서 볼 수 있는 것과 같은, 종모(terminal hair) 및 솜털(vellus hair) 및 변형된 말단 모발을 포함하는 다양한 유형의 모발을 고려할 필요가 있다. 종모는 모낭의 구근이 진피에 깊숙이 자리 잡은 굵고 색소가 있는 긴 털이다. 반면, 솜털은 모근구(hair bulb)가 진피에 피상적으로 위치하는 미세하고 얇고 색소가 없는 짧은 털이다. 탈모증이 진행됨에 따라, 모발 자체가 종모에서 솜털로 변하는 탈모에 접근하는 영역에서 변화가 일어난다.

[0021] 피부의 진피층에 위치한 모낭은 진피와 표피 성분 사이의 상호작용에 기초하여 형성 및 유지와 함께 피부 내의 독립된 존재로 인식될 수 있다. 모낭은 여러 성분으로 구성된다. 모낭 기저부에는 모유두(dermal papilla)라고 하는 돌출부가 있는데, 이는 구근(bulb)이라 불리는 모낭의 일부에 영양분을 공급하는 모세관을 갖고있다. 구근은 2개의 영역, 즉 미분화된 세포의 하부 영역 및 기질세포(matrix cell)라 불리는 활성 증식세포의 상부 영역으로 나뉘어, 내부 근초(inner sheath) 및 모간(hair shaft)을 형성하도록 분화될 수 있다. 기질세포는 모간을 형성하기 위해 분화되고 각질화되는 활성 증식세포이다. 표피세포 분화(성장 단계(anagen phase)) 동안, 기질세포는 신체의 다른 세포보다 더 빨리, 23 내지 72 시간마다 분할된다. 모유두(dermal papilla)의 바로 근처에 위치한 기질세포는 모간을 형성하기 위해 분화되고 각질화되는 반면, 모낭의 주변을 향한 기질세포는 증식하여 내모근초(inner root sheath)를 생성한다. 모낭은 또한 내모근초와 외근초라고 불리는 2개의 표피층을 갖는다. 이 근초들은 성장하는 모간을 보호하고 형성한다. 내모근초는 구조, 각질화 패턴, 및 트리코히알린(trichohyalin)의 혼입에 기초하여 3개의 층(큐티클, 헉슬리 층(Huxley layer) 및 헨레 층(Henle layer))으로 나눠질 수 있다. 내모근초는 모간이 피지선(sebaceous gland) 바로 아래에서 끝날 때까지 모간을 따라 모간만 표피 위로 돌출되도록 한다. 외근초는 피지선까지 계속 이어지며 모낭의 다른 표피 성분과는 표피와 연속적이라는 점에서 구별된다. 피지선은 피지, 모간의 건강을 유지하는 천연 오일, 때로는 아포크린(apocrine) (향)선을 생성한다. 입모근(erector pili muscle)은 샘 아래에서 외모근초 주위의 섬유층에 부착된다. 근육의 수축은 모발을 잡아 당겨 똑바로 세우고 피부를 잡아 당겨 울퉁불퉁한 표면을 만든다. 모발 색상은 모낭에서 생성되는 안료(멜라닌)에 의해 발생한다.

[0022] 정상적인 상황에서, 각 모낭에서의 모발 성장은 아나겐(anagen)(성장기), 카타겐(catagen)(퇴행기), 텔로겐(telogen)(휴지기) 및 엑소겐(exogen)(탈기기)의 적어도 4개의 단계를 포함할 수 있는 주기로 발생한다. 성장기는 모근의 기질세포가 빠르게 분열되는 동안의 모발의 활성 성장 단계이다. 모든 모발의 약 80-90%가 언제든지 이 단계에 있다. 성장기 모발은 피하 지방에 깊숙이 고정되어 있어 쉽게 뽑을 수 없다. 새로운 모발이 형성되면, 곤봉털(club hair)이 모낭 위로 밀려나와 결국 밖으로 나온다. 이 단계에서 모발은 하루에 약 0.35 mm(28일마다 1 cm)씩 자라지만, 이 비율은 모낭 부위와 개인의 연령과 성별에 따라 다르다. 인간의 두피 모발은 다리(19-26주 동안 성장기에 머무름), 팔(6-12주), 콧수염 부위, 속눈썹, 및 눈썹(4-14주)과 같은 다른 부위와 비교할 때, 2-6년 동안 활성 성장기에 머무른다. 특정 길이 이상으로 모발을 성장시키는 데 어려움이 있는 인간 대상체는 짧은 활성 성장기를 갖는다. 매우 긴 모발을 갖는 인간 대상체는 긴 활성 성장기를 갖는다.

[0023] 퇴행기는 성장기와 휴지기 사이의 단지 약 7-21일 지속되는 짧은 과도기이다. 짧지만, 이 단계는 후기 성장기로 시작하여 초기 휴지기에서 끝나는 8개의 하위단계로 나눌 수 있다. 모든 모발의 약 1-3%가 언제든지 이 단계에 있다. 모낭이 부분적으로 아팝토시스(apoptosis)를 통해 모낭의 모발 성장 부분을 퇴행시키고 해체하는 제한된 퇴행기이다. 이 단계 동안, 1) 모유두(dermal papilla)의 철수 및 모발 성장의 정지, 2) 기질세포 증식 및 멜라닌세포 멜라닌 합성의 중단, 3) 외근초의 수축 및 모간에의 부착, 4) 입모근(arrector pili muscle) 수준으로의 모낭 하부 이동, 5) 피부 위쪽으로의 모유두의 이동, 모낭 돌출부 아래에서 멈춤, 6) 프로그램화된 세포 사멸 각질세포 및 멜라닌세포를 통한 단백질 및 안료 생산 중단에 의한 모낭의 퇴화 및 세포외 기질의 근본적인 재구성이 있다. 또한, 구근에 대규모의 아팝토시스가 있으며 일시적으로 모낭의 일부가 모낭의 퇴행과 피부에 섬유스트리머(fibrous streamer)의 형성에 기여한다. 이들 아팝토시스의 개시는 미리 결정되고 정교하게 조정된 것으로 보이며, 따라서 이 단계에서의 이러한 사건은 "프로그램화된 세포 사멸"이라는 용어에 의해 보다 적절하게 기술될 수 있다.

[0024] 세 번째 단계는 모든 실제적인 목적으로 "휴지기"로 명명될 수 있는 텔로겐 단계이다. 모든 모발의 약 10-15%가 언제든지 이 단계에 있다. 이 단계 동안, 모낭의 분열이 멈추고 모간의 성장이 멈추고, 휴지기 모발의 분화가 완료되고, 마지막 모발 성장 세포가 모간의 기저부에서 함께 모여, 쉽게 발견되는 별개의 핵 및 풍부한 세포질을 함유하는 또렷이 보이는 계류 세포(mooring cell)에 의해 둘러싸인 각질화된 세포의 중앙에 놓인 브러시

(brush)를 포함하는 클럽-구조를 형성한다. 곤봉털(club hair)이라고 불리는 세포 클러스터는 실제로 모낭 관에 모간을 고정시킨다. 휴지기의 마지막 양상에서, 화학적 신호는 기질세포가 동일한 모낭으로부터 새로운 모간의 성장을 개시하게 하고, 주기는 새로운 성장기로 시작된다. 휴지기 모발은 피부 표면 근처에 위치하지만, 모낭에 단단히 고정되어 있다. 휴지기 모발은 최종적으로 탈기기에서 저절로 떨어지고 다음 신진의(budding) 성장기 모발로 대체된다. 두피에서 휴지기 모발이 떨어지기 전에 약 30-90일이 경과한다. 눈썹, 속눈썹, 팔, 다리의 모발의 경우 시간이 훨씬 더 길다.

[0025] 마지막 단계는 탈기기로, 휴지기 모발이 실제로 모낭에서 떨어지는 매우 조심스러운 활성 과정으로 나타난다. 떨어진 탈기기 모발은 형태가 더 길고 스캘럽되고(scalloped) 오목한(pitted) 끝(margin)을 갖는 수축된 기저부를 갖는다. 이 모간 기저부 내에는 관련된 세포질이 거의 없고 수축되고 분열된 핵이 거의 없다. 곤봉털의 수축 및 브러시 계류가 사라지면 탈기기 모발이 모낭에서 떨어질 수 있다. 일반적으로 약 25-150개의 탈기기 모발이 매일 떨어진다.

[0026] 최근에는, 케노겐(Kenogen)이라는 부가 단계(addition phase)가 제시되고 있다. 이 단계는 휴지기 모발이 압출된 후 새로운 성장기 모발이 다시 나타나기 전에 모낭이 비어있는 모발 주기의 간격을 설명한다.

[0027] 안드로겐, 주로 테스토스테론과 5α-디하이드로테스토스테론(DHT)은 남성 생식 기관의 성장과 발달에 중요한 역할을 한다. 이 스테로이드 호르몬은 안드로겐 수용체(AR)와의 연관성을 통해 생물학적 기능을 발휘한다. 핵 수용체 아과 3, 그룹 C, 구성원 4(NR3C4)로도 알려진 AR은 핵 수용체 아과 군에 속하는 110 KDa 리간드 의존성 전사 인자이다. AR은 N 말단 도메인(NTD), DNA 결합 도메인(DBD), 힌지 영역(hinge region) 및 리간드 결합 도메인(LBD)의 4개의 기능성 도메인을 갖는다. DBD에는 ZNF 모티프(ZNF motif)가 있어 DNA에 결합할 수 있다. 나머지 도메인은 이량체화 및 리간드 결합에 관여한다. AR은 프로게스테론 수용체와 가장 밀접한 관련이 있으며, 고용량의 프로게스틴은 AR을 차단할 수 있다. AR은 전립선, 고환, 정낭, 부고환, 피부, 골격근, 심장 근육, 간 및 중추 신경계를 포함한 다수의 조직 및 세포에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. AR 수용체의 주요 기능은 남성 성 표현형의 발달 및 유지에 중요한 유전자를 포함하여, 유전자 발현을 조절하는 DNA-결합 전사 인자로서의 기능이다.

[0028] 리간드 결합되지 않은 상태에서, AR은 비활성 세포질 단백질이며, p23 뿐만 아니라 Hsp70, Hsp90 및 Hsp 56을 포함한 다양한 열-충격 단백질과 착물을 형성한다. 리간드 결합시, 2개의 중요한 인산화는 AR에 대한 형태 변화를 촉진하여, 호르몬 결합 및 Hsp 복합체로부터 리간드-결합된 AR의 분리를 위한 LBD를 방출시킨다. 복합체가 없는 리간드 결합된 AR은 핵으로 이동하고, 동종이량체를 형성하고, 다양한 표적 유전자에 존재하는 안드로겐-반응 성분(ARE)에 결합함으로써, 유전자 발현을 활성화시킨다. 시간적 및 공간적 발현은 상이한 시점 및 상이한 세포 유형에서 리간드-결합된 AR 동종이량체에 결합하는 많은 공동-조절제에 의해 부분적으로 조절될 수 있다. 예를 들어, AR 활성의 조절은 ARA70, TR4, SRC 패밀리 구성원 및 CBP/p300과 같은 몇몇 전사 인자 및 다른 관련 단백질에 의해 수행될 수 있다. p160 구성원과 같은 공활성화제를 함유하는 FXXLF 및 WXXLF 모티프는 AR의 LBD의 AF2 영역과 결합한다.

[0029] AR 활성은 또한 탈모, 가는 모발, 또는 모발 색상 손실을 유발한다. 예를 들어, 모유두는 모발주기의 주요 조절자이며 이 구조에는 AR이 있다. 두피의 정점 및 정면 영역에서 모낭에 대한 DHT 노출은 모낭이 연장된 휴지기의 축소된 상태에서만 존재하는 지점까지 성장기의 길이를 극적으로 단축시킴으로써 모발 성장을 부분적으로 억제할 수 있다. 또한, 테스토스테론은 II형 5-알파 환원효소의 효소 활성을 통해 모낭에서 DHT로 전환된다. 또한, 안드로겐성 탈모증은 사춘기의 시작 후 수십 년의 주기로 남성에서 나타나기 시작하는 일반적인 탈모의 형태이다. 남성의 탈모 두피에서 AR과 DHT의 수준은 모두 대머리가 아닌 두피에서 관찰된 AR과 DHT 수준보다 약 2배 높다. 따라서, 유전적 및 환경적 변수 둘 모두에 의해 조절되지만, 안드로겐 탈모증의 주요 특성은 모낭에서 모발 성장주기의 점진적인 단축을 초래하는 AR 신호전달 증가이다. 여성 탈모증도 발생하며 안드로겐성 탈모증과 관련된 요인과 유사한 요인에 의해 조절되는 것으로 생각된다. 따라서, 신호전달 기능을 감소, 억제 또는 제거하는 방식으로 AR을 타겟팅하면 탈모, 가는 모발, 또는 모발 색상 손실을 유발하는 요인의 진행을 막을 수 있다.

[0030] AR 활성은 또한 특정 피부 질환, 질병 및 장애, 예를 들어 여드름을 유발한다. 심상성 여드름(acne vulgaris)으로도 알려진 여드름은 모낭이 죽은 피부 세포와 피부의 기름으로 막힐 때 발생하는 장기적인 피부 질환이다. 그것은 블랙헤드 또는 화이트헤드, 뾰루지(pimples), 기름기 많은 피부, 및 그저 그런 정도의 흉터가 특징이다. 여드름은 주로 얼굴, 가슴 윗부분, 및 등을 포함하여 상대적으로 많은 수의 지방 분비선(oil gland)으로 피부 부위에 영향을 미친다. 그로인해 발생한 외모는 불안, 자존감 감소, 및 극단적인 경우 우울증 또는 자살에 대한

생각으로 이어질 수 있다. 사춘기 동안, 남성과 여성 모두에서 안드로겐의 증가는 피부 모낭 선이 더 커지고 지성의 피지를 더 생성한다. 여드름은 테스토스테론, DHT, 및 디하이드로에피안드로스테론(DHEA)에 대한 노출 증가와 관련이 있으며, 이러한 안드로겐은 완전형 안드로겐 저항성 증후군(CAIS: complete androgen insensitivity syndrome)이 있는 개인에서는 여드름이 발생하지 않기 때문에, 여드름 발생에 필수적인 것으로 보인다. 따라서, 신호전달 능력을 감소, 억제 또는 제거하는 방식으로 AR을 타겟팅하면 피부 질환, 질병, 및 장애, 예컨대 여드름 또는 다른 AR 신호-매개 피부 질환, 질병 또는 장애를 유발하는 요인의 진행을 방지할 수 있다.

[0031] 여드름은 가장 흔한 피부 질환 중 하나일뿐 아니라, 많은 전신 질환이나 증후군의 주요 구성요소이다. 그들의 연관성은 이러한 질병의 본질을 설명하고 여드름의 병인을 나타낸다. 선천성 부신증식증(CAH: Congenital adrenal hyperplasia)과 지루성 여드름 다모증 안드로겐성 탈모(SAHA: seborrhoea-acne-hirsutism-androgenetic alopecia) 증후군은 안드로겐 스테로이드의 역할을 강조하는 반면, 다낭성 난소(PCO: polycystic ovary)와 하이퍼안드로겐과잉증-인슐린 저항성-표피종 니그리칸(HAIR-AN: hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans) 증후군은 여드름의 인슐린 저항성을 나타낸다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 2(FGFR2: fibroblast growth factor receptor) 신호전달이 증가된 아페르 증후군(Apert syndrome)은 여드름의 모낭 과다각질화(follicular hyperkeratinization)과 피지선 비대(sebaceous gland hypertrophy)를 유발한다. 윤활막염-여드름-농포증-골염 증후군(SAPHO: Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis) 및 화농성 관절염-괴저성농피증 여드름(PAPA: pyogenic arthritis-pyoderma gangrenosum-acne) 증후군은 여드름 형성에 대한 염증의 특성을 강조한다.

[0032] 본 명세서는 프로테아좀 분해를 위해 AR 길항제를 표시하는 분자에 연결된 AR 길항제를 포함하는 트리파타이트(tripartite) 안드로겐 수용체 제거제(ARE)를 개시한다. 따라서, 개시된 ARE는 AR 활성을 길항하고 이 수용체의 분해를 유발하는 능력을 갖는다. 본 명세서에 개시된 ARE는 세포 AR 제거를 유발하기 위해 국소적으로 적용될 때 피부 및/또는 두피에 효과적으로 침투하여, 안드로겐성 탈모 및 얼굴 다모증과 같은 모발 문제 및/또는 여드름, 과도한 피지 생성, 및 상처-후 흉터 형성과 같은 피부 문제를 포함하지만 이에 제한되지 않고 AR 신호전달에 의해 매개되는 피부 및 모발 질환, 질병 및 장애의 치료를 초래한다.

[0033] 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 개시된 ARE, 하나 이상의 ARE를 포함하는 조성물, 및 이러한 조성물의 방법 및 용도는 AR 신호전달에 의해 매개되는 탈모, 가는 모발, 및/또는 모발 색상 손실을 감소시키거나 예방하기 위해 AR 신호전달에 의해 매개되는 모발 질환, 질병 또는 장애를 감소시키거나 예방하는 것으로 생각된다. 이는 모낭에서 AR 신호전달을 감소, 억제 또는 저해하거나, 모낭 및/또는 모유두의 세포질에서 AR을 감소 또는 제거하거나, 모낭을 성장기로 유도하거나 그리고/또는 매트릭스 기질세포가 새로운 모간을 형성하도록 자극함으로써, 모낭이 성장기에 남아있는 기간을 연장함으로써 모낭이 더 길거나 그리고/또는 두꺼운 모간을 생성할 수 있게 함으로써, 각질 퇴적을 증가시킴으로써 더 길거나 그리고/또는 두꺼운 모간을 생성함으로써, 멜라닌 침착을 증가시켜 모간 색상을 어둡게 함으로써, 퇴행기를 예방 또는 연기함으로써 모발이 모낭에 머무르는 시간을 증가시킴으로써, 모낭이 휴지기로 유지되는 기간을 연장함으로써 모발이 모낭에 남아있는 시간을 증가시킴으로써, 모낭이 퇴기기로 들어가는 것을 방지함으로써 모간의 방출을 막음으로써, 퇴기기에서 모간 방출을 중지시켜 모발 수를 증가시킴으로써 그리고/또는 새로운 모간 성장을 자극함으로써 모낭 당 2개 이상의 모간을 생산할 수 있게 함으로써, 그리고/또는 중간모의 종모로의 전환을 증가시킴으로써 제한없이 달성될 수 있다. 따라서, 치료 중 임의의 주어진 시간에, 모낭에 더 많은 모발이 있고 모발 손실이 감소된다. 결과적으로 모발의 길이, 두께 및/또는 색짙음의 증가뿐만 아니라 모발의 수 및/또는 밀도의 증가가 초래된다.

[0034] 또한, 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 개시된 ARE, 하나 이상의 ARE를 포함하는 조성물, 및 이러한 조성물의 방법 및 용도는 AR 신호전달에 의해 매개되는 피부 질환, 질병 또는 장애를 감소시키거나 예방하는 것으로 생각된다. 이는 피부 모낭에서 AR 신호전달을 감소, 억제 또는 저해하고, 세포의 세포질에서 AR을 감소 또는 제거함으로써 제한없이 달성될 수 있다. 따라서, 치료 중 임의의 주어진 시간에, 피부 질환, 질병 또는 장애의 증상 또는 원치 않는 특성이 감소, 억제 또는 제거된다.

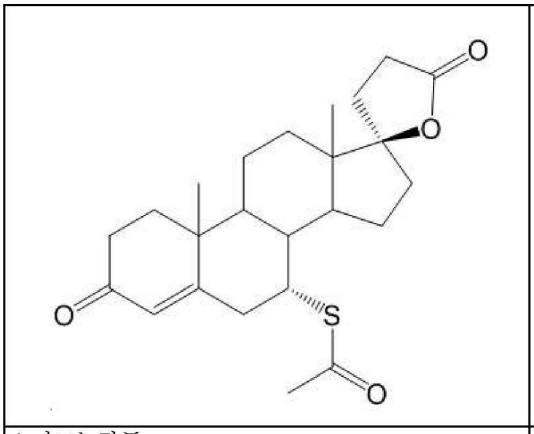
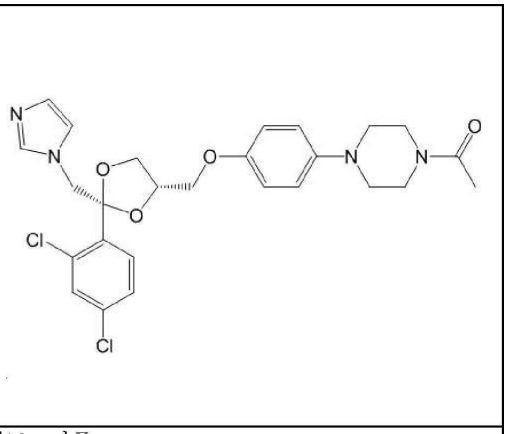
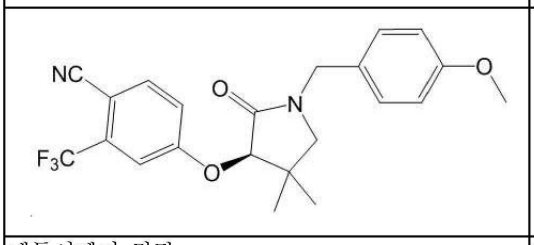
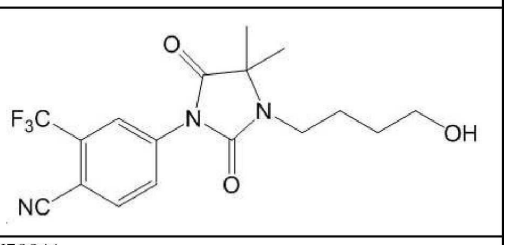
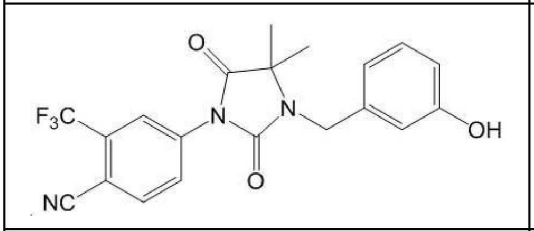
[0035] 본 명세서는 부분적으로 트리파타이트 안드로겐 수용체 제거제(ARE)를 개시한다. ARE는 AR 길항제, 링커 분자 및 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분을 포함한다. 일 구체예에서, ARE는 화학식 I이다:

[0036] ARA-L-EE (I)

[0037] 여기서 ARA는 AR 길항제이고, L은 링커 분자이고 EE는 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분이다.

[0038] 본 명세서는 부분적으로 AR 수용체 길항제를 개시한다. AR 차단제라고도 하는 AR 길항제는 AR에 결합할 때 생물학적 반응 자체를 유발하지 않고, AR에 의해 매개되는 작용제-매개 반응을 감소시키거나 방지한다. 따라서, AR 길항제는 그의 동종 AR에 대해 친화성이지만 효능이 없으며, 결합은 상호작용을 방해하고 AR에서 AR 작용제 또는 역 AR 작용제의 기능을 억제할 것이다. 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 활성 오르토스테릭 부위에 결합하거나 AR상의 알로스테릭 부위에 결합함으로써 그의 효과를 매개할 수 있거나, 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 AR 활성의 생물학적 조절에 일반적으로 관여하지 않는 독특한 결합 부위에서 상호작용할 수 있다. 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 길항제-수용체 복합체의 수명에 따라 가역적이거나 비가역적일 수 있으며, 이는 길항제-수용체 결합의 성질에 의존한다. 임의의 하나의 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 세포질에서 HSP90/AR 복합체를 파괴함으로써, 세포에서의 AR 분해가 유발될 수 있으며, 이로써 프로테아좀을 통한 AR 제거를 야기한다.

[0039] 본 발명의 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 플루타미드(flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 엔잘루타미드(enzalutamide), 아팔루타미드(apalutamide), 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 초산메게스트롤(megestrol acetate), 클로르마디논 아세테이트(chlormadinone acetate), 스피로놀락톤(spironolactone), 칸레논(canrenone), 드로스피레논(drospirenone), 케토코나졸(ketoconazole), 토필루타미드(topilutamide)(플루리딜(fluridil)) 또는 시메티딘(cimetidine)이다. 이 구체예의 한 양태에서, 본 명세서에 개시된 AR 길항제는 스피로놀락톤, 케토코나졸, 메톡시벤질 락탐, RU58841 또는 화합물 ARA1이다.

<table>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>스피로놀락톤</td><td>케토코나졸</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>메톡시벤질 락탐</td><td>RU58841</td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
<tr><td>화합물 ARA1</td><td></td></tr>
</table>

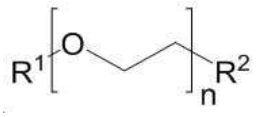
[0040]

[0041] 본 명세서에 개시된 AR 길항제로서 유용한 다른 길항제는 예를 들어 미국특허 6,790,979; 미국특허 8,198,323; Hu, et al., *Synthesis and Biological Evaluation of Amino-Pyridines as Androgen Receptor Antagonists for Stimulating Hair Growth and Reducing Sebum Production*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 5693-5697 (2007); Hu, et al., *(1R,2S)-4-(2-Cyano-cydohexyl-oxy)-2-trifluoromethy 1-benzonittile, a Potent Androgen Receptor Antagonists for Stimulating Hair Growth and Reducing Sebum Production*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17: 5983-5988 (2007); Mitchell, et al., Rational Design of a Topical Androgen Receptor

Antagonist for the Suppression of Sebum. Production with Properties Suitable for Follicular Delivery, J. Med. Chem. 53: 4422-4427 (2010)에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0042] 본 명세서는 부분적으로 링커(linker)를 개시한다. 본 명세서에 개시된 링커는 안드로겐 수용체 길항제를 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분에 직접 또는 간접적으로 부착시키는 분자이다. 일반적으로, 이 부착은 공유 부착이다.

[0043] 본 발명의 일 구체예에서, 링커 분자는 화학식 II이다:

[0044]  (II)

[0045] 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 단일결합에 의해 배타적으로 연결되고 고리 구조를 갖지 않는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함하는 알킬 작용기. 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖고 고리 구조를 갖지 않는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함하는 알케닐 작용기. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖고 고리 구조를 갖지 않는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함하는 알키닐 작용기.

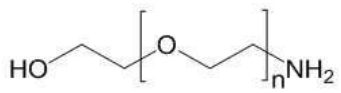
[0046] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, 또는 $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, 또는 $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수이다.

[0047] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 이 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독

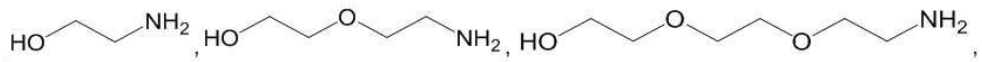
립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 측면에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 4의 정수이다.

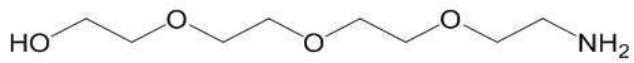
[0048] 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 이 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 이 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 II이고, 여기서 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH; 그리고 n은 0 내지 4의 정수이다.

[0049] 이 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 III이고:

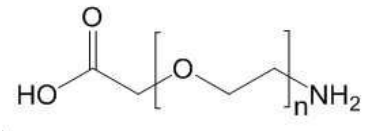
[0050]  (III)

[0051] 여기서 n은 0 내지 10의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 III이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 III이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 III이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 III의 링커 분자는

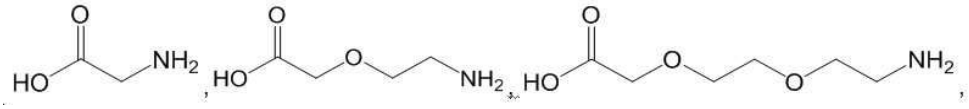
[0052] ,

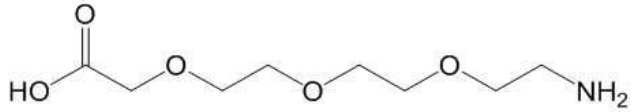
[0053] 또는  이다.

[0054] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IV이고:

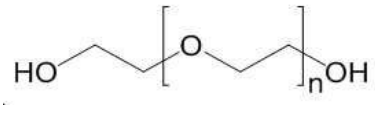
[0055]  (IV)

[0056] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IV이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식IV이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IV이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자 화학식 IV의

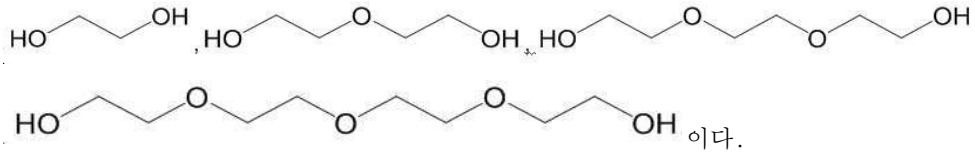
[0057] 

[0058] 또는  이다.

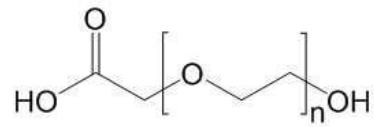
[0059] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 V이고:

[0060]  (V)

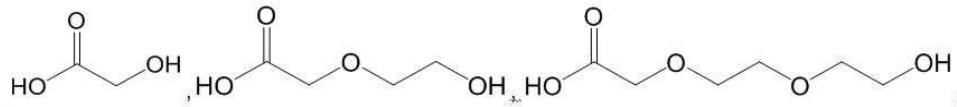
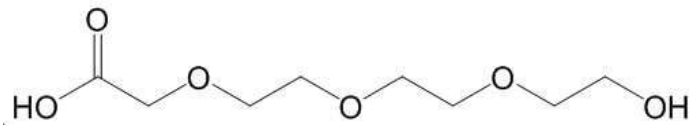
[0061] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 V이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 V이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 V이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 측면에서, 본 명세서에 개시된 화학식 V의 링커 분자는

[0062]  또는 이다.

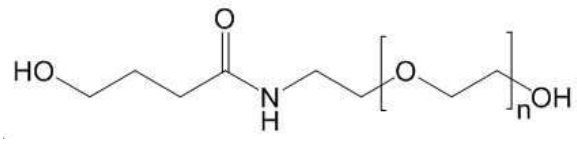
[0063] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VI이고:

[0064]  (VI)

[0065] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VI이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VI, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VI이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 VI의 링커 분자는

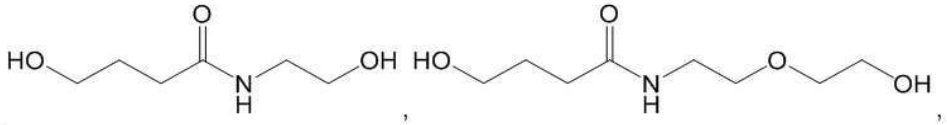
[0066]  또는  이다.

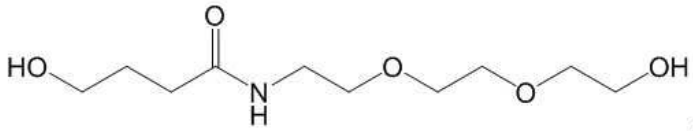
[0067] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VII이고:

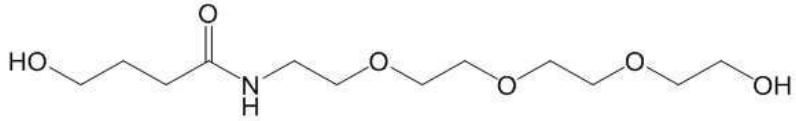
[0068]  (VII)

[0069] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VII이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VII이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된

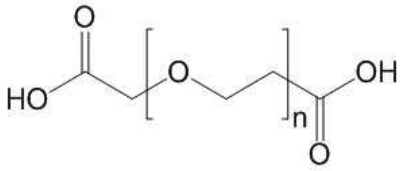
링커 분자는 화학식 VII이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 VII의 링커 분자는

[0070] 

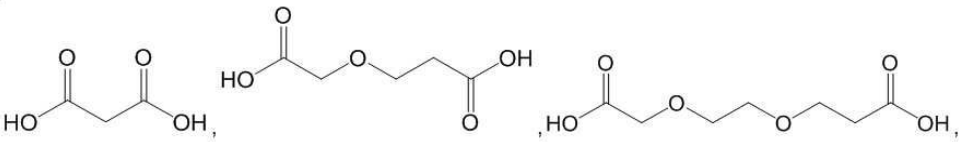
[0071] , 또는

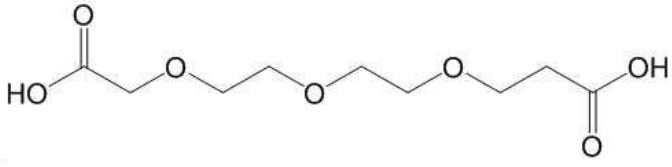
[0072]  이다.

[0073] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VIII이고:

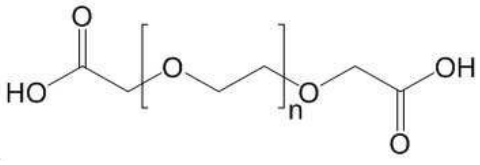
[0074]  (VIII)

[0075] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VIII이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VIII이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 VIII이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 VIII의 링커 분자는

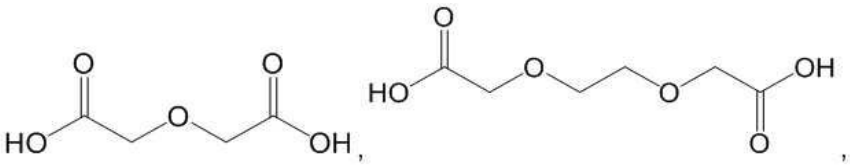
[0076] 

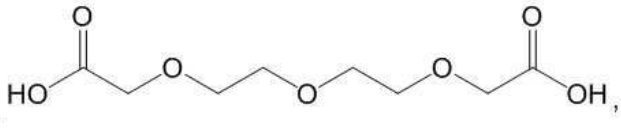
[0077] 또는  이다.

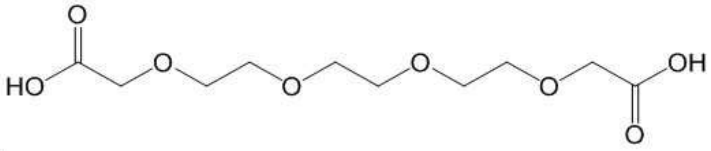
[0078] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IX이고:

[0079]  (IX)

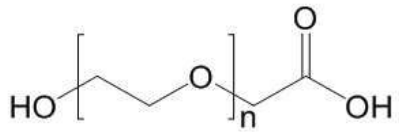
[0080] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IX이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IX이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 IX이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 IX의 링커 분자는

[0081] 

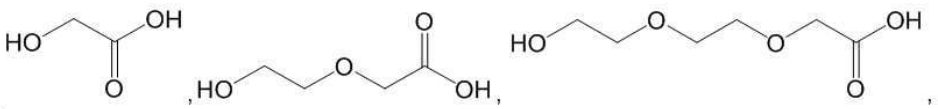
[0082]  또는

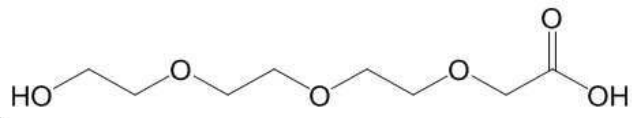
[0083]  이다.

[0084] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 X이고:

[0085]  (X)

[0086] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 X이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 X이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 링커 분자는 화학식 X이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화학식 X의 링커 분자는

[0087] 

[0088] 또는  이다.

[0089] 본 명세서는 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분을 부분적으로 개시한다. 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 분해, 파괴 또는 달리 비활성화 또는 비기능적이어야 하는 폴리펩티드로서 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분에 연결된 폴리펩티드를 표적화, 유도, 촉진 또는 달리 표시한다. 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 프로테아좀 분해 경로에 대한 폴리펩티드를 표적화, 촉진 또는 달리 표시한다. 본 구체예의 한 양태에서, 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 유비퀴틴-비의존적 경로를 사용하여 프로테아좀에 의한 분해를 위한 폴리펩티드를 표적화, 촉진 또는 달리 표시한다. 이 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 유비퀴틴-의존적 경로를 사용하여 프로테아좀에 의한 분해를 위한 폴리펩티드를 표적화, 촉진 또는 달리 표시한다.

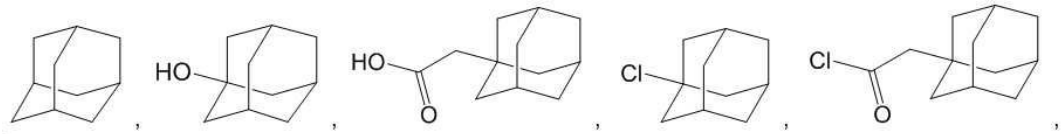
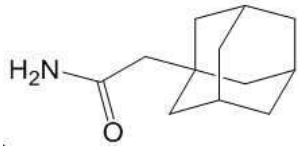
[0090] 본 발명의 일 구체예에서, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 소수성 태그(hydrophobic tag)이다. 소수성 태그는 폴리펩티드를 불안정화시켜 하나 이상의 샤페론을 펼쳐진 폴리펩티드(unfolded polypeptide)로 동원시키는 분자이다. 이어서 불안정화된 단백질은 분해된 프로테아좀으로 운반된다. 소수성 태그를 사용한 분해는 유비퀴틴-비의존적 과정인 것으로 보인다. 소수성 태그의 예는 아다만탄(adamantane) 모이어티 및 부틸 카바메이트(Boc)-보호된 아미노산이다.

[0091] 본 발명의 구체예의 일 양태에서, 소수성 태그는 아다만탄 모이어티이다. 본 명세서에 개시된 아다만탄 모이어티는 4개의 연결된 시클로헥산 고리의 "안락의자" 형태로 배열된 $C_{10}H_{16}$ 시클로알칸을 포함한다. 보트형 배열도

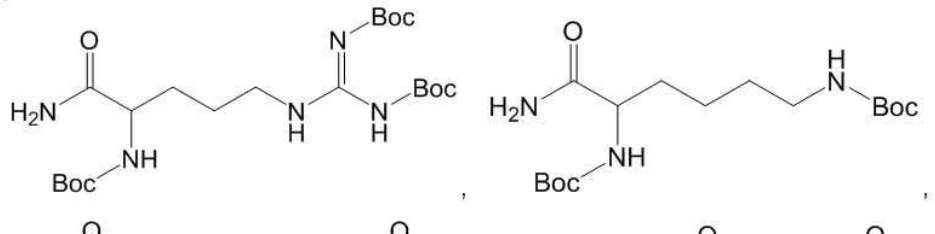
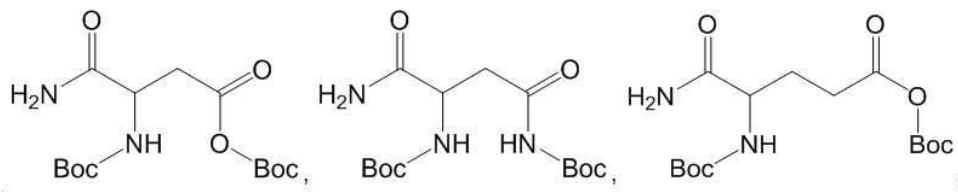
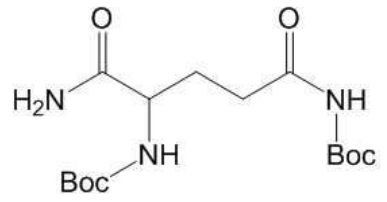
존재할 수 있다. 본 구체예의 양태에서, 아다만탄은 화학식 XI이고:

[0092]  (XI)

[0093] 여기서 R^5는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$, 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6은 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; R^7은 할로겐이다. 할로겐은 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I), 아스타틴(At) 및 우눈셉튬(ununseptium)(Uus)을 포함하는 비금속 원소를 의미한다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 아다만탄 모이어티는 화학식 XI이고, 여기서 R^5는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^7은 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 아다만탄 모이어티는 화학식 XI이고, 여기서 R^5는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^7은 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 아다만탄 모이어티는 화학식 XI이며, 여기서 R^5는 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R_7은 F, Br, Cl 또는 I이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 화학식 XI의 본 명세서에 개시된 아다만탄 모이어티는

[0094] , , , , , 또는  이다.

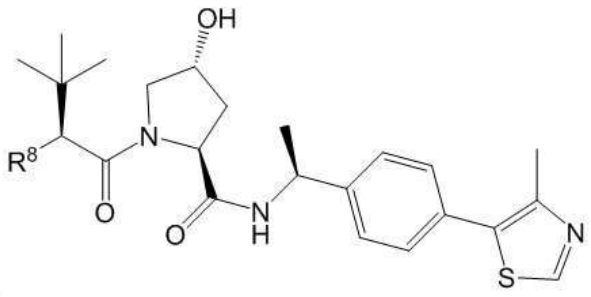
[0095] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 소수성 태그는 Boc-보호된 아미노산이다. Boc-보호된 아미노산은 폴리펩티드의 반감기가 특정의 존재하는 N-말단 아미노산에 의해 결정되는 N-말단 법칙 경로를 이용함으로써 단백질 분해를 유도한다. 하기 아미노산은 모두 폴리펩타이드에 90분 미만의 반감기를 부여한다: 글루타민, 아르기닌, 글루탐산, 페닐알라닌, 아스파르트산, 시스테인, 리신 및 아스파라진. 본 구체예의 양태에서, 소수성 태그는 tert-부틸 카바메이트-보호된 아르기닌(BOC_3Arg) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 리신(BOC_2Lys) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 아스파르트산(BOC_2Asp) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 아스파라긴(BOC_2Asn) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 글루탐산(BOC_2Glu) 모이어티, 및 이소-부틸 카바메이트-보호된 글루타민(BOC_2Gln) 모이어티이다. 본 구체예의 양태에서, 소수성 태그는

[0096] 


이다.

[0097] 본 명세서에 개시된 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분으로서 유용한 추가의 소수성 태그는, 예를 들어 Neklesa, et al., Small-Molecule Hydrophobic Tagging Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins, Nat. Chem. Biol. 7(8): 538-543 (2012)에 기술되어 있으며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

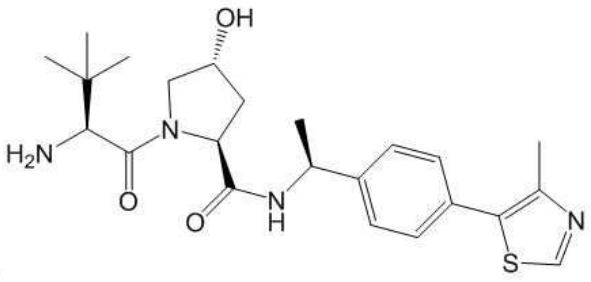
[0098] 본 발명의 일 구체예에서, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분은 E3 리가아제-리쿠르팅(ligase-recruiting) 모이어티이다. E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티는 유비퀴틴 E3 리가아제를 보충하여 목적 폴리펩티드를 유비퀴틴화하여 유비퀴틴화 경로를 통해 분해하기 위한 전체 복합체를 만든다. E3 리가아제-채용 모이어티를 사용한 분해는 유비퀴틴-의존적 과정이다.

[0099] 본 발명의 구체예의 일 양태에서, E3 리가아제-리크루팅 모이어티는 저산소증-유도성 인자 1α(HIF-1α)이다. HIF-1α 모이어티는 저산소증-유도성 인자 1α(HIF-1α)의 7-아미노산 인식 서열에서 코어 히드록실화된 프롤린을 인식한다. 이 구체예의 일 양태에서, HIF-1α 모이어티는 화학식 XII이고

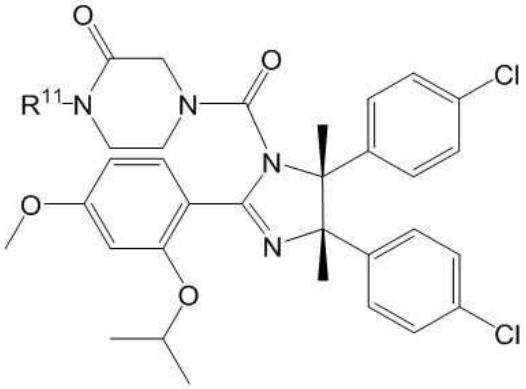
[0100] 
(XII)

[0101] 여기서 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{10}은 할로겐이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 HIF-1α 모이어티는 화학식 XII이고, 여기서 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$ 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{10}은 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 HIF-1α 모이어티는 화학식 XII이고, 여기서 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; R^{10}은 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 HIF-1α 모이어티는 화학식 XII이고, 여기서 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고;

R^{10}은 F, Br, Cl 또는 I이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 화학식 XII의 본 명세서에 개시된 HIF-1α 모이어티는

[0102]  이다.

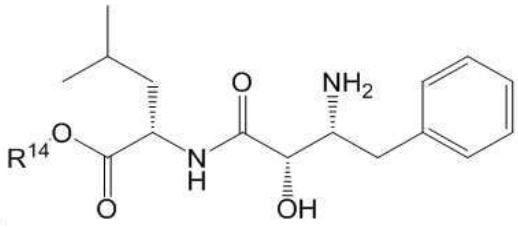
[0103] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티는 뉴트린(Nutlin) 모이어티이다. 뉴트린 모이어티는 MDM2(mouse double minute 2)와 종양 억제제 p53간의 상호작용을 억제하는 시스-이미다졸린 유사체이다. 뉴트린 모이어티는 Nutlin-1 모이어티, Nutlin-2 모이어티 및 Nutlin-3 모이어티를 포함한다. 본 구체예의 한 양태에서, 뉴트린 모이어티는 화학식 XIII이고



[0104] (XIII)

[0105] 여기서 R^{11}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R_{13}은 할로겐이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 뉴트린 모이어티는 화학식 XIII이고, 여기서 R^{11}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 뉴트린 모이어티는 화학식 XIII이고, 여기서 R^{11}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 뉴트린 모이어티는 화학식 XIII이고, 여기서 R^{11}은 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 F, Br, Cl 또는 I이다.

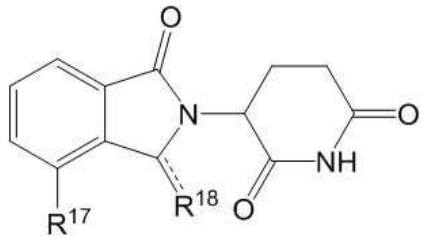
[0106] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티는 베스타틴 모이어티(bestatin moiety)이다. 베스타틴(우베니멕스라고도 함) 모이어티는 경쟁적이고 가역적인 프로테아제 억제제이다. 본 구체예의 한 양태에서, 베스타틴 모이어티는 화학식 XIV이다



[0107] (XIV)

[0108] 여기서 R^{14}는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R_{15}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{16}은 할로겐이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 베스타틴 모이어티는 화학식 XIV이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R_{15}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R_{16}은 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 베스타틴 모이어티는 화학식 XIV이고, 여기서 R^{14}는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R^{15}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{16}은 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 베스타틴 부분은 화학식 XIV이며, 여기서 R^{14}는 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R^{15}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R_{16}은 F, Br, Cl 또는 I이다.

[0109] 본 구체예의 다른 양태에서, E3 리가아제-리크루팅 모이어티는 프탈이미드 모이어티이다. 프탈이미드 모이어티는 경쟁적이고 가역적인 프로테아제 억제제이다. 프탈이미드 모이어티는 프탈이미드, $C_6H_4(CO)_2NH$를 포함하는 분자이다. 프탈이미드 모이어티는 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide) 및 포말리도마이드(pomalidomide)를 포함한다. 본 구체예의 한 양태에서, 프탈이미드 모이어티는 화학식 XV이고

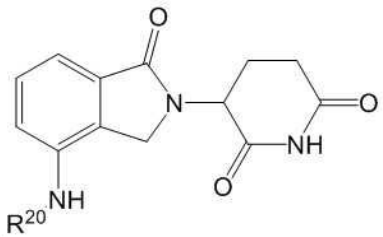
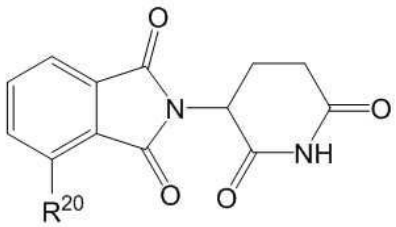


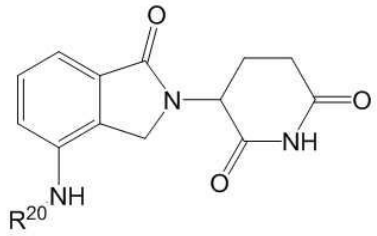
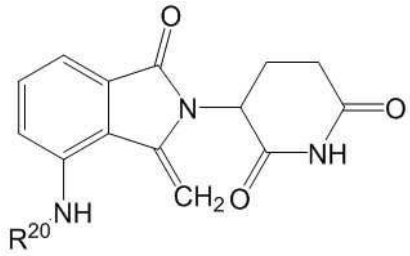
[0110] (XV)

[0111] 여기서 R^{17}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XV이고, 여기서 R^{17}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XV이고, 여기서 R^{17}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R_{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XV이며, 여기서 R_{17}은 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{19}OH$,

$R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 F, Br, Cl 또는 I이다.

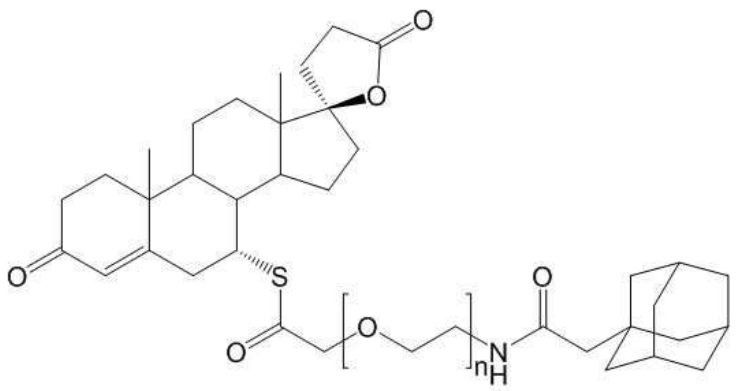
[0112] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 프탈이미드 모이어티는 화학식 XVI, XVII, XVIII 또는 XIX 중 임의의 하나이고

[0113]  (XVI)  (XVII)

[0114]  (XVIII)  (XIX)

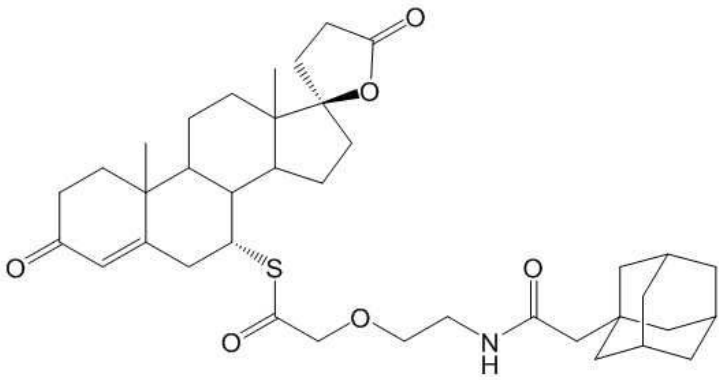
[0115] 여기서 R^{20}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R^{21}은 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 할로겐이다. 이 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XVI, XVII, XVIII 또는 XIX 중 어느 하나이며, 여기서 R^{20}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R^{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 할로겐이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XVI, XVII, XVIII 또는 XIX 중 어느 하나이며, 여기서 R_{20}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R^{21}은 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R_{22}는 할로겐이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 프탈이미드 모이어티는 화학식 XVI, XVII, XVIII 또는 XIX 중 어느 하나이며, 여기서 R_{20}은 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R_{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 F, Br, Cl 또는 I이다.

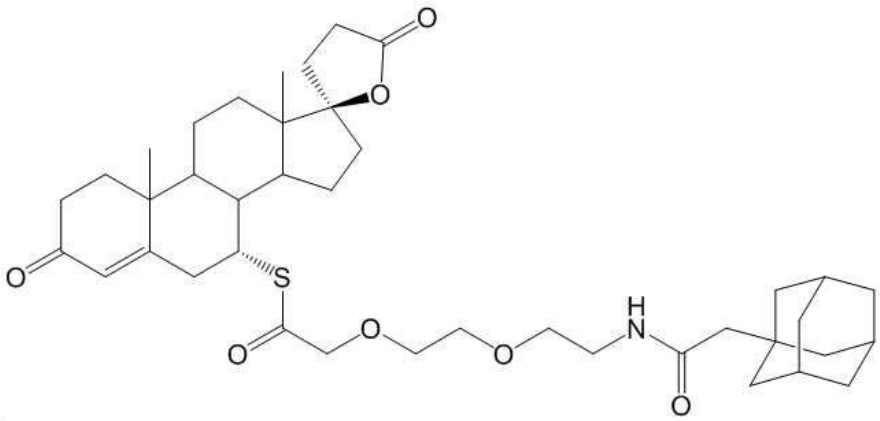
[0116] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XX이다:

[0117]  (XX)

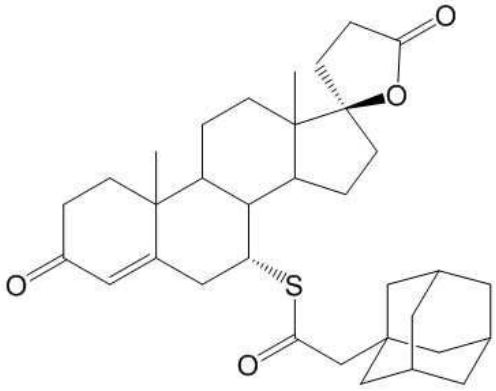
[0118] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XX이고, 여

기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XX이고, 여기서, n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XX이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는

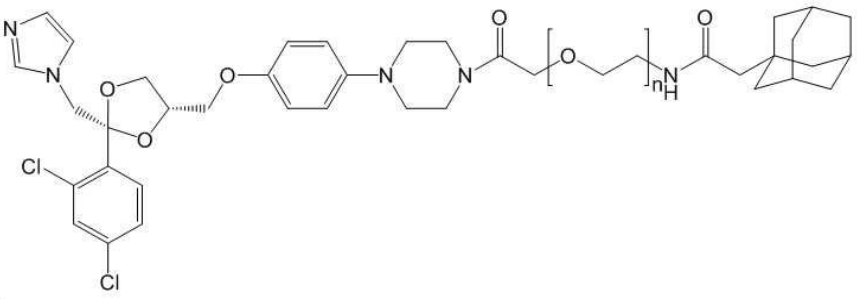
[0119] 

[0120] 
이다.

[0121] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 다음과 같다:

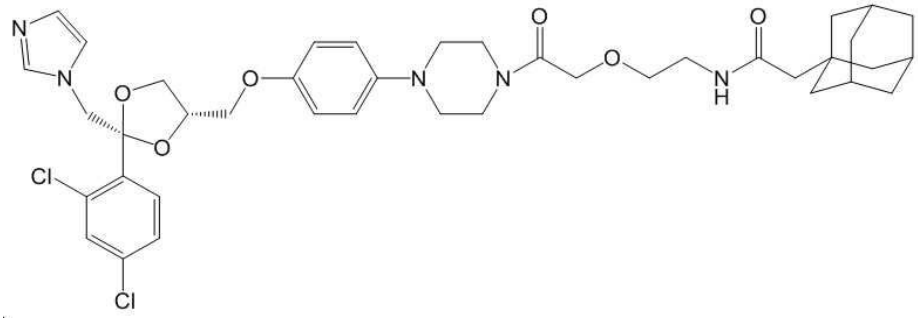
[0122] 
.

[0123] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXI이고:

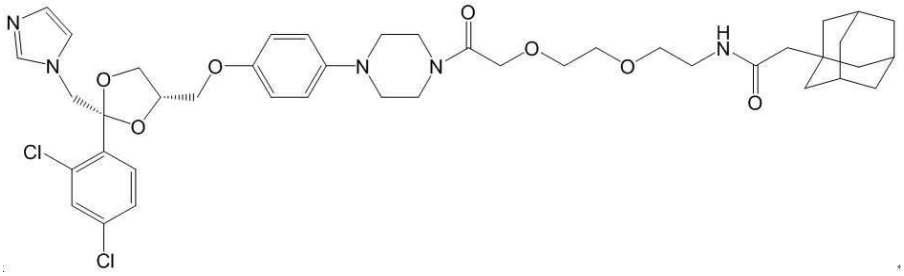
[0124] 
(XXI)

[0125] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXI이고,

여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXI이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXI이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ARE는

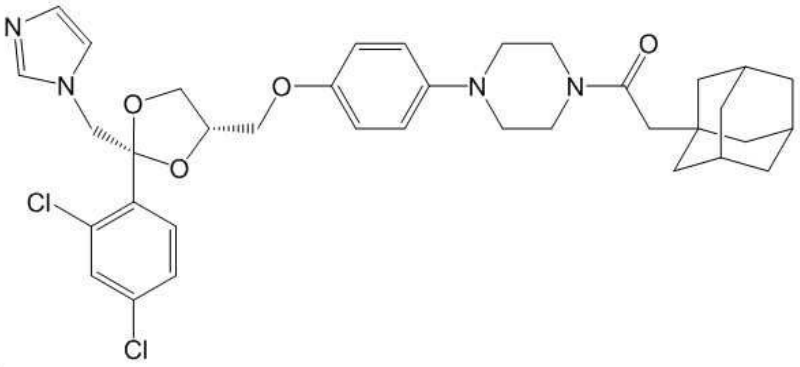


[0126] 또는



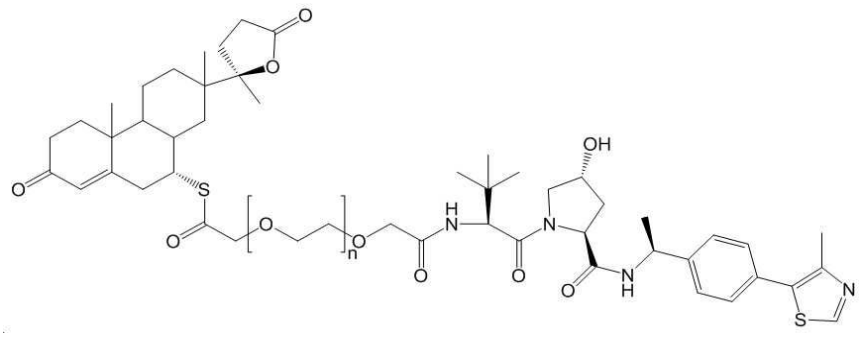
[0127] 이다.

[0128] 본 발명의 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 다음과 같다:



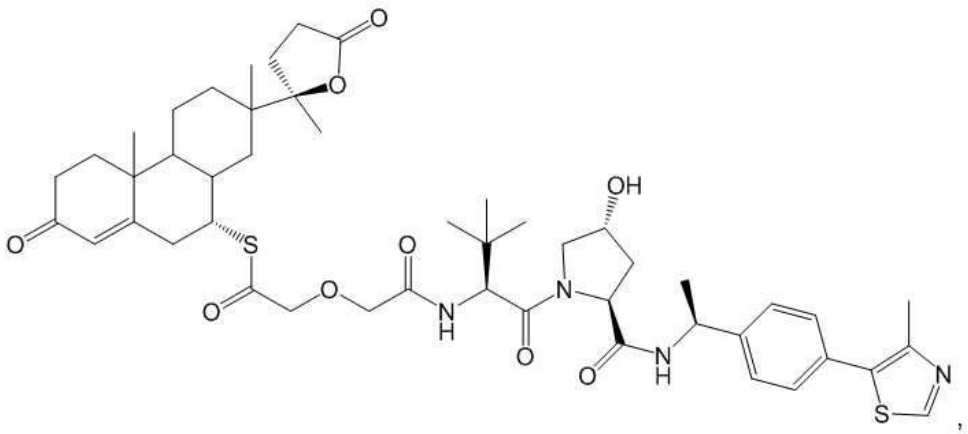
[0129]

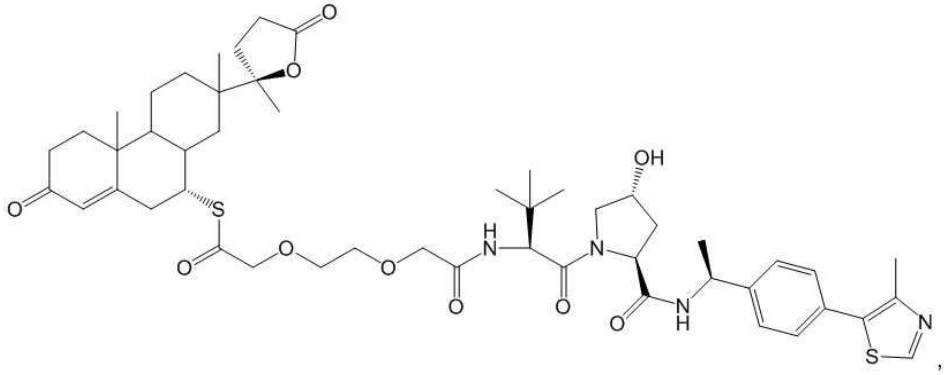
[0130] 본 발명의 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXII이고:

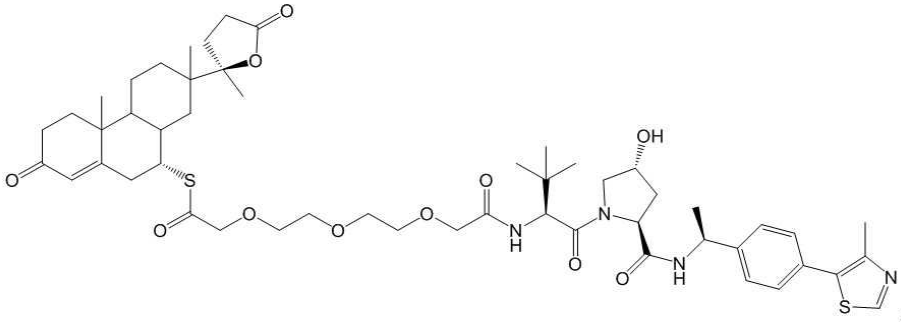


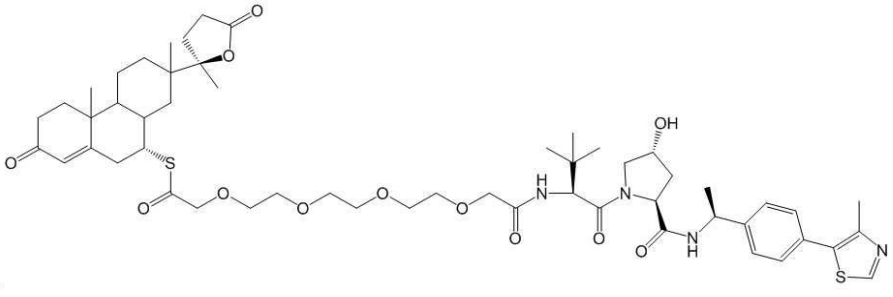
[0131] (XXII)

[0132] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXII이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXII이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXII이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ARE는

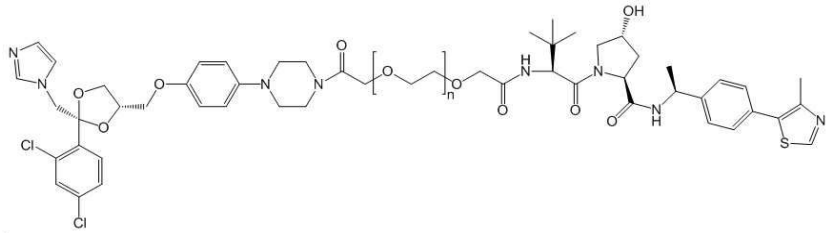
[0133] ,

[0134] ,

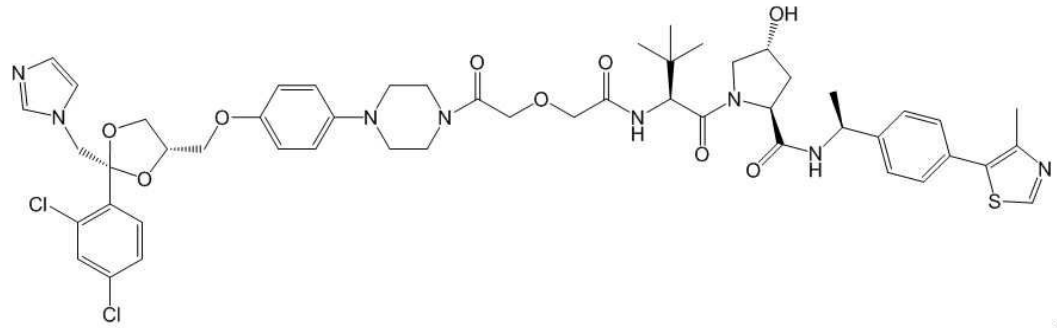
[0135] , 또는

[0136] 이다.

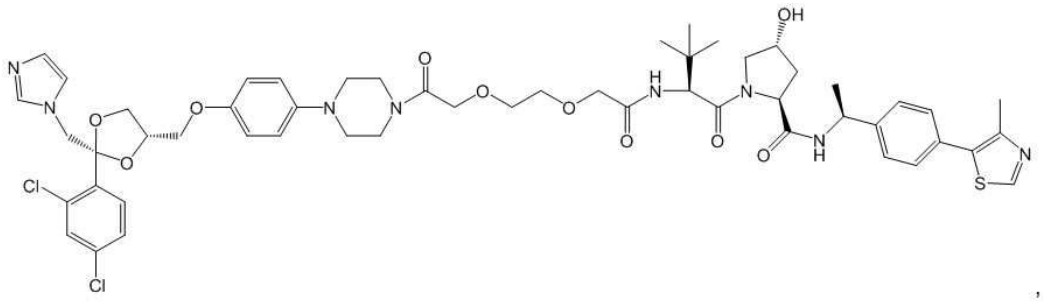
[0137] 본 발명의 한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXIII이고:

[0138]  (XXIII)

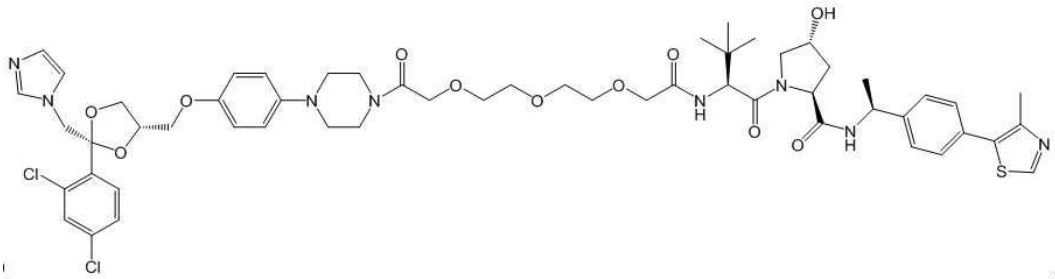
[0139] 여기서 n은 0 내지 10의 임의의 정수이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXIII이고, 여기서 n은 0 내지 8의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXIII이고, 여기서 n은 0 내지 6의 임의의 정수이다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는 화학식 XXIII이고, 여기서 n은 0 내지 4의 임의의 정수이다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 ARE는



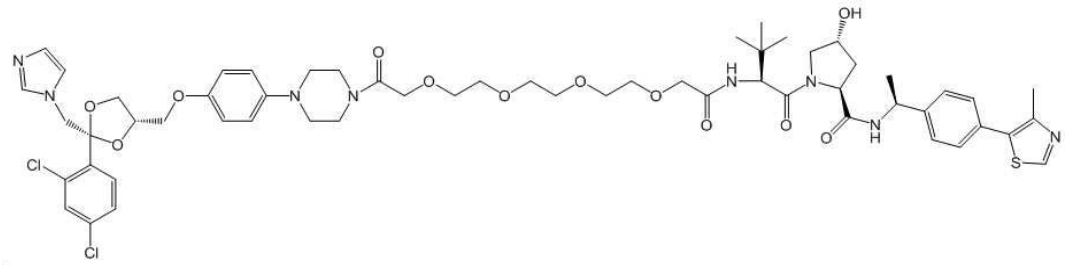
[0140] ,



,



[0141] , 또는



이다.

[0142] 본 명세서의 양태는 부분적으로 약학 조성물을 개시한다. 약학 조성물은 치료학적 유효 농도의 활성 성분, 예를 들어 본 명세서에 개시된 임의의 ARE를 지칭한다. 바람직하게는, 약학 조성물은 개체에게 투여될 때 불리하거나, 알레르기성이거나, 또는 다른 뜻밖의 또는 원치 않는 반응을 일으키지 않는다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 약학 조성물은 의학적 및 수의학적 용도에 유용하다. 약학 조성물은 개인에게 단독으로 또는 다른 보충 활성 화합물, 작용제, 약물 또는 호르몬과 함께 투여될 수 있다.

[0143] 본 발명의 일 구체예에서, 조성물은 본 명세서에 개시된 단일 ARE를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물은 본 명세서에 개시된 단일 ARE를 포함할 수 있다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 1개 이상의 ARE, 2개 이상의 ARE, 3개 이상의 ARE, 4개 이상의 ARE 또는 5개 이상의 ARE를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 단지 1개의 ARE, 최대 2개의 ARE, 최대 3개의 ARE, 최대 4개의 ARE, 또는 최대 5개의 ARE를 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 1 내지 2 ARE, 1 내지 3 ARE, 1 내지 4 ARE, 1 내지 5 ARE, 2 내지 3 ARE, 2 내지 4 ARE, 2

내지 5 ARE, 3 내지 4 ARE, 3 내지 5 ARE 또는 4 내지 5 ARE를 포함한다.

[0144] 본 명세서에 개시된 약학 조성물에서 하나 이상의 ARE의 양은 일반적으로 총 조성물의 약 0.01중량% 내지 약 50중량%, 바람직하게는 총 조성물의 약 0.1중량% 내지 약 50중량%, 더욱 바람직하게는 총 조성물의 약 1중량% 내지 약 50중량% 범위이다.

[0145] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 ARE를 예를 들어 조성물의 0.01중량%, 0.025중량%, 0.05중량%, 0.075중량%, 0.1중량%, 0.2중량%, 0.25중량%, 0.3중량%, 0.4중량%, 0.5중량%, 0.6중량%, 0.7중량%, 0.75중량%, 0.8중량%, 0.9중량%, 1중량%, 2중량%, 3중량%, 4중량%, 5중량%, 6중량%, 7중량%, 8중량%. 9중량%, 10중량%, 15중량%, 20중량%, 25중량%, 30중량%, 35중량%, 40중량%, 45중량% 또는 50중량%의 양으로 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 ARE를 예를 들어 조성물의 최소 0.01중량%, 최소 0.025중량%, 최소 0.05중량%, 최소 0.075중량%, 최소 0.1중량%, 최소 0.25중량%, 최소 0.5중량%, 최소 0.75중량%, 최소 1중량%, 최소 2중량%, 최소 3중량%, 최소 4중량%, 최소 5중량%, 최소 6중량%, 최소 7중량%, 최소 8중량%, 최소 9중량%, 최소 10중량%, 최소 15중량%, 최소 20중량%, 최소 25중량%, 최소 30중량%, 최소 35중량%, 최소 40중량%, 최소 45중량%, 또는 최소 50중량%의 양으로 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 ARE를 예를 들어 조성물의 최대 0.01중량%, 최대 0.025중량%, 최대 0.05중량%, 최대 0.075중량%, 최대 0.1중량%, 최대 0.25중량%, 최대 0.5중량%, 최대 0.75중량%, 최대 1중량%, 최대 2중량%, 최대 3중량%, 최대 4중량%, 최대 5중량%, 최대 6중량%, 최대 7중량%, 최대 8중량%, 최대 9중량%, 최대 10중량%, 최대 15중량%, 최대 20중량%, 최대 25중량%, 최대 30중량%, 최대 35중량%, 최대 40중량%, 최대 45중량%, 또는 최대 50중량%의 양으로 포함한다.

[0146] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 ARE를 예를 들어 0.01 내지 약 0.05중량%, 0.01중량% 내지 약 0.075중량%, 0.01중량% 내지 약 0.1중량%, 약 0.1중량% 내지 약 0.5중량%, 약 0.1중량% 내지 약 0.75중량%, 약 0.1중량% 내지 약 1중량%, 약 0.1중량% 내지 약 2중량%, 약 0.1중량% 내지 약 3중량%, 약 0.1중량% 내지 약 4중량%, 약 0.1중량% 내지 약 5중량%, 약 0.1중량% 내지 약 6중량%, 약 0.1중량% 내지 약 7중량%, 약 0.1중량% 내지 약 8중량%, 약 0.1중량% 내지 약 9중량%, 약 0.1중량% 내지 약 10중량%, 약 0.1중량% 내지 약 15중량%, 약 0.1중량% 내지 약 20중량%, 약 0.1중량% 내지 약 25중량%, 약 0.1중량% 내지 약 30중량%, 약 0.1중량% 내지 약 35중량%, 약 0.1중량% 내지 약 40중량%, 약 0.25중량% 내지 약 0.5중량%, 약 0.25중량% 내지 약 0.75중량%, 약 0.25중량% 내지 약 1중량%, 약 0.25중량% 내지 약 2중량%, 약 0.25중량% 내지 약 3중량%, 약 0.25중량% 내지 약 4중량%, 약 0.25중량% 내지 약 5중량%, 약 0.25중량% 내지 약 6중량%, 약 0.25중량% 내지 약 7중량%, 약 0.25중량% 내지 약 8중량%, 약 0.25중량% 내지 약 9중량%, 약 0.25중량% 내지 약 10중량%, 약 0.25중량% 내지 약 15중량%, 약 0.25중량% 내지 약 20중량%, 약 0.25중량% 내지 약 25중량%, 약 0.25중량% 내지 약 30중량%, 약 0.25중량% 내지 약 35중량%, 약 0.25중량% 내지 약 40중량%, 약 0.5중량% 내지 약 0.75중량%, 약 0.5중량% 내지 약 1중량%, 약 0.5중량% 내지 약 2중량%, 약 0.5중량% 내지 약 3중량%, 약 0.5중량% 내지 약 4중량%, 약 0.5중량% 내지 약 5중량%, 약 0.5중량% 내지 약 6중량%, 약 0.5중량% 내지 약 7중량%, 약 0.5중량% 내지 약 8중량%, 약 0.5중량% 내지 약 9중량%, 약 0.5중량% 내지 약 10중량%, 약 0.5중량% 내지 약 15중량%, 약 0.5중량% 내지 약 20중량%, 약 0.5중량% 내지 약 25중량%, 약 0.5중량% 내지 약 30중량%, 약 0.5중량% 내지 약 35중량%, 약 0.5중량% 내지 약 40중량%, 약 0.75중량% 내지 약 1중량%, 약 0.75중량% 내지 약 2중량%, 약 0.75중량% 내지 약 3중량%, 약 0.75중량% 내지 약 4중량%, 약 0.75중량% 내지 약 5중량%, 약 0.75중량% 내지 약 6중량%, 약 0.75중량% 내지 약 7중량%, 약 0.75중량% 내지 약 8중량%, 약 0.75중량% 내지 약 9중량%, 약 0.75중량% 내지 약 10중량%, 약 0.75중량% 내지 약 15중량%, 약 0.75중량% 내지 약 20중량%, 약 0.75중량% 내지 약 25중량%, 약 0.75중량% 내지 약 30중량%, 약 0.75중량% 내지 약 35중량%, 약 0.75중량% 내지 약 40중량%, 약 1중량% 내지 약 2중량%, 약 1중량% 내지 약 3중량%, 약 1중량% 내지 약 4중량%, 약 1중량% 내지 약 5중량%, 약 1중량% 내지 약 6중량%, 약 1중량% 내지 약 7중량%, 약 1중량% 내지 약 8중량%, 약 1중량% 내지 약 9중량%, 약 1중량% 내지 약 10중량%, 약 1중량% 내지 약 15중량%, 약 1중량% 내지 약 20중량%, 약 1중량% 내지 약 25중량%, 약 1중량% 내지 약 30중량%, 약 1중량% 내지 약 35중량%, 약 1중량% 내지 약 40중량%, 약 2중량% 내지 약 3중량%, 약 2중량% 내지 약 4중량%, 약 2중량% 내지 약 5중량%, 약 2중량% 내지 약 6중량%, 약 2중량% 내지 약 7중량%, 약 2중량% 내지 약 8중량%, 약 2중량% 내지 약 9중량%, 약 2중량% 내지 약 10중량%, 약 2중량% 내지 약 15중량%, 약 2중량% 내지 약 20중량%, 약 2중량% 내지 약 25중량%, 약 2중량% 내지 약 30중량%, 약 2중량% 내지 약 35중량%, 약 2중량% 내지 약 40중량%, 약 3중량% 내지 약 4중량%, 약 3중량% 내지 약 5중량%, 약 3중량% 내지 약 6중량%, 약 3중량% 내지 약 7중량%, 약 3중량% 내지 약 8중량%, 약 3중량% 내지 약 9중량%, 약 3중량% 내지 약 10중량%, 약 3중량% 내지 약 15중량%, 약 3중량% 내지 약 20중량%, 약 3중량% 내지 약 25중량%, 약 3중량% 내지 약 30중량%, 약 3중량% 내지 약 35중량%, 약 3중량% 내지 약 40중량%, 약 4중량% 내지 약 5중량

%, 약 4중량% 내지 약 6중량%, 약 4중량% 내지 약 7중량%, 약 4중량% 내지 약 8중량%, 약 4중량% 내지 약 9중량%, 약 4중량% 내지 약 10중량%, 약 4중량% 내지 약 15중량%, 약 4중량% 내지 약 20중량%, 약 4중량% 내지 약 25중량%, 약 4중량% 내지 약 30중량%, 약 4중량% 내지 약 35중량%, 약 4중량% 내지 약 40중량%, 약 5중량% 내지 약 6중량%, 약 5중량% 내지 약 7중량%, 약 5중량% 내지 약 8중량%, 약 5중량% 내지 약 9중량%, 약 5중량% 내지 약 10중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 약 5중량% 내지 약 20중량%, 약 5중량% 내지 약 25중량%, 약 5중량% 내지 약 30중량%, 약 5중량% 내지 약 35중량%, 약 5중량% 내지 약 40중량%, 약 6중량% 내지 약 7중량%, 약 6중량% 내지 약 8중량%, 약 6중량% 내지 약 9중량%, 약 6중량% 내지 약 10중량%, 약 6중량% 내지 약 15중량%, 약 6중량% 내지 약 20중량%, 약 6중량% 내지 약 25중량%, 약 6중량% 내지 약 30중량%, 약 6중량% 내지 약 35중량%, 약 6중량% 내지 약 40중량%, 약 7중량% 내지 약 8중량%, 약 7중량% 내지 약 9중량%, 약 7중량% 내지 약 10중량%, 약 7중량% 내지 약 15중량%, 약 7중량% 내지 약 20중량%, 약 7중량% 내지 약 25중량%, 약 7중량% 내지 약 30중량%, 약 7중량% 내지 약 35중량%, 약 7중량% 내지 약 40중량%, 약 8중량% 내지 약 9중량%, 약 8중량% 내지 약 10중량%, 약 8중량% 내지 약 15중량%, 약 8중량% 내지 약 20중량%, 약 8중량% 내지 약 25중량%, 약 8중량% 내지 약 30중량%, 약 8중량% 내지 약 35중량%, 약 8중량% 내지 약 40중량%, 약 9중량% 내지 약 10중량%, 약 9중량% 내지 약 15중량%, 약 9중량% 내지 약 20중량%, 약 9중량% 내지 약 25중량%, 약 9중량% 내지 약 30중량%, 약 9중량% 내지 약 35중량%, 약 9중량% 내지 약 40중량%, 약 10중량% 내지 약 15중량%, 약 10중량% 내지 약 20중량%, 약 10중량% 내지 약 25중량%, 약 10중량% 내지 약 30중량%, 약 10중량% 내지 약 35중량%, 약 10중량% 내지 약 40중량%, 약 10중량% 내지 약 45중량%, 약 10중량% 내지 약 50중량%, 약 15중량% 내지 약 20중량%, 약 15중량% 내지 약 25중량%, 약 15중량% 내지 약 30중량%, 약 15중량% 내지 약 35중량%, 약 15중량% 내지 약 40중량%, 약 15중량% 내지 약 45중량%, 약 15중량% 내지 약 50중량%, 약 20중량% 내지 약 25중량%, 약 20중량% 내지 약 30중량%, 약 20중량% 내지 약 35중량%, 약 20중량% 내지 약 40중량%, 약 20중량% 내지 약 45중량%, 약 20중량% 내지 약 50중량%, 약 25중량% 내지 약 30중량%, 약 25중량% 내지 약 35중량%, 약 25중량% 내지 약 40중량%, 약 25중량% 내지 약 45중량%, 약 30중량% 내지 약 25중량%, 약 30중량% 내지 약 35중량%, 약 30중량% 내지 약 40중량%, 약 30중량% 내지 약 45중량%, 약 30중량% 내지 약 50중량%, 약 35중량% 내지 약 40중량%, 약 35중량% 내지 약 45중량%, 약 35중량% 내지 약 50중량%, 약 40중량% 내지 약 45중량%, 약 40중량% 내지 약 50중량%, 또는 약 45중량% 내지 약 50중량%의 양으로 포함한다.

[0147] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 1㎍, 약 2㎍, 약 3㎍, 약 4㎍, 약 5㎍, 약 6㎍, 약 7㎍, 약 8㎍, 약 9㎍, 약 10㎍, 약 15㎍, 약 20㎍, 약 25㎍, 약 30㎍, 약 35㎍, 약 40㎍, 약 45㎍, 약 50㎍, 약 55㎍, 약 60㎍, 약 65㎍, 약 70㎍, 약 75㎍, 약 80㎍, 약 85㎍, 약 90㎍, 약 95㎍, 약 100㎍, 약 110㎍, 약 120㎍, 약 130㎍, 약 140㎍, 약 150㎍, 약 160㎍, 약 170㎍, 약 180㎍, 약 190㎍, 약 200㎍, 약 210㎍, 약 220㎍, 약 230㎍, 약 240㎍, 약 250㎍, 260㎍, 약 270㎍, 약 280㎍, 약 290㎍, 약 300㎍, 약 310㎍, 약 320㎍, 약 330㎍, 약 340㎍, 약 350㎍, 360㎍, 약 370㎍, 약 380㎍, 약 390㎍, 약 400㎍, 약 410㎍, 약 420㎍, 약 430㎍, 약 440㎍, 약 450㎍, 460㎍, 약 470㎍, 약 480㎍, 약 490㎍, 약 500㎍, 약 510㎍, 약 520㎍, 약 530㎍, 약 540㎍, 약 550㎍, 560㎍, 약 570㎍, 약 580㎍, 약 590㎍, 약 600㎍, 약 610㎍, 약 620㎍, 약 630㎍, 약 640㎍, 약 650㎍, 660㎍, 약 670㎍, 약 680㎍, 약 690㎍, 약 700㎍, 약 710㎍, 약 720㎍, 약 730㎍, 약 740㎍, 약 750㎍, 760㎍, 약 770㎍, 약 780㎍, 약 790㎍, 약 800㎍, 약 810㎍, 약 820㎍, 약 830㎍, 약 840㎍, 약 850㎍, 860㎍, 약 870㎍, 약 880㎍, 약 890㎍, 약 900㎍, 약 910㎍, 약 920㎍, 약 930㎍, 약 940㎍, 약 950㎍, 960㎍, 약 970㎍, 약 980㎍, 약 990㎍, 또는 약 1,000㎍의 양으로 ARE를 포함한다.

[0148] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 최소 1 ㎍, 최소 2㎍, 최소 3㎍, 최소 4㎍, 최소 5㎍, 최소 6㎍, 최소 7㎍, 최소 8㎍, 최소 9㎍, 최소 10㎍, 최소 15㎍, 최소 20㎍, 최소 25㎍, 최소 30㎍, 최소 35㎍, 최소 40㎍, 최소 45㎍, 최소 50㎍, 최소 55㎍, 최소 60㎍, 최소 65㎍, 최소 70㎍, 최소 75㎍, 최소 80㎍, 최소 85㎍, 최소 90㎍, 최소 95㎍, 최소 100㎍, 최소 110㎍, 최소 120㎍, 최소 130㎍, 최소 140㎍, 최소 150㎍, 최소 160㎍, 최소 170㎍, 최소 180㎍, 최소 190㎍, 최소 200㎍, 최소 210㎍, 최소 220㎍, 최소 230㎍, 최소 240㎍, 최소 250㎍, 260㎍, 최소 270㎍, 최소 280㎍, 최소 290㎍, 최소 300㎍, 최소 310㎍, 최소 320㎍, 최소 330㎍, 최소 340㎍, 최소 350㎍, 360㎍, 최소 370㎍, 최소 380㎍, 최소 390㎍, 최소 400㎍, 최소 410㎍, 최소 420㎍, 최소 430㎍, 최소 440㎍, 최소 450㎍, 460㎍, 최소 470㎍, 최소 480㎍, 최소 490㎍, 최소 500㎍, 최소 510㎍, 최소 520㎍, 최소 530㎍, 최소 540㎍, 최소 550㎍, 560㎍, 최소 570㎍, 최소 580㎍, 최소 590㎍, 최소 600㎍, 최소 610㎍, 최소 620㎍, 최소 630㎍, 최소 640㎍, 최소 650㎍, 660㎍, 최소 670㎍, 최소 680㎍, 최소 690㎍, 최소 700㎍, 최소 710㎍, 최소 720㎍, 최소 730㎍, 최소 740㎍, 최소 750㎍, 760㎍, 최소 770

μg, 최소 780μg, 최소 790μg, 최소 800μg, 최소 810μg, 최소 820μg, 최소 830μg, 최소 840μg, 최소 850μg, 860μg, 최소 870μg, 최소 880μg, 최소 890μg, 최소 900μg, 최소 910μg, 최소 920μg, 최소 930μg, 최소 940μg, 최소 950μg, 960μg, 최소 970μg, 최소 980μg, 최소 990μg, 또는 최소 1,000μg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0149] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 최대 1 ㎍, 최대 2μg, 최대 3μg, 최대 4μg, 최대 5μg, 최대 6μg, 최대 7μg, 최대 8μg, 최대 9μg, 최대 10μg, 최대 15μg, 최대 20μg, 최대 25μg, 최대 30μg, 최대 35μg, 최대 40μg, 최대 45μg, 최대 50μg, 최대 55μg, 최대 60μg, 최대 65μg, 최대 70μg, 최대 75μg, 최대 80μg, 최대 85μg, 최대 90μg, 최대 95μg, 최대 100μg, 최대 110μg, 최대 120μg, 최대 130μg, 최대 140μg, 최대 150μg, 최대 160μg, 최대 170μg, 최대 180μg, 최대 190μg, 최대 200μg, 최대 210μg, 최대 220μg, 최대 230μg, 최대 240μg, 최대 250μg, 260μg, 최대 270μg, 최대 280μg, 최대 290μg, 최대 300μg, 최대 310μg, 최대 320μg, 최대 330μg, 최대 340μg, 최대 350μg, 360μg, 최대 370μg, 최대 380μg, 최대 390μg, 최대 400μg, 최대 410μg, 최대 420μg, 최대 430μg, 최대 440μg, 최대 450μg, 460μg, 최대 470μg, 최대 480μg, 최대 490μg, 최대 500μg, 최대 510μg, 최대 520μg, 최대 530μg, 최대 540μg, 최대 550μg, 560μg, 최대 570μg, 최대 580μg, 최대 590μg, 최대 600μg, 최대 610μg, 최대 620μg, 최대 630μg, 최대 640μg, 최대 650μg, 660μg, 최대 670μg, 최대 680μg, 최대 690μg, 최대 700μg, 최대 710μg, 최대 720μg, 최대 730μg, 최대 740μg, 최대 750μg, 760μg, 최대 770μg, 최대 780μg, 최대 790μg, 최대 800μg, 최대 810μg, 최대 820μg, 최대 830μg, 최대 840μg, 최대 850μg, 860μg, 최대 870μg, 최대 880μg, 최대 890μg, 최대 900μg, 최대 910μg, 최대 920μg, 최대 930μg, 최대 940μg, 최대 950μg, 960μg, 최대 970μg, 최대 980μg, 최대 990μg, 또는 최대 1,000μg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0150] 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 1 ㎍ 내지 약 10 ㎍, 약 1μg 내지 약 20μg, 약 1μg 내지 약 30μg, 약 1μg 내지 약 40μg, 약 1μg 내지 약 50μg, 약 1μg 내지 약 60μg, 약 1μg 내지 약 70μg, 약 1μg 내지 약 80μg, 약 1μg 내지 약 90μg, 약 1μg 내지 약 100μg, 약 1μg 내지 약 110μg, 약 1μg 내지 약 120μg, 약 1μg 내지 약 130μg, 약 1μg 내지 약 140μg, 약 1μg 내지 약 150μg, 약 5μg 내지 약 10μg, 약 5μg 내지 약 20μg, 약 5μg 내지 약 30μg, 약 5μg 내지 약 40μg, 약 5μg 내지 약 50μg, 약 5μg 내지 약 60μg, 약 5μg 내지 약 70μg, 약 5μg 내지 약 80μg, 약 5μg 내지 약 90μg, 약 5μg 내지 약 100μg, 약 5μg 내지 약 110μg, 약 5μg 내지 약 120μg, 약 5μg 내지 약 130μg, 약 5μg 내지 약 140μg, 약 5μg 내지 약 150μg, 약 10μg 내지 약 20μg, 약 10μg 내지 약 30μg, 약 10μg 내지 약 40μg, 약 10μg 내지 약 50μg, 약 10μg 내지 약 60μg, 약 10μg 내지 약 70μg, 약 10μg 내지 약 80μg, 약 10μg 내지 약 90μg, 약 10μg 내지 약 100μg, 약 10μg 내지 약 110μg, 약 10μg 내지 약 120μg, 약 10μg 내지 약 130μg, 약 10μg 내지 약 140μg, 약 10μg 내지 약 150μg, 약 10μg 내지 약 175μg, 약 10μg 내지 약 200μg, 약 10μg 내지 약 225μg, 약 10μg 내지 약 250μg, 약 25μg 내지 약 50μg, 약 25μg 내지 약 75μg, 약 25μg 내지 약 100μg, 약 25μg 내지 약 125μg, 약 25μg 내지 약 150μg, 약 25μg 내지 약 175μg, 약 25μg 내지 약 200μg, 약 25μg 내지 약 225μg, 약 25μg 내지 약 250μg, 약 50μg 내지 약 75μg, 약 50μg 내지 약 100μg, 약 50μg 내지 약 125μg, 약 50μg 내지 약 150μg, 약 50μg 내지 약 175μg, 약 50μg 내지 약 200μg, 약 50μg 내지 약 225μg, 약 50μg 내지 약 250μg, 약 75μg 내지 약 100μg, 약 75μg 내지 약 125μg, 약 75μg 내지 약 150μg, 약 75μg 내지 약 175μg, 약 75μg 내지 약 200μg, 약 75μg 내지 약 225μg, 또는 약 75μg 내지 약 250μg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0151] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 ARE를 예를 들어 약 100 ㎍ 내지 약 125 ㎍, 약 100μg 내지 약 150μg, 약 100μg 내지 약 175μg, 약 100μg 내지 약 200μg, 약 100μg 내지 약 225μg, 약 100μg 내지 약 250μg, 약 100μg 내지 약 275μg, 약 100μg 내지 약 300μg, 약 100μg 내지 약 325μg, 약 100μg 내지 약 350μg, 약 100μg 내지 약 375μg, 약 100μg 내지 약 400μg, 약 100μg 내지 약 425μg, 약 100μg 내지 약 450μg, 약 100μg 내지 약 475μg, 약 100μg 내지 약 500μg, 약 100μg 내지 약 525μg, 약 100μg 내지 약 550μg, 약 100μg 내지 약 575μg, 약 100μg 내지 약 600μg, 약 125μg 내지 약 150μg, 약 125μg 내지 약 175μg, 약 125μg 내지 약 200μg, 약 125μg 내지 약 225μg, 약 125μg 내지 약 250μg, 약 125μg 내지 약 275μg, 약 125μg 내지 약 300μg, 약 125μg 내지 약 325μg, 약 125μg 내지 약 350μg, 약 125μg 내지 약 375μg, 약 125μg 내지 약 400μg, 약 125μg 내지 약 425μg, 약 125μg 내지 약 450μg, 약 125μg 내지 약 475μg, 약 125μg 내지 약 500μg, 약 125μg 내지 약 525μg, 약 125μg 내지 약 550μg, 약 125μg 내지 약 575μg, 약 125μg 내지 약 600μg, 약 150μg 내지 약 175μg, 약 150μg 내지 약 200μg, 약 150μg 내지 약 225μg, 약 150μg 내지 약 250μg, 약 150μg 내지 약 275μg, 약 150μg 내지 약

300㎍, 약 150㎍ 내지 약 325㎍, 약 150㎍ 내지 약 350㎍, 약 150㎍ 내지 약 375㎍, 약 150㎍ 내지 약 400㎍, 약 150㎍ 내지 약 425㎍, 약 150㎍ 내지 약 450㎍, 약 150㎍ 내지 약 475㎍, 약 150㎍ 내지 약 500㎍, 약 150㎍ 내지 약 525㎍, 약 150㎍ 내지 약 550㎍, 약 150㎍ 내지 약 575㎍, 약 150㎍ 내지 약 600㎍, 약 200㎍ 내지 약 225㎍, 약 200㎍ 내지 약 250㎍, 약 200㎍ 내지 약 275㎍, 약 200㎍ 내지 약 300㎍, 약 200㎍ 내지 약 325㎍, 약 200㎍ 내지 약 350㎍, 약 200㎍ 내지 약 375㎍, 약 200㎍ 내지 약 400㎍, 약 200㎍ 내지 약 425㎍, 약 200㎍ 내지 약 450㎍, 약 200㎍ 내지 약 475㎍, 약 200㎍ 내지 약 500㎍, 약 200㎍ 내지 약 525㎍, 약 200㎍ 내지 약 550㎍, 약 200㎍ 내지 약 575㎍, 약 200㎍ 내지 약 600㎍, 약 200㎍ 내지 약 625㎍, 약 200㎍ 내지 약 650㎍, 약 200㎍ 내지 약 675㎍, 약 200㎍ 내지 약 700㎍, 약 200㎍ 내지 약 725㎍, 약 200㎍ 내지 약 750㎍, 약 200㎍ 내지 약 775㎍, 약 200㎍ 내지 약 800㎍, 약 200㎍ 내지 약 825㎍, 약 200㎍ 내지 약 850㎍, 약 200㎍ 내지 약 875㎍, 약 200㎍ 내지 약 900㎍, 약 200㎍ 내지 약 925㎍, 약 200㎍ 내지 약 950㎍, 약 200㎍ 내지 약 975㎍, 또는 약 200㎍ 내지 약 1,000㎍의 양으로 포함한다.

[0152] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 250㎍ 내지 약 275㎍, 약 250㎍ 내지 약 300㎍, 약 250㎍ 내지 약 325㎍, 약 250㎍ 내지 약 350㎍, 약 250㎍ 내지 약 375㎍, 약 250㎍ 내지 약 400㎍, 약 250㎍ 내지 약 425㎍, 약 250㎍ 내지 약 450㎍, 약 250㎍ 내지 약 475㎍, 약 250㎍ 내지 약 500㎍, 약 250㎍ 내지 약 525㎍, 약 250㎍ 내지 약 550㎍, 약 250㎍ 내지 약 575㎍, 약 250㎍ 내지 약 600㎍, 약 250㎍ 내지 약 625㎍, 약 250㎍ 내지 약 650㎍, 약 250㎍ 내지 약 675㎍, 약 250㎍ 내지 약 700㎍, 약 250㎍ 내지 약 725㎍, 약 250㎍ 내지 약 750㎍, 약 250㎍ 내지 약 775㎍, 약 250㎍ 내지 약 800㎍, 약 250㎍ 내지 약 825㎍, 약 250㎍ 내지 약 850㎍, 약 250㎍ 내지 약 875㎍, 약 250㎍ 내지 약 900㎍, 약 250㎍ 내지 약 925㎍, 약 250㎍ 내지 약 950㎍, 약 250㎍ 내지 약 975㎍, 약 250㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 300㎍ 내지 약 325㎍, 약 300㎍ 내지 약 350㎍, 약 300㎍ 내지 약 375㎍, 약 300㎍ 내지 약 400㎍, 약 300㎍ 내지 약 425㎍, 약 300㎍ 내지 약 450㎍, 약 300㎍ 내지 약 475㎍, 약 300㎍ 내지 약 500㎍, 약 300㎍ 내지 약 525㎍, 약 300㎍ 내지 약 550㎍, 약 300㎍ 내지 약 575㎍, 약 300㎍ 내지 약 600㎍, 약 300㎍ 내지 약 625㎍, 약 300㎍ 내지 약 650㎍, 약 300㎍ 내지 약 675㎍, 약 300㎍ 내지 약 700㎍, 약 300㎍ 내지 약 725㎍, 약 300㎍ 내지 약 750㎍, 약 300㎍ 내지 약 775㎍, 약 300㎍ 내지 약 800㎍, 약 300㎍ 내지 약 825㎍, 약 300㎍ 내지 약 850㎍, 약 300㎍ 내지 약 875㎍, 약 300㎍ 내지 약 900㎍, 약 300㎍ 내지 약 925㎍, 약 300㎍ 내지 약 950㎍, 약 300㎍ 내지 약 975㎍, 약 300㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 400㎍ 내지 약 425㎍, 약 400㎍ 내지 약 450㎍, 약 400㎍ 내지 약 475㎍, 약 400㎍ 내지 약 500㎍, 약 400㎍ 내지 약 525㎍, 약 400㎍ 내지 약 550㎍, 약 400㎍ 내지 약 575㎍, 약 400㎍ 내지 약 600㎍, 약 400㎍ 내지 약 625㎍, 약 400㎍ 내지 약 650㎍, 약 400㎍ 내지 약 675㎍, 약 400㎍ 내지 약 700㎍, 약 400㎍ 내지 약 725㎍, 약 400㎍ 내지 약 750㎍, 약 400㎍ 내지 약 775㎍, 약 400㎍ 내지 약 800㎍, 약 400㎍ 내지 약 825㎍, 약 400㎍ 내지 약 850㎍, 약 400㎍ 내지 약 875㎍, 약 400㎍ 내지 약 900㎍, 약 400㎍ 내지 약 925㎍, 약 400㎍ 내지 약 950㎍, 약 400㎍ 내지 약 975㎍, 또는 약 400㎍ 내지 약 1,000㎍의 양으로 ARE를 포함한다.

[0153] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 500㎍ 내지 약 525㎍, 약 500㎍ 내지 약 550㎍, 약 500㎍ 내지 약 575㎍, 약 500㎍ 내지 약 600㎍, 약 500㎍ 내지 약 625㎍, 약 500㎍ 내지 약 650㎍, 약 500㎍ 내지 약 675㎍, 약 500㎍ 내지 약 700㎍, 약 500㎍ 내지 약 725㎍, 약 500㎍ 내지 약 750㎍, 약 500㎍ 내지 약 775㎍, 약 500㎍ 내지 약 800㎍, 약 500㎍ 내지 약 825㎍, 약 500㎍ 내지 약 850㎍, 약 500㎍ 내지 약 875㎍, 약 500㎍ 내지 약 900㎍, 약 500㎍ 내지 약 925㎍, 약 500㎍ 내지 약 950㎍, 약 500㎍ 내지 약 975㎍, 약 500㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 600㎍ 내지 약 625㎍, 약 600㎍ 내지 약 650㎍, 약 600㎍ 내지 약 675㎍, 약 600㎍ 내지 약 700㎍, 약 600㎍ 내지 약 725㎍, 약 600㎍ 내지 약 750㎍, 약 600㎍ 내지 약 775㎍, 약 600㎍ 내지 약 800㎍, 약 600㎍ 내지 약 825㎍, 약 600㎍ 내지 약 850㎍, 약 600㎍ 내지 약 875㎍, 약 600㎍ 내지 약 900㎍, 약 600㎍ 내지 약 925㎍, 약 600㎍ 내지 약 950㎍, 약 600㎍ 내지 약 975㎍, 약 600㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 700㎍ 내지 약 725㎍, 약 700㎍ 내지 약 750㎍, 약 700㎍ 내지 약 775㎍, 약 700㎍ 내지 약 800㎍, 약 700㎍ 내지 약 825㎍, 약 700㎍ 내지 약 850㎍, 약 700㎍ 내지 약 875㎍, 약 700㎍ 내지 약 900㎍, 약 700㎍ 내지 약 925㎍, 약 700㎍ 내지 약 950㎍, 약 700㎍ 내지 약 975㎍, 약 700㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 800㎍ 내지 약 825㎍, 약 800㎍ 내지 약 850㎍, 약 800㎍ 내지 약 875㎍, 약 800㎍ 내지 약 900㎍, 약 800㎍ 내지 약 925㎍, 약 800㎍ 내지 약 950㎍, 약 800㎍ 내지 약 975㎍, 또는 약 800㎍ 내지 약 1,000㎍의 양으로 ARE를 포함한다.

[0154] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 약 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 약 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 약 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 약 900mg, 약 910mg, 약 920mg, 약 930mg, 약 940mg, 약 950mg, 960mg, 약 970mg, 약 980mg, 약 990mg, 또는 약 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0155] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 최소 1mg, 최소 2mg, 최소 3mg, 최소 4mg, 최소 5mg, 최소 6mg, 최소 7mg, 최소 8mg, 최소 9mg, 최소 10mg, 최소 15mg, 최소 20mg, 최소 25mg, 최소 30mg, 최소 35mg, 최소 40mg, 최소 45mg, 최소 50mg, 최소 55mg, 최소 60mg, 최소 65mg, 최소 70mg, 최소 75mg, 최소 80mg, 최소 85mg, 최소 90mg, 최소 95mg, 최소 100mg, 최소 110mg, 최소 120mg, 최소 130mg, 최소 140mg, 최소 150mg, 최소 160mg, 최소 170mg, 최소 180mg, 최소 190mg, 최소 200mg, 최소 210mg, 최소 220mg, 최소 230mg, 최소 240mg, 최소 250mg, 260mg, 최소 270mg, 최소 280mg, 최소 290mg, 최소 300mg, 최소 310mg, 최소 320mg, 최소 330mg, 최소 340mg, 최소 350mg, 360mg, 최소 370mg, 최소 380mg, 최소 390mg, 최소 400mg, 최소 410mg, 최소 420mg, 최소 430mg, 최소 440mg, 최소 450mg, 460mg, 최소 470mg, 최소 480mg, 최소 490mg, 최소 500mg, 최소 510mg, 최소 520mg, 최소 530mg, 최소 540mg, 최소 550mg, 560mg, 최소 570mg, 최소 580mg, 최소 590mg, 최소 600mg, 최소 610mg, 최소 620mg, 최소 630mg, 최소 640mg, 최소 650mg, 660mg, 최소 670mg, 최소 680mg, 최소 690mg, 최소 700mg, 최소 710mg, 최소 720mg, 최소 730mg, 최소 740mg, 최소 750mg, 760mg, 최소 770mg, 최소 780mg, 최소 790mg, 최소 800mg, 최소 810mg, 최소 820mg, 최소 830mg, 최소 840mg, 최소 850mg, 860mg, 최소 870mg, 최소 880mg, 최소 890mg, 최소 900mg, 최소 910mg, 최소 920mg, 최소 930mg, 최소 940mg, 최소 950mg, 960mg, 최소 970mg, 최소 980mg, 최소 990mg, 또는 최소 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0156] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 최대 1mg, 최대 2mg, 최대 3mg, 최대 4mg, 최대 5mg, 최대 6mg, 최대 7mg, 최대 8mg, 최대 9mg, 최대 10mg, 최대 15mg, 최대 20mg, 최대 25mg, 최대 30mg, 최대 35mg, 최대 40mg, 최대 45mg, 최대 50mg, 최대 55mg, 최대 60mg, 최대 65mg, 최대 70mg, 최대 75mg, 최대 80mg, 최대 85mg, 최대 90mg, 최대 95mg, 최대 100mg, 최대 110mg, 최대 120mg, 최대 130mg, 최대 140mg, 최대 150mg, 최대 160mg, 최대 170mg, 최대 180mg, 최대 190mg, 최대 200mg, 최대 210mg, 최대 220mg, 최대 230mg, 최대 240mg, 최대 250mg, 260mg, 최대 270mg, 최대 280mg, 최대 290mg, 최대 300mg, 최대 310mg, 최대 320mg, 최대 330mg, 최대 340mg, 최대 350mg, 360mg, 최대 370mg, 최대 380mg, 최대 390mg, 최대 400mg, 최대 410mg, 최대 420mg, 최대 430mg, 최대 440mg, 최대 450mg, 460mg, 최대 470mg, 최대 480mg, 최대 490mg, 최대 500mg, 최대 510mg, 최대 520mg, 최대 530mg, 최대 540mg, 최대 550mg, 560mg, 최대 570mg, 최대 580mg, 최대 590mg, 최대 600mg, 최대 610mg, 최대 620mg, 최대 630mg, 최대 640mg, 최대 650mg, 660mg, 최대 670mg, 최대 680mg, 최대 690mg, 최대 700mg, 최대 710mg, 최대 720mg, 최대 730mg, 최대 740mg, 최대 750mg, 760mg, 최대 770mg, 최대 780mg, 최대 790mg, 최대 800mg, 최대 810mg, 최대 820mg, 최대 830mg, 최대 840mg, 최대 850mg, 860mg, 최대 870mg, 최대 880mg, 최대 890mg, 최대 900mg, 최대 910mg, 최대 920mg, 최대 930mg, 최대 940mg, 최대 950mg, 960mg, 최대 970mg, 최대 980mg, 최대 990mg, 또는 최대 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0157] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 1mg 내지 약 10mg, 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 1mg 내지 약 40mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 60mg, 약 1mg 내지 약 70mg, 약 1mg 내지 약 80mg, 약 1mg 내지 약 90mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 110mg, 약 1mg 내지 약 120mg, 약 1mg 내지 약 130mg, 약 1mg 내지 약 140mg, 약 1mg 내지 약 150mg, 약 5mg 내지 약 10mg, 약 5mg 내지 약 20mg, 약 5mg 내지 약 30mg, 약 5mg 내지 약 40mg, 약 5mg 내지 약 50mg, 약 5mg 내지 약 60mg, 약 5mg 내지 약 70mg, 약 5mg 내지 약 80mg, 약 5mg 내지 약 90mg, 약 5mg 내지 약 100mg, 약 5mg 내

지 약 110mg, 약 5mg 내지 약 120mg, 약 5mg 내지 약 130mg, 약 5mg 내지 약 140mg, 약 5mg 내지 약 150mg, 약 10mg 내지 약 20mg, 약 10mg 내지 약 30mg, 약 10mg 내지 약 40mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 약 10mg 내지 약 60mg, 약 10mg 내지 약 70mg, 약 10mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 90mg, 약 10mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 110mg, 약 10mg 내지 약 120mg, 약 10mg 내지 약 130mg, 약 10mg 내지 약 140mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 10mg 내지 약 175mg, 약 10mg 내지 약 200mg, 약 10mg 내지 약 225mg, 약 10mg 내지 약 250mg, 약 25mg 내지 약 50mg, 약 25mg 내지 약 75mg, 약 25mg 내지 약 100mg, 약 25mg 내지 약 125mg, 약 25mg 내지 약 150mg, 약 25mg 내지 약 175mg, 약 25mg 내지 약 200mg, 약 25mg 내지 약 225mg, 약 25mg 내지 약 250mg, 약 50mg 내지 약 75mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 50mg 내지 약 125mg, 약 50mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 175mg, 약 50mg 내지 약 200mg, 약 50mg 내지 약 225mg, 약 50mg 내지 약 250mg, 약 75mg 내지 약 100mg, 약 75mg 내지 약 125mg, 약 75mg 내지 약 150mg, 약 75mg 내지 약 175mg, 약 75mg 내지 약 200mg, 약 75mg 내지 약 225mg, 또는 약 75mg 내지 약 250mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0158] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 100mg 내지 약 125mg, 약 100mg 내지 약 150mg, 약 100mg 내지 약 175mg, 약 100mg 내지 약 200mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 275mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 325mg, 약 100mg 내지 약 350mg, 약 100mg 내지 약 375mg, 약 100mg 내지 약 400mg, 약 100mg 내지 약 425mg, 약 100mg 내지 약 450mg, 약 100mg 내지 약 475mg, 약 100mg 내지 약 500mg, 약 100mg 내지 약 525mg, 약 100mg 내지 약 550mg, 약 100mg 내지 약 575mg, 약 100mg 내지 약 600mg, 약 125mg 내지 약 150mg, 약 125mg 내지 약 175mg, 약 125mg 내지 약 200mg, 약 125mg 내지 약 225mg, 약 125mg 내지 약 250mg, 약 125mg 내지 약 275mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 325mg, 약 125mg 내지 약 350mg, 약 125mg 내지 약 375mg, 약 125mg 내지 약 400mg, 약 125mg 내지 약 425mg, 약 125mg 내지 약 450mg, 약 125mg 내지 약 475mg, 약 125mg 내지 약 500mg, 약 125mg 내지 약 525mg, 약 125mg 내지 약 550mg, 약 125mg 내지 약 575mg, 약 125mg 내지 약 600mg, 약 150mg 내지 약 175mg, 약 150mg 내지 약 200mg, 약 150mg 내지 약 225mg, 약 150mg 내지 약 250mg, 약 150mg 내지 약 275mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 325mg, 약 150mg 내지 약 350mg, 약 150mg 내지 약 375mg, 약 150mg 내지 약 400mg, 약 150mg 내지 약 425mg, 약 150mg 내지 약 450mg, 약 150mg 내지 약 475mg, 약 150mg 내지 약 500mg, 약 150mg 내지 약 525mg, 약 150mg 내지 약 550mg, 약 150mg 내지 약 575mg, 약 150mg 내지 약 600mg, 약 200mg 내지 약 225mg, 약 200mg 내지 약 250mg, 약 200mg 내지 약 275mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 325mg, 약 200mg 내지 약 350mg, 약 200mg 내지 약 375mg, 약 200mg 내지 약 400mg, 약 200mg 내지 약 425mg, 약 200mg 내지 약 450mg, 약 200mg 내지 약 475mg, 약 200mg 내지 약 500mg, 약 200mg 내지 약 525mg, 약 200mg 내지 약 550mg, 약 200mg 내지 약 575mg, 약 200mg 내지 약 600mg, 약 200mg 내지 약 625mg, 약 200mg 내지 약 650mg, 약 200mg 내지 약 675mg, 약 200mg 내지 약 700mg, 약 200mg 내지 약 725mg, 약 200mg 내지 약 750mg, 약 200mg 내지 약 775mg, 약 200mg 내지 약 800mg, 약 200mg 내지 약 825mg, 약 200mg 내지 약 850mg, 약 200mg 내지 약 875mg, 약 200mg 내지 약 900mg, 약 200mg 내지 약 925mg, 약 200mg 내지 약 950mg, 약 200mg 내지 약 975mg, 또는 약 200mg 내지 약 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0159] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 250mg 내지 약 275mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 325mg, 약 250mg 내지 약 350mg, 약 250mg 내지 약 375mg, 약 250mg 내지 약 400mg, 약 250mg 내지 약 425mg, 약 250mg 내지 약 450mg, 약 250mg 내지 약 475mg, 약 250mg 내지 약 500mg, 약 250mg 내지 약 525mg, 약 250mg 내지 약 550mg, 약 250mg 내지 약 575mg, 약 250mg 내지 약 600mg, 약 250mg 내지 약 625mg, 약 250mg 내지 약 650mg, 약 250mg 내지 약 675mg, 약 250mg 내지 약 700mg, 약 250mg 내지 약 725mg, 약 250mg 내지 약 750mg, 약 250mg 내지 약 775mg, 약 250mg 내지 약 800mg, 약 250mg 내지 약 825mg, 약 250mg 내지 약 850mg, 약 250mg 내지 약 875mg, 약 250mg 내지 약 900mg, 약 250mg 내지 약 925mg, 약 250mg 내지 약 950mg, 약 250mg 내지 약 975mg, 약 250mg 내지 약 1,000mg, 약 300mg 내지 약 325mg, 약 300mg 내지 약 350mg, 약 300mg 내지 약 375mg, 약 300mg 내지 약 400mg, 약 300mg 내지 약 425mg, 약 300mg 내지 약 450mg, 약 300mg 내지 약 475mg, 약 300mg 내지 약 500mg, 약 300mg 내지 약 525mg, 약 300mg 내지 약 550mg, 약 300mg 내지 약 575mg, 약 300mg 내지 약 600mg, 약 300mg 내지 약 625mg, 약 300mg 내지 약 650mg, 약 300mg 내지 약 675mg, 약 300mg 내지 약 700mg, 약 300mg 내지 약 725mg, 약 300mg 내지 약 750mg, 약 300mg 내지 약 775mg, 약 300mg 내지 약 800mg, 약 300mg 내지 약 825mg, 약 300mg 내지 약 850mg, 약 300mg 내지 약 875mg, 약 300mg 내지 약 900mg, 약 300mg 내지 약 925mg, 약 300mg 내지 약 950mg, 약 300mg 내지 약 975mg, 약 300mg 내지 약 1,000mg, 약 400mg 내지 약 425mg, 약 400mg 내지 약 450mg, 약 400mg 내지 약 475mg, 약 400mg 내지 약 500mg, 약 400mg 내지 약 525mg, 약 400mg 내지 약 550mg, 약 400mg 내지 약 575mg, 약 400mg 내지 약 600mg, 약 400mg 내지 약 625mg, 약 400mg 내지 약 650mg, 약 400mg 내지 약 675mg,

약 400mg 내지 약 700mg, 약 400mg 내지 약 725mg, 약 400mg 내지 약 750mg, 약 400mg 내지 약 775mg, 약 400mg 내지 약 800mg, 약 400mg 내지 약 825mg, 약 400mg 내지 약 850mg, 약 400mg 내지 약 875mg, 약 400mg 내지 약 900mg, 약 400mg 내지 약 925mg, 약 400mg 내지 약 950mg, 약 400mg 내지 약 975mg, 또는 약 400mg 내지 약 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0160] 본 발명의 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 약 500mg 내지 약 525mg, 약 500mg 내지 약 550mg, 약 500mg 내지 약 575mg, 약 500mg 내지 약 600mg, 약 500mg 내지 약 625mg, 약 500mg 내지 약 650mg, 약 500mg 내지 약 675mg, 약 500mg 내지 약 700mg, 약 500mg 내지 약 725mg, 약 500mg 내지 약 750mg, 약 500mg 내지 약 775mg, 약 500mg 내지 약 800mg, 약 500mg 내지 약 825mg, 약 500mg 내지 약 850mg, 약 500mg 내지 약 875mg, 약 500mg 내지 약 900mg, 약 500mg 내지 약 925mg, 약 500mg 내지 약 950mg, 약 500mg 내지 약 975mg, 약 500mg 내지 약 1,000mg, 약 600mg 내지 약 625mg, 약 600mg 내지 약 650mg, 약 600mg 내지 약 675mg, 약 600mg 내지 약 700mg, 약 600mg 내지 약 725mg, 약 600mg 내지 약 750mg, 약 600mg 내지 약 775mg, 약 600mg 내지 약 800mg, 약 600mg 내지 약 825mg, 약 600mg 내지 약 850mg, 약 600mg 내지 약 875mg, 약 600mg 내지 약 900mg, 약 600mg 내지 약 925mg, 약 600mg 내지 약 950mg, 약 600mg 내지 약 975mg, 약 600mg 내지 약 1,000mg, 약 700mg 내지 약 725mg, 약 700mg 내지 약 750mg, 약 700mg 내지 약 775mg, 약 700mg 내지 약 800mg, 약 700mg 내지 약 825mg, 약 700mg 내지 약 850mg, 약 700mg 내지 약 875mg, 약 700mg 내지 약 900mg, 약 700mg 내지 약 925mg, 약 700mg 내지 약 950mg, 약 700mg 내지 약 975mg, 약 700mg 내지 약 1,000mg, 약 800mg 내지 약 825mg, 약 800mg 내지 약 850mg, 약 800mg 내지 약 875mg, 약 800mg 내지 약 900mg, 약 800mg 내지 약 925mg, 약 800mg 내지 약 950mg, 약 800mg 내지 약 975mg, 또는 약 800mg 내지 약 1,000mg의 양으로 ARE를 포함한다.

[0161] 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 ARE의 약학적으로 허용가능한 조성물로의 처리를 용이하게 하는 약학적으로 허용가능한 담체를 선택적으로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 "약학적 담체"와 동의어이며, 투여시 실질적으로 장기간 또는 영구적으로 유해한 영향을 미치지 않고 약학적으로 허용가능한 비히클, 안정제, 희석제, 첨가제, 보조제, 또는 부형제와 같은 용어를 포함하는 임의의 담체를 지칭한다. 이러한 담체는 일반적으로 활성 화합물과 혼합되거나 활성 화합물을 희석 또는 에워싸도록 허용되며, 고체, 반고체, 또는 액체 제형일 수 있다. 활성 성분은 가용성일 수 있거나 원하는 담체 또는 희석제에 현탁액으로 전달될 수 있는 것으로 이해된다.

[0162] 본 발명의 일 구체예에서, 단일의 약학적으로 허용가능한 담체는 본 명세서에 개시된 조성물에 존재한다. 다른 구체예에서, 복수의 약학적으로 허용가능한 담체는 본 명세서에 개시된 조성물에 존재한다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상 또는 5개 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어, 오직 하나, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 또는 최대 5개의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 3 내지 4, 3 내지 5 또는 4 내지 5의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[0163] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 본 명세서에 개시된 약학 조성물에 원하는 제형 또는 유리한 효과를 제공하는 일정량의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 예를 들어 조성물의 최소 25중량%, 최소 30중량%, 최소 35중량%, 최소 40중량%, 최소 45중량%, 최소 50중량%, 최소 55중량%, 최소 60중량%, 최소 65중량%, 최소 70중량%, 최소 75중량%, 최소 80중량%, 최소 85중량%, 최소 90중량%, 최소 95중량%, 최소 96중량%, 최소 97중량%, 최소 98중량% 또는 최소 99중량%로 포함한다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 예를 들어 조성물의 최대 25중량%, 최대 30중량%, 최대 35중량%, 최대 40중량%, 최대 45중량%, 최대 50중량%, 최대 55중량%, 최대 60중량%, 최대 65중량%, 최대 70중량%, 최대 75중량%, 최대 80중량%, 최대 85중량%, 최대 90중량%, 최대 95중량%, 최대 96중량%, 최대 97중량%, 최대 98중량% 또는 최대 99중량%의 양으로 포함한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 조성물의 예를 들어 약 25중량% 내지 약 50중량%, 약 25중량% 내지 약 75중량%, 약 25중량% 내지 약 90중량%, 약 25중량% 내지 약 95중량%, 약 25중량% 내지 약 96중량%, 약 25중량% 내지 약 97중량%, 약 25중량% 내지 약 98중량%, 약 25중량% 내지 약 99중량%, 약 50중량% 내지 약 75중량%, 약 50중량% 내지 약 90중량%, 약 50중량% 내지 약 95중량%, 약 50중량% 내지 약 96중량%, 약 50중량% 내지 약 97중량%, 약 50중량% 내지 약 98중량%, 약 50중량% 내지 약 99중량%, 약 75중량% 내지 약 80중량%, 약 75중량% 내지 약 85중량%, 약 75중량% 내지 약 90중량%, 약 75중량% 내지 약 95중량%, 약 75중량% 내지 약 96중량%, 약 75중량% 내지 약 97중량%, 약 75중량% 내지 약 98중량%,

약 75중량% 내지 약 99중량%, 약 80중량% 내지 약 85중량%, 약 80중량% 내지 약 90중량%, 약 80중량% 내지 약 95중량%, 약 80중량% 내지 약 96중량%, 약 80중량% 내지 약 97중량%, 약 80중량% 내지 약 98중량%, 약 80중량% 내지 약 99중량%, 약 85중량% 내지 약 90중량%, 약 85중량% 내지 약 95중량%, 약 85중량% 내지 약 96중량%, 약 85중량% 내지 약 97중량%, 약 85중량% 내지 약 98중량%, 약 85중량% 내지 약 99중량%, 약 90중량% 내지 약 95중량%, 약 90중량% 내지 약 96중량%, 약 90중량% 내지 약 97중량%, 약 90중량% 내지 약 98중량%, 약 90중량% 내지 약 99중량%, 또는 약 95중량% 내지 약 99중량%의 양으로 포함한다.

[0164] 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 완충제, 보존제, 긴장성 조절제(tonicity adjuster), 염, 항산화제, 삼투압 조절제, 생리학적 물질, 약학적 물질, 벌크화제, 증점제, 계면활성제, 유화제, 습윤제, 감미제 또는 향미제 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분(또는 약학적 성분)을 추가로 포함할 수 있다. 생성된 제형이 약학적으로 허용되는 한, pH를 조정하기 위한 다양한 완충제 및 수단이 본 명세서에 개시된 약학 조성물을 제조하는데에 사용될 수 있다. 이러한 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 중성 완충 식염수, 포스페이트 완충 식염수 및 보레이트(borate) 완충제를 제한없이 포함한다. 필요에 따라 산 또는 염기를 사용하여 조성물의 pH를 조정할 수 있는 것으로 이해된다. 약학적으로 허용가능한 항산화제는 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔을 제한없이 포함한다. 유용한 보존제는 비제한적으로 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 클로로헥시딘, 티메로살(thimerosal), 파라히드록시벤조산, 예를 들어메틸-, 프로필-, 또는 부틸-파라히드록시벤조산, 페닐수은 염, 예컨대 니트레이트, 클로라이드, 아세테이트, 및 보레이트, 안정화된 옥시 클로로 조성물, 예를 들어 PURITE® 및 킬란트(chelant), 예를 들어 EDTA, DTPA 또는 DTPA-비스아미드, 칼슘 DTPA, 및 CaNaDTPA-비스아미드를 포함한다. 약학 조성물에 유용한 긴장성 조절제는 염, 예를 들어 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 또는 글리세린 및 다른 약학적으로 허용가능한 긴장성 조절제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 약학 조성물에 유용한 벌크화제 또는 증점제는 다당류, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 뮤코다당류(mucopolysaccharides), 예를 들어 히알루론산 및 콘드로이틴 설페이트, 또는 폴리알코올, 예를 들어 폴리비닐 알코올을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 서방성(slow releasing) 겔 및 매트릭스뿐만 아니라 예를 들어 인-시튜(in-situ) 겔을 형성하는 물질에 기초한 가용성 및 불용성 안구 삽입물도 사용될 수 있다. 약학 조성물은 염으로서 제공될 수 있고, 염산, 황산, 아세트산, 젖산, 타르타르산, 말산, 숙신산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 산으로 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태보다 수성 또는 기타 양성자성 용매에 보다 가용성인 경향이 있다. 약리학 분야에 공지된 이들 및 다른 물질은 약학 조성물에 포함될 수 있는 것으로 이해된다.

[0165] 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 바람직한 유리한 효과를 달성하는 방식으로 본 명세서에 개시된 ARE의 국소 적용을 가능하게 하는 임의의 형태로 제형화될 수 있다. 국소 적용은 적합한 약학적 담체에 혼입되고, 국소 작용을 발휘하기 위해 피부 및/또는 가는 모발 또는 탈모 부위에 적용되는 본 명세서에 기술된 적어도 ARE의 용도를 지칭한다. 따라서, 이러한 국소 조성물은 치료될 피부 표면과의 직접 접촉에 의해 하나 이상의 ARE가 외부에 적용되는 약학적 형태를 포함한다.

[0166] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어, 단일 상 제형 또는 중간 상 및 분산 상을 포함하는 2상 제형으로 제형화될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 액체 조성물, 콜로이드 조성물, 반고체 조성물, 또는 고체 조성물로 제형화될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 액체 에어로졸, 폼, 에멀젼, 겔, 졸, 또는 고체 졸로 제형화될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어 스프레이, 액체 에어로졸, 세척제, 애프터쉐이브 로션, 향수, 로션, 크림, 고약(salve), 왁스 조성물, 무스, 샴푸, 컨디셔너, 연고(ointment), 리니먼트제(liniment), 연고(paste), 젤리형 크림(jelly), 비누, 현탁액, 또는 피부 연화 크림(emollient)으로 제형화 될 수 있다. 인-시튜 겔을 형성하는 물질에 기초하여, 서방성 전달을 위한 다양한 겔 및 매트릭스뿐만 아니라 가용성 및 불용성 안구 삽입물이 또한 사용될 수 있다.

[0167] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 피부학적으로 융화성인(compatible) 비히클 또는 담체와 혼합된다. 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있는 비히클은 예를 들어 생리 식염수, 오일 용액 또는 연고와 같은 수용액을 포함할 수 있다. 비히클은 또한 피부학적으로 적합한 보존제, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 계면활성제 예를 들어 폴리소르베이트 80, 리포좀 또는 중합체, 예를 들어 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 히알루론산을 함유할 수 있고; 이들은 점도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 약물이 투여될 때 가용성 또는 불용성 약물 삽입물을 사용하는 것이 또한 가능하다.

[0168] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 화합물의 0.1% 내지 10%, 변성 알코올 20% 내지 40%, 이소프로필 미리스테이트(myristate) 40% 내지 60%, 및 트랜스큐톨 10% 내지 30%를 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 0.25% 내지 8%, 변성 알코올 23% 내지 37%, 이소프로필 미리스테이트 43% 내지 57%, 및 트랜스큐톨 13% 내지 27%를 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 0.5% 내지 5%, 변성 알코올 25% 내지 35%, 이소프로필 미리스테이트 45% 내지 55%, 및 트랜스큐톨 15% 내지 25%를 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 0.75% 내지 3%, 변성 알코올 27% 내지 32%, 이소프로필 미리스테이트 47% 내지 52%, 및 트랜스큐톨 17% 내지 22%를 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 1% 내지 2%, 변성 알코올 29% 내지 31%, 이소프로필 미리스테이트 48% 내지 50%, 및 트랜스큐톨 19% 내지 21%를 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물.

[0169] 본 발명의 일 구체예에서, 0.1% 내지 10%의 화합물 37 내지 52 중 어느 하나, 또는 이들의 임의의 조합, 20% 내지 40% 변성 알코올, 40% 내지 60% 이소프로필 미리스테이트, 및 10% 내지 30% 트랜스큐톨을 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 양태에서, 0.25% 내지 8%의 화합물 37 내지 52 중 어느 하나, 또는 이들의 임의의 조합, 23% 내지 37% 변성 알코올, 43% 내지 57% 이소프로필 미리스테이트, 및 13% 내지 27% 트랜스큐톨을 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 다른 양태에서, 0.5% 내지 5%의 화합물 37 내지 52 중 어느 하나, 또는 이들의 임의의 조합, 25% 내지 35% 변성 알코올, 45% 내지 55% 이소프로필 미리스테이트, 및 15% 내지 25% 트랜스큐톨을 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 또다른 양태에서, 0.75% 내지 3%의 화합물 37 내지 52 중 어느 하나, 또는 이들의 임의의 조합, 27% 내지 32% 변성 알코올, 47% 내지 52% 이소프로필 미리스테이트, 및 17% 내지 22% 트랜스큐톨을 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물. 본 구체예의 또다른 양태에서, 1% 내지 2%의 화합물 37 내지 52, 또는 이들의 임의의 조합, 29% 내지 31% 변성 알코올, 48% 내지 50% 이소프로필 미리스테이트, 및 19% 내지 21% 트랜스큐톨을 포함하는 본 명세서에 개시된 약학 조성물.

[0170] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 조성물을 분배하기에 적합한 용기에 수용될 수 있다. 용기는 바이알, 병, 튜브 등일 수 있다. 특정 구체예에서, 용기는 조성물을 내부에서 방출하기 위해 압착 가능할 것이다. 용기는 뚜껑을 가질 수 있으며, 이 뚜껑은 때때로 열고 닫거나(snap), 비틀(twist) 수 있다. 용기는 조성물의 안이 무균성이 유지되도록 해야한다. 특정 구체예에서, 용기는 개방 전에 안전 밀폐 부분을 가질 것이다. 일 구체예의 양태에서, 용기는 본 명세서에 개시된 조성물의 약 1mL 내지 약 50mL를 보유할 수 있다. 본 구체예의 양태에서, 용기는 예를 들어 1mL 내지 5mL, 1mL 내지 10mL, 1mL 내지 15mL, 1mL 내지 20mL, 1mL 내지 25mL, 1mL 내지 30mL, 1mL 내지 35mL, 1mL 내지 40mL, 1mL 내지 45mL, 1mL 내지 50mL, 2mL 내지 5mL, 2mL 내지 10mL, 2mL 내지 15mL, 2mL 내지 20mL, 2mL 내지 25mL, 2mL 내지 30mL, 2mL 내지 35mL, 2mL 내지 40mL, 2mL 내지 45mL, 2mL 내지 50mL, 3mL 내지 5mL, 3mL 내지 10mL, 3mL 내지 15mL, 3mL 내지 20mL, 3mL 내지 25mL, 3mL 내지 30mL, 3mL 내지 35mL, 3mL 내지 40mL, 3mL 내지 45mL, 3mL 내지 50mL, 5mL 내지 10mL, 5mL 내지 15mL, 5mL 내지 20mL, 5mL 내지 25mL, 5mL 내지 30mL, 5mL 내지 35mL, 5mL 내지 40mL, 5mL 내지 45mL, 5mL 내지 50mL, 10mL 내지 20mL, 10mL 내지 30mL, 10mL 내지 40mL, 10mL 내지 50mL, 20mL 내지 30mL, 20mL 내지 40mL, 20mL 내지 50mL, 30mL 내지 40mL, 30mL 내지 50mL, 또는 40mL 내지 50mL를 보유할 수 있다.

[0171] 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 키트에 제공될 수 있다. 키트는 어플리케이터 브러시(applicator brush), 다공성 폼 면봉 또는 패드, 중공 튜브, 딥스틱(dipstick), 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 갖는 전달체를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 전달체는 윤활 향상제로 코팅된 단섬유(filament)를 갖는 복수의 어플리케이터 브러시를 포함한다. 윤활 향상제는 브러시로부터 조성물의 방출을 제어하기 위해, 즉 조성물이 피부 표면과 접촉할 때까지 브러시로부터 방출되지 않고 방출 속도가 치료학적으로 적절한 양의 조성물이 브러시로부터 피부 표면으로 방출되도록 하는, 단섬유에 코팅되는 중합체일 수 있다. 키트의 어플리케이터 브러시는 모발 성장 향상 조성물을 목적 부위, 즉 적어도 하나의 피부 영역에 적용하는 데 유용하다. 키트에는 다수의 어플리케이터 브러시가 있을 수 있다. 예를 들어, 30일 공급 키트에는 60개의 어플리케이터가 있을 수 있으며, 30일 동안, 적용 당, 각 눈마다 하나의 어플리케이터가 있다. 또는, 키트 당 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 등의 어플리케이터가 있을 수 있다. 키트 내에서, 어플리케이터 브러시는 개별적으로, 또는 2개 이상의 세트로 포장될 수 있다. 애플리케이터 브러시는 사용 전까지 멸균 상태로 유지되도록 포장되어 있다. 특정 구체예에서, 어플리케이터 브러시는 플라스틱 피복으로 포장될 수 있다. 또한, 눈의 오염을 방지하기 위해, 사용 후 버릴 수 있는 일회용 어플리케이터인 것이 바람직하다.

[0172] 키트는 또한 일련의 설명서를 포함할 수 있다. 설명서는 전달체 및 모발 성장 향상 조성물의 사용 방법, 사용

빈도 등과 같은 최종 사용자에게 유용한 정보를 포함할 수 있다.

[0173] 키트의 내용물, 어플리케이터 브러시, 조성물 용기, 및 설명서는 외부 케이스에 포함된다. 외부 케이스는 박스, 밀봉된 백, 포일 파우치(foil pouch) 등일 수 있다. 특정 구체예에서, 전달체, 용기 및 설명서는 상자에 동봉된다. 키트의 다른 구체예에서, 용기 및 설명서는 제1 상자에 포함되고, 전달체는 제2 상자에 포함되며, 제1 및 제2 상자는 제3 상자에 함께 포함된다.

[0174] 본 명세서의 양태는 부분적으로 탈모 치료 방법을 개시한다. 이러한 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 하나 이상의 ARE 또는 약학 조성물을 탈모와 관련된 적어도 하나의 모발 영역 또는 그의 일부에 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 탈모 관련 특성의 감소를 초래한다. 용어 "탈모(hair loss)"는 "탈모증(alopecia)"과 동의어이며, 두피, 얼굴, 수염, 머리, 음부, 윗입술, 눈썹, 및/또는 눈꺼풀로부터의 탈모를 포함하지만 이에 제한되지 않는 피부 표면으로부터의 모발의 부재 또는 소실을 의미한다.

[0175] 본 명세서의 양태는 부분적으로 모발 가늘어짐을 치료하는 방법을 개시한다. 이러한 방법은 모발 가늘어짐과 관련된 적어도 하나의 모발 영역 또는 이의 일부에 본 명세서에 개시된 유효량의 하나 이상의 ARE 또는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 투여는 모발 가늘어짐과 관련된 속성의 감소를 초래한다. 용어 "모발 가늘어짐(hair thinning)"은 모낭이 길이가 더 짧고, 직경이 더 작으며, 색이 더 밝고, 모발이 전혀 생성되지 않는 것이 아니라 더 약한 모발을 생성하는 연령-관련 상태를 지칭한다. 모발 가늘어짐은 각 모발의 모간 길이가 더 짧아지고, 직경이 더 작고(더 미세함), 색소가 적고, 그리고/또는 더 약한 상태이다. 이와 같이, 모발 가늘어짐은 모낭이 모간 생성을 완전히 중단시키는 상태인 모발 손실과 구별된다. 위에서 논의된 바와 같이, 모낭은 복잡한 소형 기관이다. 그러나 모든 생물학적 시스템과 마찬가지로, 모낭의 생물학적 활성 부분은 노화 과정을 겪는다. 이 노화 과정은 1) 모낭의 베이스가 피부 표면을 향하여 위로 이동, 모발 케라틴 합성의 감소, 및 색소 손실을 특징으로 한다. 모발을 생산하지만, 더 오래된 모낭은 길이가 더 짧고, 직경이 더 작으며, 색이 더 밝고, 연약한 모발을 만든다. 종합하면, 이 연령-관련 모발 특성의 변화는 모발 가늘어짐 자체로 나타난다. 가는 모발은 미국에서 약 4천만명의 남성과 2천 5백만명의 여성에게 영향을 미친다. 탈모로 인한 정서적 영향은 불안, 스트레스, 우울증 및 자존감 감소로 이어질 수 있다.

[0176] 본 명세서의 양태는 부분적으로 모발 색상 손실 치료 방법을 개시한다. 이러한 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 하나 이상의 ARE 또는 약학 조성물을 모발 색상 손실과 관련된 하나 이상의 모발 영역 또는 이의 부분에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여는 모발 색상 손실과 관련된 속성의 감소를 초래한다. 용어 "모발 색상 손실"은 모간의 색소의 감소를 지칭한다.

[0177] 모발에는 인간 및 동물을 모두 포함한 포유동물 종의 모발이 포함된다. 사람의 모발에는 두피, 얼굴, 수염, 머리, 음부, 윗입술, 눈썹, 및 눈꺼풀의 모발이 포함된다. 동물의 모발에는 몸 전체 표면의 모발이 포함된다. 예를 들어, 밍크, 친칠라(chinchilla), 여우, 또는 비버와 같이 생가죽(pelt)을 위해 기르는 동물의 경우, 상업적 이유로 모피 전체를 개선하기 위해 화합물을 신체의 전체 표면에 도포할 수 있다. 이 방법은 또한 동물의 미용상의 이유로, 예를 들어, 피부의 옴(mange) 또는 모발 외관의 정도를 유발하는 다른 질병으로 인해 부분 탈모가 있는 개 및 고양이의 피부에 적용될 수 있다.

[0178] 본 명세서의 양태는 부분적으로 퇴행성 모낭 장애와 관련된 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 이러한 방법은 퇴행성 모낭 장애와 관련된 하나 이상의 모발 영역 또는 이의 일부에 본 명세서에 개시된 유효량의 하나 이상의 ARE 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여는 퇴행성 모낭 장애와 관련된 속성의 감소를 초래한다. 퇴행성 모낭 장애는 모낭의 기능 또는 구조가 시간이 지남에 따라 점진적으로 악화되는 질환이다. 퇴행성 모낭 장애는 탈모, 모발 가늘어짐, 및/또는 모발 색상 손실을 초래한다. 예를 들어, 퇴행성 모낭 장애는 흉터 탈모증 및 비-흉터 탈모증을 포함하는 탈모증을 포함한다.

[0179] 본 발명의 구체예의 한 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 탈모, 모발 가늘어짐, 모발 색상 손실, 새로운 모간 성장 부재, 모간 성장 속도 감소, 모간 직경(두께) 감소, 모간 길이 감소, 모발 밀도 감소, 모간의 케라틴화 감소, 취약성 증가, 모발 색소 감소, 모간 윤기 감소, 모발 건강 감소, 모낭이 아나겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭이 카타겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭이 텔로겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭에서 모간의 조기 방출, 모낭에서 아팝토시스의 조기 시작, 종모의 솜털로의 조기 전환과 관련된 퇴행성 모낭 장애를 치료하기 위해 개체에게 투여된다.

[0180] 탈모증은 유전적 구성, 기능 장애, 유전 장애, 모간의 유전적 기질 또는 유전성피부병, 화학 이완제의 과도한 진행시간, 또는 빈번한 사용과 같은 화학적 파괴, 반복적인 뜨거운 빗 사용으로 인한 열 손상, 모간의 마찰력에

대한 만성 노출, 강박적 모발 뽑기, 육체적 또는 심리적 스트레스로 인한 텔로겐 탈모를 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 요인에 의해 야기될 수 있으며, 제2기 매독은 "moth eaten hair loss", 원반모양홍반루푸스(discoid lupus erythematosus) 또는 만성적 큐탄 홍반루푸스(chronic cutanous lupus erythematosus), 모공편평태선(lichenplanopilaris), 가성독발(pseudopelade of Brocq), 모낭염(tufted folliculitis), 박리연조직염(dissecting cellulitis), 점액탈모증(alopecia mucinosa), 극상모포 각화증 탈모성 모낭염(keratosis follicularis spinulosa decalvans), 화학요법, 방사선 요법, 및 테스토스테론 부스터 정제와 같은 특정 약물의 부작용을 야기할 수 있다. 탈모증은 암 치료를 받고 있거나 AIDS와 같은 다른 질병을 앓고 있는 환자에서 종종 발생하며, 세포-사멸, 또는 세포독성, 약물이 사용된다.

[0181] 탈모증은 전형적으로 흉터가 있거나 흉터가 없는 것으로 분류된다. "반흔성 탈모증(alopecia cicatrisata)" 또는 "흉터 탈모증(cicatricial alopecia)"으로도 알려진 흉터 탈모증(Scarring alopecia)은 모낭의 잠재적으로 영구적이고 비가역적인 파괴 및 반흔 조직(scar tissue)으로의 대체를 특징으로 하는 탈모를 의미한다. 흉터 탈모증의 비-제한적 예에는, 수포성 질환, 화학적 탈모증, 원반모양홍반루푸스, 심한 모낭염, 모공편평태선, 박리연조직염, 정수리부터 원형으로 머리카락이 빠져나가는 탈모증(central centrifugal cicatricial alopecia), 폐경기후 전두부 섬유화 탈모증(postmenopausal frontal fibrosing alopecia), 및 종양 및 피부 성장, 예를 들어, 지선모반(sebaceous nevus), 기저세포암(basal cell carcinoma) 및 편평세포암(squamous cell carcinoma)을 포함한다.

[0182] 비반흔성 탈모(Nonscarring alopecia)는 모낭을 영구적으로 파괴하지 않는 탈모를 의미한다. 비반흔성 탈모의 비-제한적 예에는 성장기탈모(anagen effluvium), 탈모(alopecia adnata), 남성형 탈모증(alopecia androgenetica), 원형 탈모증(alopecian AREata), 선천 탈모증(alopecia congenitalis), 산재 탈모증(alopecia diffusa), 전파 탈모증(alopecia disseminate), 낭상 탈모증(alopecia follicularis), 나성 탈모증(alopecia leprotica), 변연성 탈모증(alopecia marginalis), 약물성 탈모증(alopecia medicamentosa), 점액탈모증(alopecia mucinosa), 신경성탈모증(alopecia neurotica), 비강성탈모증(alopecia pityrodes), 초로기탈모증(alopecia presenili), 노인성탈모증(alopecia senilis), 증후성탈모증(alopecia symptomatica), 매독성탈모증(alopecia syphilitica), 전두탈모증(alopecia totalis), 중독성탈모증(alopecia toxica), 삼각탈모증(alopecia triangularis), 삼각선천탈모증(alopecia triangularis congenitalis), 전신탈모증(alopecia universalis), 모낭염(folliculitis), 탈모성모낭염(olliculitis decalvans), 견인성탈모증(traction alopecia), 발모벽(trichotillomania), 휴지기탈모(telogen effluvium), 모간의 유전 장애가 있다.

[0183] 본 발명의 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 흉터 탈모증과 관련된 퇴행성 모낭 장애를 치료하기 위해 개체에게 투여된다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 개체에 투여되어 수포성 질환, 화학적 노출, 원반모양홍반루푸스, 심한 모낭염, 모공편평태선, 박리연조직염, 정수리부터 원형으로 머리카락이 빠져나가는 탈모증, 폐경기후 전두부 섬유화 탈모증, 종양, 또는 피부 성장과 관련된 퇴행성 모낭 장애를 치료한다.

[0184] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 비반흔성탈모를 치료하기 위해 개체에게 투여된다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 퇴행성 모낭 장애 관련 성장기탈모, 결막탈모증, 남성형탈모증, 원형탈모증, 선천탈모증, 산재탈모증, 전파탈모증, 낭상탈모증, 나성탈모증, 변연성탈모증, 약물성탈모증, 점액탈모증, 신경성탈모증, 비강성탈모증, 초로기탈모증, 노인성탈모증, 증후성탈모증, 매독성탈모증, 전두탈모증, 중독성탈모증, 삼각탈모증, 삼각선천탈모증, 전신탈모증, 모낭염, 탈모성모낭염, 견인성탈모증, 발모벽, 휴지기탈모, 모간의 유전 장애를 치료하기 위해 개체에게 투여된다.

[0185] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 개체의 탈모와 관련된 퇴행성 모낭 장애는 탈모와 관련된 속성을 감소시킴으로써 치료된다. 본 구체예의 양태에서, 모발 성장률 증가, 모발 두께 증가, 모발 길이 증가, 모발 밀도 증가, 모낭 당 생성 모발 수 증가, 모발 색소 증가, 모발 광택 증가, 중간모 또는 솜털을 종모로 전환, 모발 건강 향상, 모낭이 아나겐 단계에 머무르는 시간의 증가, 모낭이 카타겐 단계에 머무르는 시간 증가, 모낭이 텔로겐 단계에 머무르는 시간 증가, 모낭으로부터 모간의 방출을 연기 또는 방지, 모낭에서 아팝토시스의 개시를 연기 또는 방지함으로써 모발 손실과 관련된 속성의 감소가 달성된다.

[0186] 본 발명의 구체예의 양태에서, 모발 가늘어짐과 관련된 퇴행성 모낭 장애와 관련된 속성의 감소는 모발 성장률 증가, 모발 두께 증가, 모발 길이 증가, 모발 밀도 증가, 모낭 당 생성 모발 수 증가, 모간의 케라틴 생성 증가, 모간 색소 증가, 모간 광택 증가, 중간모 또는 솜털을 종모로 전환, 모발 건강 향상, 모낭이 아나겐 단계에 머무르는 시간의 증가, 모낭이 카타겐 단계에 머무르는 시간 증가, 또는 모낭이 텔로겐 단계에 머무르는 시

간 증가에 의해 달성된다.

[0187] 본 발명의 일 구체예에서, 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 개체에게 모발 색상 손실과 관련된 퇴행성 모낭 장애를 치료하기 위해 투여된다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 모간의 색소 감소, 멜라닌 생성 감소, 아팝토시스와 관련된 멜라닌세포의 사멸 증가 또는 임의의 다른 원인과 관련된 퇴행성 모낭 장애를 치료하기 위해 개체에게 투여된다.

[0188] 본 발명의 구체예의 양태에서, 모발 색상 손실과 관련된 퇴행성 모낭 장애와 관련된 속성의 감소는 모간 색소 증가, 멜라닌 생산 증가, 모발 광택 증가, 중간모 또는 솜털을 종모로 전환, 모발 건강 향상, 모낭이 아나겐 단계에 머무르는 시간의 증가, 모낭이 카타겐 단계에 머무르는 시간 증가, 모낭이 텔로겐 단계에 머무르는 시간 증가, 멜라닌세포 사멸을 연기 또는 방지, 또는 모낭에서 아팝토시스의 개시를 연기 또는 방지함으로써 달성된다.

[0189] 본 명세서의 양태는 부분적으로 모발 외관을 개선하는 방법을 개시한다. 이러한 방법은 본 명세서에 개시된 유효량의 하나 이상의 ARE 또는 약학 조성물을 하나 이상의 모발 영역 또는 그의 일부에 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여는 모발 외관의 속성을 개선시킨다. 이러한 투여는 모발 길이 증가, 모발 두께 증가, 새로운 모발 성장 증가, 모발 성장 속도 증가, 모발 수 증가, 중간모의 종모로의 전환 증가, 모발 밀도 증가, 모낭 당 모발의 수 증가, 및/또는 모발 색상 또는 짙음 증가를 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 모발 특성의 개선을 초래한다.

[0190] 본 명세서의 양태는 부분적으로 피부 질환, 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 개시한다. 이러한 방법은 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE 또는 약학 조성물을 피부 질환, 질병 또는 장애와 관련된 하나 이상의 피부 영역 또는 이의 일부에 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "피부 영역"은 "표피 영역"과 동의어이다. 본 구체예의 양태에서, 피부 질환, 질병 또는 장애는 여드름, 과도한 피지 생성, 상처-후 흉터 형성, 또는 다낭성난소병(polycystic ovary disease)과 관련된 피부과적 문제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0191] 본 명세서에 개시된 적어도 하나의 ARE의 유효량(또는 치료적 유효량)은 AR-매개 신호전달과 관련된 피부 또는 모발 질환, 장애 또는 질병의 하나 이상의 생리학적 상태, 속성 또는 증상을 감소시키거나 억제하는 양이다. 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있지만, 사용된 ARE, 적용 빈도, 및 원하는 결과에 따라 변할 것이다.

[0192] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 하나 이상의 ARE의 치료적 유효량은 예를 들어, 최소 10%, 최소 20%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90% 또는 최소 95%에 의해 AR-매개 신호전달과 관련된 피부 또는 모발 질환, 장애 또는 질병의 하나 이상의 생리학적 상태, 속성 또는 증상을 감소시키거나 억제한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 치료적 유효량의 하나 이상의 화합물은 모발과 관련된 속성을, 예를 들어 약 10% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 90%, 약 30% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 약 30% 내지 약 60%, 또는 약 30% 내지 약 50%를 향상시킨다. 본 구체예의 양태에서, 치료적 유효량은 예를 들어 최소 1일, 최소 2일, 최소 3일, 최소 4일, 최소 5일, 최소 6일, 최소 7일, 최소 1주, 최소 2주, 최소 3주, 최소 4주, 최소 1달, 최소 2달, 최소 3달, 최소 4달, 최소 5달, 최소 6달, 최소 7달, 최소 8달, 최소 9달, 최소 10달, 최소 11달, 또는 최소 12달 동안 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량이다.

[0193] 본 발명의 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 일반적으로 약 0.001mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위이다. 이 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 최소 0.001mg/kg/day, 최소 0.01mg/kg/day, 최소 0.1mg/kg/day, 최소 1.0mg/kg/day, 최소 5.0mg/kg/day, 최소 10mg/kg/day, 최소 15mg/kg/day, 최소 20mg/kg/day, 최소 25mg/kg/day, 최소 30mg/kg/day, 최소 35mg/kg/day, 최소 40mg/kg/day, 최소 45mg/kg/day, 또는 최소 50mg/kg/day일 수 있다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 최대 0.001mg/kg/day, 최대 0.01mg/kg/day, 최대 0.1mg/kg/day, 최대 1.0mg/kg/day, 최대 5.0mg/kg/day, 최대 10mg/kg/day, 최대 15mg/kg/day, 최대 20mg/kg/day, 최대 25mg/kg/day, 최대 30mg/kg/day, 최대 35mg/kg/day, 최대 40mg/kg/day, 최대 45mg/kg/day, 또는 최대 50mg/kg/day일 수 있다.

[0194] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.001mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약

0.001mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 0.001mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.01mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 0.01mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.1mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 0.1mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다.

[0195] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 1mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 1mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 5mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 5mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다.

[0196] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 일반적으로 약 0.001mg/day 내지 약 100mg/day의 범위이다. 본 구체예의 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 최소 0.001mg/day, 최소 0.01mg/day, 최소 0.1mg/day, 최소 1.0mg/day, 최소 5.0mg/day, 최소 10mg/day, 최소 15mg/day, 최소 20mg/day, 최소 25mg/day, 최소 30mg/day, 최소 35mg/day, 최소 40mg/day, 최소 45mg/day, 또는 최소 50mg/day일 수 있다. 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 최대 0.001mg/day, 최대 0.01mg/day, 최대 0.1mg/day, 최대 1.0mg/day, 최대 5.0mg/day, 최대 10mg/day, 최대 15mg/day, 최대 20mg/day, 최대 25mg/day, 최대 30mg/day, 최대 35mg/day, 최대 40mg/day, 최대 45mg/day, 또는 50mg/day일 수 있다.

[0197] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.001mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 0.001mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.01mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 0.01mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.1mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 0.1mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다.

[0198] 본 구체예의 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 1mg/day 내지 약 10mg/day, 약 1mg/day 내지 약 15mg/day, 약 1mg/day 내지 약 20mg/day, 약 1mg/day 내지 약 25mg/day, 약 1mg/day 내지 약 30mg/day, 약 1mg/day 내지 약 35mg/day, 약 1mg/day 내지 약 40mg/day, 약 1mg/day 내지 약 45mg/day, 약

1mg/day 내지 약 50mg/day, 약 1mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 1mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 5mg/day 내지 약 10mg/day, 약 5mg/day 내지 약 15mg/day, 약 5mg/day 내지 약 20mg/day, 약 5mg/day 내지 약 25mg/day, 약 5mg/day 내지 약 30mg/day, 약 5mg/day 내지 약 35mg/day, 약 5mg/day 내지 약 40mg/day, 약 5mg/day 내지 약 45mg/day, 약 5mg/day 내지 약 50mg/day, 약 5mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 5mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다.

[0199] 투약은 단일 투약 또는 누적(일련의 투약)일 수 있으며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 치료 방법은 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE 또는 약학 조성물의 1회 투여를 포함할 수 있다. 비-제한적인 예로서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE 또는 약학 조성물은 개체에게 한 번, 예를 들어 단일 주사 또는 증착으로 투여될 수 있다. 또는, 본 명세서에 개시된 치료 방법은, 예를 들어, 매일, 격일로, 매 3일마다, 일주일에 한 번, 일주일에 여러 번, 한 달에 한 번, 한 달에 여러 번, 일 년에 한 번 또는 여러 번의 일정 기간에 걸쳐 수행되는 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE 또는 약학 조성물의 다중 투여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 하루에 여러 번, 예를 들어 하루에 두 번, 하루에 세 번, 하루에 네 번, 하루에 다섯 번, 또는 하루에 여섯 번 투여될 수 있다. 투여 시기는 개체의 증상의 중증도와 같은 요인에 따라 개체마다 다를 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE 또는 약학 조성물은 무기한 기간 동안 매일 1 내지 5회 또는 개체가 더 이상 치료를 필요로 하지 않을 때까지, 예를 들어 1주 이상, 보다 바람직하게는 1개월 이상, 보다 바람직하게는 3개월 이상, 및 가장 바람직하게는 6개월 이상의 치료 기간 동안 개체에게 투여될 수 있다. 당업자는 치료 과정 전반에 걸쳐 개체의 상태를 모니터링 할 수 있고, 투여되는 본 명세서에 개시된 약학 조성물의 유효량을 조정할 수 있음을 인식할 것이다.

[0200] 본 발명의 구체예의 양태에서, 치료된 영역으로부터의 모발 길이는 치료되지 않은 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 치료되지 않은 영역에 비해 모발 길이는 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 치료된 영역으로부터의 모발 길이는 치료되지 않은 영역에 비해 예를 들어 약 1 mm 내지 약 500 mm, 약 10 mm 내지 약 500 mm, 또는 약 100 mm 내지 약 500 mm만큼 증가한다. 본 구체예의 추가의 양태로서, 치료된 영역으로부터의 모발 길이는 치료되지 않은 영역에 비해 예를 들어 최소 1 mm, 최소, 2 mm, 최소, 3 mm, 최소 4 mm, 최소 5 mm, 최소 6 mm, 최소 7 mm, 최소 8 mm, 최소 9 mm, 또는 최소 10 mm만큼 증가한다.

[0201] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 처리 영역으로부터의 모발 두께는 미처리 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 두께는 미처리 영역에 비해, 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 두께는 미처리된 영역에 비해 예를 들어 약 1 μm^2 내지 약 1 mm^2, 약 10 μm^2 내지 약 1 mm^2, 약 100 μm^2 내지 약 1 mm^2, 또는 약 100 μm^2 내지 약 2 mm^2 만큼 증가한다. 본 구체예의 추가의 양태로서, 처리된 영역으로부터의 모발 두께는 미처리된 것에 비해 예를 들어 최소 100 μm^2, 최소 200 μm^2, 최소 300 μm^2, 최소 400 μm^2, 최소 500 μm^2, 최소 600 μm^2, 최소 700 μm^2, 최소 800 μm^2, 최소 900 μm^2, 최소 1 mm^2, 최소 2 mm^2, 또는 최소3 mm^2에 의해 증가한다.

[0202] 본 발명의 구체예의 양태에서, 처리된 영역으로부터의 새로운 모발 성장은 미처리 영역에 비해, 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 다른 측면에서, 처리된 영역으로부터의 새로운 모발 성장은 미처리 영역에 비해 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0203] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 성장 속도는 처리되지 않은 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 성장 속도는 처리되지 않은 영역에 비해, 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약

100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0204] 본 발명의 구체예의 다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 수는 처리되지 않은 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 처리된 영역으로부터의 모발 수는 처리되지 않은 영역에 비해 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0205] 본 발명의 다른 양태의 구체예에서, 처리된 영역으로부터 중간모의 종모로의 전환은 미처리된 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 처리된 영역으로부터 중간모의 종모로의 전환은 미처리 영역에 비해 예를 들어 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100%만큼 증가한다.

[0206] 본 발명의 다른 양태의 구체예에서, 처리된 영역의 모발 밀도는 미처리 영역에 비해 예를 들어, 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 그러나 본 구체예의 다른 양태에서는 처리된 영역의 모발 밀도가 미처리 영역에 비해 예를 들어 약 5% 내지 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0207] 본 발명의 다른 양태의 구체예에서, 처리된 영역의 모낭당 생성되는 모발의 수는 미처리 영역에 비해 예를 들어 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 그러나 본 구체예의 다른 양태에서는, 처리된 영역의 모낭당 생성되는 모발의 수가 미처리 영역에 비해 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다. 여전히 본 구체예의 다른 양태에서는, 처리된 영역의 모낭당 생성되는 모발의 수가 미처리 영역에 비해 예를 들어 약 2개 이상의 모간/모낭, 3개 이상의 모간/모낭, 4개 이상의 모간/모낭, 또는 5개 이상의 모간/모낭에 의해 증가한다. 본 구체예의 추가 양태에서는, 처리 영역의 모낭당 생성되는 모발의 수가 예를 들어 2개 모간/모낭, 3개 모간/모낭, 4개 모간/모낭, 또는 5개 모간/모낭에 의해 증가한다. 그러나 본 구체예의 추가적인 양태에서는, 처리 영역의 모낭당 생성되는 모발의 수가 미처리 영역에 비해 예를 들어, 2 내지 5개의 모간/모낭, 3 내지 5개의 모간/모낭, 2 내지 4개의 모간/모낭, 또는 2 내지 3개의 모간/모낭에 의해 증가한다.

[0208] 다른 양태의 구체예에서는, 처리된 영역의 모발색이 미처리 영역에 비해 예를 들어, 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 다른 양태에서는, 처리된 영역의 모발색이 미처리 영역에 비해 예를 들어, 약 5 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0209] 본 발명의 다른 양태의 구체예에서는, 처리된 영역의 모발 색소 및/또는 멜라닌화가 미처리 영역에 비해 예를 들어, 최소 5%, 최소 10%, 최소 15%, 최소 20%, 최소 25%, 최소 30%, 최소 40%, 최소 50%, 최소 60%, 최소 70%, 최소 80%, 최소 90%, 또는 최소 95% 증가한다. 본 구체예의 다른 양태에서는, 처리된 영역의 모발 색소 및/또는 멜라닌화가 미처리 영역에 비해 예를 들어, 약 5% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 35% 내지 약 100%, 또는 약 45% 내지 약 100% 증가한다.

[0210] 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 본 명세서에 개시된 방법에 따라 피부 및/또는 가는 모발 또는 대머리 부위에 적용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 조성물의 적용은 피부 및/또는 가는 모발 또는 대머리 부위에 바르거나, 붓거나, 뿌리거나, 또는 분무하거나, 또는 달리 적용할 수 있다. 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 조성물을 예를 들어 드레싱, 와이프, 물수건, 타월, 긴 장갑(mitt), 글러브, 또는 마스크와 같은 고체 지지체 내로 또는 그 위에 넣거나 주입 한 후 피부 및/또는 가는 모발 또는 대머리 부위로 조성물을 바름으로써 적용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 약학 조성물은 예를 들어, 에어로졸 디스펜서, 펌프 스프레이, 트리거 스프레이 또는 눌러 짜내는 플라스틱 병(squeeze bottle)과 같은 전달 장치를 사용하여 피부 및/또는 가는 모발 또는 대머리 부위에 조성물을 적용할 수 있다.

[0211] 본 발명의 양태는 또한 다음과 같이 설명될 수 있다:

[0212] 1. ARA가 AR 길항제이고, L이 링커 분자이고 EE가 AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분인 본 명세서에 개시된

화학식 I의 화합물.

[0213] 2. 구체예 1에 있어서, 상기 AR 길항제가 아팔루타미드, 비칼루타미드, 칸레논, 클로르마디논 아세테이트, 시메티딘, 화합물 ARA 1, 시프로테론 아세테이트, 드로스피레논, 엔잘루타미드, 플루타미드, 케토코나졸, 메게스트롤 아세테이트, 메톡시벤질 락탐, 닐루타미드, RU58841, 스피로놀락톤, 오르토필루타미드(플루리딜)인 화합물.

[0214] 3. 구체예 1 또는 2에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 II이고, 상기 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0215] 4. 구체예 3에 있어서, 상기 R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, 또는 $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0216] 5. 구체예 4에 있어서, 상기 R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, $R^3NH(CO)R^4$, $R^3NH(CO)R^4OH$, 또는 $R^3NH(CO)R^4COOH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수인 화합물.

[0217] 6. 구체예 3에 있어서, 상기 R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0218] 7. 구체예 6에 있어서, 상기 R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0219] 8. 구체의 7에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, OR^3OH, OR^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수인 화합물.

[0220] 9. 구체예 3에 있어서, 상기 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-10} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0221] 10. 구체예 9에 있어서, 상기 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0222] 11. 구체예 10에 있어서, 상기 R^1은 OH, COOH, NH_2, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수인 화합물.

[0223] 12. 구체예 11에 있어서, 상기 R^1은 OH, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 5의 임의의 정수인 화합물.

[0224] 13. 구체예 12에 있어서, 상기 R^1은 OH, R^3OH, R^3COOH, 또는 $R^3NH(CO)R^4OH$이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, R^3COOH, 또는 OR^3COOH이고, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬이고; 그리고 n은 0 내지 4의 정수인 화합물.

[0225] 14. 구체예 13에 있어서, 상기 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0226] 15. 구체예 14에 있어서, 상기 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 8의 임의의 정수인 화합물.

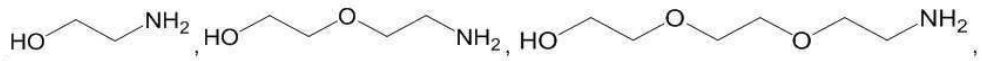
[0227] 16. 구체예 15에 있어서, 상기 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 6의 임의의 정수인 화합물.

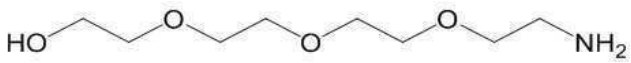
[0228] 17. 구체예 16에 있어서, 상기 R^1은 OH, C-C-OH, C-COOH, 또는 C-C-NH-CO-C-C-C-OH이고; R^2는 OH, COOH, NH_2, C-COOH, 또는 O-C-COOH이고; 그리고 n은 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0229] 18. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 III이고, 상기 n은 0 내지 10의 정수인 화합물.

[0230] 19. 구체예 18에 있어서, 상기 n은 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0231] 20. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

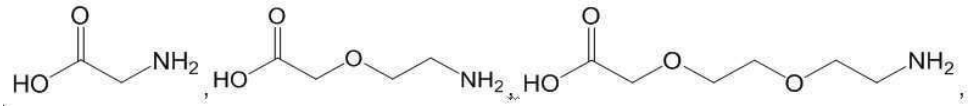
[0232] 

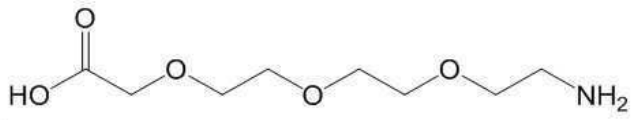
[0233] 또는  인 화합물.

[0234] 21. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 IV이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0235] 22. 구체예 21에 있어서, 상기 n은 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0236] 23. 구체예 1-3, 21 또는 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

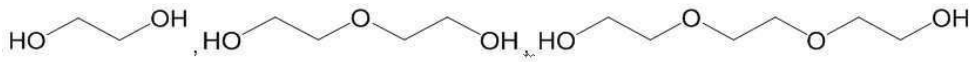
[0237] 

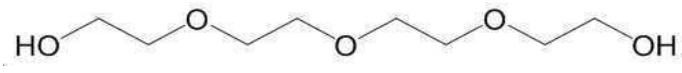
[0238] 또는  인 화합물.

[0239] 24. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 V이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0240] 25. 구체예 24에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0241] 26. 구체예 1-3, 24 또는 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

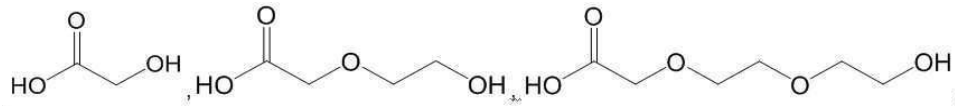
[0242]  또는

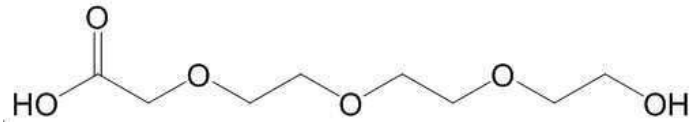

인 화합물.

[0243] 27. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 VI이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0244] 28. 구체예 27에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0245] 29. 구체예 1-3, 27 또는 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

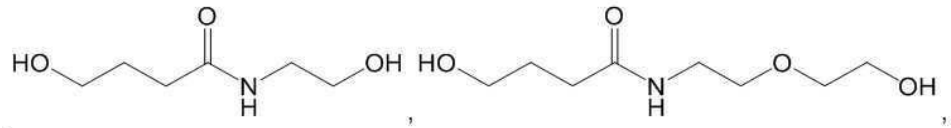
[0246] 
, 또는

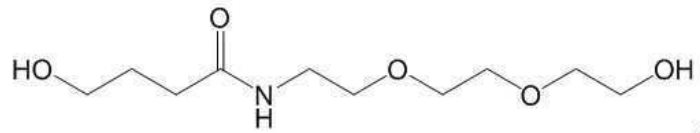

인 화합물.

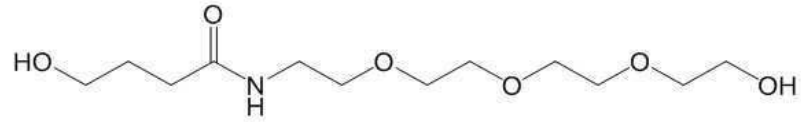
[0247] 30. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 VII이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0248] 31. 구체예 30에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0249] 32. 구체예 1-3, 30 또는 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

[0250] 

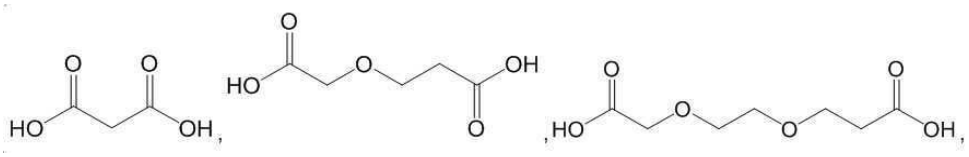
[0251] 
, 또는

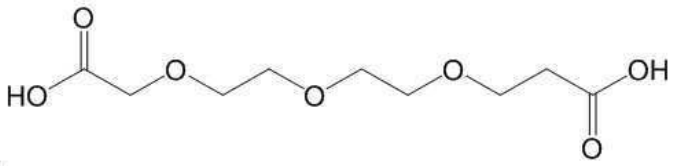
[0252] 
인 화합물.

[0253] 33. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 개시된 화학식 VIII이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0254] 34. 구체예 33에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0255] 35. 구체예 1-3, 33 또는 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

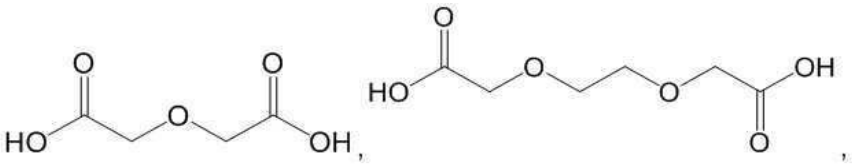
[0256] 

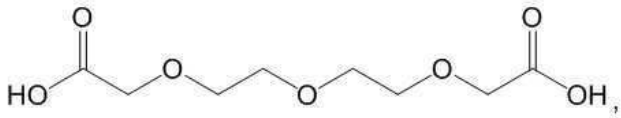
[0257] 또는  인 화합물.

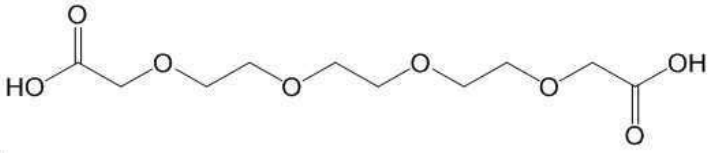
[0258] 36. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 기재된 화학식 IX이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0259] 37. 구체예 36에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0260] 38. 구체예 1-3, 36 또는 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

[0261] 

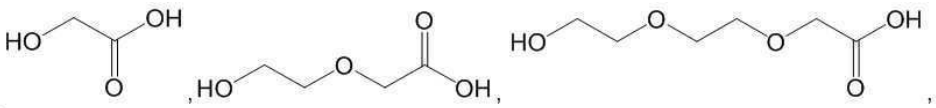
[0262]  또는

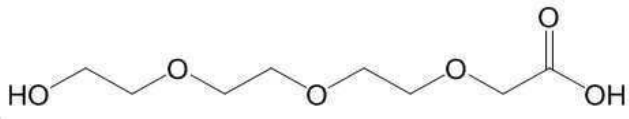
[0263]  인 화합물.

[0264] 39. 구체예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가 본 명세서에 기재된 화학식 X이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0265] 40. 구체예 39에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0266] 41. 구체예 1-3, 39 또는 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 링커 분자가

[0267] 

[0268] 또는  인 화합물.

[0269] 42. 구체예 1-41 중 어느 하나에 있어서, 상기 AR 제거제 촉진제 또는 향상제 성분이 소수성 태그(hydrophobic tag) 또는 E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티인 화합물.

[0270] 43. 구체예 42에 있어서, 상기 소수성 태그가 아다만탄 모이어티인 화합물.

[0271] 44. 구체예 43에 있어서, 상기 아다만탄 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XI이고, 상기 R^5는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$, 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^7은 할로겐인 화합물.

[0272] 45. 구체예 44에 있어서, 상기 R^5가 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6

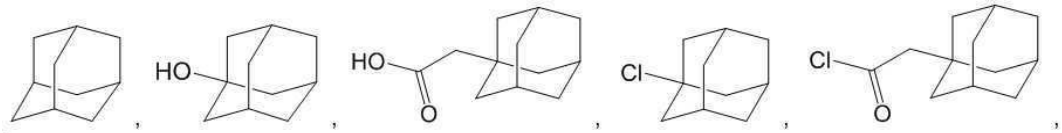
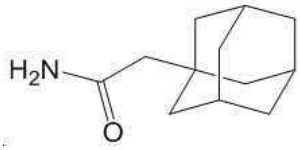
는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^7은 할로겐인 화합물.

[0273] 46. 구체예 45에 있어서, 상기 R^5가 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^7은 할로겐인 화합물.

[0274] 47. 구체예 44-46 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0275] 48. 구체예 44-47 중 어느 하나에 있어서, 상기 R^5가 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, R^6OH, R^6COOH, $R^6C(O)NH_2$ 또는 $R^6C(O)R^7$이고; R^6는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R_7은 F, Br, Cl 또는 I인 화합물.

[0276] 49. 구체예 44-48 중 어느 하나에 있어서, 상기 아다만탄 모이어티가

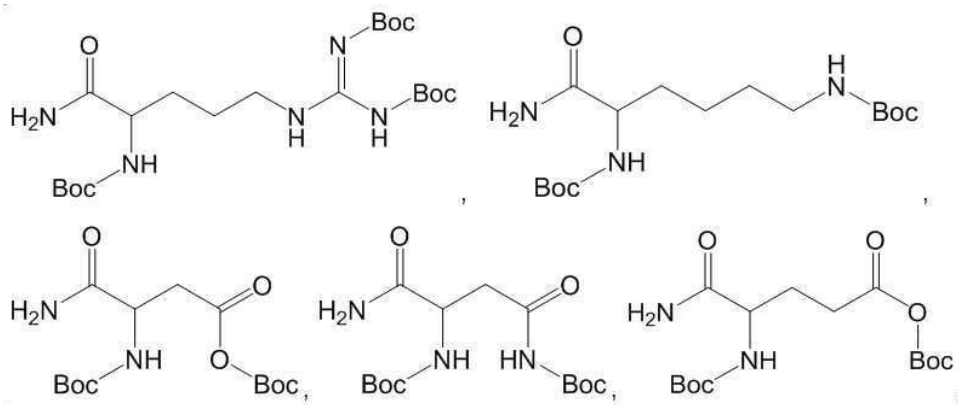
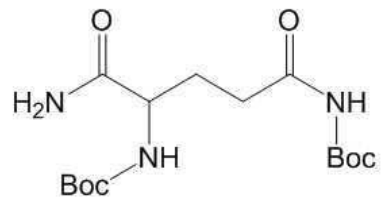
[0277] 
또는

인 화합물.

[0278] 50. 구체예 42에 있어서, 상기 소수성 태그가 Boc-보호된 아미노산인 화합물.

[0279] 51. 구체예 50에 있어서, Boc-보호된 아미노산이 글루타민, 아르기닌, 글루탐산, 페닐알라닌, 아스파르트산, 시스테인, 리신 및 아스파라진을 포함하는 화합물.

[0280] 52. 구체예 50 또는 51에 있어서, 상기 Boc-보호된 아미노산이 tert-부틸 카바메이트-보호된 아르기닌(BOC_3Arg) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 리신(BOC_2Lys) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 아스파르트산(BOC_2Asp) 부분, 이소-부틸 카바메이트-보호된 아스파라긴(BOC_2Asn) 모이어티, 이소-부틸 카바메이트-보호된 글루탐산(BOC_2Glu) 모이어티, 및 이소-부틸 카바메이트-보호된 글루타민(BOC_2Gln) 모이어티인 화합물.

[0281] 53. 구체예 50-52 중 어느 하나에 있어서, 상기 Boc-보호된 아미노산이

[0282] 
또는

인 화합물.

[0283] 54. 구체예 42에 있어서, 상기 E3 리가아제-리크루팅 모이어티가 저산소증-유도성 인자 1α(HIF-1α) 모이어티인 화합물.

[0284] 55. 구체예 54에 있어서, 상기 HIF-1α 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XII이고, 상기 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{10}은 할로겐인 화합물.

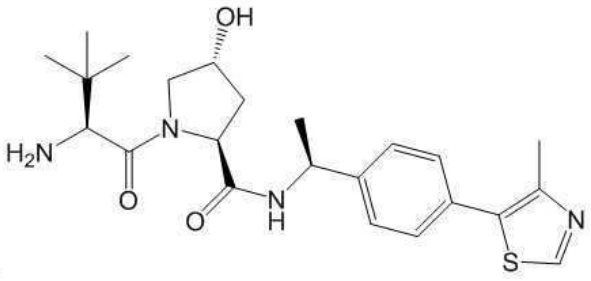
[0285] 56. 구체예 55에 있어서, 상기 R^8이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$ 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{10}은 할로겐인 화합물.

[0286] 57. 구체예 56의 화합물에 있어서, 상기 R^8은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; R^{10}은 할로겐이다.

[0287] 58. 구체예 55-57 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0288] 59. 구체예 55-58 중 어느 하나에 있어서, 상기 R^8이 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, R^9OH, R^9COOH, $R^9C(O)NH_2$, 또는 $R^9C(O)R^{10}$이고; R^9는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{10}은 F, Br, Cl 또는 I인 화합물.

[0289] 60. 구체예 55-59 중 어느 하나에 있어서, HIF-1α 모이어티가



[0290] 인 화합물.

[0291] 61. 구체예 42에 있어서, 상기 E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티가 뉴트린(Nutlin) 모이어티인 화합물.

[0292] 62. 구체예 61에 있어서, 상기 뉴트린 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XIII이고, 상기 R^{11}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R_{13}은 할로겐인 화합물.

[0293] 63. 구체예 62에 있어서, 상기 R^{11}이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 할로겐인 화합물.

[0294] 64. 구체예 63에 있어서, 상기 R^{11}이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 할로겐인 화합물.

[0295] 65. 구체예 62-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0296] 66. 구체예 62-65 중 어느 하나에 있어서, 상기 R^{11}이 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{12}OH$, $R^{12}COOH$, $R^{12}C(O)NH_2$, 또는 $R^{12}C(O)R^{13}$이고; R^{12}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{13}은 F, Br, Cl 또

는 I인 화합물.

[0297] 67. 구체예 42에 있어서, 상기 E3 리가아제-리쿠르팅 모이어티가 베스타틴 모이어티(bestatin moiety)인 화합물.

[0298] 68. 구체예 61에 있어서, 상기 베스타틴 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XIV이고, 상기 R^{14}는 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R_{15}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{16}은 할로겐인 화합물.

[0299] 69. 구체예 68에 있어서, 상기 R^{14}가 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R_{15}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R_{16}은 할로겐인 화합물.

[0300] 70. 구체예 69에 있어서, 상기 R^{14}가 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R^{15}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{16}은 할로겐인 화합물.

[0301] 71. 구체예 68-70 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0302] 72. 구체예 68-71 중 어느 하나에 있어서, 상기 R^{14}가 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{15}OH$, $R^{15}COOH$, $R^{15}C(O)NH_2$, 또는 $R^{15}C(O)R^{16}$이고; R^{15}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{16}은 F, Br, Cl 또는 I인 화합물.

[0303] 73. 구체예 42에 있어서, 상기 E3 리가아제-리크루팅 모이어티가 프탈이미드 모이어티인 화합물.

[0304] 74. 구체예 61에 있어서, 상기 프탈이미드 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XV이고, 상기 R^{17}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐인 화합물.

[0305] 75. 구체예 74에 있어서, 상기 R^{17}가 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐인 화합물.

[0306] 76. 구체예 75에 있어서, 상기 R^{17}이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R_{18}은 H, OH, O, COOH, 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 할로겐인 화합물.

[0307] 77. 구체예 74-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0308] 78. 구체예 74-78 중 어느 하나에 있어서, 상기 R_{17}이 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{19}OH$, $R^{19}COOH$, $R^{19}C(O)NH_2$, 또는 $R^{19}C(O)R^{20}$, $NHR^{19}OH$, $NHR^{19}COOH$, $NHR^{19}C(O)NH_2$, 또는 $NHR^{19}C(O)R^{20}$이고; R^{18}은 H, OH, O, COOH, 또는 C_{1-6}이고; R^{19}는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{20}은 F, Br, Cl 또는 I인 화합물.

[0309] 79. 구체예 73 또는 74에 있어서, 상기 프탈이미드 모이어티가 본 명세서에 기재된 화학식 XVI, XVII, XVIII 또

는 XIX 중 임의의 하나이고, 상기 R^{20}은 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R^{21}은 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 할로겐인 화합물.

[0310] 80. 구체예 79에 있어서, 상기 R^{20}이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; R^{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 할로겐인 화합물.

[0311] 81. 구체예 80에 있어서, 상기 R_{20}이 H, OH, COOH, NH_2, 할로겐, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; 그리고 R^{21}은 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이고; 그리고 R_{22}는 할로겐인 화합물.

[0312] 82. 구체예 79-81 중 어느 하나에 있어서, 상기 할로겐이 불소, 염소, 브롬, 요오드, 아스타틴 또는 우눈셉튬인 화합물.

[0313] 83. 구체예 79-82 중 어느 하나에 있어서, 상기 R^{20}이 H, OH, COOH, NH_2, F, Br, Cl, I, $R^{21}OH$, $R^{21}COOH$, $R^{21}C(O)NH_2$, 또는 $R^{21}C(O)R^{22}$이고; 그리고 R_{21}은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐이고; 그리고 R^{22}는 F, Br, Cl 또는 I인 화합물.

[0314] 84. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 본 명세서에 개시된 화학식 XX이고, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0315] 85. 구체예 84에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0316] 86. 구체예 84 또는 85에 있어서, 상기 화합물이 화합물 38 또는 화합물 39인 화합물.

[0317] 87. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 화합물 37인 화합물.

[0318] 88. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 본 명세서에 개시된 화학식 XXI이며, 상기 n은 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0319] 89. 구체예 88에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 정수, 0 내지 6의 정수, 또는 0 내지 4의 정수인 화합물.

[0320] 90. 구체예 88 또는 89에 있어서, 상기 화합물이 화합물 41 또는 화합물 42인 화합물.

[0321] 91. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 화합물 40인 화합물.

[0322] 92. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 본 명세서에 개시된 화학식 XXII이고, 상기 n이 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0323] 93. 구체예 92에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0324] 94. 구체예 92 또는 93에 있어서, 상기 화합물이 화합물 43, 화합물 44, 화합물 45, 또는 화합물 46인 화합물.

[0325] 95. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 본 명세서에 개시된 화학식 XXIII이고, n이 0 내지 10의 임의의 정수인 화합물.

[0326] 96. 구체예 95에 있어서, 상기 n이 0 내지 8의 임의의 정수, 0 내지 6의 임의의 정수, 또는 0 내지 4의 임의의 정수인 화합물.

[0327] 97. 구체예 95 또는 96에 있어서, 상기 화합물이 화합물 47, 화합물 48, 화합물 49 또는 화합물 50인 화합물.

[0328] 98. 구체예 1-83 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물이 화합물 51, 화합물 52, 화합물 53, 또는 화합물 54인 화합물.

[0329] 99. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

[0330] 100. 구체예 99의 약학 조성물에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 약 1㎍, 약 2㎍, 약 3㎍, 약 4㎍, 약 5㎍, 약 6㎍, 약 7㎍, 약 8㎍, 약 9㎍, 약 10㎍, 약 15㎍, 약 20㎍, 약 25㎍, 약 30㎍, 약 35㎍,

약 40㎍, 약 45㎍, 약 50㎍, 약 55㎍, 약 60㎍, 약 65㎍, 약 70㎍, 약 75㎍, 약 80㎍, 약 85㎍, 약 90㎍, 약 95㎍, 약 100㎍, 약 110㎍, 약 120㎍, 약 130㎍, 약 140㎍, 약 150㎍, 약 160㎍, 약 170㎍, 약 180㎍, 약 190㎍, 약 200㎍, 약 210㎍, 약 220㎍, 약 230㎍, 약 240㎍, 약 250㎍, 260㎍, 약 270㎍, 약 280㎍, 약 290㎍, 약 300㎍, 약 310㎍, 약 320㎍, 약 330㎍, 약 340㎍, 약 350㎍, 360㎍, 약 370㎍, 약 380㎍, 약 390㎍, 약 400㎍, 약 410㎍, 약 420㎍, 약 430㎍, 약 440㎍, 약 450㎍, 460㎍, 약 470㎍, 약 480㎍, 약 490㎍, 약 500㎍, 약 510㎍, 약 520㎍, 약 530㎍, 약 540㎍, 약 550㎍, 560㎍, 약 570㎍, 약 580㎍, 약 590㎍, 약 600㎍, 약 610㎍, 약 620㎍, 약 630㎍, 약 640㎍, 약 650㎍, 660㎍, 약 670㎍, 약 680㎍, 약 690㎍, 약 700㎍, 약 710㎍, 약 720㎍, 약 730㎍, 약 740㎍, 약 750㎍, 760㎍, 약 770㎍, 약 780㎍, 약 790㎍, 약 800㎍, 약 810㎍, 약 820㎍, 약 830㎍, 약 840㎍, 약 850㎍, 860㎍, 약 870㎍, 약 880㎍, 약 890㎍, 약 900㎍, 약 910㎍, 약 920㎍, 약 930㎍, 약 940㎍, 약 950㎍, 960㎍, 약 970㎍, 약 980㎍, 약 990㎍, 또는 약 1,000㎍의 양, 또는 최소 1㎍, 최소 2㎍, 최소 3㎍, 최소 4㎍, 최소 5㎍, 최소 6㎍, 최소 7㎍, 최소 8㎍, 최소 9㎍, 최소 10㎍, 최소 15㎍, 최소 20㎍, 최소 25㎍, 최소 30㎍, 최소 35㎍, 최소 40㎍, 최소 45㎍, 최소 50㎍, 최소 55㎍, 최소 60㎍, 최소 65㎍, 최소 70㎍, 최소 75㎍, 최소 80㎍, 최소 85㎍, 최소 90㎍, 최소 95㎍, 최소 100㎍, 최소 110㎍, 최소 120㎍, 최소 130㎍, 최소 140㎍, 최소 150㎍, 최소 160㎍, 최소 170㎍, 최소 180㎍, 최소 190㎍, 최소 200㎍, 최소 210㎍, 최소 220㎍, 최소 230㎍, 최소 240㎍, 최소 250㎍, 260㎍, 최소 270㎍, 최소 280㎍, 최소 290㎍, 최소 300㎍, 최소 310㎍, 최소 320㎍, 최소 330㎍, 최소 340㎍, 최소 350㎍, 360㎍, 최소 370㎍, 최소 380㎍, 최소 390㎍, 최소 400㎍, 최소 410㎍, 최소 420㎍, 최소 430㎍, 최소 440㎍, 최소 450㎍, 460㎍, 최소 470㎍, 최소 480㎍, 최소 490㎍, 최소 500㎍, 최소 510㎍, 최소 520㎍, 최소 530㎍, 최소 540㎍, 최소 550㎍, 560㎍, 최소 570㎍, 최소 580㎍, 최소 590㎍, 최소 600㎍, 최소 610㎍, 최소 620㎍, 최소 630㎍, 최소 640㎍, 최소 650㎍, 660㎍, 최소 670㎍, 최소 680㎍, 최소 690㎍, 최소 700㎍, 최소 710㎍, 최소 720㎍, 최소 730㎍, 최소 740㎍, 최소 750㎍, 760㎍, 최소 770㎍, 최소 780㎍, 최소 790㎍, 최소 800㎍, 최소 810㎍, 최소 820㎍, 최소 830㎍, 최소 840㎍, 최소 850㎍, 860㎍, 최소 870㎍, 최소 880㎍, 최소 890㎍, 최소 900㎍, 최소 910㎍, 최소 920㎍, 최소 930㎍, 최소 940㎍, 최소 950㎍, 960㎍, 최소 970㎍, 최소 980㎍, 최소 990㎍, 또는 최소 1,000㎍의 양, 또는 최대 1㎍, 최대 2㎍, 최대 3㎍, 최대 4㎍, 최대 5㎍, 최대 6㎍, 최대 7㎍, 최대 8㎍, 최대 9㎍, 최대 10㎍, 최대 15㎍, 최대 20㎍, 최대 25㎍, 최대 30㎍, 최대 35㎍, 최대 40㎍, 최대 45㎍, 최대 50㎍, 최대 55㎍, 최대 60㎍, 최대 65㎍, 최대 70㎍, 최대 75㎍, 최대 80㎍, 최대 85㎍, 최대 90㎍, 최대 95㎍, 최대 100㎍, 최대 110㎍, 최대 120㎍, 최대 130㎍, 최대 140㎍, 최대 150㎍, 최대 160㎍, 최대 170㎍, 최대 180㎍, 최대 190㎍, 최대 200㎍, 최대 210㎍, 최대 220㎍, 최대 230㎍, 최대 240㎍, 최대 250㎍, 260㎍, 최대 270㎍, 최대 280㎍, 최대 290㎍, 최대 300㎍, 최대 310㎍, 최대 320㎍, 최대 330㎍, 최대 340㎍, 최대 350㎍, 360㎍, 최대 370㎍, 최대 380㎍, 최대 390㎍, 최대 400㎍, 최대 410㎍, 최대 420㎍, 최대 430㎍, 최대 440㎍, 최대 450㎍, 460㎍, 최대 470㎍, 최대 480㎍, 최대 490㎍, 최대 500㎍, 최대 510㎍, 최대 520㎍, 최대 530㎍, 최대 540㎍, 최대 550㎍, 560㎍, 최대 570㎍, 최대 580㎍, 최대 590㎍, 최대 600㎍, 최대 610㎍, 최대 620㎍, 최대 630㎍, 최대 640㎍, 최대 650㎍, 660㎍, 최대 670㎍, 최대 680㎍, 최대 690㎍, 최대 700㎍, 최대 710㎍, 최대 720㎍, 최대 730㎍, 최대 740㎍, 최대 750㎍, 760㎍, 최대 770㎍, 최대 780㎍, 최대 790㎍, 최대 800㎍, 최대 810㎍, 최대 820㎍, 최대 830㎍, 최대 840㎍, 최대 850㎍, 860㎍, 최대 870㎍, 최대 880㎍, 최대 890㎍, 최대 900㎍, 최대 910㎍, 최대 920㎍, 최대 930㎍, 최대 940㎍, 최대 950㎍, 960㎍, 최대 970㎍, 최대 980㎍, 최대 990㎍, 또는 최대 1,000㎍의 양인 약학 조성물.

[0331] 101. 구체예 99의 약학 조성물에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 약 1 ㎍ 내지 약 10 ㎍, 약 1㎍ 내지 약 20㎍, 약 1㎍ 내지 약 30㎍, 약 1㎍ 내지 약 40㎍, 약 1㎍ 내지 약 50㎍, 약 1㎍ 내지 약 60㎍, 약 1㎍ 내지 약 70㎍, 약 1㎍ 내지 약 80㎍, 약 1㎍ 내지 약 90㎍, 약 1㎍ 내지 약 100㎍, 약 1㎍ 내지 약 110㎍, 약 1㎍ 내지 약 120㎍, 약 1㎍ 내지 약 130㎍, 약 1㎍ 내지 약 140㎍, 약 1㎍ 내지 약 150㎍, 약 5㎍ 내지 약 10㎍, 약 5㎍ 내지 약 20㎍, 약 5㎍ 내지 약 30㎍, 약 5㎍ 내지 약 40㎍, 약 5㎍ 내지 약 50㎍, 약 5㎍ 내지 약 60㎍, 약 5㎍ 내지 약 70㎍, 약 5㎍ 내지 약 80㎍, 약 5㎍ 내지 약 90㎍, 약 5㎍ 내지 약 100㎍, 약 5㎍ 내지 약 110㎍, 약 5㎍ 내지 약 120㎍, 약 5㎍ 내지 약 130㎍, 약 5㎍ 내지 약 140㎍, 약 5㎍ 내지 약 150㎍, 약 10㎍ 내지 약 20㎍, 약 10㎍ 내지 약 30㎍, 약 10㎍ 내지 약 40㎍, 약 10㎍ 내지 약 50㎍, 약 10㎍ 내지 약 60㎍, 약 10㎍ 내지 약 70㎍, 약 10㎍ 내지 약 80㎍, 약 10㎍ 내지 약 90㎍, 약 10㎍ 내지 약 100㎍, 약 10㎍ 내지 약 110㎍, 약 10㎍ 내지 약

120㎍, 약 10㎍ 내지 약 130㎍, 약 10㎍ 내지 약 140㎍, 약 10㎍ 내지 약 150㎍, 약 10㎍ 내지 약 175㎍, 약 10㎍ 내지 약 200㎍, 약 10㎍ 내지 약 225㎍, 약 10㎍ 내지 약 250㎍, 약 25㎍ 내지 약 50㎍, 약 25㎍ 내지 약 75㎍, 약 25㎍ 내지 약 100㎍, 약 25㎍ 내지 약 125㎍, 약 25㎍ 내지 약 150㎍, 약 25㎍ 내지 약 175㎍, 약 25㎍ 내지 약 200㎍, 약 25㎍ 내지 약 225㎍, 약 25㎍ 내지 약 250㎍, 약 50㎍ 내지 약 75㎍, 약 50㎍ 내지 약 100㎍, 약 50㎍ 내지 약 125㎍, 약 50㎍ 내지 약 150㎍, 약 50㎍ 내지 약 175㎍, 약 50㎍ 내지 약 200㎍, 약 50㎍ 내지 약 225㎍, 약 50㎍ 내지 약 250㎍, 약 75㎍ 내지 약 100㎍, 약 75㎍ 내지 약 125㎍, 약 75㎍ 내지 약 150㎍, 약 75㎍ 내지 약 175㎍, 약 75㎍ 내지 약 200㎍, 약 75㎍ 내지 약 225㎍, 약 75㎍ 내지 약 250㎍, 약 100㎍ 내지 약 125㎍, 약 100㎍ 내지 약 150㎍, 약 100㎍ 내지 약 175㎍, 약 100㎍ 내지 약 200㎍, 약 100㎍ 내지 약 225㎍, 약 100㎍ 내지 약 250㎍, 약 100㎍ 내지 약 275㎍, 약 100㎍ 내지 약 300㎍, 약 100㎍ 내지 약 325㎍, 약 100㎍ 내지 약 350㎍, 약 100㎍ 내지 약 375㎍, 약 100㎍ 내지 약 400㎍, 약 100㎍ 내지 약 425㎍, 약 100㎍ 내지 약 450㎍, 약 100㎍ 내지 약 475㎍, 약 100㎍ 내지 약 500㎍, 약 100㎍ 내지 약 525㎍, 약 100㎍ 내지 약 550㎍, 약 100㎍ 내지 약 575㎍, 약 100㎍ 내지 약 600㎍, 약 125㎍ 내지 약 150㎍, 약 125㎍ 내지 약 175㎍, 약 125㎍ 내지 약 200㎍, 약 125㎍ 내지 약 225㎍, 약 125㎍ 내지 약 250㎍, 약 125㎍ 내지 약 275㎍, 약 125㎍ 내지 약 300㎍, 약 125㎍ 내지 약 325㎍, 약 125㎍ 내지 약 350㎍, 약 125㎍ 내지 약 375㎍, 약 125㎍ 내지 약 400㎍, 약 125㎍ 내지 약 425㎍, 약 125㎍ 내지 약 450㎍, 약 125㎍ 내지 약 475㎍, 약 125㎍ 내지 약 500㎍, 약 125㎍ 내지 약 525㎍, 약 125㎍ 내지 약 550㎍, 약 125㎍ 내지 약 575㎍, 약 125㎍ 내지 약 600㎍, 약 150㎍ 내지 약 175㎍, 약 150㎍ 내지 약 200㎍, 약 150㎍ 내지 약 225㎍, 약 150㎍ 내지 약 250㎍, 약 150㎍ 내지 약 275㎍, 약 150㎍ 내지 약 300㎍, 약 150㎍ 내지 약 325㎍, 약 150㎍ 내지 약 350㎍, 약 150㎍ 내지 약 375㎍, 약 150㎍ 내지 약 400㎍, 약 150㎍ 내지 약 425㎍, 약 150㎍ 내지 약 450㎍, 약 150㎍ 내지 약 475㎍, 약 150㎍ 내지 약 500㎍, 약 150㎍ 내지 약 525㎍, 약 150㎍ 내지 약 550㎍, 약 150㎍ 내지 약 575㎍, 약 150㎍ 내지 약 600㎍, 약 200㎍ 내지 약 225㎍, 약 200㎍ 내지 약 250㎍, 약 200㎍ 내지 약 275㎍, 약 200㎍ 내지 약 300㎍, 약 200㎍ 내지 약 325㎍, 약 200㎍ 내지 약 350㎍, 약 200㎍ 내지 약 375㎍, 약 200㎍ 내지 약 400㎍, 약 200㎍ 내지 약 425㎍, 약 200㎍ 내지 약 450㎍, 약 200㎍ 내지 약 475㎍, 약 200㎍ 내지 약 500㎍, 약 200㎍ 내지 약 525㎍, 약 200㎍ 내지 약 550㎍, 약 200㎍ 내지 약 575㎍, 약 200㎍ 내지 약 600㎍, 약 200㎍ 내지 약 625㎍, 약 200㎍ 내지 약 650㎍, 약 200㎍ 내지 약 675㎍, 약 200㎍ 내지 약 700㎍, 약 200㎍ 내지 약 725㎍, 약 200㎍ 내지 약 750㎍, 약 200㎍ 내지 약 775㎍, 약 200㎍ 내지 약 800㎍, 약 200㎍ 내지 약 825㎍, 약 200㎍ 내지 약 850㎍, 약 200㎍ 내지 약 875㎍, 약 200㎍ 내지 약 900㎍, 약 200㎍ 내지 약 925㎍, 약 200㎍ 내지 약 950㎍, 약 200㎍ 내지 약 975㎍, 약 200㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 250㎍ 내지 약 275㎍, 약 250㎍ 내지 약 300㎍, 약 250㎍ 내지 약 325㎍, 약 250㎍ 내지 약 350㎍, 약 250㎍ 내지 약 375㎍, 약 250㎍ 내지 약 400㎍, 약 250㎍ 내지 약 425㎍, 약 250㎍ 내지 약 450㎍, 약 250㎍ 내지 약 475㎍, 약 250㎍ 내지 약 500㎍, 약 250㎍ 내지 약 525㎍, 약 250㎍ 내지 약 550㎍, 약 250㎍ 내지 약 575㎍, 약 250㎍ 내지 약 600㎍, 약 250㎍ 내지 약 625㎍, 약 250㎍ 내지 약 650㎍, 약 250㎍ 내지 약 675㎍, 약 250㎍ 내지 약 700㎍, 약 250㎍ 내지 약 725㎍, 약 250㎍ 내지 약 750㎍, 약 250㎍ 내지 약 775㎍, 약 250㎍ 내지 약 800㎍, 약 250㎍ 내지 약 825㎍, 약 250㎍ 내지 약 850㎍, 약 250㎍ 내지 약 875㎍, 약 250㎍ 내지 약 900㎍, 약 250㎍ 내지 약 925㎍, 약 250㎍ 내지 약 950㎍, 약 250㎍ 내지 약 975㎍, 약 250㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 300㎍ 내지 약 325㎍, 약 300㎍ 내지 약 350㎍, 약 300㎍ 내지 약 375㎍, 약 300㎍ 내지 약 400㎍, 약 300㎍ 내지 약 425㎍, 약 300㎍ 내지 약 450㎍, 약 300㎍ 내지 약 475㎍, 약 300㎍ 내지 약 500㎍, 약 300㎍ 내지 약 525㎍, 약 300㎍ 내지 약 550㎍, 약 300㎍ 내지 약 575㎍, 약 300㎍ 내지 약 600㎍, 약 300㎍ 내지 약 625㎍, 약 300㎍ 내지 약 650㎍, 약 300㎍ 내지 약 675㎍, 약 300㎍ 내지 약 700㎍, 약 300㎍ 내지 약 725㎍, 약 300㎍ 내지 약 750㎍, 약 300㎍ 내지 약 775㎍, 약 300㎍ 내지 약 800㎍, 약 300㎍ 내지 약 825㎍, 약 300㎍ 내지 약 850㎍, 약 300㎍ 내지 약 875㎍, 약 300㎍ 내지 약 900㎍, 약 300㎍ 내지 약 925㎍, 약 300㎍ 내지 약 950㎍, 약 300㎍ 내지 약 975㎍, 약 300㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 400㎍ 내지 약 425㎍, 약 400㎍ 내지 약 450㎍, 약 400㎍ 내지 약 475㎍, 약 400㎍ 내지 약 500㎍, 약 400㎍ 내지 약 525㎍, 약 400㎍ 내지 약 550㎍, 약 400㎍ 내지 약 575㎍, 약 400㎍ 내지 약 600㎍, 약 400㎍ 내지 약 625㎍, 약 400㎍ 내지 약 650㎍, 약 400㎍ 내지 약 675㎍, 약 400㎍ 내지 약 700㎍, 약 400㎍ 내지 약 725㎍, 약 400㎍ 내지 약 750㎍, 약 400㎍ 내지 약 775㎍, 약 400㎍ 내지 약 800㎍, 약 400㎍ 내지 약 825㎍, 약 400㎍ 내지 약 850㎍, 약 400㎍ 내지 약 875㎍, 약 400㎍ 내지 약 900㎍, 약 400㎍ 내지 약 925㎍, 약 400㎍ 내지 약 950㎍, 약 400㎍ 내지 약 975㎍, 약 400㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 500㎍ 내지 약 525㎍, 약 500㎍ 내지 약 550㎍

g, 약 500㎍ 내지 약 575㎍, 약 500㎍ 내지 약 600㎍, 약 500㎍ 내지 약 625㎍, 약 500㎍ 내지 약 650㎍, 약 500㎍ 내지 약 675㎍, 약 500㎍ 내지 약 700㎍, 약 500㎍ 내지 약 725㎍, 약 500㎍ 내지 약 750㎍, 약 500㎍ 내지 약 775㎍, 약 500㎍ 내지 약 800㎍, 약 500㎍ 내지 약 825㎍, 약 500㎍ 내지 약 850㎍, 약 500㎍ 내지 약 875㎍, 약 500㎍ 내지 약 900㎍, 약 500㎍ 내지 약 925㎍, 약 500㎍ 내지 약 950㎍, 약 500㎍ 내지 약 975㎍, 약 500㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 600㎍ 내지 약 625㎍, 약 600㎍ 내지 약 650㎍, 약 600㎍ 내지 약 675㎍, 약 600㎍ 내지 약 700㎍, 약 600㎍ 내지 약 725㎍, 약 600㎍ 내지 약 750㎍, 약 600㎍ 내지 약 775㎍, 약 600㎍ 내지 약 800㎍, 약 600㎍ 내지 약 825㎍, 약 600㎍ 내지 약 850㎍, 약 600㎍ 내지 약 875㎍, 약 600㎍ 내지 약 900㎍, 약 600㎍ 내지 약 925㎍, 약 600㎍ 내지 약 950㎍, 약 600㎍ 내지 약 975㎍, 약 600㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 700㎍ 내지 약 725㎍, 약 700㎍ 내지 약 750㎍, 약 700㎍ 내지 약 775㎍, 약 700㎍ 내지 약 800㎍, 약 700㎍ 내지 약 825㎍, 약 700㎍ 내지 약 850㎍, 약 700㎍ 내지 약 875㎍, 약 700㎍ 내지 약 900㎍, 약 700㎍ 내지 약 925㎍, 약 700㎍ 내지 약 950㎍, 약 700㎍ 내지 약 975㎍, 약 700㎍ 내지 약 1,000㎍, 약 800㎍ 내지 약 825㎍, 약 800㎍ 내지 약 850㎍, 약 800㎍ 내지 약 875㎍, 약 800㎍ 내지 약 900㎍, 약 800㎍ 내지 약 925㎍, 약 800㎍ 내지 약 950㎍, 약 800㎍ 내지 약 975㎍, 또는 약 800㎍ 내지 약 1,000㎍의 양인 약학 조성물.

[0332] 102. 구체예 99의 약학 조성물에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg, 약 310mg, 약 320mg, 약 330mg, 약 340mg, 약 350mg, 360mg, 약 370mg, 약 380mg, 약 390mg, 약 400mg, 약 410mg, 약 420mg, 약 430mg, 약 440mg, 약 450mg, 460mg, 약 470mg, 약 480mg, 약 490mg, 약 500mg, 약 510mg, 약 520mg, 약 530mg, 약 540mg, 약 550mg, 560mg, 약 570mg, 약 580mg, 약 590mg, 약 600mg, 약 610mg, 약 620mg, 약 630mg, 약 640mg, 약 650mg, 660mg, 약 670mg, 약 680mg, 약 690mg, 약 700mg, 약 710mg, 약 720mg, 약 730mg, 약 740mg, 약 750mg, 760mg, 약 770mg, 약 780mg, 약 790mg, 약 800mg, 약 810mg, 약 820mg, 약 830mg, 약 840mg, 약 850mg, 860mg, 약 870mg, 약 880mg, 약 890mg, 약 900mg, 약 910mg, 약 920mg, 약 930mg, 약 940mg, 약 950mg, 960mg, 약 970mg, 약 980mg, 약 990mg, 또는 약 1,000mg의 양, 또는 최소 1mg, 최소 2mg, 최소 3mg, 최소 4mg, 최소 5mg, 최소 6mg, 최소 7mg, 최소 8mg, 최소 9mg, 최소 10mg, 최소 15mg, 최소 20mg, 최소 25mg, 최소 30mg, 최소 35mg, 최소 40mg, 최소 45mg, 최소 50mg, 최소 55mg, 최소 60mg, 최소 65mg, 최소 70mg, 최소 75mg, 최소 80mg, 최소 85mg, 최소 90mg, 최소 95mg, 최소 100mg, 최소 110mg, 최소 120mg, 최소 130mg, 최소 140mg, 최소 150mg, 최소 160mg, 최소 170mg, 최소 180mg, 최소 190mg, 최소 200mg, 최소 210mg, 최소 220mg, 최소 230mg, 최소 240mg, 최소 250mg, 260mg, 최소 270mg, 최소 280mg, 최소 290mg, 최소 300mg, 최소 310mg, 최소 320mg, 최소 330mg, 최소 340mg, 최소 350mg, 360mg, 최소 370mg, 최소 380mg, 최소 390mg, 최소 400mg, 최소 410mg, 최소 420mg, 최소 430mg, 최소 440mg, 최소 450mg, 460mg, 최소 470mg, 최소 480mg, 최소 490mg, 최소 500mg, 최소 510mg, 최소 520mg, 최소 530mg, 최소 540mg, 최소 550mg, 560mg, 최소 570mg, 최소 580mg, 최소 590mg, 최소 600mg, 최소 610mg, 최소 620mg, 최소 630mg, 최소 640mg, 최소 650mg, 660mg, 최소 670mg, 최소 680mg, 최소 690mg, 최소 700mg, 최소 710mg, 최소 720mg, 최소 730mg, 최소 740mg, 최소 750mg, 760mg, 최소 770mg, 최소 780mg, 최소 790mg, 최소 800mg, 최소 810mg, 최소 820mg, 최소 830mg, 최소 840mg, 최소 850mg, 860mg, 최소 870mg, 최소 880mg, 최소 890mg, 최소 900mg, 최소 910mg, 최소 920mg, 최소 930mg, 최소 940mg, 최소 950mg, 960mg, 최소 970mg, 최소 980mg, 최소 990mg, 또는 최소 1,000mg의 양, 또는 최대 1mg, 최대 2mg, 최대 3mg, 최대 4mg, 최대 5mg, 최대 6mg, 최대 7mg, 최대 8mg, 최대 9mg, 최대 10mg, 최대 15mg, 최대 20mg, 최대 25mg, 최대 30mg, 최대 35mg, 최대 40mg, 최대 45mg, 최대 50mg, 최대 55mg, 최대 60mg, 최대 65mg, 최대 70mg, 최대 75mg, 최대 80mg, 최대 85mg, 최대 90mg, 최대 95mg, 최대 100mg, 최대 110mg, 최대 120mg, 최대 130mg, 최대 140mg, 최대 150mg, 최대 160mg, 최대 170mg, 최대 180mg, 최대 190mg, 최대 200mg, 최대 210mg, 최대 220mg, 최대 230mg, 최대 240mg, 최대 250mg, 260mg, 최대 270mg, 최대 280mg, 최대 290mg, 최대 300mg, 최대 310mg, 최대 320mg, 최대 330mg, 최대 340mg, 최대 350mg, 360mg, 최대 370mg, 최대 380mg, 최대 390mg, 최대 400mg, 최대 410mg, 최대 420mg, 최대 430mg, 최대 440mg, 최대 450mg, 460mg, 최대 470mg, 최대 480mg, 최대 490mg, 최대 500mg, 최대 510mg, 최대 520mg, 최대 530mg, 최대 540mg, 최대 550mg, 560mg, 최대 570mg, 최대 580mg, 최대 590mg, 최대 600mg, 최대 610mg, 최대 620mg, 최대 630mg, 최대 640mg, 최대 650mg, 660mg, 최대 670mg, 최대 680mg, 최대 690mg, 최대 700mg, 최대 710mg, 최대 720mg, 최대 730mg, 최대 740mg, 최대 750mg, 760mg, 최대 770mg, 최대 780mg, 최대

790mg, 최대 800mg, 최대 810mg, 최대 820mg, 최대 830mg, 최대 840mg, 최대 850mg, 860mg, 최대 870mg, 최대 880mg, 최대 890mg, 최대 900mg, 최대 910mg, 최대 920mg, 최대 930mg, 최대 940mg, 최대 950mg, 960mg, 최대 970mg, 최대 980mg, 최대 990mg, 또는 최대 1,000mg의 양인 약학 조성물.

[0333] 103. 구체예 99의 약학 조성물에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 약 1mg 내지 약 10mg, 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 1mg 내지 약 40mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 60mg, 약 1mg 내지 약 70mg, 약 1mg 내지 약 80mg, 약 1mg 내지 약 90mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 110mg, 약 1mg 내지 약 120mg, 약 1mg 내지 약 130mg, 약 1mg 내지 약 140mg, 약 1mg 내지 약 150mg, 약 5mg 내지 약 10mg, 약 5mg 내지 약 20mg, 약 5mg 내지 약 30mg, 약 5mg 내지 약 40mg, 약 5mg 내지 약 50mg, 약 5mg 내지 약 60mg, 약 5mg 내지 약 70mg, 약 5mg 내지 약 80mg, 약 5mg 내지 약 90mg, 약 5mg 내지 약 100mg, 약 5mg 내지 약 110mg, 약 5mg 내지 약 120mg, 약 5mg 내지 약 130mg, 약 5mg 내지 약 140mg, 약 5mg 내지 약 150mg, 약 10mg 내지 약 20mg, 약 10mg 내지 약 30mg, 약 10mg 내지 약 40mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 약 10mg 내지 약 60mg, 약 10mg 내지 약 70mg, 약 10mg 내지 약 80mg, 약 10mg 내지 약 90mg, 약 10mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 110mg, 약 10mg 내지 약 120mg, 약 10mg 내지 약 130mg, 약 10mg 내지 약 140mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 10mg 내지 약 175mg, 약 10mg 내지 약 200mg, 약 10mg 내지 약 225mg, 약 10mg 내지 약 250mg, 약 25mg 내지 약 50mg, 약 25mg 내지 약 75mg, 약 25mg 내지 약 100mg, 약 25mg 내지 약 125mg, 약 25mg 내지 약 150mg, 약 25mg 내지 약 175mg, 약 25mg 내지 약 200mg, 약 25mg 내지 약 225mg, 약 25mg 내지 약 250mg, 약 50mg 내지 약 75mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 50mg 내지 약 125mg, 약 50mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 175mg, 약 50mg 내지 약 200mg, 약 50mg 내지 약 225mg, 약 50mg 내지 약 250mg, 약 75mg 내지 약 100mg, 약 75mg 내지 약 125mg, 약 75mg 내지 약 150mg, 약 75mg 내지 약 175mg, 약 75mg 내지 약 200mg, 약 75mg 내지 약 225mg, 약 75mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 125mg, 약 100mg 내지 약 150mg, 약 100mg 내지 약 175mg, 약 100mg 내지 약 200mg, 약 100mg 내지 약 225mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 약 100mg 내지 약 275mg, 약 100mg 내지 약 300mg, 약 100mg 내지 약 325mg, 약 100mg 내지 약 350mg, 약 100mg 내지 약 375mg, 약 100mg 내지 약 400mg, 약 100mg 내지 약 425mg, 약 100mg 내지 약 450mg, 약 100mg 내지 약 475mg, 약 100mg 내지 약 500mg, 약 100mg 내지 약 525mg, 약 100mg 내지 약 550mg, 약 100mg 내지 약 575mg, 약 100mg 내지 약 600mg, 약 125mg 내지 약 150mg, 약 125mg 내지 약 175mg, 약 125mg 내지 약 200mg, 약 125mg 내지 약 225mg, 약 125mg 내지 약 250mg, 약 125mg 내지 약 275mg, 약 125mg 내지 약 300mg, 약 125mg 내지 약 325mg, 약 125mg 내지 약 350mg, 약 125mg 내지 약 375mg, 약 125mg 내지 약 400mg, 약 125mg 내지 약 425mg, 약 125mg 내지 약 450mg, 약 125mg 내지 약 475mg, 약 125mg 내지 약 500mg, 약 125mg 내지 약 525mg, 약 125mg 내지 약 550mg, 약 125mg 내지 약 575mg, 약 125mg 내지 약 600mg, 약 150mg 내지 약 175mg, 약 150mg 내지 약 200mg, 약 150mg 내지 약 225mg, 약 150mg 내지 약 250mg, 약 150mg 내지 약 275mg, 약 150mg 내지 약 300mg, 약 150mg 내지 약 325mg, 약 150mg 내지 약 350mg, 약 150mg 내지 약 375mg, 약 150mg 내지 약 400mg, 약 150mg 내지 약 425mg, 약 150mg 내지 약 450mg, 약 150mg 내지 약 475mg, 약 150mg 내지 약 500mg, 약 150mg 내지 약 525mg, 약 150mg 내지 약 550mg, 약 150mg 내지 약 575mg, 약 150mg 내지 약 600mg, 약 200mg 내지 약 225mg, 약 200mg 내지 약 250mg, 약 200mg 내지 약 275mg, 약 200mg 내지 약 300mg, 약 200mg 내지 약 325mg, 약 200mg 내지 약 350mg, 약 200mg 내지 약 375mg, 약 200mg 내지 약 400mg, 약 200mg 내지 약 425mg, 약 200mg 내지 약 450mg, 약 200mg 내지 약 475mg, 약 200mg 내지 약 500mg, 약 200mg 내지 약 525mg, 약 200mg 내지 약 550mg, 약 200mg 내지 약 575mg, 약 200mg 내지 약 600mg, 약 200mg 내지 약 625mg, 약 200mg 내지 약 650mg, 약 200mg 내지 약 675mg, 약 200mg 내지 약 700mg, 약 200mg 내지 약 725mg, 약 200mg 내지 약 750mg, 약 200mg 내지 약 775mg, 약 200mg 내지 약 800mg, 약 200mg 내지 약 825mg, 약 200mg 내지 약 850mg, 약 200mg 내지 약 875mg, 약 200mg 내지 약 900mg, 약 200mg 내지 약 925mg, 약 200mg 내지 약 950mg, 약 200mg 내지 약 975mg, 약 200mg 내지 약 1,000mg, 약 250mg 내지 약 275mg, 약 250mg 내지 약 300mg, 약 250mg 내지 약 325mg, 약 250mg 내지 약 350mg, 약 250mg 내지 약 375mg, 약 250mg 내지 약 400mg, 약 250mg 내지 약 425mg, 약 250mg 내지 약 450mg, 약 250mg 내지 약 475mg, 약 250mg 내지 약 500mg, 약 250mg 내지 약 525mg, 약 250mg 내지 약 550mg, 약 250mg 내지 약 575mg, 약 250mg 내지 약 600mg, 약 250mg 내지 약 625mg, 약 250mg 내지 약 650mg, 약 250mg 내지 약 675mg, 약 250mg 내지 약 700mg, 약 250mg 내지 약 725mg, 약 250mg 내지 약 750mg, 약 250mg 내지 약 775mg, 약 250mg 내지 약 800mg, 약 250mg 내지 약 825mg, 약 250mg 내지 약 850mg, 약 250mg 내지 약 875mg, 약 250mg 내지 약 900mg, 약 250mg 내지 약 925mg, 약 250mg 내지 약 950mg, 약 250mg 내지 약 975mg, 약 250mg 내지 약 1,000mg, 약 300mg 내지 약 325mg, 약 300mg 내지 약 350mg, 약 300mg 내지 약 375mg, 약 300mg 내지 약 400mg, 약 300mg 내지 약 425mg, 약 300mg 내지 약 450mg, 약 300mg 내지 약 475mg, 약 300mg 내지 약 500mg, 약 300mg 내지 약 525mg, 약 300mg 내지 약 550mg, 약 300mg 내지 약 575mg,

약 300mg 내지 약 600mg, 약 300mg 내지 약 625mg, 약 300mg 내지 약 650mg, 약 300mg 내지 약 675mg, 약 300mg 내지 약 700mg, 약 300mg 내지 약 725mg, 약 300mg 내지 약 750mg, 약 300mg 내지 약 775mg, 약 300mg 내지 약 800mg, 약 300mg 내지 약 825mg, 약 300mg 내지 약 850mg, 약 300mg 내지 약 875mg, 약 300mg 내지 약 900mg, 약 300mg 내지 약 925mg, 약 300mg 내지 약 950mg, 약 300mg 내지 약 975mg, 약 300mg 내지 약 1,000mg, 약 400mg 내지 약 425mg, 약 400mg 내지 약 450mg, 약 400mg 내지 약 475mg, 약 400mg 내지 약 500mg, 약 400mg 내지 약 525mg, 약 400mg 내지 약 550mg, 약 400mg 내지 약 575mg, 약 400mg 내지 약 600mg, 약 400mg 내지 약 625mg, 약 400mg 내지 약 650mg, 약 400mg 내지 약 675mg, 약 400mg 내지 약 700mg, 약 400mg 내지 약 725mg, 약 400mg 내지 약 750mg, 약 400mg 내지 약 775mg, 약 400mg 내지 약 800mg, 약 400mg 내지 약 825mg, 약 400mg 내지 약 850mg, 약 400mg 내지 약 875mg, 약 400mg 내지 약 900mg, 약 400mg 내지 약 925mg, 약 400mg 내지 약 950mg, 약 400mg 내지 약 975mg, 약 400mg 내지 약 1,000mg, 약 500mg 내지 약 525mg, 약 500mg 내지 약 550mg, 약 500mg 내지 약 575mg, 약 500mg 내지 약 600mg, 약 500mg 내지 약 625mg, 약 500mg 내지 약 650mg, 약 500mg 내지 약 675mg, 약 500mg 내지 약 700mg, 약 500mg 내지 약 725mg, 약 500mg 내지 약 750mg, 약 500mg 내지 약 775mg, 약 500mg 내지 약 800mg, 약 500mg 내지 약 825mg, 약 500mg 내지 약 850mg, 약 500mg 내지 약 875mg, 약 500mg 내지 약 900mg, 약 500mg 내지 약 925mg, 약 500mg 내지 약 950mg, 약 500mg 내지 약 975mg, 약 500mg 내지 약 1,000mg, 약 600mg 내지 약 625mg, 약 600mg 내지 약 650mg, 약 600mg 내지 약 675mg, 약 600mg 내지 약 700mg, 약 600mg 내지 약 725mg, 약 600mg 내지 약 750mg, 약 600mg 내지 약 775mg, 약 600mg 내지 약 800mg, 약 600mg 내지 약 825mg, 약 600mg 내지 약 850mg, 약 600mg 내지 약 875mg, 약 600mg 내지 약 900mg, 약 600mg 내지 약 925mg, 약 600mg 내지 약 950mg, 약 600mg 내지 약 975mg, 약 600mg 내지 약 1,000mg, 약 700mg 내지 약 725mg, 약 700mg 내지 약 750mg, 약 700mg 내지 약 775mg, 약 700mg 내지 약 800mg, 약 700mg 내지 약 825mg, 약 700mg 내지 약 850mg, 약 700mg 내지 약 875mg, 약 700mg 내지 약 900mg, 약 700mg 내지 약 925mg, 약 700mg 내지 약 950mg, 약 700mg 내지 약 975mg, 약 700mg 내지 약 1,000mg, 약 800mg 내지 약 825mg, 약 800mg 내지 약 850mg, 약 800mg 내지 약 875mg, 약 800mg 내지 약 900mg, 약 800mg 내지 약 925mg, 약 800mg 내지 약 950mg, 약 800mg 내지 약 975mg, 또는 약 800mg 내지 약 1,000mg의 양인 약학 조성물.

[0334] 104. 구체예 99-103 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 조성물의 0.01중량%, 0.025중량%, 0.05중량%, 0.075중량%, 0.1중량%, 0.2중량%, 0.25중량%, 0.3중량%, 0.4중량%, 0.5중량%, 0.6중량%, 0.7중량%, 0.75중량%, 0.8중량%, 0.9중량%, 1중량%, 2중량%, 3중량%, 4중량%, 5중량%, 6중량%, 7중량%, 8중량%. 9중량%, 10중량%, 15중량%, 20중량%, 25중량%, 30중량%, 35중량%, 40중량%, 45중량% 또는 50중량%, 또는 조성물의 최소 0.01중량%, 최소 0.025중량%, 최소 0.05중량%, 최소 0.075중량%, 최소 0.1중량%, 최소 0.25중량%, 최소 0.5중량%, 최소 0.75중량%, 최소 1중량%, 최소 2중량%, 최소 3중량%, 최소 4중량%, 최소 5중량%, 최소 6중량%, 최소 7중량%, 최소 8중량%, 최소 9중량%, 최소 10중량%, 최소 15중량%, 최소 20중량%, 최소 25중량%, 최소 30중량%, 최소 35중량%, 최소 40중량%, 최소 45중량%, 또는 최소 50중량%, 또는 조성물의 최대 0.01중량%, 최대 0.025중량%, 최대 0.05중량%, 최대 0.075중량%, 최대 0.1중량%, 최대 0.25중량%, 최대 0.5중량%, 최대 0.75중량%, 최대 1중량%, 최대 2중량%, 최대 3중량%, 최대 4중량%, 최대 5중량%, 최대 6중량%, 최대 7중량%, 최대 8중량%, 최대 9중량%, 최대 10중량%, 최대 15중량%, 최대 20중량%, 최대 25중량%, 최대 30중량%, 최대 35중량%, 최대 40중량%, 최대 45중량%, 또는 최대 50중량%의 양인 약학 조성물.

[0335] 105. 구체예 99-103 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 화합물이 조성물의 중량을 기준으로 0.01% 내지 약 0.05%, 0.01% 내지 약 0.075%, 0.01% 내지 약 0.1%, 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 내지 약 0.75%, 약 0.1% 내지 약 1%, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 0.1% 내지 약 3%, 약 0.1% 내지 약 4%, 약 0.1% 내지 약 5%, 약 0.1% 내지 약 6%, 약 0.1% 내지 약 7%, 약 0.1% 내지 약 8%, 약 0.1% 내지 약 9%, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.1% 내지 약 15%, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 30%, 약 0.1% 내지 약 35%, 약 0.1% 내지 약 40%, 약 0.25% 내지 약 0.5%, 약 0.25% 내지 약 0.75%, 약 0.25% 내지 약 1%, 약 0.25% 내지 약 2%, 약 0.25% 내지 약 3%, 약 0.25% 내지 약 4%, 약 0.25% 내지 약 5%, 약 0.25% 내지 약 6%, 약 0.25% 내지 약 7%, 약 0.25% 내지 약 8%, 약 0.25% 내지 약 9%, 약 0.25% 내지 약 10%, 약 0.25% 내지 약 15%, 약 0.25% 내지 약 20%, 약 0.25% 내지 약 25%, 약 0.25% 내지 약 30%, 약 0.25% 내지 약 35%, 약 0.25% 내지 약 40%, 약 0.5% 내지 약 0.75%, 약 0.5% 내지 약 1%, 약 0.5% 내지 약 2%, 약 0.5% 내지 약 3%, 약 0.5% 내지 약 4%, 약 0.5% 내지 약 5%, 약 0.5% 내지 약 6%, 약 0.5% 내지 약 7%, 약 0.5% 내지 약 8%, 약 0.5% 내지 약 9%, 약 0.5% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 약 15%, 약 0.5% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 25%, 약 0.5% 내지 약 30%, 약 0.5% 내지 약 35%, 약 0.5% 내지 약 40%, 약 0.75% 내지 약 1%, 약 0.75% 내지 약 2%, 약 0.75% 내지 약 3%, 약 0.75% 내지 약 4%, 약 0.75% 내지 약 5%, 약 0.75% 내지 약 6%, 약 0.75% 내지 약 7%, 약 0.75% 내

지 약 8%, 약 0.75% 내지 약 9%, 약 0.75% 내지 약 10%, 약 0.75% 내지 약 15%, 약 0.75% 내지 약 20%, 약 0.75% 내지 약 25%, 약 0.75% 내지 약 30%, 약 0.75% 내지 약 35%, 약 0.75% 내지 약 40%, 약 1% 내지 약 2%, 약 1% 내지 약 3%, 약 1% 내지 약 4%, 약 1% 내지 약 5%, 약 1% 내지 약 6%, 약 1% 내지 약 7%, 약 1% 내지 약 8%, 약 1% 내지 약 9%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 35%, 약 1% 내지 약 40%, 약 2% 내지 약 3%, 약 2% 내지 약 4%, 약 2% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 6%, 약 2% 내지 약 7%, 약 2% 내지 약 8%, 약 2% 내지 약 9%, 약 2% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 15%, 약 2% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 25%, 약 2% 내지 약 30%, 약 2% 내지 약 35%, 약 2% 내지 약 40%, 약 3% 내지 약 4%, 약 3% 내지 약 5%, 약 3% 내지 약 6%, 약 3% 내지 약 7%, 약 3% 내지 약 8%, 약 3% 내지 약 9%, 약 3% 내지 약 10%, 약 3% 내지 약 15%, 약 3% 내지 약 20%, 약 3% 내지 약 25%, 약 3% 내지 약 30%, 약 3% 내지 약 35%, 약 3% 내지 약 40%, 약 4% 내지 약 5%, 약 4% 내지 약 6%, 약 4% 내지 약 7%, 약 4% 내지 약 8%, 약 4% 내지 약 9%, 약 4% 내지 약 10%, 약 4% 내지 약 15%, 약 4% 내지 약 20%, 약 4% 내지 약 25%, 약 4% 내지 약 30%, 약 4% 내지 약 35%, 약 4% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 6%, 약 5% 내지 약 7%, 약 5% 내지 약 8%, 약 5% 내지 약 9%, 약 5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 25%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 35%, 약 5% 내지 약 40%, 약 6% 내지 약 7%, 약 6% 내지 약 8%, 약 6% 내지 약 9%, 약 6% 내지 약 10%, 약 6% 내지 약 15%, 약 6% 내지 약 20%, 약 6% 내지 약 25%, 약 6% 내지 약 30%, 약 6% 내지 약 35%, 약 6% 내지 약 40%, 약 7% 내지 약 8%, 약 7% 내지 약 9%, 약 7% 내지 약 10%, 약 7% 내지 약 15%, 약 7% 내지 약 20%, 약 7% 내지 약 25%, 약 7% 내지 약 30%, 약 7% 내지 약 35%, 약 7% 내지 약 40%, 약 8% 내지 약 9%, 약 8% 내지 약 10%, 약 8% 내지 약 15%, 약 8% 내지 약 20%, 약 8% 내지 약 25%, 약 8% 내지 약 30%, 약 8% 내지 약 35%, 약 8% 내지 약 40%, 약 9% 내지 약 10%, 약 9% 내지 약 15%, 약 9% 내지 약 20%, 약 9% 내지 약 25%, 약 9% 내지 약 30%, 약 9% 내지 약 35%, 약 9% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 35%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 45%, 약 10% 내지 약 50%, 약 15% 내지 약 20%, 약 15% 내지 약 25%, 약 15% 내지 약 30%, 약 15% 내지 약 35%, 약 15% 내지 약 40%, 약 15% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 25%, 약 20% 내지 약 30%, 약 20% 내지 약 35%, 약 20% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 45%, 약 20% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 30%, 약 25% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 40%, 약 25% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 25%, 약 30% 내지 약 35%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30% 내지 약 45%, 약 30% 내지 약 50%, 약 35% 내지 약 40%, 약 35% 내지 약 45%, 약 35% 내지 약 50%, 약 40% 내지 약 45%, 약 40% 내지 약 50%, 또는 약 45% 내지 약 50%의 양인 약학 조성물

[0336] 106. 구체예 99-105 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

[0337] 107. 구체예 106에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체가 조성물의 중량을 기준으로 최소 25%, 최소 30%, 최소 35%, 최소 40%, 최소 45%, 최소 50%, 최소 55%, 최소 60%, 최소 65%, 최소 70%, 최소 75%, 최소 80%, 최소 85%, 최소 90%, 최소 95%, 최소 96%, 최소 97%, 최소 98% 또는 최소 99%, 또는 조성물의 중량을 기준으로 최대 25%, 최대 30%, 최대 35%, 최대 40%, 최대 45%, 최대 50%, 최대 55%, 최대 60%, 최대 65%, 최대 70%, 최대 75%, 최대 80%, 최대 85%, 최대 90%, 최대 95%, 최대 96%, 최대 97%, 최대 98% 또는 최대 99%, 또는 조성물의 중량을 기준으로 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 75%, 약 25% 내지 약 90%, 약 25% 내지 약 95%, 약 25% 내지 약 96%, 약 25% 내지 약 97%, 약 25% 내지 약 98%, 약 25% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 96%, 약 50% 내지 약 97%, 약 50% 내지 약 98%, 약 50% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 80%, 약 75% 내지 약 85%, 약 75% 내지 약 90%, 약 75% 내지 약 95%, 약 75% 내지 약 96%, 약 75% 내지 약 97%, 약 75% 내지 약 98%, 약 75% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 85%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 95%, 약 80% 내지 약 96%, 약 80% 내지 약 97%, 약 80% 내지 약 98%, 약 80% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 90%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 96%, 약 85% 내지 약 97%, 약 85% 내지 약 98%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 96%, 약 90% 내지 약 97%, 약 90% 내지 약 98%, 약 90% 내지 약 99%, 또는 약 95% 내지 약 99%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

[0338] 108. 구체예 99-107 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분을 추가로 포함하는 약학 조성물.

[0339] 109. 구체예 108에 있어서, 상기 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 성분이 하나 이상의 완충제, 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 긴장성 조절제(tonicity adjuster), 하나 이상의 염, 하나 이상의 항산화제, 하나 이상의 삼투압 조절제, 하나 이상의 생리학적 물질, 하나 이상의 약학적 물질, 하나 이상의 벌크화제, 하나 이상의 증

점제, 하나 이상의 계면활성제, 하나 이상의 유화제, 하나 이상의 습윤제, 하나 이상의 감미제 또는 향미제를 포함하는 약학 조성물.

[0340] 110. 구체예 99-109 중 어느 하나에 있어서, 국소 제형으로서 제형화 된 약학 조성물.

[0341] 111. 구체예 110에 있어서, 상기 국소 제형이 단일상 제형 또는 2상 제형인 약학 조성물.

[0342] 112. 구체예 110에 있어서, 상기 국소 제형이 액체 조성물, 콜로이드 조성물, 반고체 조성물, 또는 고체 조성물인 약학 조성물.

[0343] 113. 구체예 110에 있어서, 상기 국소 제형이 액체 에어로졸, 발포체, 에멀젼, 겔, 졸 또는 고체 졸인 약학 조성물.

[0344] 114. 구체예 110에 있어서, 상기 국소 제형이 스프레이, 액체 에어로졸, 세척제, 애프터쉐이브 로션, 향수, 로션, 크림, 고약(salve), 왁스 조성물, 무스, 샴푸, 컨디셔너, 연고(ointment), 리니먼트제(liniment), 연고(paste), 젤리형 크림(jelly), 비누, 현탁액, 또는 피부 연화 크림(emollient)인 약학 조성물.

[0345] 115. 청구항 99-114 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 포함하는 키트.

[0346] 116. 구체예 115에 있어서, 전달 시스템을 추가로 포함하는 키트.

[0347] 117. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 약학 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 탈모를 치료하는 방법.

[0348] 118. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 모발 가늘어짐을 치료하는 방법.

[0349] 119. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 모발 색상 손실을 치료하는 방법.

[0350] 120. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 퇴행성 모낭 장애와 관련된 질환을 치료하는 방법.

[0351] 121. 구체예 120에 있어서, 상기 퇴행성 모낭 장애가 탈모, 모발 가늘어짐, 모발 색상 손실, 새로운 모간 성장 부재, 모간 성장 속도 감소, 모간 직경(두께) 감소, 모간 길이 감소, 모발 밀도 감소, 모간의 케라틴화 감소, 취약성 증가, 모발 색소 감소, 모간 윤기 감소, 모발 건강 감소, 모낭이 아나겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭이 카타겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭이 텔로겐 단계에서 보내는 시간 감소, 모낭에서 모간의 조기 방출, 모낭에서 아팝토시스의 조기 시작, 종모의 솜털로의 조기 전환과 관련된 방법.

[0352] 122. 구체예 120에 있어서, 상기 퇴행성 모낭 장애가 흉터 탈모증 또는 비반흔성 탈모증과 관련된 방법.

[0353] 123. 구체예 122에 있어서, 상기 흉터 탈모증이 수포성 질환, 화학적 탈모증, 원반모양홍반루푸스, 심한 모낭염, 모공편평태선, 박리연조직염, 정수리부터 원형으로 머리카락이 빠져나가는 탈모증(central centrifugal cicatricial alopecia), 폐경기후 전두부 섬유화 탈모증(postmenopausal frontal fibrosing alopecia), 및 종양 및 피부 성장을 포함하는 방법.

[0354] 124. 구체예 122에 있어서, 상기 비반흔성 탈모증이 성장기탈모(anagen effluvium), 탈모(alopecia adnata), 남성형 탈모증(alopecia androgenetica), 원형 탈모증(alopecian AREata), 선천 탈모증(alopecia congenitalis), 산재 탈모증(alopecia diffusa), 전파 탈모증(alopecia disseminate), 낭상 탈모증(alopecia follicularis), 나성 탈모증(alopecia leprotica), 변연성 탈모증(alopecia marginalis), 약물성 탈모증(alopecia medicamentosa), 점액탈모증(alopecia mucinosa), 신경성탈모증(alopecia neurotica), 비강성탈모증(alopecia pityrodes), 초로기탈모증(alopecia presenili), 노인성탈모증(alopecia senilis), 증후성탈모증(alopecia symptomatica), 매독성탈모증(alopecia syphilitica), 전두탈모증(alopecia totalis), 중독성탈모증(alopecia toxica), 삼각탈모증(alopecia triangularis), 삼각선천탈모증(alopecia triangularis congenitalis), 전신탈모증(alopecia universalis), 모낭염(folliculitis), 탈모성모낭염(olliculitis decalvans), 견인성탈모증(traction alopecia), 발모벽(trichotillomania), 휴지기탈모(telogen effluvium), 모간의 유전 장애를 포함하는 방법.

[0355] 125. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물을 치

료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 모발 외관을 향상시키는 방법.

[0356] 126. 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물을 치료적 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 피부 질환을 치료하는 방법.

[0357] 127. 구체예 126에 있어서, 상기 피부 질환이 여드름, 과도한 피지 생성, 상처-후 흉터 형성, 또는 다낭성난소병(polycystic ovary disease)을 포함하는 방법.

[0358] 128. 구체예 117-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물이 최소 0.001mg/kg/day, 최소 0.01mg/kg/day, 최소 0.1mg/kg/day, 최소 1.0mg/kg/day, 최소 5.0mg/kg/day, 최소 10mg/kg/day, 최소 15mg/kg/day, 최소 20mg/kg/day, 최소 25mg/kg/day, 최소 30mg/kg/day, 최소 35mg/kg/day, 최소 40mg/kg/day, 최소 45mg/kg/day, 또는 최소 50mg/kg/day 또는 최대 0.001mg/kg/day, 최대 0.01mg/kg/day, 최대 0.1mg/kg/day, 최대 1.0mg/kg/day, 최대 5.0mg/kg/day, 최대 10mg/kg/day, 최대 15mg/kg/day, 최대 20mg/kg/day, 최대 25mg/kg/day, 최대 30mg/kg/day, 최대 35mg/kg/day, 최대 40mg/kg/day, 최대 45mg/kg/day, 또는 최대 50mg/kg/day, 또는 약 0.001mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.001mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 0.001mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day인 방법. 본 구체예의 또 다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.01mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.01mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 0.01mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.1mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 약 0.1mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 1mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 1mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 5mg/kg/day 내지 약 10mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 15mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 20mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 25mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 30mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 35mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 40mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 45mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 50mg/kg/day, 약 5mg/kg/day 내지 약 75mg/kg/day, 또는 약 5mg/kg/day 내지 약 100mg/kg/day의 범위일 수 있다.

[0359] 129. 구체예 117-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료적 유효량의 화합물이 최소 0.001mg/day, 최소 0.01mg/day, 최소 0.1mg/day, 최소 1.0mg/day, 최소 5.0mg/day, 최소 10mg/day, 최소 15mg/day, 최소 20mg/day, 최소 25mg/day, 최소 30mg/day, 최소 35mg/day, 최소 40mg/day, 최소 45mg/day, 또는 최소 50mg/day, 또는 최대 0.001mg/day, 최대 0.01mg/day, 최대 0.1mg/day, 최대 1.0mg/day, 최대 5.0mg/day, 최대 10mg/day, 최대 15mg/day, 최대 20mg/day, 최대 25mg/day, 최대 30mg/day, 최대 35mg/day, 최대 40mg/day, 최대 45mg/day, 또는 최대 50mg/day, 또는 약 0.001mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.001mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 0.001mg/day 내지 약 100mg/day인 방법. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.01mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.01mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 0.01mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서

에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 0.1mg/day 내지 약 10mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 15mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 20mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 25mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 30mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 35mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 40mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 45mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 50mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 75mg/day, 약 0.1mg/day 내지 약 100mg/day, 약 1mg/day 내지 약 10mg/day, 약 1mg/day 내지 약 15mg/day, 약 1mg/day 내지 약 20mg/day, 약 1mg/day 내지 약 25mg/day, 약 1mg/day 내지 약 30mg/day, 약 1mg/day 내지 약 35mg/day, 약 1mg/day 내지 약 40mg/day, 약 1mg/day 내지 약 45mg/day, 약 1mg/day 내지 약 50mg/day, 약 1mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 1mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다. 본 구체예의 또다른 양태에서, 본 명세서에 개시된 유효량의 ARE는 예를 들어 약 5mg/day 내지 약 10mg/day, 약 5mg/day 내지 약 15mg/day, 약 5mg/day 내지 약 20mg/day, 약 5mg/day 내지 약 25mg/day, 약 5mg/day 내지 약 30mg/day, 약 5mg/day 내지 약 35mg/day, 약 5mg/day 내지 약 40mg/day, 약 5mg/day 내지 약 45mg/day, 약 5mg/day 내지 약 50mg/day, 약 5mg/day 내지 약 75mg/day, 또는 약 5mg/day 내지 약 100mg/day의 범위일 수 있다.

[0360] 130. 구체예 117-129 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여가 1회 투여 또는 다회 투여인 방법.

[0361] 131. 구체예 117-129 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 약학 조성물이 매일, 격일로, 매 3일마다, 일주일에 한 번, 일주일에 여러 번, 한 달에 한 번, 한 달에 여러 번, 일 년에 한 번 또는 여러 번 투여되는 방법.

[0362] 132. 구체예 117-129 또는 131 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 약학 조성물이 하루에 여러 번 투여되는 방법.

[0363] 133. 탈모 치료에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0364] 134. 모발 가늘어짐의 치료에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0365] 135. 모발 색상 손실의 치료에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0366] 136. 퇴행성 모낭 장애와 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0367] 137. 모발 외관 개선에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0368] 138. 피부 질환의 치료에 사용하기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물.

[0369] 139. 탈모의 치료를 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0370] 140. 모발 가늘어짐의 치료를 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0371] 141. 모발 색상 손실의 치료를 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0372] 142. 퇴행성 모낭 장애와 관련된 질환의 치료를 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0373] 143. 모발 외관을 개선시키기 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0374] 144. 피부 질환의 치료를 위한 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0375] 145. 탈모 치료용 약물의 제조에서 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0376] 146. 모발 가늘어짐의 치료용 약물의 제조에서 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114

중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0377] 147. 모발 색상 손실 치료용 약물의 제조에 있어서, 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0378] 148. 퇴행성 모낭 장애와 관련된 질환의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서, 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0379] 149. 모발 외관을 개선시키기 위한 약물의 제조에 있어서, 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0380] 150. 피부 질환을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서, 구체예 1-98 중 어느 하나에 정의된 화합물 또는 구체예 99-114 중 어느 하나에 정의된 약학 조성물의 용도.

[0381] **실시예**

[0382] 이하의 비-제한적인 예는 현재 고려되는 대표적인 구체예의 보다 완전한 이해를 용이하게 하기 위해 예시적인 목적으로만 제공된다. 이들 예는 본 명세서에 개시된 화합물, 약학 조성물, 또는 방법 및 용도에 관한 것을 포함하여 본 명세서에 기재된 임의의 구체예를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0383] ***실시예 1***

[0384] ***아다만탄 전구체(Adamantane Precursor)의 제조***

[0385] 이 실시예는 본 명세서에 개시된 링커 분자에 대한 연속 결합을 위해 아다만탄 전구체를 제조하는 방법을 예시한다.

[0386] 반응식 1. 아다만탄 아세트산(1.6 g, 8.2mmol)을 20mL 디클로로메탄에 용해시키고 디메틸포름아미드(2 방울) 및 옥살릴 클로라이드(2.1mL, 24.7mmol)로 적가 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 밤새 높은 진공하에 두어 생성물을 오일(정량)로서 수득하였다.

[0387] 

[0388] 반응식 1

[0389] 반응식 2. 아다만탄-OH(1.6 g, 8.2mmol)를 20mL 디클로로 메탄에 용해시키고 디메틸포름아미드(2 방울) 및 옥살릴 클로라이드(2.1mL, 24.7mmol)로 적가 처리하였다. 반응물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 밤새 높은 진공하에 두어 생성물을 오일(정량)로서 수득하였다.

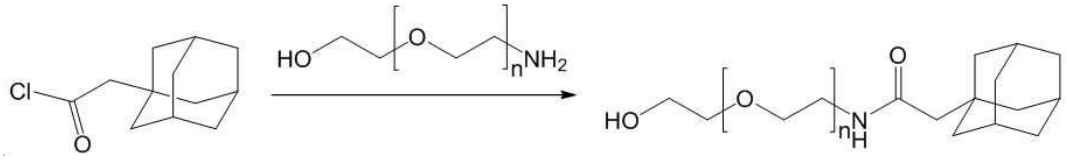
[0390] 

[0391] 반응식 2

[0392] ***실시예 2***

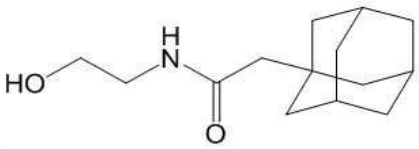
[0393] ***아다만탄-링커 접합체의 제조***

[0394] 반응식 3. 반응식 1의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물은 반응식 3에서 하기에 나타내었으며, 여기서 n은 0 내지 10이다.

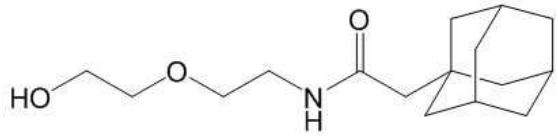
[0395] 

[0396] 반응식 3

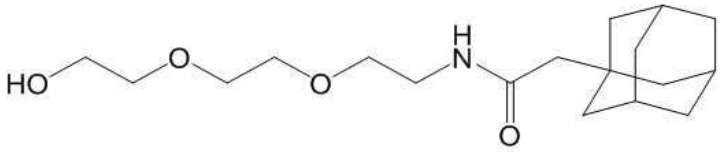
[0397] 반응식 3을 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:

[0398] 

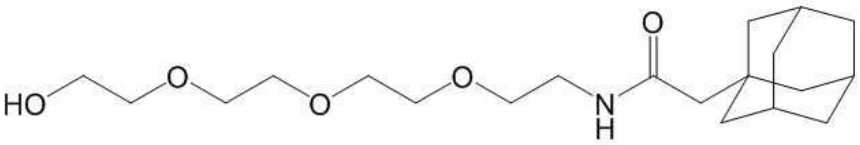
[0399] 화합물 1

[0400] 

[0401] 화합물 2

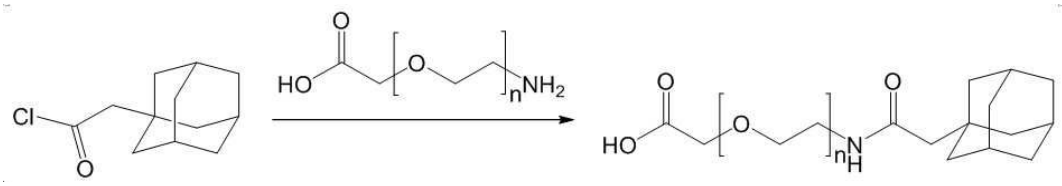
[0402] 

[0403] 화합물 3

[0404] 

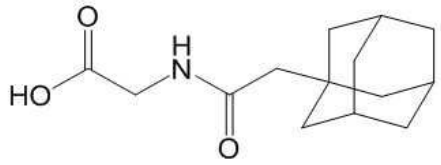
[0405] 화합물 4

[0406] 반응식 4. 반응식 1의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 4에서 하기에 나타내었으며, 여기서 n은 0내지 10이다.

[0407] 

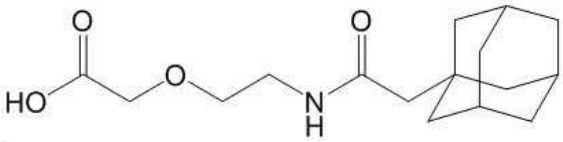
[0408] 반응식 4

[0409] 반응식 4를 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:



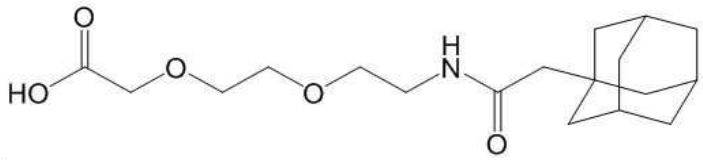
[0410]

[0411] 화합물 5



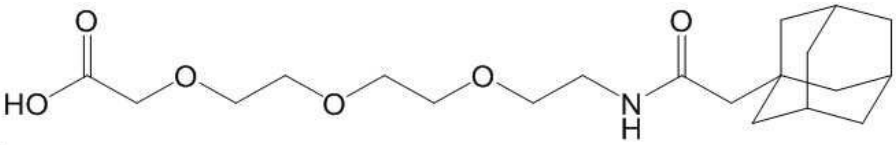
[0412]

[0413] 화합물 6



[0414]

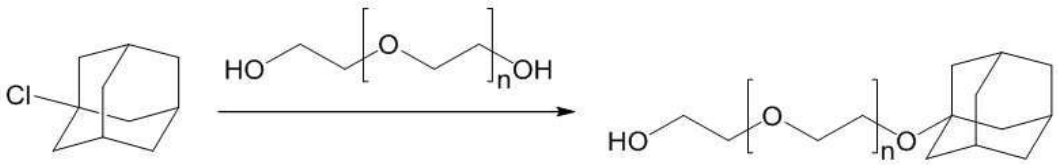
[0415] 화합물 7



[0416]

[0417] 화합물 8

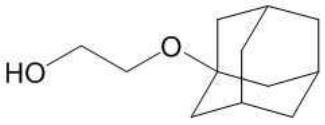
[0418] 반응식 5. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 5에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.



[0419]

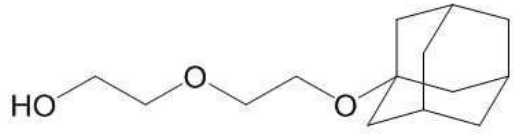
[0420] 반응식 5

[0421] 반응식 5를 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:



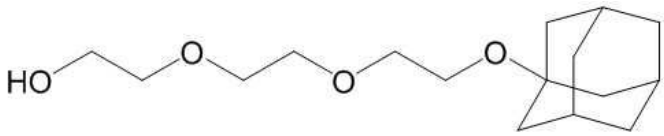
[0422]

[0423] 화합물 9



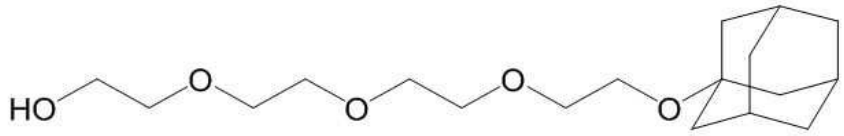
[0424]

[0425] 화합물 10



[0426]

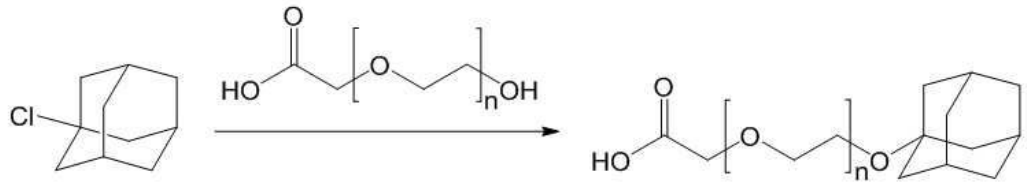
[0427] 화합물 11



[0428]

[0429] 화합물 12

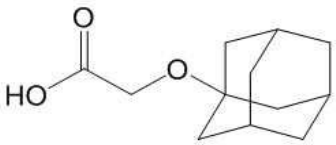
[0430] 반응식 6. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 6에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.



[0431]

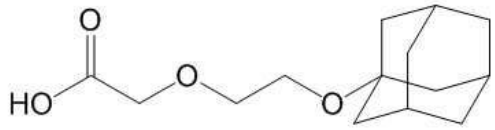
[0432] 반응식 6

[0433] 반응식 6을 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:



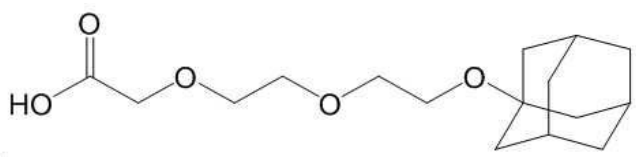
[0434]

[0435] 화합물 13



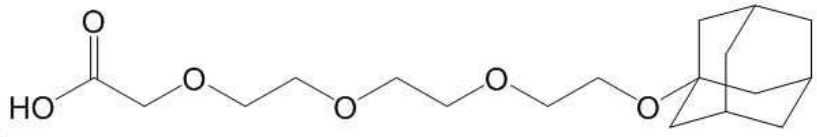
[0436]

[0437] 화합물 14



[0438]

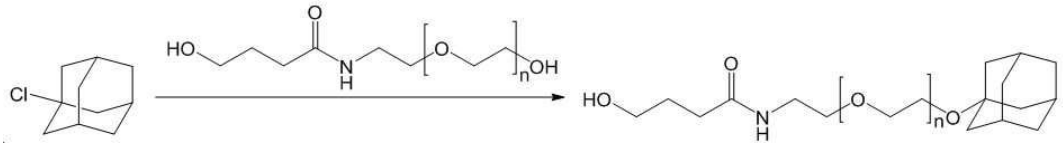
[0439] 화합물 15



[0440]

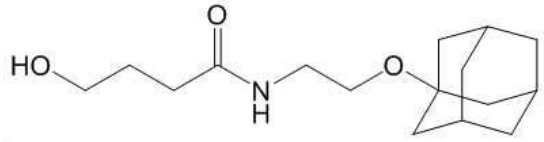
[0441] 화합물 16

[0442] 반응식 7. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 7에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.

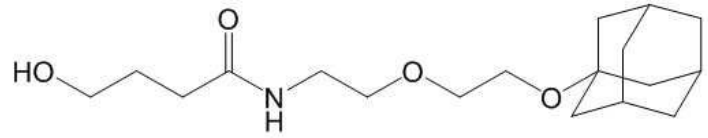
[0443] 

[0444] 반응식 7

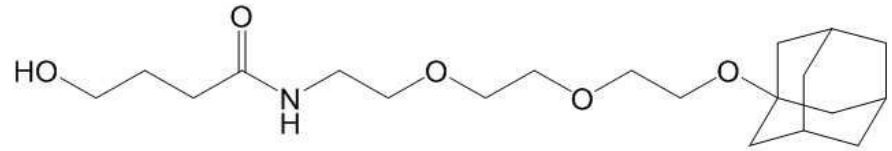
[0445] 반응식 7을 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:

[0446] 

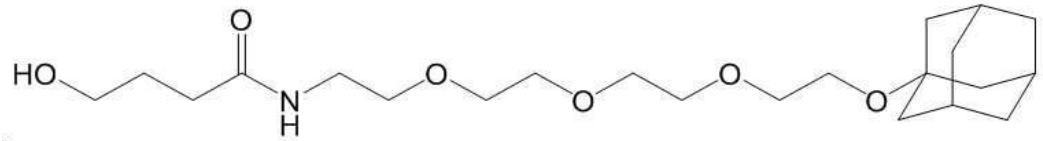
[0447] 화합물 17

[0448] 

[0449] 화합물 18

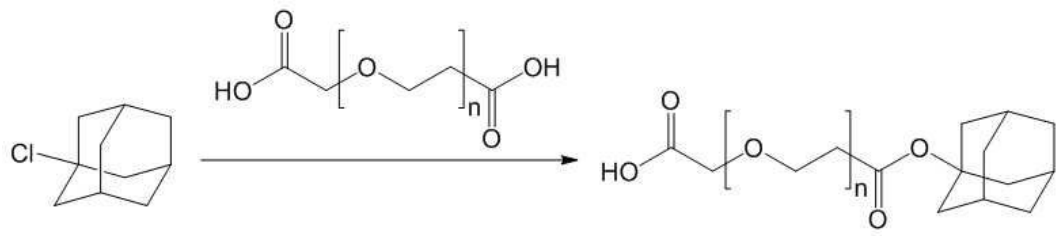
[0450] 

[0451] 화합물 19

[0452] 

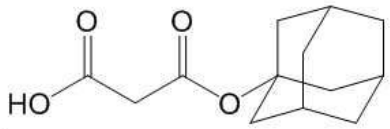
[0453] 화합물 20

[0454] 반응식 8. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 8에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.

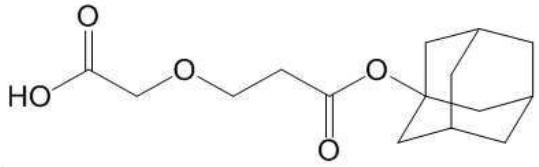
[0455] 

[0456] 반응식 8

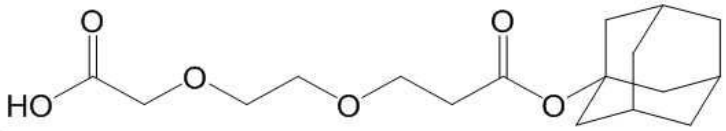
[0457] 반응식 8을 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:

[0458] 

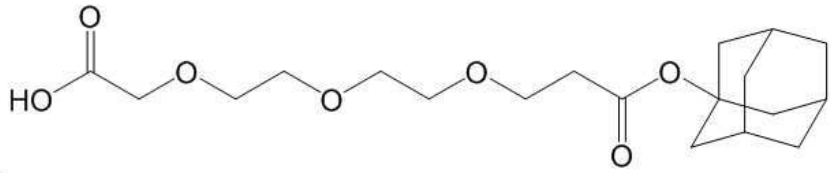
[0459] 화합물 21

[0460] 

[0461] 화합물 22

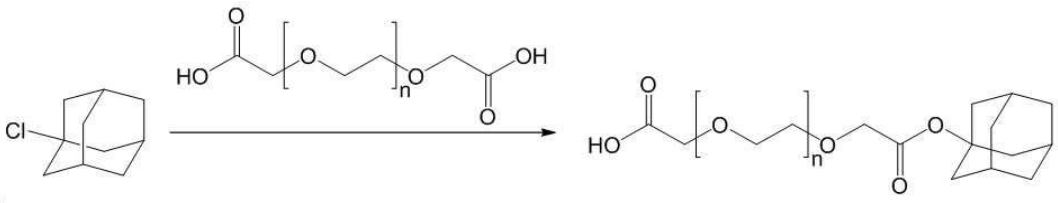
[0462] 

[0463] 화합물 23

[0464] 

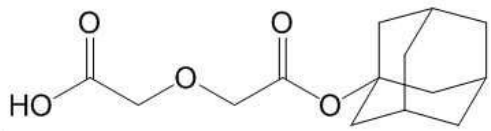
[0465] 화합물 24

[0466] 반응식 9. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 9에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.

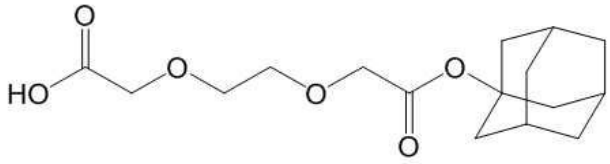
[0467] 

[0468] 반응식 9

[0469] 반응식 9를 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:

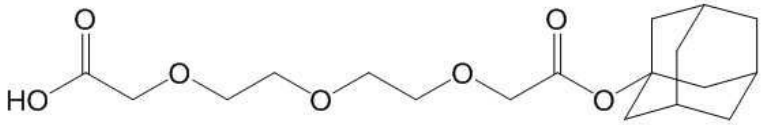
[0470] 

[0471] 화합물 25



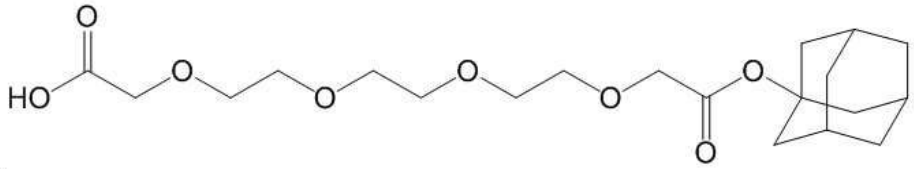
[0472]

[0473] 화합물 26



[0474]

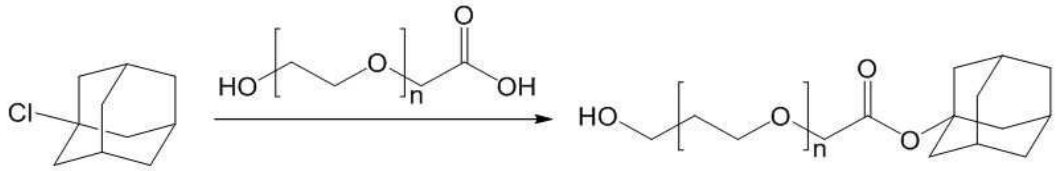
[0475] 화합물 27



[0476]

[0477] 화합물 28

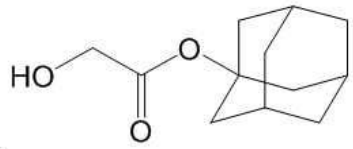
[0478] 반응식 10. 반응식 2로부터의 아다만탄 전구체 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공하에 밤새 두었다. 생성된 아다만탄-링커 접합체 화합물은 반응식 10에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.



[0479]

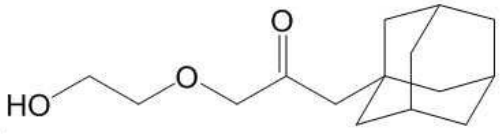
[0480] 반응식 10

[0481] 반응식 10을 사용하여, 다음 아다만탄-링커 접합체 화합물이 생성된다:



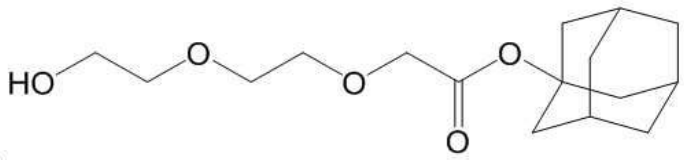
[0482]

[0483] 화합물 29



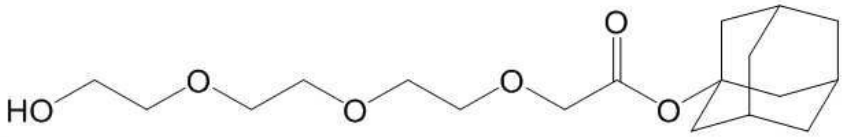
[0484]

[0485] 화합물 30



[0486]

[0487] 화합물 31



[0488]

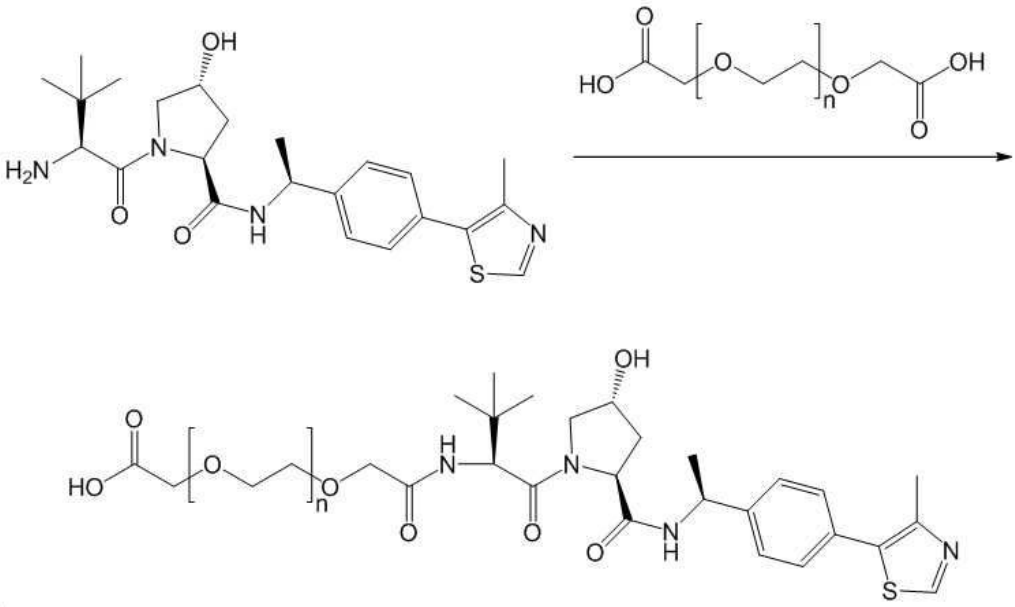
[0489] 화합물 32

[0490] HIF-1α가 반응식 1 또는 2로부터 아다만탄 전구체로 대체될 수 있다는 점을 제외하고는 반응식 3-10과 유사한 반응의 반응식이 수행될 수 있다.

[0491] ***실시예 3***

[0492] ***HIF-1α-링커 컨쥬게이트의 제조***

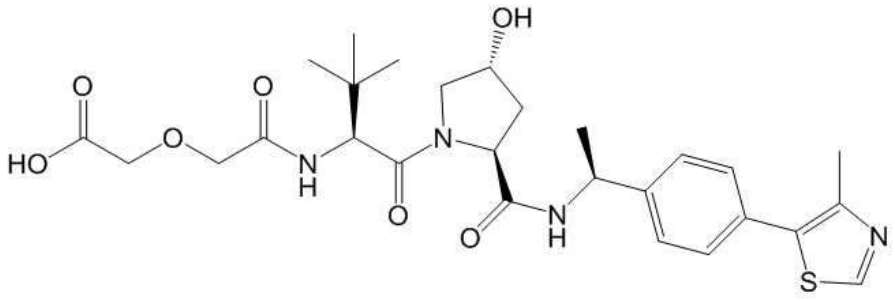
[0493] 반응식 11. HIF-1α 및 링커를 아세토니트릴에 현탁시키고 3 당량의 트리에탄올아민으로 처리한 후 1 당량의 산 클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 고진공 하에 밤새 두었다. 생성된 HIF-1α-링커 컨쥬게이트 화합물은 반응식 11에서 하기에 나타내었으며, 상기 n은 0 내지 10이다.



[0494]

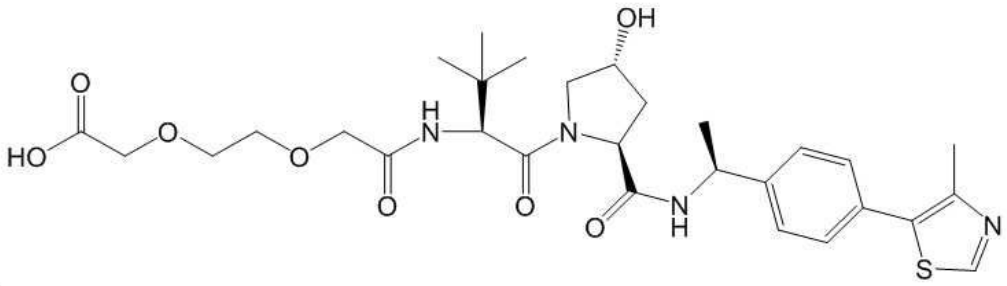
[0495] 반응식 11

[0496] 반응식 11을 사용하여, 다음의 HIF-1α-링커 컨쥬게이트 화합물을 생성하였다:



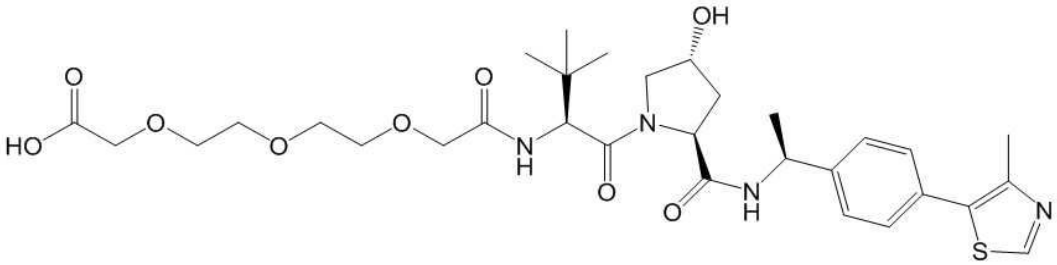
[0497]

[0498] 화합물 33



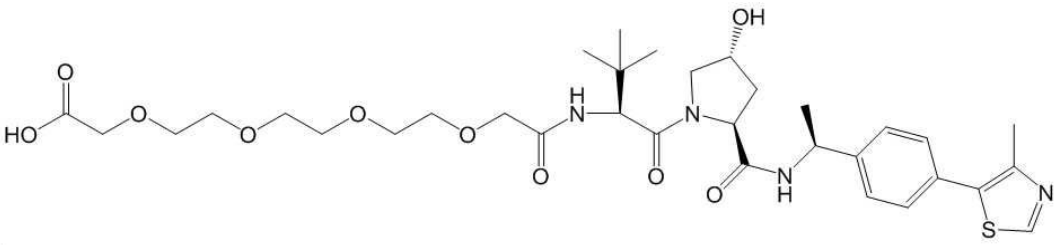
[0499]

[0500] 화합물 34



[0501]

[0502] 화합물 35



[0503]

[0504] 화합물 36

[0505] 반응식 3-8 또는 10으로부터의 다른 링커 중 임의의 하나가 사용될 수 있다는 점을 제외하고는 반응식 11과 유사한 반응의 반응식이 수행될 수 있다.

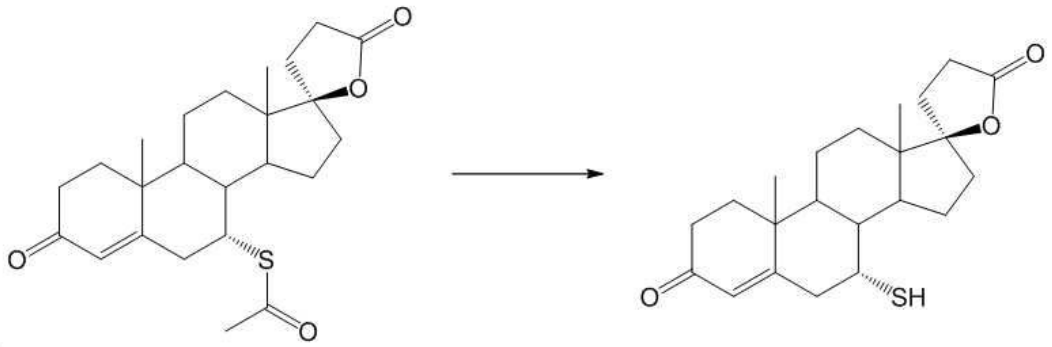
[0506] ***실시예 4***

[0507] ***안드로겐 수용체 길항제 전구체의 제조***

[0508] 본 실시예는 본 명세서에 개시된 링커 분자에 대한 연속 결합을 위해 본 명세서에 개시된 AR 길항제를 제조하는 방법을 예시한다.

[0509] 반응식 12는 반응성 스피로놀락톤(reactive Spironolactone) 전구체의 생성을 보여준다. 메탄올(50mL)에 15분 동안 질소를 뿌리고, 스피로놀락톤(5 g, 12mmol)으로 처리하고, 얼음 위에서 냉각시키고, 5.4 M 나트륨 메톡사

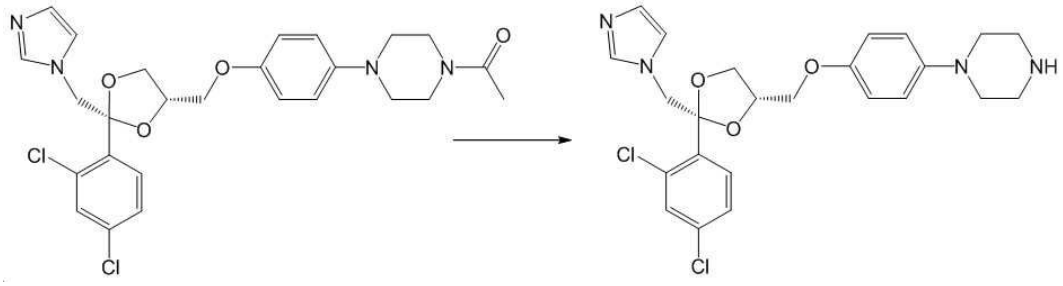
이드/메탄올(5mL, 27mmol)로 적가 처리하였다. 얼음조(ice bath)를 제거하고 반응물을 40분 동안 교반하였다. 반응물을 얼음조에 넣고 아세트산(1.5mL)으로 중화시켜 침전물을 형성하였다. 더 많은 메탄올을 첨가하고 혼합물을 초음파처리하고 여과하였다. 두 번째 생산물을 여과했다. 고형물을 고진공하에 밤새 건조시키고 냉동고에 보관하였다.



[0510]

[0511] 반응식 12

[0512] 반응식 13은 반응성 케토코나졸 전구체의 생성을 보여준다. 케토코나졸(800mg) 및 20% 수산화나트륨(2mL)을 메탄올(20mL)에서 밤새 환류 가열하였다. 용액을 주위 온도로 냉각시키고 물을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 고진공하에 밤새 건조시켜 700mg을 수득하였다.



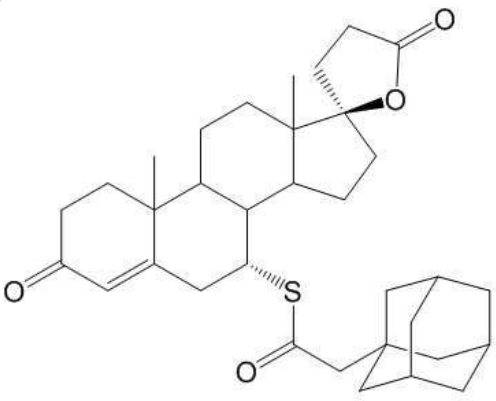
[0513]

[0514] 반응식 13

[0515] ***실시예 5***

[0516] ***AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트의 제조***

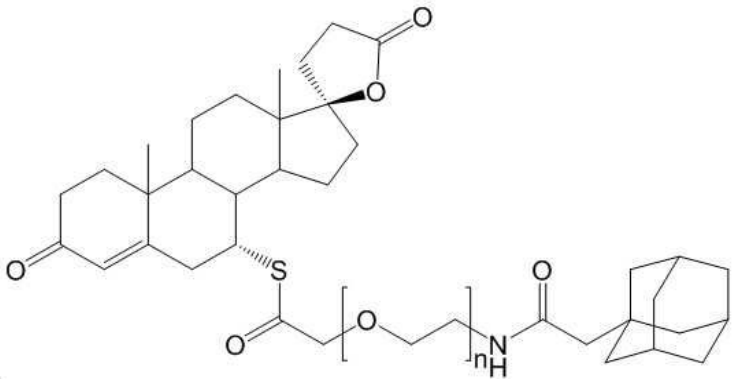
[0517] 반응식 14. 반응식 12의 반응성 스피로놀락톤 전구체(70mg, 0.18mg) 및 반응식 1의 아다만탄 전구체를 아세토니트릴에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민(78μL, 0.45mmol)으로 처리하였다. 산 클로라이드(47mg, 0.22mmol)를 첨가하고 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 결정화시켰다. 이하의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물을 생성하였다.



[0518]

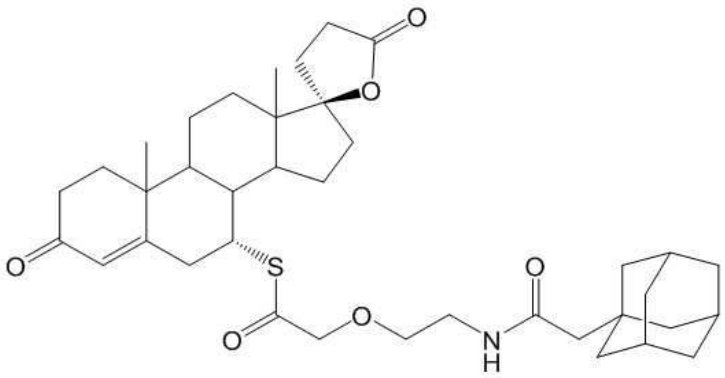
[0519] 화합물 37

[0520] 반응식 15. 반응식 12의 반응성 스피로놀락톤 전구체(55mg, 0.15mmol) 및 반응식 4의 아다만탄-링커 컨쥬게이트(55mg, 0.16mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고 트리에탄올아민(63μL, 0.45mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드(41mg, 0.16mmol)으로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 최소한의 생성물이 형성되었다. 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하고 밤새 교반을 계속하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 시트르산 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 사용하는 Si 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 다음의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물이 생성되며, 여기서 n은 0 내지 10이다.



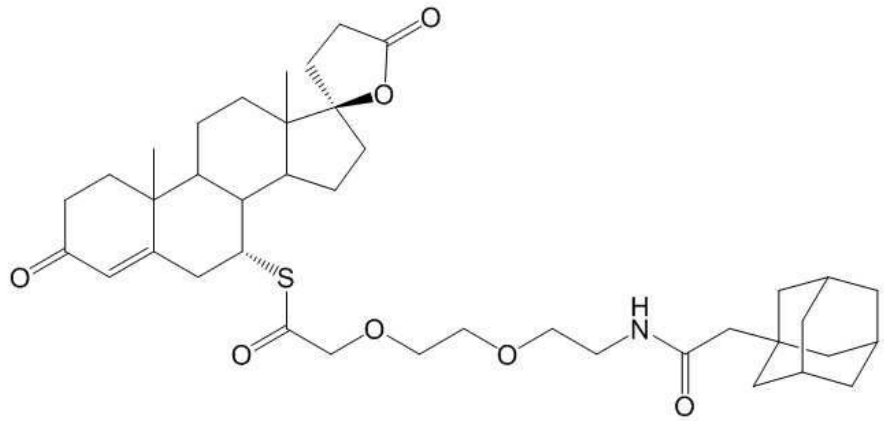
[0521]

[0522] 반응식 15를 사용하여, 다음의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물을 제조하였다:



[0523]

[0524] 화합물 38



[0525]

[0526] 화합물 39

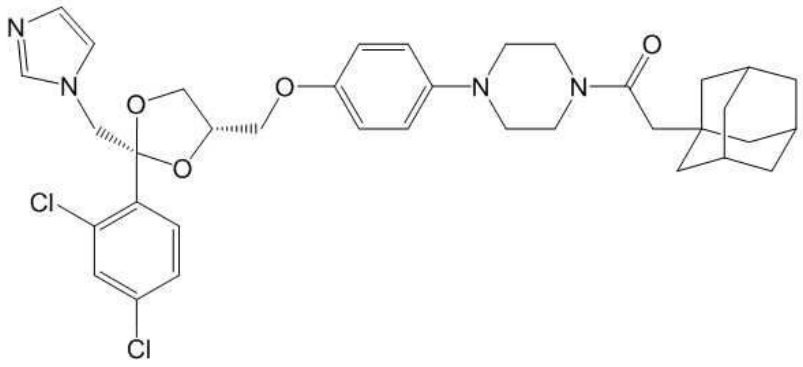
[0527] 반응식 4의 아다만탄 전구체 대신에, 반응식 3 또는 5-10의 다른 아다만탄 전구체 중 임의의 하나가 사용될 수 있다는 것을 제외하고는 반응식 15와 유사한 반응 반응식이 수행될 수 있다.

[0528] ***실시예 6***

[0529] ***AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트의 제조***

[0530] 반응식 16. 반응식 13의 반응성 케토코나졸 전구체(70mg, 0.18mg) 및 반응식 1의 아다만탄 전구체를 아세토니트

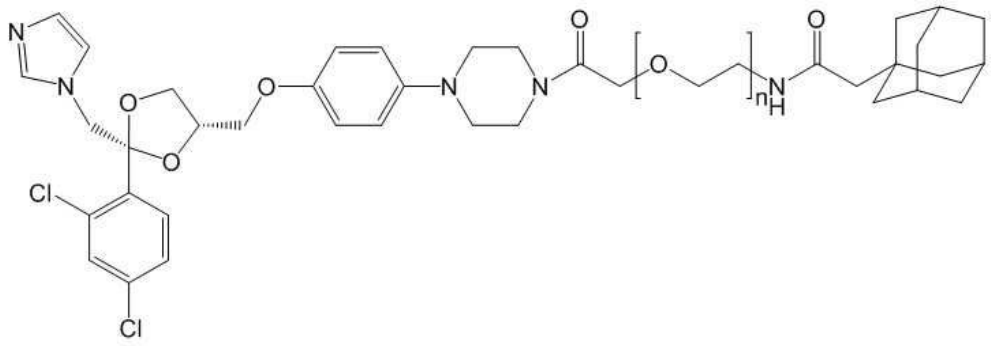
릴에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민(78μL, 0.45mmol)으로 처리하였다. 산 클로라이드(47mg, 0.22mmol)를 첨가하고 반응물을 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 결정화시켰다. 이하의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물이 생성되었다.



[0531]

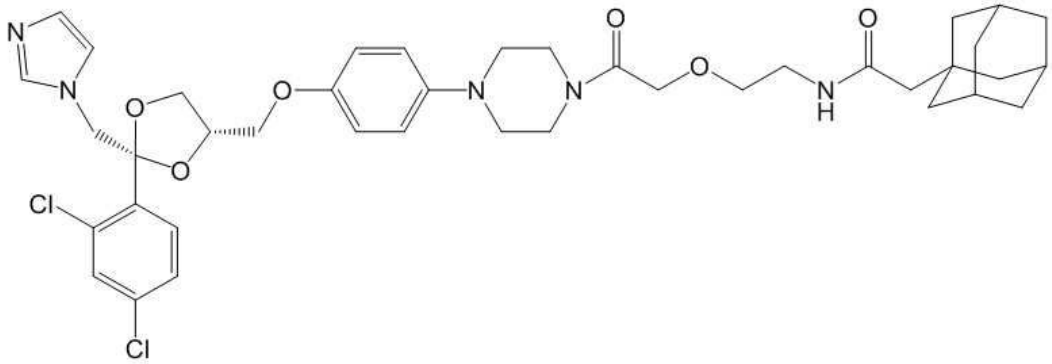
[0532] 화합물 40

[0533] 반응식 17. 반응식 13의 반응성 케토코나졸 전구체(55mg, 0.15mmol) 및 반응식 4의 아다만탄-링커 컨쥬게이트(55mg, 0.16mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고 3 당량의 트리에탄올아민 및 1.2 당량의 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드으로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트로 희석하고 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 사용하는 Si 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 다음의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물이 생성되며, 여기서 n은 0 내지 10이다.



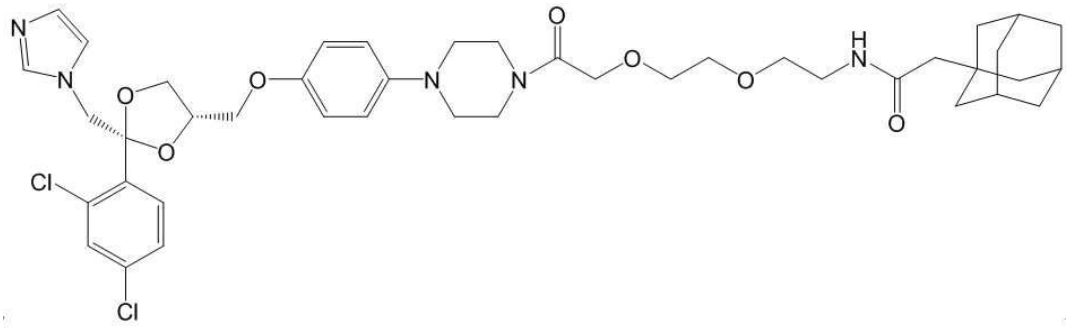
[0534]

[0535] 반응식 17을 사용하여, 다음의 AR 길항제-아다만탄-링커 컨쥬게이트 화합물을 생성하였다:



[0536]

[0537] 화합물 41



[0538]

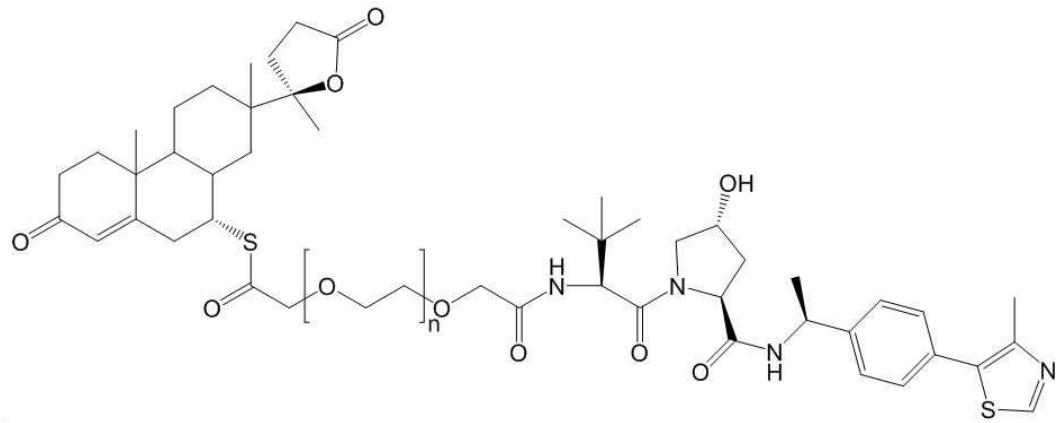
[0539] 화합물 42

[0540] 반응식 4의 아다만탄 전구체 대신에 반응식 3 또는 5-10의 다른 아다만탄 전구체 중 어느 하나를 사용할 수 있다는 점을 제외하고는 반응식 17과 유사한 반응식을 수행할 수 있다.

[0541] ***실시예 7***

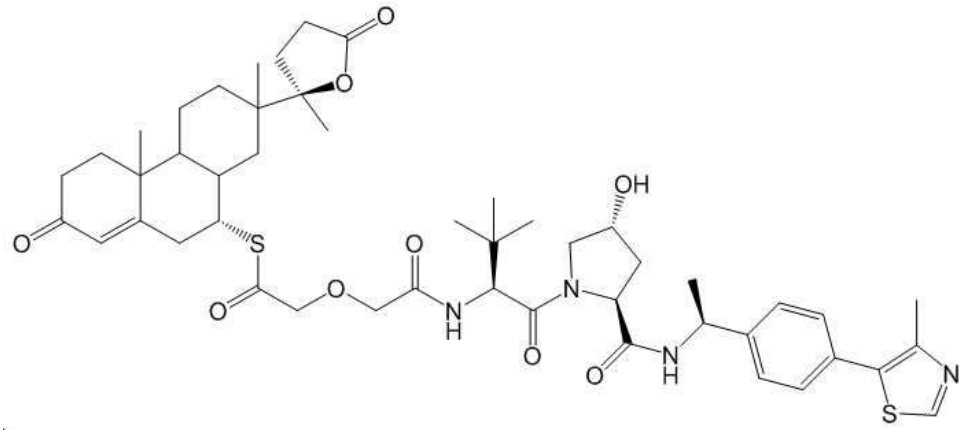
[0542] ***AR 길항제-HIF-1α-링커 컨쥬게이트의 제조***

[0543] 반응식 18. 반응식 12의 반응성 스피로놀락톤 전구체(55mg, 0.15mmol) 및 반응식 11의 HIF-1α-링커 컨쥬게이트(55mg, 0.16mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고 트리에탄올아민(63μL, 0.45mmol) 및 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드(41mg, 0.16mmol)으로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 최소한의 생성물이 형성되었다. 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하고 밤새 교반을 계속 하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 시트르산 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 사용하는 Si 겔 크로마토 그래피로 정제하였다. 다음의 AR 길항제-HIF-1α-링커 컨쥬게이트 화합물이 생성되며, 여기서 n은 0 내지 10이다.



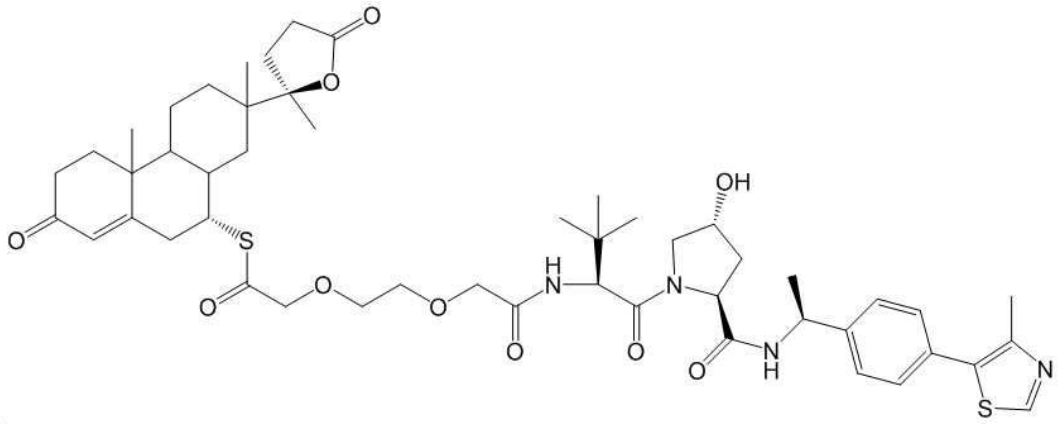
[0544]

[0545] 반응식 18



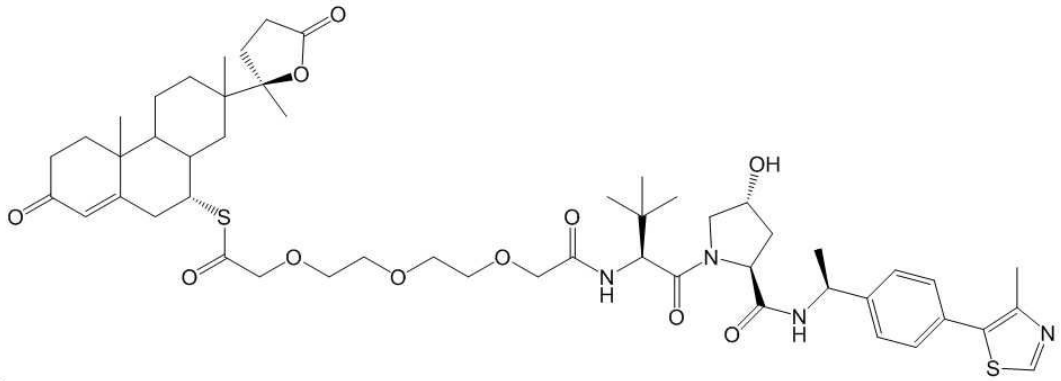
[0546]

[0547] 화합물 43



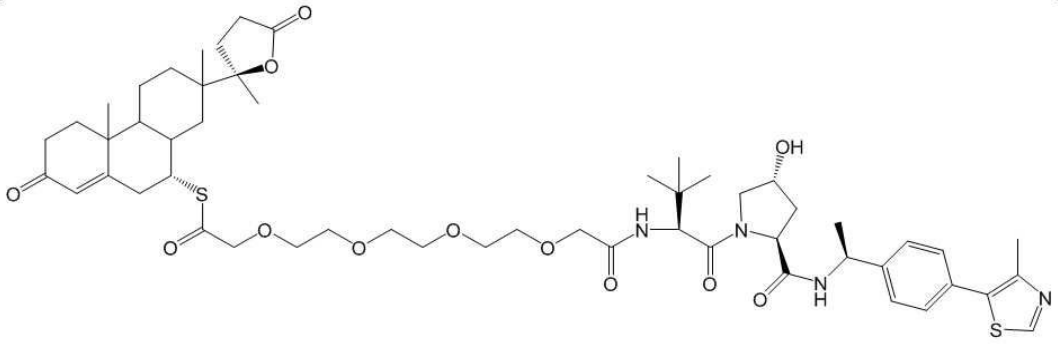
[0548]

[0549] 화합물 44



[0550]

[0551] 화합물 45



[0552]

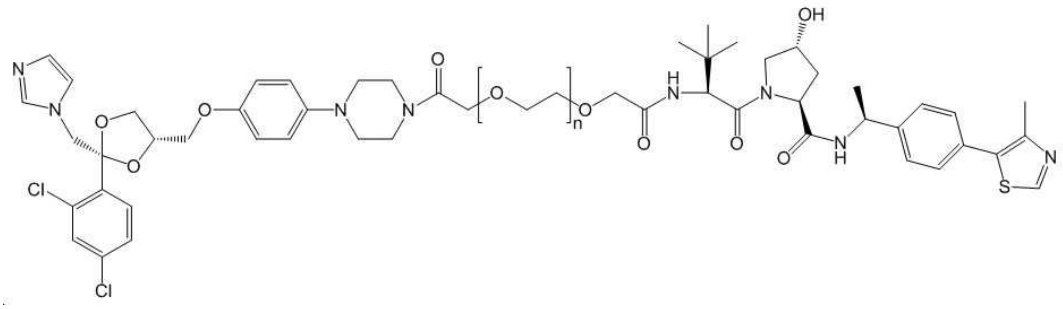
[0553] 화합물 46

[0554] 반응식 3-8 또는 반응식 10의 다른 링커 중 어느 하나에 부착된 HIF-1α가 사용될 수 있다는 점을 제외하고는 반응식 18과 유사한 반응의 반응식이 수행될 수 있다.

[0555] ***실시예 8***

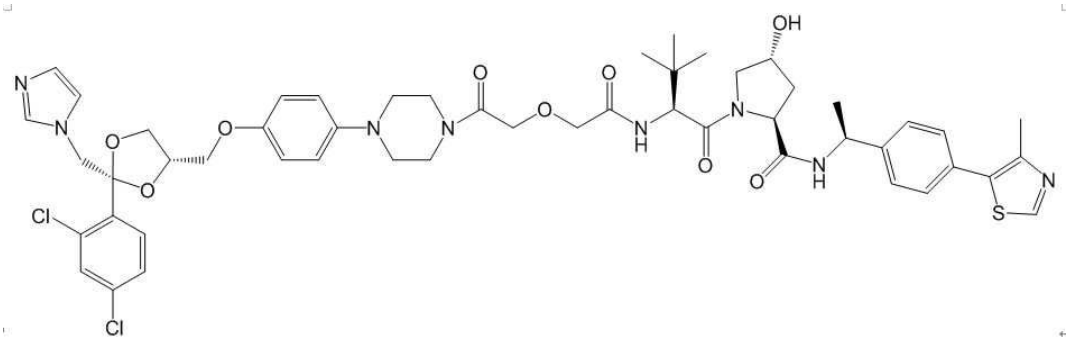
[0556] ***AR 길항제-HIF-1α-링커 컨쥬게이트의 제조***

[0557] 반응식 19. 반응식 13의 반응성 케토코나졸 전구체(55mg, 0.15mmol) 및 반응식 11의 HIF-1α-링커 컨쥬게이트(55mg, 0.16mmol)를 디클로로메탄(4mL)에 용해시키고 3 당량의 트리에탄올아민 및 1.2 당량의 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀 클로라이드로 처리하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 중탄산나트륨 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트를 사용하는 Si 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 다음의 AR 길항제-HIF-1α-링커 컨쥬게이트 화합물이 생성되며, 여기서 n은 0 내지 10이다.

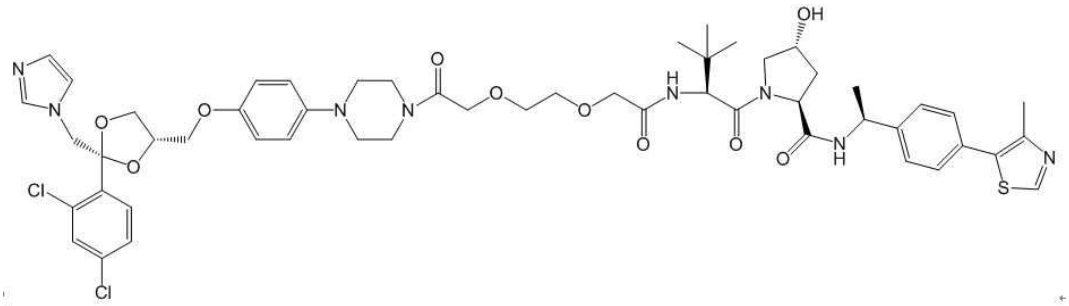
[0558] 

[0559] 반응식 19

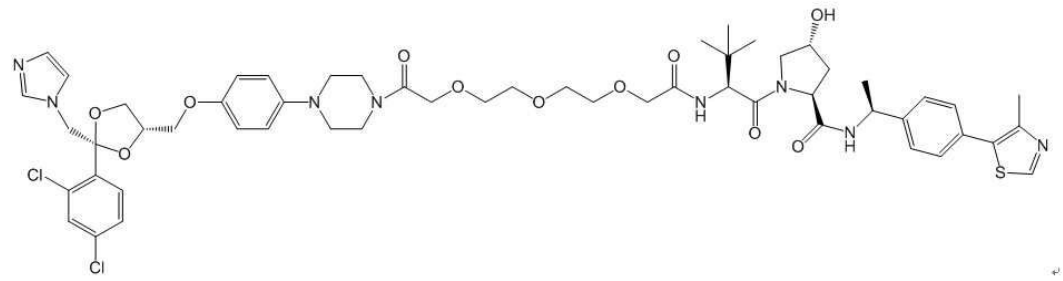
[0560] 반응식 19를 사용하여, 다음의 AR 길항제-HIF-1α-링커 컨쥬게이트 화합물을 생성하였다:

[0561] 

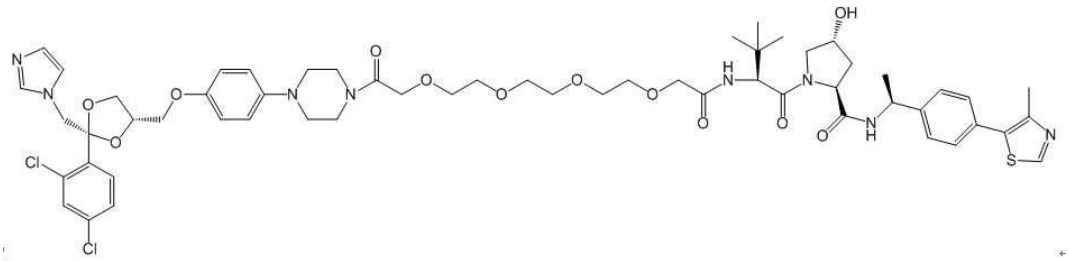
[0562] 화합물 47

[0563] 

[0564] 화합물 48

[0565] 

[0566] 화합물 49



[0567]

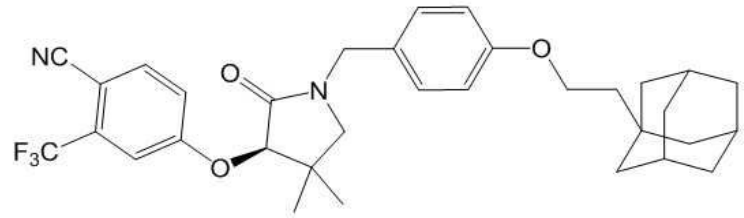
[0568] 화합물 50

[0569] 반응식 3-8 또는 10으로부터 다른 링커 중 어느 하나에 부착된 HIF-1α가 사용될 수 있다는 점을 제외하고는 반응식 19와 유사한 반응의 반응식이 수행될 수 있다.

[0570] ***실시예 9***

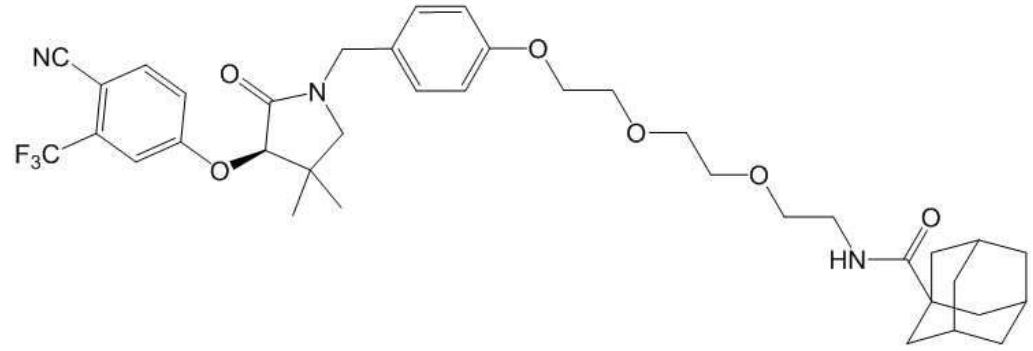
[0571] ***추가 ARE 제조***

[0572] 실시예 4-8에 기술된 절차를 사용하여 메톡시벤질 락탐을 포함하는 다음의 추가 ARE가 생성된다:



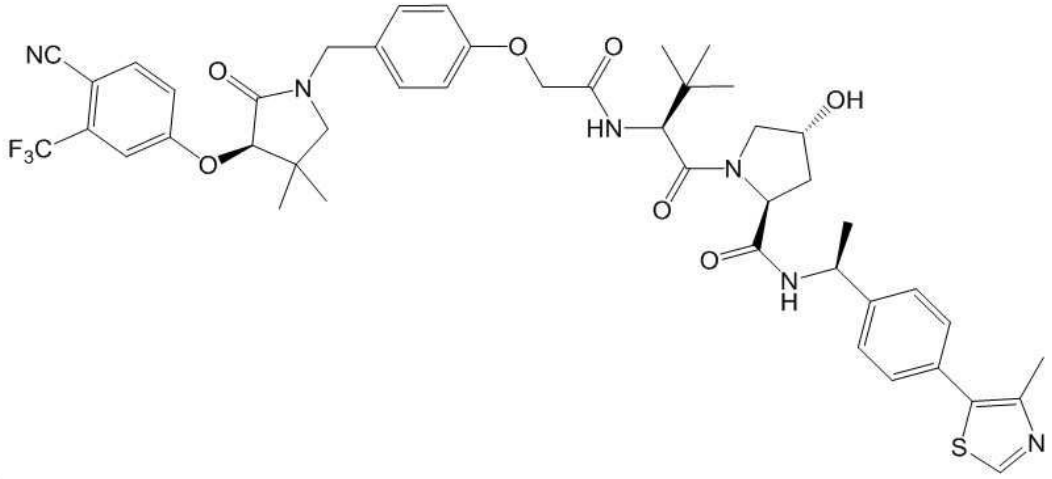
[0573]

[0574] 화합물 51



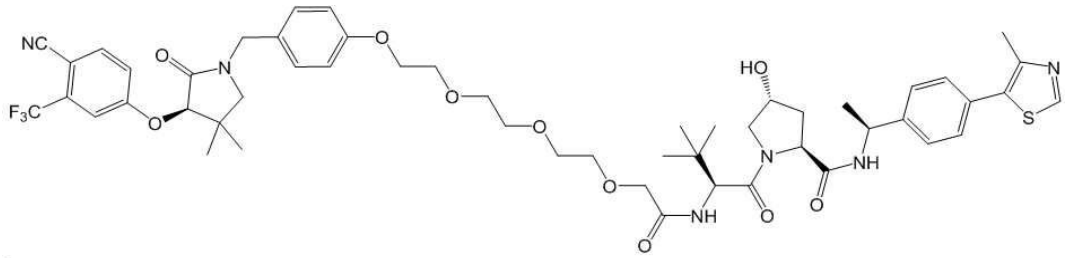
[0575]

[0576] 화합물 52



[0577]

[0578] 화합물 53



[0579]

[0580] 화합물 54

[0581] 반응식 3-9의 다른 링커 중 어느 하나에 부착된 아다만탄 또는 HIF-1α가 사용될 수 있다는 점을 제외하고는 실시예 4-8에 기재된 것과 유사한 반응의 반응식이 수행될 수 있다.

[0582] *실시예 10*

[0583] *억제 분석(Inhibition Assay)*

[0584] 본 실시예는 조작된 세포주를 사용하는 세포-기반 안드로겐 수용체 전사 리포터 분석을 사용하여 본 명세서에 개시된 ARE의 억제 활성을 결정하는 방법을 예시한다.

[0585] MDA-kb2 분석을 위해, MDA-kb2 유선 유방암 세포주는 CO_2 없이 37° C에서 10% FBS, 100 U/mL 페니실린, 100 μg/mL 스트렙토마이신, 및 0.25 μg/mL 암포테리신 B가 보충된 L-15 배지(Gibco)에서 유지되었다. 실험을 위해, 세포를 96-웰 플레이트에서 100 μL의 배지에서 웰 당 1.0 x 10^4 세포(50% 융합(confluence))로 플레이팅하였다. 세포가 부착되었을 때(6시간 후), 배지를 제거하고 10% 차콜 스트리핑된 FBS를 함유하는 투여 배지로 교체하였다.

[0586] 케라티노사이트(Keratinocyte) 분석을 위해, 정상적인 인간 성인 1차 표피 케라티노사이트 세포주(ATCC PCS-200-011)를 5% CO2로 37℃에서 인간 케라티노사이트 성장 보충제, 100 U/mL 페니실린, 및 100 μg/mL 스트렙토마이신이 보충된 60 μM 칼슘(Thermo MEPISOOCA)과 함께 EPIUFE® 배지에 유지시켰다. 실험을 위해, 세포를 96-웰 플레이트에서 100 μL의 배지에 웰당 70% 합류(confluence)로 시딩하였다. 리포펙타민(Lipofectamine) 3000(Life Technologies)을 플라스미드와 함께 사용하여 세포의 역 형질감염을 제조자의 지시에 따라 수행하였다. 간단히 말하면, 100 ng DNA 당 0.3 μL 형질감염 시약을 세포를 첨가하기 전에 P3000 시약 및 Opti-Mem과 함께 배양 하였다. 16시간 후, 배지를 제거하고 투여 배지로 교체하였다.

[0587] 5α-안드로스탄-17β-올-3-온(DHT) 저장액(stock solution)을 에탄올 중 1,000x로 제조하였다. 테스트된 각 ARE는 DMSO에서 준비되었다. 처리시 저장액을 배지로 연속 희석하여 투여 배지를 제조하였다. 배지의 에탄올 농도는 0.1%를 초과하지 않는다. SPG-001은 스피로놀락톤이고; SPG-002는 케토코나졸이고; SPG-003은 스피로놀락

톤-아다만탄 ARE(화합물 37)이고; SPG-004는 스피로놀락톤-아다만탄 ARE(화합물 39)이고; SPG-005는 케토코나졸-아다만탄 ARE(화합물 42)이고; 그리고 SPG-006은 케토코나졸-아다만탄 ARE(화합물 40)이다. 음성 대조군(Negative control) 웰은 1μL의 에탄올/mL 배지와 함께 100μL 배지/웰 및 적절한 양의 DMSO를 함유하였다. 각 플레이트는 또한 양성 대조군으로서 ARE가 있거나 또는 ARE가 없는 1.0 nM DHT를 함유하였다. CO_2없이 세포를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션 하였다.

[0588] 세포 생존력을 평가하기 위해, 세포 융합(cell confluence), 형태학적 변화(morphological change), 및 약물 결정화의 존재를 기록하고, 예를 들어 분리, 액포화(vacuolization), 막 열화(membrane degradation), 또는 상 밝기(phase brightness) 결여와 같은 세포독성의 징후를 관찰하기 위해 세포를 위상차 현미경(phase-contrast microscope)으로 먼저 육안으로 검사하였다. 현미경 검사 후, 트리판 블루(Trypan Blue) 배제 분석을 수행하여 각각의 웰에 대한 세포 생존력 및 세포 수를 평가하였다. 각 웰을 0.5mL 부피의 PBS로 세척하였다. 트리판 블루 30μL를 5-10분 동안 각 웰에 첨가하였다. 총 세포 수 및 총 생존 세포 수는 웰당 1 필드 수에서 세 번 계산될 것이다.

[0589] ARE-매개 억제를 평가하기 위해, AR 루시퍼라제 분석이 수행되었다. 1 x PBS로 세포를 세척한 후, 웰당 20μL 용해 완충액(25 mM 트리스/포스페이트, 4 mM EGTA, 1% 트리톤, 10% 글리세롤, 2 mM DTT)을 첨가하고, 부드럽게 흔들면서 5분 동안 배양하고 -80° C에서 보관하였다. 분석 당일, 플레이트를 주위 온도로 해동하고 80μL의 분석 완충액(25 mM 글리실글리신, 15 mMmgCl2. 5 mM ATP, 0.1mg/ml BSA)을 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 웰당 100μL의 1 mM D-루시페린을 주입함으로써 마이크로플레이트 판독기(POLARstar Omega)상에서 처리한 후, 주사 시작시 3초의 화학발광 측정(chemiluminescence measurement)을 수행하였다. 루시퍼라제 활성을 판단하고 측정하고 RLU(Relative Light Unit)로 정규화했다. AR 리포터 유전자 활성 감소 값은 다음과 같이 계산되었다: AR 리포터 유전자 활성 = 1 - (평균 신호(치료 그룹) / 평균 신호(약물이 없는 치료 그룹).

[0590] AR의 수준을 평가하기 위해, ELISA가 수행되었다.

[0591] 2개의 독립적인 MDA-kb2 분석의 결과가 표 1에 제시되어 있다. AR 리포터 유전자 활성의 용량-의존적 억제가 시험된 모든 화합물에 대해 관찰되었다. 또한, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분의 첨가는 관찰된 억제 정도를 상당히 증가시켰다. 예를 들어, 스피로놀락톤은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 41% 감소한 반면, SPG-003은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 90% 감소한 것으로 관찰되었다(표 1). 유사하게, 케토코나졸은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 43% 감소한 반면, SPG-005는 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 80% 감소한 것으로 나타났다(표 1). AR 단백질 수준의 용량-의존적 감소는 또한 시험된 모든 화합물에 대해 관찰되었다. 또한, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분의 첨가는 관찰된 억제 정도를 상당히 증가시켰다. 예를 들어, 스피로놀락톤은 10μM에서 AR 단백질 수준이 35% 감소한 반면, SPG-003은 10μM에서 AR 단백질 수준이 71% 감소한 것으로 나타났다(표 1). 유사하게, 케토코나졸은 10 μM에서 AR 단백질 수준의 10% 감소를 나타낸 반면, SPG-005는 10 μM에서 AR 단백질 수준의 54% 감소를 나타내었다(표 1).

표 1

[0592]

표 1. MDA-KB2 AR 리포터 유전자 분석

치료	세포 생존율	유전자 활성 감소	AR 감소
음성 대조군	99%	0%	0%
양성 대조군	99%	80% *	43% *
0.1 μM SPG-001	99%	12% *	—
1.0 μM SPG-001	98%	28% *	—
3.0 μM SPG-001	98%	39% *	31% *
10 μM SPG-001	98%	41% *	35% *
0.1 μM SPG-002	97%	4% *	—
1.0 μM SPG-002	98%	7% *	—
3.0 μM SPG-002	98%	16% *	4% *
10 μM SPG-002	98%	43% *	10% *
0.1 μM SPG-003	98%	8% *	—
1.0 μM SPG-003	99%	20% *	—
3.0 μM SPG-003	98%	40% *	25% *
10 μM SPG-003	98%	90% *	71% *
0.1 μM SPG-004	97%	11% *	—
1.0 μM SPG-004	98%	22% *	—

3.0 μM SPG-004	99%	36% *	29% *
10 μM SPG-004	98%	42% *	50% *
0.1 μM SPG-005	98%	9% *	—
1.0 μM SPG-005	98%	14% *	—
3.0 μM SPG-005	98%	18% *	8% *
10 μM SPG-005	98%	80% *	54% *
0.1 μM SPG-006	—	—	—
1.0 μM SPG-006	—	—	—
3.0 μM SPG-006	—	—	—
10 μM SPG-006	—	—	—
* p-값 < 0.05(T-테스트)는 각각의 대조군과 비교하여 억제 효과를 갖는다. .			

[0593]

[0594] 케라티노사이트 분석의 결과는 표 2에 제시되어 있다. AR 리포터 유전자 활성의 용량-의존적 억제는 시험된 모든 화합물에 대해 관찰되었다. 또한, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분의 첨가는 관찰된 억제 정도를 상당히 증가시켰다. 예를 들어, 스피로놀락톤은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 59% 감소한 반면, SPG-003은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 93% 감소한 것으로 나타났다(표 2). 유사하게, 케토코나졸은 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 56% 감소한 반면, SPG-005는 10 μM에서 AR 리포터 유전자 활성이 90% 감소한 것으로 나타났다(표 2). AR 단백질 수준의 용량-의존적 감소는 또한 시험된 모든 화합물에 대해 관찰되었다. 또한, AR 제거 촉진제 또는 제거 향상제 성분의 첨가는 관찰된 억제 정도를 상당히 증가시켰다. 예를 들어, 스피로놀락톤은 10 μM에서 AR 단백질 수준이 51% 감소한 반면, SPG-003은 10 μM에서 AR 단백질 수준이 65% 감소한 것으로 나타났다(표 2). 유사하게, 케토코나졸은 10 μM에서 AR 단백질 수준이 20% 감소한 반면, SPG-005는 10 μM에서 AR 단백질 수준이 65% 감소한 것으로 나타났다(표 2).

표 2

[0595]

표 2. 케라티노사이트 AR 리포터 유전자 분석			
치료	세포 생존율	유전자 활성 감소	AR 감소
음성 대조군	94%	0%	0%
양성 대조군	95%	90% *	52% *
0.1 μM SPG-001	92%	21% *	12% *
1.0 μM SPG-001	94%	37% *	30% *
3.0 μM SPG-001	92%	54% *	42% *
10 μM SPG-001	95%	59% *	51% *
0.1 μM SPG-002	95%	13% *	2%
1.0 μM SPG-002	93%	18% *	10% *
3.0 μM SPG-002	94%	30% *	11% *
10 μM SPG-002	95%	56% *	20% *
0.1 μM SPG-003	93%	21% *	6% *
1.0 μM SPG-003	93%	31% *	19% *
3.0 μM SPG-003	94%	50% *	26% *
10 μM SPG-003	93%	93% *	65% *
0.1 μM SPG-004	—	—	—
1.0 μM SPG-004	—	—	—
3.0 μM SPG-004	—	—	—
10 μM SPG-004	—	—	—
0.1 μM SPG-005	94%	21% *	12% *
1.0 μM SPG-005	92%	29% *	19% *
3.0 μM SPG-005	93%	31% *	23% *
10 μM SPG-005	94%	90% *	65% *
0.1 μM SPG-006	93%	8% *	1%
1.0 μM SPG-006	94%	19% *	5% *
3.0 μM SPG-006	94%	28% *	20% *
10 μM SPG-006	94%	48% *	37% *
* p-값 < 0.05(T- 테스트)는 각각의 대조군과 비교하여 억제 효과를 갖는다.			

[0596] *실시예 11*

[0597] *억제 분석*

[0598] 본 실시예는 1차 인간 케라티노사이트를 사용하는 세포-기반 안드로겐 수용체 전사 리포터 분석을 사용하여 본 명세서에 개시된 ARE의 억제 활성을 결정하는 방법을 예시한다.

[0599] 케라티노사이트 분석을 위해, 정상적인 인간 성인 1차 표피 케라티노사이트 세포주(ATCC PCS-200-011)를 인간 케라티노사이트 성장 보충제, 100 U/mL 페니실린, 및 100 μg/mL 스트렙토마이신이 보충된 60 μM 칼슘(Thermo MEPISOOCA)과 함께 5% CO2를 갖는 37° C의 EPIUFE® 배지에서 유지하였다. 실험을 위해, 세포를 96-웰 플레이트에서 100 μL의 배지에 웰당 70% 합류로 시딩하였다. 리포펙타민 3000(Life Technologies)을 플라스미드와 함께 사용하여 세포의 역 형질감염(Reverse transfection)을 제조자의 지시에 따라 수행하였다. 간단히 말하면, 100 ng DNA 당 0.3 μL 형질감염 시약을 세포의 첨가 전에 P3000 시약 및 Opti-Mem과 함께 배양하였다. 16시간 후, 배지를 제거하고 투여 배지(dosing medium)로 교체하였다.

[0600] ARE-매개 억제를 평가하기 위해, AR 루시퍼라제 분석을 실시예 10에 기재된 바와 같이 수행하였다. AR의 수준을 평가하기 위해, 실시예 10에 기재된 바와 같이 ELISA를 수행하였다.

[0601] 니클로사미드(Niclosamide) 저장액은 에탄올에서 1,000x로 제조되었다. 테스트된 각 ARE는 DMSO에서 제조되었다. 처리시 저장액을 배지로 연속 희석하여 투여 배지를 제조하였다. 배지의 에탄올 농도는 0.1%를 초과하지 않았다. SPG-001은 스피로놀락톤이고; SPG-002는 케토코나졸이고; SPG-003은 스피로놀락톤-아다만탄 ARE(화합물 37)이고; 그리고 SPG-005는 케토코나졸-아다만탄 ARE(화합물 42)이다. 음성 대조군 웰은 100 μL의 배지/웰을 1 μL의 에탄올/mL의 배지 및 적절한 양의 DMSO와 함께 함유하였다. 각 ARE는 최대 50 μM의 농도로 케라티노사이트에 적용되었다. 각 플레이트는 또한 양성 대조군으로서 ARE가 있거나 또는 ARE가 없는 1.0nM 니클로사미드를 함유하였다. CO_2 없이 37℃에서 72시간 동안 세포를 배양하였다.

[0602] 결과를 표 3에 나타낸다. IC50 값을 다음과 같이 계산하였다: SPG-001: 50 μM; SPG-002: 11 μM; SPG-003: 약 50 μM; SPG-005: 2 μM; 및 니트릴아미드: < 0.2 μM. 결과는 SPG-001 및 SPG-003이 둘 다 각각 50 μM이 케라티노사이트에 적용될 때 동등한 IC50 값으로 본질적으로 동일한 세포독성 효과를 가짐을 보여주었다. 이전에 이들 세포에 세포독성인 것으로 나타난 약물인 니클로사미드(Niclosamide)는 0.2 μM 미만의 IC50을 가졌다. 이러한 결과들은 SPG-003이 모세포인 AR 길항제 스피로놀락톤과 비교하여 피부 세포에서 세포독성을 가짐을 나타낸다(표 3).

표 3

[0603]

표 3. 세포 생존율 분석

농도(μM)	SPG-001	SPG-002	SPG-003	SPG-005	니클로사미드
50	58.33 ± 2.39	7.29 ± 12.16	38.67 ± 2.25	0.09 ± 6.41	0.20 ± 6.09
16.67	2.73 ± 1.34	41.59 ± 1.76	55.11 ± 0.16	0.11 ± 1.77	15.93 ± 7.45
5.56	99.27 ± 1.50	71.22 ± 0.88	66.12 ± 3.09	1.98 ± 8.39	25.07 ± 3.81
1.85	108.09 ± 1.79	90.96 ± 2.34	73.46 ± 1.11	62.57 ± 2.06	30.65 ± 5.98
0.62	113.05 ± 1.09	93.61 ± 3.38	92.16 ± 1.30	77.01 ± 0.64	34.13 ± 2.99
0.21	116.28 ± 2.79	110.17 ± 0.78	115.90 ± 0.49	93.72 ± 1.69	45.57 ± 4.55
0	100 ± 0.79	100 ±0.79	100 ±0.79	100 ±0.79	100 ±0.79

[0604] *실시예 12*

[0605] *억제 분석*

[0606] 본 실시예는 1차 인간 케라티노사이트를 사용하는 세포-기반 안드로겐 수용체 전사 리포터 분석을 사용하여 본 명세서에 개시된 ARE의 억제 활성을 결정하는 방법을 예시한다.

[0607] ARE-매개 억제를 평가하기 위해, 실시예 10에 기술된 바와 같이 AR 루시퍼라제 분석을 수행하여 24시간 및 72시간 동안 연속 노출 후 SPG-001(스피로놀락톤), SPG-002(케토코나졸), SPG-003(스페로놀락톤-아다만탄 ARE, 화합물 37), SPG-007 (케토코나졸-HIF-1α ARE, 화합물 47), SPG-008(케토코나졸-HIF-1α ARE, 화합물 49), 및 SPG-009(스피로놀락톤-HIF-1α ARE, 화합물 43)의 효과를 검사하였다. AR의 수준을 평가하기 위해, 실시예 10에

기재된 바와 같이 ELISA를 수행하였다. 4-파라미터 로지스틱 곡선 방정식을 사용하여 그래프패드 프리즘(GraphPad Pri)에서 IC50 및 IC90 값에 대한 결과를 분석하였다. 하한 제한은 1(비유도(uninduced) 대조군 수준)로 설정되었다. 모든 보고된 값은 0.96보다 큰 R-제곱 값을 가졌다.

[0608] 이 실험의 두 시점 모두에서, SPG-003은 SPG-001보다 우수했다(표 4). 예를 들어, 리포터 유전자 활성의 최대 관찰된 억제는 24시간 처리 후 SPG-001의 경우 65% 및 SPG-003의 경우 91%였다. 24시간 처리를 위한 SPG-003의 IC50은 3.7 μM이고 IC90은 7 μM이었다. 이 실험에서는 SPG-001에 대한 파라미터를 계산할 수 없다. SPG-003은 이 연구에서 테스트된 그룹의 최고 성능의 화합물이었다.

[0609] 24시간 처리에서 볼 수 있는 바와 같이, SPG-003은 IC50 및 IC90 둘 다에서 SPG-001보다 우수했으며 72시간 처리 후 리포터 유전자 활성의 관찰된 최대 억제였다. 흥미롭게도, SPG-003의 계산된 IC50이 3.7 μM에서 2.5 μM로 감소했다(표 4). SPG-003의 계산된 IC90도 7 μM에서 5.7 μM로 감소했다(표 4). 이는 SPG-003으로의 연장된 치료가 표적 AR 리포터 유전자의 더 나은 억제를 초래한다는 것을 시사한다. AR 리포터 유전자 활성의 용량-의존적 억제가 SPG-003에 대해 관찰되었다. SPG-003은 인간 케라티노사이트에서 세포 독성이 최소인 반면, 연장된 치료로 AR 리포터 유전자 활성의 효능 및 억제를 증가시켰다.

표 4

[0610] 표 4. 케라티노사이트 AR 리포터 유전자 분석

화합물	24시간 치료			72시간 치료		
	IC_{50} (M)	IC_{90} (M)	최대 억제	IC_{50} (M)	IC_{90} (M)	최대 억제
SPG-001	No S-curve	No S-curve	65%	4.51×10^{-6}	1.66×10^{-6}	85%
SPG-002	5.45×10^{-6}	9.67×10^{-5}	59%	2.39×10^{-6}	1.84×10^{-5}	83%
SPG-003	3.68×10^{-6}	6.96×10^{-6}	91%	2.57×10^{-6}	5.68×10^{-6}	93%
SPG-007	4.58×10^{-6}	7.38×10^{-5}	67%	1.50×10^{-6}	2.22×10^{-5}	80%
SPG-008	3.31×10^{-6}	8.40×10^{-6}	94%	2.38×10^{-6}	7.86×10^{-6}	94%
SPG-009	4.58×10^{-6}	1.12×10^{-5}	90%	3.05×10^{-6}	8.17×10^{-6}	92%

[0611] AR 루시페라제 리포터 유전자로 형질감염된 인간 케라티노사이트에서 SPG-001 대 SPG-003의 지속된 효과를 또한 조사하였다. 세포를 리포터 유전자로 형질감염시킨 후, 24시간 동안 7 μM SPG-001 또는 7 μM SPG-003으로 처리하였다. 24시간 후, 세포를 세척하고, 배지를 임의의 AR 길항제를 함유하지 않은 새로운 배지로 교체하였다. AR 길항제가 없는 2일 또는 3일의 추가 세포 배양 후 리포터 유전자 활성을 측정하였다. AR 리포터 유전자 활성 감소는 다음과 같이 계산되었다: 1 - (평균 신호(치료 그룹) / (평균 신호(약물이 없는, 동일한 세척 기간의 치료 그룹)

[0612] 이 실험의 결과는 SPG-003이 3일에 걸쳐 리포터 유전자 활성의 억제를 지속시켰으며, 이는 SPG-001로 처리된 세포에서 관찰된 것보다 현저히 우수함을 보여주었다. 예를 들어, 표 5에 나타난 바와 같이, SPG-003을 제거한 후 3일에, 리포터 유전자 활성은 SPG-003 처리된 세포에서 48% 억제되었다. 그러나, 동일한 농도로 SPG-001로 처리된 세포는 리포터 유전자의 24% 억제만을 나타냈다. 이들 데이터는 모(parent) SPG-001(스피로놀락톤)과 비교하여 AR 길항제로서 SPG-003의 우수성을 다시 강조한다. 이 연구 기간 동안 두 화합물 모두에서 세포 생존율은 90% 내지 100%였다.

표 5

[0613] 표 5. 케라티노사이트 AR 리포터 유전자 분석

세척 기간	니클로사미드(0.5 μM)	SPG-001 (7.0 μM)	SPG-003 (7.0 μM)
0 days	90 ± 0.2%*	67 ± 1.1%*	89 ± 1.0%*
2 days	70 ± 0.9%*	40 ± 2.5%*	64 ± 0.3%*
3 days	58 ± 2.6%*	24 ± 2.3%*	48 ± 2.4%*
.* p-값<0.05(T-테스트)는 각각의 대조군과 비교하여 억제 효과를 갖는다			

[0614] *실시예 13*

[0615] *억제 분석*

[0616] 본 실시예는 1차 인간 케라티노사이트를 사용하는 세포-기반 안드로겐 수용체 전사 리포터 분석을 사용하여 본 명세서에 개시된 ARE의 억제 활성을 결정하는 방법을 예시한다.

[0617] 화합물의 효능을 결정하기 위해, 실시예 10에 기재된 바와 같이 MDA-kb2 분석을 수행하였다. 리포터 유전자 활성의 측정 전에 세포를 24시간 동안 화합물로 처리하였다. SPG-001 및 SPG-003의 IC50 및 IC90을 24시간 동안 0.1 nM DHT로 처리한 MDA-kb2 세포에서 측정하였다. AR 루시퍼라제 분석 결과를 4-파라미터 로지스틱 곡선 방정식을 사용하여 그래프패드 프리즘을 사용하여 분석하였다. 하한 제한은 1(비유도 대조군 수준)로 설정되었다.

[0618] 여성 인간 피부의 파라미터를 더 잘 모델링하기 위해 호르몬 수준이 감소되었음에도 불구하고, 리포터 유전자 활성은 DHT에 노출되지 않은 대조군 세포에 비해 12배 유도로 여전히 상당히 유의미하였다. 이 실험에서, SPG-001은 리포터 유전자 활성을 억제하는 명백한 능력이 없었다. 승인된 AR 길항제인 사이프로테론 아세테이트는 실제로 1 μM 미만의 농도에서 제한된 길항 작용을 갖는 3.3 μM 이상의 농도에서 AR 작용제 활성을 나타냈다. SPG-003은 95%의 리포터 유전자 활성의 최대 억제, 789 nM의 IC50, 2.71 μM의 IC90을 나타냈다. MDA-kb2 유방암 세포 생존율은 6 μM 내지 10 μM의 SPG-003으로 치료할 때 80%에서 50%로 감소하기 시작했지만 이 현상은 이전에는 이 세포주와 유사한 실험에서 볼 수 없었으므로 보다 신중하게 조사해야 한다. 이들 실험은 SPG-003에 대한 AR 리포터 유전자 활성의 용량-의존적 억제를 입증하였다. 이 용량-의존적 억제는 감소된(10배의 상대적 이전 실험) DHT 수준의 조건 하에서 SPG-001 또는 사이프로테론 아세테이트에 대해서는 관찰되지 않았다.

표 6

[0619]

표 6. MDA-kb2 분석

화합물	IC_{50} (M)	IC_{90} (M)	최대 억제
SPG-001	—	—	0%
SPG-003	7.89×10^{-7}	2.71×10^{-6}	95%
사이프로테론 아세테이트	—	—	24%

* p-값<0.05(T- 테스트)는 각각의 대조군과 비교하여 억제 효과를 갖는다.

[0620] *실시예 14*

[0621] *제형 연구*

[0622] 인간 및 실험쥐 피부에 SPG-003의 국소 전달을 위한 실험적 제형을 개발하기 위한 연구가 수행되었다. 이들 연구의 결과는 표준 FDC 챔버를 사용하여 인간 및 실험쥐 피부 둘 다에 적용한 실험적 제형을 확인하였다. 이들 제형 연구로부터 IPM/ 에탄올/트랜스큐톨/49.8/30/20 w/w/w로 이루어진 제형이 최적인 것으로 확인되었다. 이들 연구는 SPG-003의 진피 및 표피로의 상당한 침투를 입증하고, 이들 제형이 국소적으로 적용될 때 체내에서 AR을 효과적으로 억제하는 데 사용될 수 있음을 시사하였다.

[0623] 용해도 스크리닝(screening) 테스트가 8가지 용매 시스템에서 수행되었다: (1) 트랜스큐톨:에탄올: 이소프로필 미리스테이트(IPM) 2:3:5(v:v); (2) 트랜스큐톨:에탄올 3:7(v:v); (3) 에탄올:프로필렌 글리콜 1:1(v:v); (4) 에탄올:H2O 7:3(v:v); (5) IPM; (6) 에탄올:트윈 80:세틸 알코올 90:5:5(w:w); (7) CCT: 트윈 80:세틸 알코올 90:5:5(w:w); 및 (8) CCT:이소프로판올 1:1(v:v). 이 용매 시스템들은 FDA 비활성 성분 데이터베이스(IIG)에서 선택되었다. 하나의 목적은 1중량%의 목적 API 농도에서 용액 제형을 위한 용매 시스템을 확인하는 것이었다. 또 다른 목적은 잠재적으로 우수한 침투 향상제이지만 임상적으로 실행가능한 용매를 식별하는 것이었다. 세틸 알코올은 고체이므로, 이들을 갖는 용매 시스템은 중량비로 제조되었다.

[0624] 용매 시스템 (3), (4), (5) 및 (7)의 경우, SPG-003은 광범위한 초음파 처리 후에 용해되지 않았다. 용매 (1), (2), (6) 및 (8)의 경우, SPG-003은 이러한 용매 시스템에서 우수한 용해도를 가졌다. 트랜스큐톨:에탄올:IPM 2:3:5(v:v)는 우수한 침투 향상제(트랜스큐톨)와 지질 IPM(임상적으로 생존가능한)을 갖기 때문에 용액 제형으로 선택되었다.

[0625] SPG-003 제형의 침투 능력을 조사하기 위해, 2가지 상이한 분석이 수행되었다. SPG-003은 30% 변성 알코올, 49%

IPM, 20% 트랜스큐톨을 포함하는 혼합물에 SPG-003(최종 농도 1.0중량%)을 첨가하고 화합물이 용해될 때까지이 혼합물을 초음파 처리하여 제조하였다.

[0626] 인체 표본 피부 조직은 미국의 피부조직 은행으로부터 구입되었으며, 2개의 로트(lot)의 피부 분절된 조직이 사용되었다. 기증자 인구통계: 조직 08033(평균 두께: 397㎛): 성별 = 남성, 연령 = 58, 인종 = 백인, 및 해부학적 부위 = 복부; 조직 08696(평균 두께: 1,040 ㎛): 성별 = 남성, 나이 = 50, 인종 = 백인, 해부학적 부위 = 복부. 두께는 디지털 스냅 게이지(digital snap gage)를 사용하여 측정되었다. 각 기증자마다 중복된다(N = 2). 조직을 드라이 아이스 포장에 넣었다. 사용 전까지 -20℃에서 보관하였다.

[0627] 초기 육안 검사를 통과한 후, 표피통과 전기 저항 측정(TEER 측정)을 사용하여 피부 조직의 장벽 완전성을 평가하였다. 실온에서 100 Hz의 주파수에서 LCR 미터를 사용하여 측정을 수행하였다. 측정 배지는 0.9% NaCl 용액이었고, 한 쌍의 스테인레스 스틸 전극을 사용하였다. 피부 흡수 및 침투 연구 전에, 각 로트의 인간 피부 조직에 대한 전기 저항 값을 평가하였다. 기증자 연령, 성별, 인종, 및 해부학적 부위의 잠재적인 로트간 차이로 인해, 측정의 목표는 현재 피부 흡수 및 침투 연구에 사용될 각 로트에 대한 온전한 사체 조직에 대해 임계값을 확립하는 것이었다. 각 로트로부터 선택된 위치로부터 6개의 조직 샘플을 채취하였다. 표피통과 전기 저항 값(TEER 측정, Z 값)을 측정하였다. 보고된 모든 TEER 값은 측정 배지 블랭크(blank)(약 1.3 KOhms)를 뺀 후의 순 값이다. TEER의 임계값은 기증자 08033의 경우 6.0 KOhms 및 기증자 08696의 경우 10 KOhms인 것으로 측정되었다. 눈에 보이는 결함이 있는 조직의 경우, TEER 값은 0.1 KOhms 내지 0.5 KOhms의 범위에서 발견되었다.

[0628] 제제 스크리닝 연구는 고속 대량 스크리닝(HTS: High-Throughour Screening) 스테이션에서 수행되었다. 피부 조직 샘플(1 x PBS, pH 7.4로 세척한 후)을 HTS 스테이션의 확산 세포에 고정시켰다. 연구에 총 4개의 세포가 사용되었다. 스테이션의 각 세포는 0.503 cm^2(직경 8 mm)의 확산 영역을 갖는다. 각 개별 세포는 정적 Franz-Cell 유형이다. 수용체 챔버를 물에 3.0mL의 4% BSA로 채우고, 0.01% 젠타마이신 설페이트로 보충하고, 세게 연속적으로 혼합하였다. 온도는 32 ± 0.1℃로 설정하였다. HTS 세포의 조직 샘플을 투약 전에 1시간 동안 32 ± 0.1℃에서 평형화시켰다. 각 샘플에 적용된 SPG-003 제형의 양은 5.0㎕이었고 각 샘플은 두 번의 반복으로 진행되었다.

[0629] 데이터 수집 시점은 8시간이었다. 시간 간격의 끝에서, 피부 조직을 세포로부터 제거하였다. 조직 표면을 증류수로 적신 Q-팁으로 조심스럽게 닦은 다음, 건조한 Q-팁으로 한 번 닦아내고; 그런 다음 증류수로 적신 Q-팁으로 닦은 다음, 건조한 Q-팁으로 한 번 더 닦았다. 이어서, 2회 테이프-스트리핑(tape-stripping)을 수행하여 피부 표면에 남아있는 잔류 제형을 제거하였다(비흡수/비침투). 그 다음, 표준 테이프-스트리핑법을 사용하여 SC 층을 제거하였다. 스카치 테이프가 테이프-스트리핑 공정에 사용되었다. 테이프-스트리핑 사이클을 총 15회 반복하였다. 인간의 사체 피부로부터 SC 층을 완전히 제거하기에 15-스트리핑-사이클이 충분하다는 것이 실험실에서 확립되었다. 모여진 테이프 스트립은 폐기하였다. SC 층을 제거한 후, 표피 및 진피 층을 조각으로 절단하고 오빗 쉐이커(orbit shaker)를 사용하여 실온에서 밤새 7.0mL의 DMSO/ACN = 1:1 v/v로 추출하였다. 추출물은 수집하여 분석할 준비를 하였다. 수용체 유체를 모으고 분석할 준비를 하였다. 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(LC-MS/MS) 방법이 BSA 및 DMSO/ACN = 1:1 v/v 매트릭스 샘플에 침지된 인간 피부에서 SPG-003의 정량을 위해 개발되었다. SPG-003 보정의 농도 범위는 BSA 매트릭스의 경우 1 ng/mL 내지 120 ng/mL이고 DMSO/ACN = 1:1 v/v 매트릭스 샘플에 침지된 인간 귀 피부의 경우 10 ng/mL 내지 1000 ng/mL이다.

표 7

[0630]

표 7. 인간 피부 침투 분석(Human Skin Penetration Assays)

분석(Assay)	기증자 08033		기증자 08696	
	Run 1	Run 2	Run 1	Run 2
수용체 - 8 hr	1.4 ng	0.9 ng	1.2 ng	1.0 ng
표피/진피 - 8 hr	931.0 ng	471.8 ng	3311.0 ng	1897.0 ng
표피/진피 - 8 hr	89.1 ㎛M	45.1 ㎛M	117.1 ㎛M	67.1 ㎛M

[0631] 화합물 SPG-003은 제한된 양의 피부 침투를 보이지만, 8시간 노출 후 표피 및 진피에서 양호한 피부 유지량을 보인다.

[0632] 상기 결과에 기초하여, 유사한 피부 침투 연구가 햄스터 피부 모델을 사용하여 수행되었다. SPG-003 및 스피로놀락톤 둘 다 상기 기술된 바와 같이 트랜스큐톨:에탄올:IPM 2:3:5(v:v)로 제형화되었다. 각 샘플에 적용되는

제형 용량은 10.0μL이었고 각 샘플은 4회 반복 실행되었다. 표피 및 진피 층에서의 화합물 흡수 및 수용체 매질 내로의 침투에 대해 8시간 시점에서 샘플을 평가하였다.

표 8

[0633]

표 8. 햄스터 피부 침투 분석(Hamster Skin Penetration Assays)				
분석	SPG-003 제형			
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4
수용체 - 8 hr	2.46	5.28	3.69	5.70
표피/진피 - 8 hr	12840	9120	11960	4200
	SPG-003 제형			
수용체 - 8 hr	4230	2997	2781	3690
표피/진피 - 8 hr	6240	6760	5600	13360

[0634] 화합물 SPG-003은 피부 침투량이 제한적이지만 피부 흡수량이 우수하다. 즉, 표피/진피층에 주로 유지된다. 화합물 스피로놀락톤은 피부 침투 및 흡수량이 우수하다.

[0635] ***실시예 15***

[0636] ***생체 내(in vivo) 남성형 탈모증 연구***

[0637] 이들 실험은 용액 중 SPG-003 제형의 안정성이 실험쥐 피부 균질액으로 시험되었다.

[0638] 용액 중의 제형 안정성을 시험하기 위해, 약 100mg의 SPG-003 제형을 4mL 바이알에 더하고 3mL의 에탄올을 첨가하여 제형을 완전히 용해시켰다. 이어서, 300μL의 에탄올 용액을 700μL의 아세토니트릴/H_2O(70/30 v/v)에 첨가하여 1mL의 최종 용액을 제조하고 HPLC 분석을 위해 잘 혼합하였다. SPG-003의 용액 제형을 실온(20℃) 및 4℃에서 21일까지 저장하고 효능을 T0 및 21일에서 시험하였다.

표 9

[0639]

표 9. 용액 내 SPG-003 제형 안정성				
배양 조건(Incubation Conditions)	Run 1	Run 2	Run 3	평균
배양 전(Before Incubation)	0.19%	0.19%	0.19%	0.19%
4℃ 배양 - 21일	0.19%	0.18%	0.19%	0.19%
20℃ 배양 - 21일	0.19%	0.19%	0.19%	0.19%

[0640] 조직 균질액에서 제형 안정성을 시험하기 위해, SPG-003 제형을 실험쥐 피부 균질액에서 32℃에서 24시간 동안 배양하였다. 이 배양 기간 후, 10배 부피의 아세토니트릴을 균질액 샘플에 첨가하여 반응을 억제하고 단백질을 침전시켰다. 이어서 샘플을 원심분리하고 투명한 상청액을 HPLC로 분석하였다.

표 10

[0641]

표 10. 용액 내 SPG-003 제형 안정성				
배양 조건	Run 1	Run 2	Run 3	평균
배양 전	95.29μg/mL	96.85μg/mL	98.63μg/mL	96.90μg/mL
배양 후 - 21일	83.74μg/mL	99.10μg/mL	90.25μg/mL	91.03μg/mL

[0642] 이들 실험은 SPG-003 제형이 실온 및 4℃ 둘 다에서 21일 이상 저장 동안 용액에서 우수한 안정성을 나타낸다는 것을 보여준다. 또한,이 제형은 실험쥐 피부 균질액에서 32℃에서 최대 24시간의 배양에서 안정적이다.

[0643] ***실시예 16***

[0644] ***생체 내 남성형 탈모증 연구***

[0645] 남성형 탈모증의 실험쥐 모델은 본 명세서에 개시된 ARE의 활성을 입증하기 위해 이용될 것이다. 7주령 수컷 C57BL/6 실험쥐의 등을 연구 시작시에 면도 및 제모하고, 모발 재성장을 억제하기 위해 매일 100 uL의 1% 테스토스테론을 각 실험쥐의 등에 적용할 것이다. 각각의 ARE의 10 uL은 또한 1% 테스토스테론의 존재하에 실험쥐에

매일 국소적으로 적용될 것이다. 제모는 모든 모낭을 모발주기의 성장 또는 아나겐 단계로 동기화하는 반면, 외인성 테스토스테론은 모발 성장을 억제하는 작용을 할 것이다. 테스토스테론이 없는 경우, 완전한 모발 재성장은 일반적으로 14일 이내에 발생한다. 테스토스테론의 존재는 약 7일 동안 모발 재성장을 지연시킨다. ARE의 첨가에 따라, 재성장 지연이 역전되어, 생체 내 안드로겐의 모발 성장 억제 효과를 차단하는 화합물의 능력을 입증할 수 있다. 실험쥐의 각 실험 치료 그룹은 8-10 마리로 구성될 것이다.

[0646] ***실시예 17***

[0647] ***생체 내 피지 감소 모델***

[0648] 시리아 햄스터(Syrian hamster) 귀 모델은 국소 적용시 피지 생성을 억제하는 본 명세서에 개시된 ARE의 능력을 입증하기 위해 사용될 것이다. 각 ARE는 2주 동안 적용될 것이다. 연구가 완료되면, 동물은 희생시키고, 왁스 에스테르를 추출하여 피지 생성과 매우 밀접한 관련이 있는 지질 함량을 분석한다. 또한, 피지선 크기는 피지 생성의 독립적 측정으로 조직학적으로 평가된다. 스피로놀락톤 및 사이프로테론 아세테이트와 같은 경구 AR 길항제는 암컷의 피지 생성 및 여드름 심각도를 감소시키는 데 효과적이라고 밝혀졌다.

[0649] 결론적으로, 본 명세서의 양태는 특정 구체예를 참조함으로써 강조되지만, 당업자는 이러한 개시된 구체예가 본 명세서에 개시된 특허성의 원리만을 설명한다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 그러므로, 개시된 특허성은 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 기술된 특정 화합물, 조성물, 물품, 장치, 방법론, 프로토콜, 및/또는 시약 등에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 당업자는 본 명세서의 사상을 벗어나지 않으면서 본 명세서의 교시에 따라 이의 특정 변형, 수정, 치환, 변경, 추가, 삭제 및 하위 조합이 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 다음의 첨부된 청구범위 및 이후에 소개되는 청구범위는 그 진정한 사상 및 범위 내에 있는 그러한 모든 변경, 수정, 치환, 변형, 추가, 삭제 및 하위 조합을 포함하는 것으로 해석되도록 의도된다.

[0650] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 모드를 포함하여, 본 발명의 특정 구체예가 본 명세서에 기재되어 있다. 물론, 이들 설명된 구체예에 대한 변형은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 숙련된 기술자가 이러한 변형을 적절히 채택할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 발명이 본 명세서에 구체적으로 설명된 것과 다르게 실시되도록 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본 명세서에 첨부된 청구범위에 인용된 대상의 모든 수정 및 등가물을 포함한다. 또한, 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 상기 구체예의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다.

[0651] 본 발명의 대안적인 구체예, 요소, 또는 단계의 그룹화는 제한으로 해석되어서는 안된다. 각각의 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본 명세서에 개시된 다른 그룹 구성원과의 임의의 조합으로 지칭되고 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성의 이유로 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나 그룹에서 삭제될 것으로 예상된다. 그러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 본 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되어 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마커쉬 그룹의 서면 설명을 충족시킨다.

[0652] 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 특성, 항목, 수량, 파라미터, 특성, 용어 등을 나타내는 모든 숫자는 "약"이라는 용어에 의해 모든 경우에 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 그렇게 규정된 특성, 항목, 수량, 파라미터, 특성, 또는 용어가 언급된 특성, 항목, 수량, 파라미터, 특성, 용어 값의 위 및 아래 10%의 범위를 포함한다는 것을 의미한다. 따라서, 반대로 지시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 변할 수 있는 근사치이다. 예를 들어, 질량 분석 기기는 주어진 분석물의 질량을 결정할 때 약간 다를 수 있으므로, 이온의 질량 또는 이온의 질량/투입량 비율과 관련하여 "약"이라는 용어는 +/-0.50 원자 질량 단위를 의미한다. 적어도, 등가물 원칙의 적용을 청구범위의 범위로 제한하려는 시도가 아닌, 최소한 각 보고 된 유효 자릿수와 일반적인 반올림 기술을 고려하여 각 숫자 표시를 해석해야 한다.

[0653] 구체예 또는 구체예의 양태와 관련하여 용어 "할 수 있다(may)"또는 "할 수 있다(can)"라는 용어의 사용은 또한 "할 수 없다(may not)"또는 "할 수 없다(cannot)"의 대안의 의미를 수반한다. 구체예 또는 구체예의 양태는 본 발명의 대상의 일부로서 포함되거나 포함될 수 있고, 부정적인 제한 또는 배타적 조건도 명시적으로 의미되는데, 이는 구체예 또는 구체예의 양태가 본 발명의 대상의 일부로서 포함되지 않거나 포함되지 않을 수도 된다. 유사한 방식으로, 구체예 또는 구체예의 양태와 관련하여 용어 "선택적으로"는 그러한 구체예 또는 구체예의 양태가 본 발명의 대상의 일부로서 포함될 수 있거나 또는 본 발명의 대상의 일부로서 포함될 수 없는 것을 의미한다. 그러한 부정적인 제한 또는 배타적 조건이 적용되는지의 여부는 청구된 대상에서 부정적인 제한

또는 배타적 조건이 언급되는지에 기초할 것이다.

[0654] 본 발명의 넓은 범위에 제시된 수치 범위 및 값은 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 제시된 수치 범위 및 값은 가능한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치 범위 또는 값은 본질적으로 각각의 시험 측정에서 발견된 표준 편차에 기인하는 특정 오차를 포함한다. 본 명세서에서 수치 범위의 인용은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 수치 값을 개별적으로 지칭하는 단축 방법으로서 기능하기 위한 것이다. 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 수치 범위의 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에서 개별적으로 인용된 것처럼 본 명세서에 포함된다.

[0655] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히, 하기의 청구범위와 관련하여) 사용된 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 참조는 본 명세서에서 달리 명시되거나 문맥 상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 식별된 요소들에 대한 - "제1", "제2", "제3" 등 - 과 같은 서수 지시자는 요소들을 구별하기 위해 사용되며, 그러한 요소의 필수 또는 제한된 수를 나타내거나 암시하지 않으며, 달리 구체적으로 명시되지 않는 한 이러한 요소의 특정 위치 또는 순서를 나타내지는 않는다. 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에 달리 지시되거나 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 임의의 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실시에 있어서, 임의의 청구되지 않은 필수 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0656] 청구범위에서 사용될 때, 보정에 따라 제출되거나 추가된 바와 같이, 개방형 전환부 용어 "포함하는"(및 이를 포함하고, 함유하고 그리고 갖는 것과 같은 등가의 개방형 전환부 문구)은 명시적으로 인용된 모든 요소, 제한, 단계 및/또는 특징을 단독 또는 인용되지 않은 대상과 조합하여 포함하고; 명명된 요소, 제한 및/또는 특징은 필수적이지만, 다른 명명되지 않은 요소, 제한 및/또는 특징이 추가되어 청구범위의 범주 내에서 구성을 형성할 수 있다. 본 명세서에 개시된 특정 구체예는 "포함하는" 대신에 또는 "포함하는"에 대해 수정된 대로 폐쇄형 전환부를 "구성되는" 또는 "본질적으로 구성되는"을 사용하여 청구범위에서 추가로 제한될 수 있다. 청구범위에서 사용될 때, 제출되거나 보정에 따라 추가된, "구성되는" 폐쇄형 전환부 문구는 청구범위에 명시적으로 언급되지 않은 임의의 요소, 제한, 단계, 또는 특징을 배제한다. 폐쇄형 전환부 문구 "본질적으로 구성되는"은 청구된 대상의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 명시적으로 인용된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징 및 임의의 다른 요소, 제한, 단계 및/또는 특징으로 청구범위를 제한한다. 따라서, 개방형 전환부 문구 "포함하는"의 의미는 모든 구체적으로 언급된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징뿐만 아니라 임의의 선택적, 추가적인 지정되지 않은 것을 포함하는 것으로 정의된다. 폐쇄형 전환부 문구 "구성되는"의 의미는 청구범위에 구체적으로 언급된 요소, 제한, 단계 및/또는 특징만을 포함하는 것으로 정의되는 반면, 폐쇄형 전환부 문구 "본질적으로 구성되는"의 의미는 청구범위에서 구체적으로 언급된 요소, 제한, 단계, 및/또는 특징 및 청구된 대상의 기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 요소, 제한, 단계 및/또는 특징만을 포함하는 것으로 정의되고 있다. 따라서, 개방형 전환부 문구 "포함하는"(및 그의 등가의 개방형 전환부 문구)은 제한적인 경우로서, 폐쇄형 전환부 문구 "구성되는" 또는 "본질적으로 구성되는"에 의해 특정된 청구 대상을 그 의미 내에서 포함한다. "포함하는"이라는 문구로 본 명세서에서 설명되거나 청구된 이러한 구체예는 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"의 문구에 대해 명백하거나 본질적으로 명확하게 설명되고, 용이하며 뒷받침된다.

[0657] 본 명세서에서 참조되고 확인된 모든 특허, 특허 공보, 및 다른 공보는, 예를 들어, 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 이러한 공보에 기재된 조성물 및 방법을 기술하고 개시하기 위한 목적으로 본 명세서 전체에서 참조에 의하여 개별적으로 그리고 명백하게 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 그들의 개시만을 위해 제공된다. 이와 관련하여 어떠한 것도 발명자가 선행 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로 그러한 개시를 선행하게 할 수 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이 문서의 내용에 대한 날짜 또는 표현에 관한 모든 진술은 출원인이 이용할 수 있는 정보를 기반으로 하며 이 문서의 날짜 또는 내용의 정확성에 대한 입장을 의미하지 않는다.

[0658] 마지막으로, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 구체예만을 설명하기 위한 것이며, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 따라서, 본 발명은 도시되고 설명된 바와 같이 정확하게 제한되지 않는다.