



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0015192
(43) 공개일자 2016년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7022071

(22) 출원일자(국제) 2014년06월04일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년08월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/040892

(87) 국제공개번호 WO 2014/197584

국제공개일자 2014년12월11일

(30) 우선권주장

61/831,834 2013년06월06일 미국(US)

14/292,082 2014년05월30일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

고쉬 말레이

미국 76134 텍사스주 포트 워쓰 커클랜드 코트 4221

애덤스 크리스토퍼 미카엘

미국 02139 매사추세츠주 캄브리지 유니트 #2 뉴 베리 스트리트 33

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최규팔

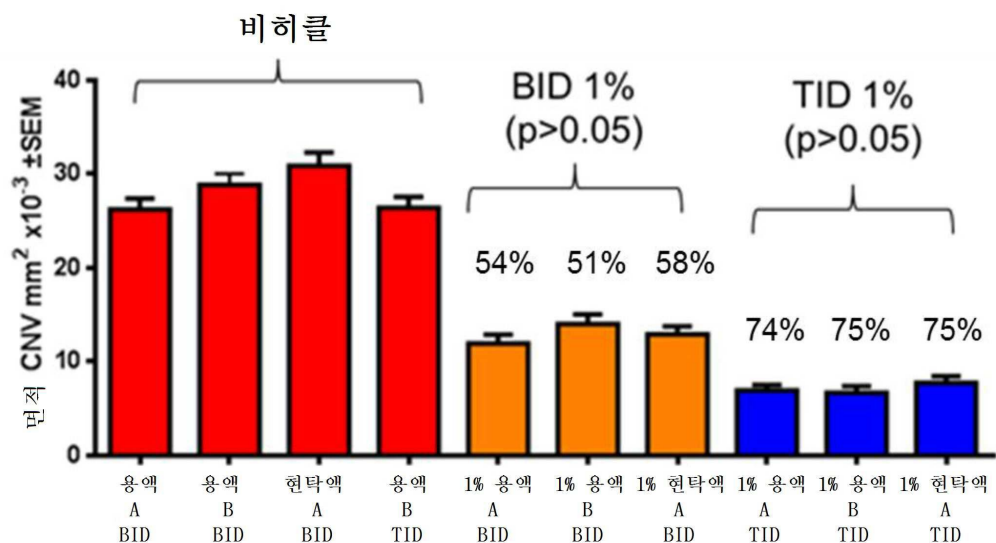
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 1H-인돌-1-카복시아마이드 유도체를 포함하는 국소 수성 안과용 조성물 및 안과용 질환의 치료를 위한 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 다회 용량 국소 안과용 조성물의 제공 및 안과용 질환의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 1H-인돌-1-카복시아마이드(예를 들어, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드)를 포함하는 다회 용량 수성 안과용 조성물(예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀션 등) 및 눈의 후방에서의 안과용 질환, 예컨대 연령 관련 황반변성(AMD)의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/724 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

(72) 발명자

도드 스테파니 카이

미국 01432 매사추세츠주 에이어 플레젠트 스트리트 83

푸어 스티븐 헤드릭

미국 02152 매사추세츠주 윈스롭 코티지 애비뉴 20

특허청구의 범위

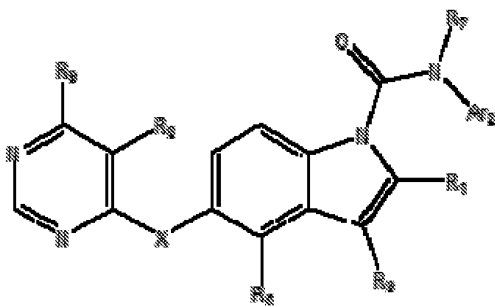
청구항 1

다회 용량 수성 안과용 조성물로서,

하기 화학식 I로부터의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 눈의 후방에서의 병증을 치료하기에 적합한 유효 농도의 1H-인돌-1-카복스아마이드;

계면활성제, 완충제, 폴리올, 현탁제, 삼투압성 물질(osmolality agent) 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 2종 이상의 성분과 적어도 80w/v%의 물을 포함하는 안과용 비히클을 포함하되;

상기 조성물은 pH가 4 내지 9 범위이고, 삼투질농도(osmolality)가 200 내지 450mOsm/kg인, 다회 용량 수성 안과용 조성물:



식 중,

R₁은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

R₅는 수소 또는 할로젠이고;

R₇은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

X는 O 또는 S이고;

R₈은 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₉는 (CR₁₁R₁₂)_nNR₁₃R₁₄, (CR₁₁R₁₂)_n헤테로사이클, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CR₁₁R₁₂)_nC(O)ER₁₃ 및 (CR₁₁R₁₂)_nS(O)_mR₁₇로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R₈ 및 R₉은, 이들이 부착된 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 이종원자를 갖는 포화 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 헤테로사이클릭 고리는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로젠, 하이드록시C₁-C₆알킬, 아미노C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬C₁-C₄알킬, 헤테로사이클C₁-C₄알킬, C₁-C₆알카노일, 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노카보닐, C₁-C₆알콕시카보닐 및 C₁-C₆알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 치환되며;

Ar₂는 페닐, 나프틸, 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 고리 이종원자를 가지며, 상기 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 기는 비치환되거나 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로, 하이드록실, CO₂C₁-C₆알킬, 페닐 및 C₃-C₇사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환되고;

m은 0, 1 또는 2이며;

n은 1, 2 또는 3이고;

E는 0 또는 NR₁₈이며;

R₁₁, R₁₂ 및 R₁₈은 동일하거나 상이하고, 각각의 발생에서 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되며;

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각의 발생에서, 하이드록실, 아미노 및 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노로부터 독립적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 각각 치환된, 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, 페닐 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 완충제 및 폴리올을 포함하고, 상기 완충제는 붕산염인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 폴리올은 만니톨 및/또는 솔비톨을 포함하고/하거나, 상기 폴리올은 프로필렌 글라이콜 및/또는 글라이세롤을 포함하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 만니톨 및/또는 솔비톨은 상기 조성물 중에 약 0.15w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만인 농도로 있고, 상기 프로필렌 글라이콜 및/또는 글라이세롤은 상기 조성물 중에 약 0.5w/v% 초과 약 1.8w/v% 미만인 농도로 있고, 상기 붕산염은 상기 조성물 중에 약 0.1w/v% 초과 약 0.4w/v% 미만인 농도로 있는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보존제는 상기 조성물 중에 존재하고, 염화벤잘코늄 및 중합제 4차 암모늄 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복사아마이드는,

N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-(메톡시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((다이메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((사이클로프로필아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((사이클로프로필아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(7-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(7-아이소프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

4-플루오로-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

4-플루오로-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-4-플루오로-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

4-플루오로-5-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(3-아이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-4-메틸이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(3-아이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(메틸설포닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

4-클로로-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(4-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-

1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-tert-뷰틸-4-메틸이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-4-메틸이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(4,4,4-트라이플루오로-2-메틸뷰탄-2-일)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(4-클로로-5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(7-(사이클로프로필메틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(6-메틸-7-(2-메틸프로파노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

(S)-5-(6-메틸-7-(3-메틸뷰타노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복사아마이드;

N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-

1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-(2-하이드록시에틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-아이소프로필-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(2-메틸프로파노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(6-메틸-7-(3-메틸뷰타노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-4-(1-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-N-에틸-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복스아마이드;

(S)-N-(5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(R)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-뷰틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(7-아이소펜틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(R)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(6-메틸-7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(6-메틸-7-프로파노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-뷰타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(6,7-다이메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(8-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-(사이클로뷰탄카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-메틸이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-((에틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

4-메틸-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-아이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아

마이드;

(S)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-에틸 4-(1-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일카바모일)-4-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;

N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-7-프로파노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

N-(1-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드;

(S)-에틸 6-메틸-4-(1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;

(S)-에틸 4-(1-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도

[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;

(S)-메틸 6-메틸-4-(1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;

N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(아미노메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

(S)-N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

5-(6-(아미노메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((에틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드; 및

(S)-N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드는 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물 중의 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 약 0.1w/v% 초과, 더 통상적으로 약 0.4w/v% 초과, 훨씬 더 통상적으로 약 1.0w/v% 초과 및 가능하게는 약 1.8w/v% 초과 및 더욱 가능하게는 2.5w/v% 초과이지만, 통상적으로 약 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 약 4.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 3.3w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 2.3w/v% 미만인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드는 상기 조성물 중에 약 0.4w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 약 0.4w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만; 약 1.8w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 및 약 1.8w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만의 범위 중 하나인 농도로 있는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 pH는 6.0 내지 7.8 범위이고, 상기 조성물의 삼투질 농도는 240 내지 360mOsm/kg 범위인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드는 항혈관신생 물질(anti-angiogenic agent) 및/또는 항신혈관형성 물질(anti-neovascularization agent)이고, 상기 눈의 후방에서의 병증을 치료하고(즉, 저해하고/하거나, 중지시키고/시키거나, 가능하게는 역전시키고), 상기 눈의 후방에서의 병증은 상기 눈의 망막 또는 눈 후방 곡률부(posterior eye cup)에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 눈의 눈의 후방에서의 병증은 연령 관련 황반변성(age related macular degeneration: AMD)(습성 또는 건성), 중심성 장액성 망막병증(central serous retinopathy), 낭포양 황반 부종(cystoid macular edema), 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 홍채신생혈관(rubeosis iridis), 미숙아 망막병증, 중심 및 분지 망막 정맥 폐색, 염증성/감염성 망막 신 혈관형성/부종(예를 들어, 후방 포도막염, 유육종, 톡소플라스마증(toxoplasmosis), 히스토플라스마증(histoplasmosis), 포그너 코야나기 하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 질환, 만성 포도막염, 폐결핵, 매독, 점상 및 다소성 내층 맥락막병증(inner choroidopathy), 망막아세포종, 안구 흑색종, 눈 종양, 망막 박리, 근시성 신혈관형성, 망막색소선조(angiod streaks), 일스병(Eales disease), 허혈성 망막병증(망막 동맥 폐색, 타카야 수병(Takayasu's), 경동맥 동맥 폐색), 맥락막 파열 또는 임의의 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 눈의 눈의 후방에서의 병증은 연령 관련 황반변성(AMD)인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드는 상기 눈의 후방에서의 단백질 키 나제, 구체적으로 단백질 타이로신 키나제, 더 구체적으로 VEGF 수용체를 매개로 한 병증을 치료하고, 상기 눈 의 후방에서의 병증은 상기 눈의 망막 또는 눈 후방 곡률부에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 6.0 내지 7.8 범위이고, 상기 조성물은 삼투질 농도가 240 내지 360mOsm/kg 범위인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 현탁제를 포함하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 현탁제는 셀룰로스 유도체인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 현탁제는 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC)인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 HEC는 상기 조성물 중에 약 0.25w/v% 초과 약 0.7w/v% 미만인 농도로 있는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 HEC의 중량 평균 분자량은 통상적으로 약 50,000 내지 약 2,000,000, 더 통 상적으로 약 250,000 내지 약 1,500,000, 훨씬 더 통상적으로 약 700,000 내지 약 1,300,000 및 훨씬 더 통상 적으로 약 900,000 내지 약 1,100,000인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1H-인돌-1-카복스아마이드는 용액 중에 용해된, 다회 용량 수 성 안과용 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이클로텍스트린 유도체를 추가로 포함하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시프로피- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 사이클로텍스트린 유도체는 상기 조성물 중에 적어도 1.5w/v%, 더 통상적으로 적어도 3.0w/v%, 훨씬 더 가능하게는 적어도 3.5w/v% 및 더욱 가능하게는 적어도 4.5 w/v%이지만, 통상적으로 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 7.2w/v% 이하, 훨씬 더 통상적으로 5.5w/v% 이하 및 더욱 가능하게는 4.5w/v% 이하인 농도로 존재하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 사이클로텍스트린 유도체는 상기 조성물 중에 적어도 1.5w/v%이지만 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 적어도 3.5w/v%이지만 7.2w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.5w/v%이지만 5.5w/v% 이하인 농도로 존재하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 적어도 4.0 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.3이지만, 통상적으로 5.5 이하, 더 통상적으로 5.0 이하 및 훨씬 더 통상적으로 4.7 이하인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 적어도 4.0이지만 5.0 이하 및 더 바람직하게는 적어도 4.3이지만 4.7 이하인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 28

제21항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 황산, 인산, 락트산, 아세트산, 글루쿠론산 또는 메타설포산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 pH 조정제를 더 포함하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 pH 조정제는 황산, 인산, 아세트산, 락트산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 pH 조정제는 황산을 포함하는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 황산은 상기 pH 조정제의 실질적인 부분(적어도 70중량%), 실질적인 전체(적어도 90중량%) 또는 전체인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 pH 조정제는 상기 조성물 중에 적어도 0.001w/v%이지만 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 적어도 0.05w/v%이지만 5.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 0.5w/v%이지만 5.0w/v% 미만인 농도로 있는, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 33

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하전 및/또는 염 형태 CMC를 추가로 포함하는, 다회 용량 수성 안

과용 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 하전 및/또는 염 형태 CMC는 NaCMC인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 조성물 중의 현탁제의 농도는 적어도 약 0.05w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.1w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.15w/v%, 및 약 0.7w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.5w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.3w/v% 미만인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 36

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 현탁제의 농도는 적어도 약 0.05w/v%이지만 약 0.7w/v% 미만; 적어도 약 0.1w/v%이지만 약 0.5w/v% 미만; 적어도 약 0.15w/v%이지만 약 0.3w/v% 미만인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물 중의 NaCMC의 농도는 적어도 약 0.3w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.6w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.8w/v%이지만, 통상적으로 약 2.0w/v% 이하, 더 통상적으로 약 1.5w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 약 1.3w/v% 이하인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 38

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, NaCMC의 농도는 적어도 약 0.3w/v%이지만 약 2.0w/v% 이하; 적어도 약 0.6w/v%이지만 약 1.5w/v% 이하; 적어도 약 0.8w/v%이지만 약 1.3w/v% 이하인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 39

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 점도는 적어도 5센티푸아즈(cP), 더욱 적어도 약 12cP 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 20cP이고, 통상적으로 약 100cP 미만, 더 통상적으로 약 65cP 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 50cP 미만인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 40

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 점도는 적어도 약 5cP이지만 약 100cP 이하; 적어도 약 15cP이지만 약 65cP 이하; 적어도 약 20cP이지만 약 50cP 이하인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 눈의 각막에 상기 조성물을 전달하도록 구성된 분배기(dispenser) 내에 배치된, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 분배기는 상기 눈의 각막의 외면에 상기 조성물의 개별 점적액을 분배하는 점안기인, 다회 용량 수성 안과용 조성물.

청구항 43

눈을 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 조성물을 상기 눈의 각막에 국소로 분배하는 단계를 포함하되, 제41항 또는 42항의 경우에, 상기 안과용 조성물은 상기 분배기를 사용하여 상기 눈의 각막에 분배되는, 눈을 치료하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 다회 용량 국소 안과용 조성물 및 안과용 병증 또는 질환의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 1H-인돌-1-카복시아마이드(예를 들어, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드)를 포함하는 다회 용량 수정 안과용 조성물(예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀션 등) 및 눈의 후방에서의 안과용 병증 또는 질환, 예컨대 연령 관련 황반변성(AMD)의 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 눈의 후방, 특히 망막, 맥락막 및 주변 조직에 영향을 미치는 AMD와 같은 안과용 질환은 치료하기 매우 어렵다. 눈의 후방에 대한 접근성은 이 어려움의 주요 이유 중 하나이다. 현재, 대부분의 눈의 후방 또는 망막/맥락막 질환은 망막에 인접한 유리체에서 약물을 전달하는 유리체내 주사를 사용하여 치료된다. 이러한 방식으로, 눈의 후방은 약물이 눈의 후방에서의 질환을 치료하기에 효과적일 수 있는 충분히 높은 약물의 농도에 노출된다.

[0003] 물론, 약물의 유리체내 투여는 상당한 단점을 겪는다. 환자는 통상적으로 그들의 눈에 주사침이 침투하는 것을 싫어한다. 추가로, 의사 또는 다른 훈련자가 보통 이러한 약물 투여를 수행해야 하고, 이것은 통상적으로 환자가 이러한 투여를 받기 위해 병원 또는 다른 의학 기관에 자주 방문할 것을 요한다. 이러한 단점 둘 다는 스케줄 문제, 인간 회피 등으로 인해 약물 투여에 의해 불량한 환자 순응도를 발생시킬 수 있다. 게다가, 주사 관련 위험, 예컨대 내안구염, 망막 박리, 백내장, 안구내 염증 및 유리체내 치료제의 투여와 관련된 기타 위험은 이 투여 경로가 덜 매력적이게 한다.

[0004] 이러한 단점에 응하여, 안과용 약제 산업은 유리체내 투여에 의해 계속 제공되지만, 연장된 기간에 걸쳐 약물을 제공하는 지속 방출 제형을 제공할 것을 추구하였다. 이 제형은 환자에게 덜 자주 투여되어서 환자에 대한 투여 부담을 낮출 수 있다. 그러나, 눈에 이 제형을 도입하기 위해 더 큰 게이지의 주사침이 대개 수회 사용되고 이 주사침이 표준 유리체내 주사와 관련된 상기 언급된 다수의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 이 제형은 추가적인 위험을 겪을 수 있다.

[0005] 안과용 약제 산업은 지속 방출을 제공할 수 있고/있거나 리필 가능할 수 있는 약물 전달 장치를 생성하고자 또한 추구하였다. 지속 방출 제형과 같은 이러한 장치가 환자의 약물 투여의 부담을 낮추고 통상적으로 유리체내 주사의 필요를 피할 수 있다. 그러나, 이 장치의 적용은 비교적 침습적인 수술의 실행을 대개 요하고, 리필 가능한 장치의 경우에, 환자는 통상적으로 여전히 병원 또는 다른 의학 기관을 비교적 빈번히 방문할 필요가 있다.

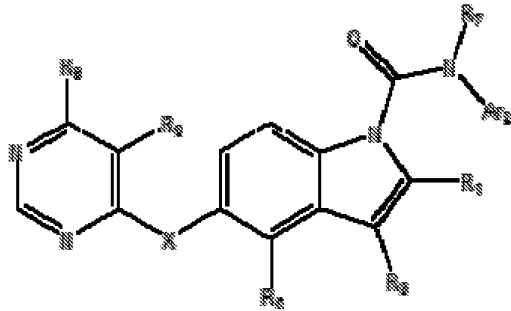
[0006] 주사 및 장치와 반대로, 안과용 약제 산업은 수정 조성물의 국소 투여가 비침습적이고 매우 편리하다는 것을 발견하였다. 그러나, 이러한 조성물의 국소 투여는 눈의 후방에서의 질환, 예컨대 AMD, 당뇨병성 망막병증 및 많은 기타 질환의 치료에 비효과적인 것으로 밝혀졌다. 안과용 약제 산업은, 국소 투약 시, 눈의 후방에 충분한 약물 농도를 제공하는 방식으로 각막, 공막 및/또는 결막에 침투하는 약물을 일반적으로 발견하지 못했다. 따라서, 각막, 공막 및/또는 결막에 침투하는 약물의 발견은 그 자체가 상당한 성취이다. 그러나, 이러한 약물의 발견에도 불구하고, 이 약물이 안전하게, 효과적으로 및 효율적으로 눈에 적용될 수 있는 국소 수정 안과용 조성물로 효과적으로 제형화되는 것을 다른 장애물이 방해한다. 예를 들어, 효능을 성취하기 위해 조성물 중에 매우 높은 농도의 약물을 제공하는 것이 필요할 수 있지만, 이러한 농도는 독성 및 바람직하지 않은 전신 노출과 같은 부작용을 야기할 수 있다. 다른 예로서, 이러한 약물은 약물의 소수화도, 국소 안과용 조성물에서 흔히 사용되는 부형제와의 약물의 높은 반응성으로 인해 또는 다른 이유로 수정 조성물 중에 제공되기 어려울 수 있다.

[0007] 응집은 본 명세서에 기재된 소수성 안과용 약물에 특히 문제가 될 수 있다. 소수성 약물이 수정 국소 안과용 조성물 내에 특히 응집되기 쉽고 이러한 응집이 특히 대응하기 어려울 수 있고, 조성물에 대한 안정성 및 가능하게는 다른 품질 문제를 야기할 수 있는 것으로 공지되어 있다. 게다가, 약물의 응집에 대한 추가적인 또는 대안적인 원인이 안과용 조성물에 존재할 수 있고, 응집이 약물의 소수화도로 인할 수 있다는 예상으로 인해 특히 확인하기 어려울 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 상황에서, 추가적인 또는 대안적인 원인은 꽤 다양하고 예상치 못하여, 이들 원인이 특히 해결되기 어렵게 만들 수 있다.

[0008] 상기의 관점에서, 국소로 투여될 수 있고, 눈의 후방에서의 또는 이와 관련된 질환을 치료하기 위해 원하는 농도로 눈의 후방에 약물을 전달할 수 있고, 안과용 약제 산업이 눈의 후방을 치료하기 위해 약물을 국소로 투약하고자 이전에 시도할 때 부딪히는 문제를 피하는 안과용 조성물을 제공하는 것이 특히 바람직할 것이다.

발명의 내용

본 발명에 따르면, 다회 용량 수성 안과용 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 눈의 후방에서의 병증을 치료하기에 적합한 유효 농도의 1H-인돌-1-카복스아마이드를 포함하고, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 하기 화학식 I로부터의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



I

식 중,

R₁은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

R₅는 수소 또는 할로겐이고;

R₇은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

X는 O 또는 S이고;

R₈은 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₉는 (CR₁₁R₁₂)_nNR₁₃R₁₄, (CR₁₁R₁₂)_n헤테로사이클, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CR₁₁R₁₂)_nC(O)ER₁₃ 및 (CR₁₁R₁₂)_nS(O)_mR₁₇로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

R₈ 및 R₉은, 이들이 부착된 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 이종원자를 갖는 포화 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 헤테로사이클릭 고리는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로젠, 하이드록시C₁-C₆알킬, 아미노C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬C₁-C₄알킬, 헤테로사이클C₁-C₄알킬, C₁-C₆알카노일, 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노카보닐, C₁-C₆알콕시카보닐 및 C₁-C₆알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 치환되며;

Ar₂는 페닐, 나프틸, 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 고리 이종원자를 가지며, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 기는 비치환되거나 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로, 하이드록실, CO₂C₁-C₆알킬, 페닐 및 C₃-C₇사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환되고;

m은 0, 1 또는 2이며;

n은 1, 2 또는 3이고;

E는 O 또는 NR₁₈이며;

R₁₁, R₁₂ 및 R₁₈은 동일하거나 상이하고, 각각의 발생에서 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되며;

R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각의 발생에서, 하이드록실, 아미노 및 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노로부터 독립

적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 각각 치환된, 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, 페닐 및 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택된다. 상기 조성물은 적어도 80w/v%의 물 및 계면활성제, 완충제, 폴리올, 현탁제, 삼투압성 물질(osmolality agent) 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 2종 이상의 성분을 포함하는 안과용 비히클을 추가로 포함한다. 상기 조성물은 바람직하게는 pH가 4 내지 9 범위이고, 삼투질농도(osmolality)가 200 내지 450mOsm/kg이다.

[0026] 바람직한 실시형태에서, 안과용 조성물은 완충제 및 폴리올을 포함하고, 완충제는 붕산염이다. 부가적인 또는 대안적인 바람직한 실시형태에서, 폴리올은 만니톨 및/또는 솔비톨을 포함하고/하거나, 폴리올은 프로필렌 글라이콜 및/또는 글라이세롤을 포함한다. 만니톨 및/또는 솔비톨은, 상기 조성물 중에 존재할 때, 바람직하게는 상기 조성물 중에 약 0.15w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만인 농도로 있다. 프로필렌 글라이콜 및/또는 글라이세롤은, 상기 조성물 중에 존재할 때, 바람직하게는 상기 조성물 중에 약 0.5w/v% 초과 약 1.8w/v% 미만인 농도로 있다. 붕산염은, 상기 조성물 중에 존재할 때, 바람직하게는 상기 조성물 중에 약 0.1w/v% 초과 약 0.4w/v% 미만인 농도로 있다.

[0027] 부가적인 또는 대안적인 바람직한 실시형태에서, 보존제는 상기 조성물 중에 존재하고, 염화벤잘코늄 및 중합체 4차 암모늄 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가로 부가적인 또는 대안적인 바람직한 실시형태에서, 상기 조성물의 pH는 6.0 내지 7.8 범위이고, 상기 조성물의 삼투질농도는 240 내지 360mOsm/kg 범위이다.

[0028] 부가적인 또는 대안적인 바람직한 실시형태에서, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드이다. 바람직하게는, 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 약 0.1w/v% 초과, 더 통상적으로 약 0.4w/v% 초과, 훨씬 더 통상적으로 약 1.0w/v% 초과 및 가능하게는 약 1.8w/v% 초과 및 더욱 가능하게는 2.5w/v% 초과이지만, 통상적으로 약 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 약 4.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 3.3w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 2.3w/v% 미만이다.

[0029] 부가적으로 또는 대안적으로, 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드는 상기 조성물 중에 약 0.4w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 약 0.4w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만; 약 1.8w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 및 약 1.8w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만의 범위 중 하나인 농도로 있다.

[0030] 다른 부가적인 또는 대안적인 실시형태에서, 안과용 조성물은 현탁제를 포함한다. 바람직하게는, 현탁제는 셀룰로스 유도체이다. 더 바람직하게는, 현탁제는 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC)이다. 상기 조성물 중에 존재할 때, 셀룰로스 유도체, 특히 HEC는 상기 조성물 중에 약 0.25w/v% 초과 약 0.7w/v% 미만인 농도로 있다. HEC의 경우, 바람직한 중량 평균 분자량은 통상적으로 약 50,000 내지 약 2,000,000, 더 통상적으로 약 250,000 내지 약 1,500,000, 훨씬 더 통상적으로 약 700,000 내지 약 1,300,000 및 훨씬 더 통상적으로 약 900,000 내지 약 1,100,000이다.

[0031] 다른 부가적인 또는 대안적인 실시형태에서, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 항혈관신생 물질(anti-angiogenic agent) 및/또는 항신혈관형성 물질(anti-neovascularization agent)이고, 눈의 후방에서의 병증을 치료하고(즉, 저해하고/하거나, 중지시키고/시키거나, 가능하게는 역전시키고), 눈의 후방에서의 병증은 눈의 망막 또는 눈 후방 곡률부(posterior eye cup)에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성이다. 다른 부가적인 또는 대안적인 실시형태로서, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 눈의 후방에서의 단백질 키나제, 구체적으로 단백질 타이로신 키나제, 더 구체적으로 VEGF 수용체에 의해 매개되는 병증을 치료하고, 눈의 후방에서의 병증은 눈의 망막 또는 눈 후방 곡률부에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성이다. 눈의 눈의 후방에서의 병증은 바람직하게는 연령 관련 황반변성(AMD)(age related macular degeneration: 습성 또는 건성), 중심성 장액성 망막병증(central serous retinopathy), 낭포양 황반 부종(cystoid macular edema), 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 홍채신생혈관(rubeosis iridis), 미숙아 망막병증, 중심 및 분지 망막 정맥 폐색, 염증성/감염성 망막 신혈관형성/부종(예를 들어, 후방 포도막염, 유육종, 토크소플라스마증(toxoplasmosis), 히스토플라스마증(histoplasmosis), 포그너 코야나기 하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 질환, 만성 포도막염, 폐결핵, 매독, 점상 및 다소성 내측 맥락막병증(inner choroidopathy)), 망막아세포종, 안구 흑색종, 눈 종양, 망막 박리, 근시성 신혈관형성, 망막색소선조(angiod streaks, 일스병(Eales disease), 허혈성 망막병증(망막 동맥 폐색, 타카야수병(Takayasu's), 경동맥 동맥 폐색), 맥락막 과열 또는 임의의 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 매우 바람직한 일 실시형태에서, 눈의 후방에서의 병증은 연령 관련 황반변성(AMD)이다.

[0032]

매우 바람직한 실시형태에서, 안과용 조성물은 현탁제로서 HEC를 사용하여 기재된 것과 같은 현탁액 형태로 있고, 상기 조성물은 1H-인돌-1-카복시아마이드의 응집을 완화하도록 하전 및/또는 염 형태 CMC를 부가적으로 포함할 것이다. 바람직하게는, 하전 및/또는 염 형태 CMC는 NaCMC이다. 조성물 중의 현탁제, 특히 HEC의 농도는 적어도 약 0.05w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.1w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.15w/v%, 및 약 0.7w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.5w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.3w/v% 미만이다. 부가적으로 또는 대안적으로, 현탁제, 특히 HEC의 농도는 적어도 약 0.05w/v%이지만 약 0.7w/v% 미만; 적어도 약 0.1w/v%이지만 약 0.5w/v% 미만; 적어도 약 0.15w/v%이지만 약 0.3w/v% 미만이다. 상기 조성물 중의 하전 및/또는 염 형태 CMC, 특히 NaCMC의 농도는 적어도 약 0.3w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.6w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.8w/v%이지만, 통상적으로 약 2.0w/v% 이하, 더 통상적으로 약 1.5w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 약 1.3w/v% 이하이다. 부가적으로 또는 대안적으로, 하전 및/또는 염 형태 CMC, NaCMC의 농도는 적어도 약 0.3w/v%이지만 약 2.0w/v% 이하; 적어도 약 0.6w/v%이지만 약 1.5w/v% 이하; 적어도 약 0.8w/v%이지만 약 1.3w/v% 이하이다. 이러한 실시형태에서, 상기 조성물의 점도는 적어도 5센티푸아즈(cP), 더욱 적어도 약 12cP 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 20cP이고, 통상적으로 약 100cP 미만, 더 통상적으로 약 65cP 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 50cP 미만이다. 부가적으로 또는 대안적으로, 상기 조성물의 점도는 적어도 약 5cP이지만 약 100cP 이하, 적어도 약 15cP이지만 약 65cP 이하; 적어도 약 20cP이지만 약 50cP 이하이다.

[0033]

다른 특히 바람직한 대안적인 또는 부가적인 실시형태에서, 1H-인돌-1-카복시아마이드는 용액 중에 용해되어, 1H-인돌-1-카복시아마이드가 현탁된 것과 반대로 국소 수성 조성물을 형성한다. 이러한 실시형태에서, 상기 조성물은 바람직하게는 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이클로텍스트린 유도체를 추가로 포함한다. 더 바람직하게는, 사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시프로파- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 존재할 때, 사이클로텍스트린 유도체는 통상적으로 상기 조성물 중에 적어도 1.5w/v%, 더 통상적으로 적어도 3.0w/v%, 훨씬 더 가능하게는 적어도 3.5w/v% 및 더욱 가능하게는 적어도 4.5 w/v%이지만, 통상적으로 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 7.2w/v% 이하, 훨씬 더 통상적으로 5.5w/v% 이하 및 더욱 가능하게는 4.5 w/v% 이하인 농도로 있고/있거나, 사이클로텍스트린 유도체는 상기 조성물 중에 적어도 1.5w/v%이지만 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 적어도 3.5w/v%이지만 7.2w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.5w/v%이지만 5.5w/v% 이하인 농도로 존재한다. 1H-인돌-1-카복시아마이드의 용해를 보조하기 위해, 상기 조성물(즉, 용액)은 바람직하게는 pH가 적어도 4.0 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.3이지만, 통상적으로 5.5 이하, 더 통상적으로 5.0 이하 및 훨씬 더 통상적으로 4.7 이하이고/있거나, 상기 조성물은 pH가 적어도 4.0이지만 5.0 이하 및 더 바람직하게는 적어도 4.3이지만 4.7 이하이다. 1H-인돌-1-카복시아마이드를 가용화시키는 것을 더욱 추가로 보조하기 위해, 상기 조성물은 황산, 인산, 락트산, 아세트산, 글루쿠론산 또는 메타설포산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 pH 조정제를 추가로 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, pH 조정제는 황산, 인산, 아세트산, 락트산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 황산은 pH 조정제의 실질적인 부분(적어도 70중량%), 실질적인 전체(적어도 90중량%) 또는 전체로서 특히 바람직하다. pH 조정제는 상기 조성물 중에 적어도 0.001w/v%, 더 통상적으로 적어도 0.05w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 0.5w/v%이지만 5.0w/v% 미만인 농도로 있다. 따라서, pH 조정제는 바람직하게는 상기 조성물 중에 적어도 0.001w/v%이지만 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 적어도 0.05w/v%이지만 5.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 0.5w/v%이지만 5.0w/v% 미만인 농도로 있다.

[0034]

다른 부가적인 또는 대안적인 실시형태에서, 상기 조성물은 눈의 각막에 조성물을 전달하도록 구성된 분배기(dispenser) 내에 배치된다. 분배기는 바람직하게는 눈의 각막의 외면에 조성물의 개별 점적액을 분배하는 점안기이다.

[0035]

본 발명은 또한 눈을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 상기 또는 하기 기재된 실시형태에서의 임의의 조성물을 눈의 각막에 국소로 분배하는 단계를 포함하고, 분배기에 배치될 때, 안과용 조성물은 분배기를 사용하여 눈의 각막에 분배된다.

도면의 간단한 설명

[0036]

도 1은 대조군과 비교하여 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 다수의 상이한 다회 용량 국소 안과용 조성물의 효력 및 효능을 예시한 그래프이다.

도 2는 0%의 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 대조군과 비교하여 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 추가의 다회 용량 국소 안과용 조성물의 효능을 예시한 그래프이다.

도 3은 N -(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드를 포함하는 국소 수성 안과용 조성물의 투약 후 다수의 위치에서의 시간에 따른 N -(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드의 농도의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 본 발명은 1H-인돌-1-카복사아마이드를 포함하는 다회 용량 국소 안과용 조성물의 제공에 입각하고, 상기 조성물은 점적액으로서 투약되거나, 그렇지 않으면 눈에 국소로 투약될 수 있고, 눈의 후방에서의 안과용 질환을 효과적으로 치료한다. 치료하고자 하는 안과용 병증(예를 들어, 질환)은 혈관신생 및/또는 신혈관형성을 발생시키거나 이의 존재에 의해 대표되는 임의의 질환일 수 있다. 따라서, 본 발명의 1H-인돌-1-카복사아마이드는 항혈관신생 물질 및/또는 항신혈관형성 물질이고, 망막 또는 눈 후방 곡률부에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성을 치료한다(즉, 저해하고/하거나, 중지시키고/시키거나, 가능하게는 역전시킨다). 본 명세서에 사용되는 바대로, 눈 후방 곡률부는 맥락막, 망막 색소 상피 및 공막을 포함한다. 그러나, 눈 후방 곡률부의 치료는 맥락막, 망막 색소 상피 및 공막 중 임의의 하나 또는 이들의 임의의 조합의 치료를 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안적으로, 1H-인돌-1-카복사아마이드는 눈의 후방에서의 단백질 키나제, 구체적으로 단백질 타이로신 키나제, 더 구체적으로 VEGF 수용체에 의해 매개되는 병증을 치료하고, 눈의 후방에서의 병증은 눈의 망막 또는 눈 후방 곡률부에서의 혈관신생 및/또는 신혈관형성이다.
- [0038] 눈의 후방에 영향을 미치고 1H-인돌-1-카복사아마이드를 포함하는 본 발명의 조성물에 의해 치료될 수 있는 안과용 병증 및 질환의 예는, 제한 없이, 연령 관련 황반변성(AMD)(습성 또는 건성), 중심성 장액성 망막병증, 낭포양 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 홍채신생혈관, 미숙아 망막병증, 중심 및 분지 망막 정맥 폐색, 염증성/감염성 망막 신혈관형성/부종(예를 들어, 후방 포도막염, 유육종, 톡소플라스마증, 히스토플라스마증, 포그너 코야나기 하라다 질환, 만성 후방 포도막염, 폐결핵, 매독, 점상 및 다소성 내측 맥락막병증), 망막아세포종, 안구 흑색종, 눈 종양, 망막 박리, 근시성 신혈관형성, 망막 색소선조, 일성병, 허혈성 망막병증(망막 동맥 폐색, 타카야수병, 경동맥 동맥 폐색), 맥락막 파열 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다.
- [0039] 안과용 조성물이 국소 적용을 위한 것이므로, 눈의 후방에 영향을 미치는 질환 또는 병증의 치료가 본 발명의 안과용 조성물의 특히 유리하고 놀라운 양상인 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 당해 분야의 당업자는, 본 명세서의 본 개시내용을 읽을 때, 안과용 조성물이 눈의 전방에서의 병증 또는 질환, 예컨대 접촉 렌즈 착용 병증, 안구건조증, 안검염, 각막 이영양증, 각막에 대한 이전의 수술(각막 이식, 라식, 라섹) 및 외상, 각막 감염(박테리아, 바이러스, 기생충, 헤르페스), 각막 화상(화학물질, 알칼리, 산), 각막 이식 거부, 면역학적 각막 질환(천포창, 스티븐-존슨 증후군) 및 퇴행성 각막 질환 또는 임의의 이들의 조합을 치료하는 데 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0040] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 안과용 조성물은 눈에 국소로 투약될 수 있고, 망막 또는 눈 후방 곡률부의 이들 병증 중 하나 이상을 효과적으로 치료한다. 상기 조성물은 바람직하게는 수성 조성물(즉, 용액, 현탁액 또는 에멀션)이다. 매우 바람직한 실시형태에서, 수성 조성물은 현탁제로서 셀룰로스 물질을 사용하는 현탁액이다.
- [0041] 달리 기재되지 않은 한, 본 발명의 안과용 조성물의 성분에 제공된 백분율은 중량/용적(w/v) 백분율이다.
- [0042] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "붕산염"은 붕산, 붕산의 염, 붕산염 유도체 및 다른 약제학적으로 허용되는 붕산염 또는 이들의 조합을 의미한다. 붕산, 붕산나트륨, 붕산칼륨, 붕산칼슘, 붕산마그네슘, 붕산망간 및 다른 이러한 붕산염 염이 가장 적합하다.
- [0043] 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "폴리올"은 서로에 대해 트랜스 배좌에 있는 2개의 인접한 탄소 원자의 각각에 적어도 1개의 하이드록실기를 갖는 임의의 화합물을 포함한다. 생성된 복합체가 수용성이고, 약제학적으로 허용되는 한, 폴리올은 치환 또는 비치환, 선형 또는 고리형, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 이러한 화합물의 예는 당, 당 알코올, 당 산 및 유론산을 포함한다. 바람직한 폴리올은 당, 당 알코올 및 당 산(예컨대, 만니톨, 글라이세린, 자일리톨, 솔비톨 및 프로필렌 글라이콜(이들로 제한되지는 않음)), 이들의 조합 등이다. 붕산염은 폴리올과 상호작용하여 붕산염 폴리올 복합체를 형성할 수 있다. 이러한 복합체의 형태 및 비율은 서로에 대해 트랜스 배좌에 있지 않은 인접한 탄소 원자에서의 폴리올의 OH기의 수에 따라 달라진다. 성분 폴리올 및 붕산염의 중량/용적 백분율이, 복합체의 일부이든 아니든, 이 양을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

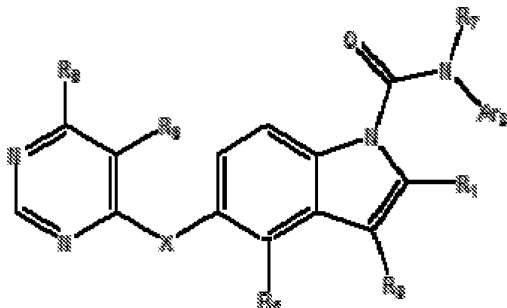
[0044] 본 명세서에 사용되는 바대로, 기재된 농도(예를 들어, 1w/v%)에 대한 "미만"의 구절은 기재된 성분(예를 들어, 항균 보존제)이 결코 상기 조성물 중에 존재하지 않거나, 기재된 제한(예를 들어, 1w/v%)보다 낮은 농도로 존재한다는 것을 의미한다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바대로, "유효량"의 구절은 기재된 성분이 상기 조성물의 치료학적 능력, 완충 능력, 보존 능력 및/또는 항균 능력에 영향을 미치기에 충분한 양으로 상기 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다.

[0046] 본 명세서에 사용되는 바대로, 안과용 조성물의 성분을 언급하면서 "실질적으로 포함하지 않는"의 구절은 안과용 용액이 그 특정 성분이 완전히 없거나 그 특정 성분의 오직 공칭 양을 포함할 수 있는 것으로 고려된다는 것을 의미한다.

[0047] 국제 특허 공보 W02010/066685에 개시된 특정한 1H-인돌-1-카복사아마이드 화합물에 대한 합성 및 관련 물리적 및 생물학적 데이터는 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 상기 화합물 및 조성물은 본 발명에서 사용하기에 적합하다.

[0048] 본 명세서에 사용되는 바대로, 1H-인돌-1-카복사아마이드는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다:



I

[0049]

식 중,

[0050]

R₁은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0051]

R₃은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

[0052]

R₅는 수소 또는 할로겐이고;

[0053]

R₇은 수소 또는 C₁-C₆알킬이며;

[0054]

X는 O 또는 S이고;

[0055]

R₈은 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0056]

R₉는 (CR₁₁R₁₂)_nNR₁₃R₁₄, (CR₁₁R₁₂)_n헤테로사이클, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CR₁₁R₁₂)_nC(O)ER₁₃ 및 (CR₁₁R₁₂)_nS(O)_mR₁₇로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0057]

[0058] R₈ 및 R₉은, 이들이 부착된 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 고리 이종원자를 갖는 포화 4원 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 헤테로사이클릭 고리는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로젠, 하이드록시C₁-C₆알킬, 아미노C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬C₁-C₄알킬, 헤테로사이클C₁-C₄알킬, C₁-C₆알카노일, 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노카보닐, C₁-C₆알콕시카보닐 및 C₁-C₆알킬설포닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 치환되며;

[0059] Ar₂는 페닐, 나프틸, 5 또는 6원 단환식 헤테로아릴이고, 각각의 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 고리 이종원자를 가지며, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 기는 비치환되거나 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 할로, 하이드록실, CO₂C₁-C₆알킬, 페닐 및 C₃-C₇사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기에 의해 치환되고;

- [0060] m은 0, 1 또는 2이며;
- [0061] n은 1, 2 또는 3이고;
- [0062] E는 0 또는 NR₁₈이며;
- [0063] R₁₁, R₁₂ 및 R₁₈은 동일하거나 상이하고, 각각의 발생에서 수소 및 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택되며;
- [0064] R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 각각의 발생에서, 하이드록실, 아미노 및 모노- 및 다이-C₁-C₆알킬아미노로부터 독립적으로부터 선택되는 0개, 1개 또는 2개의 기에 의해 각각 치환된, 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬, 페닐 및 헥테로사이클로 이루어진 군으로부터 독립적으로부터 선택된다.
- [0065] 바람직한 1H-인돌-1-카복스아마이드의 예는, 제한 없이,
- [0066] N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0067] 5-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0068] 5-(6-(메톡시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0069] 5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0070] 5-(6-((다이메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0071] 5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0072] 5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0073] 5-(6-((사이클로프로필아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0074] N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0075] 5-(6-((사이클로프로필아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0076] N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0077] 5-(7-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0078] 5-(7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0079] 5-(7-아이소프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0080] 5-(7-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0081] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0082] 4-플루오로-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0083] 5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0084] N-(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0085] 4-플루오로-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0086] N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-4-플루오로-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0087] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-플루오로-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0088] N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0089] 4-플루오로-5-(6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0090] N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0091] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0092] N-(3-아이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0093] N-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0094] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0095] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0096] N-(5-사이클로프로필-4-메틸이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0097] 5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0098] 5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0099] 5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0100] N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0101] (S)-N-(3-아이소프로필-1H-피라졸-5-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0102] N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0103] 5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0104] 5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0105] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-

4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0106] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0107] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0108] 5-(6-((2H-테트라졸-2-일)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0109] (S)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-5-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0110] (S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0111] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(메틸설포닐)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0112] 5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0113] 5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0114] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0115] (S)-5-(7-에틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0116] 4-클로로-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0117] (S)-N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0118] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(4-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0119] N-(5-tert-뷰틸-4-메틸이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0120] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-4-메틸이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0121] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0122] (S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0123] (S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(4,4,4-트라이플루오로-2-메틸뷰탄-2-일)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0124] 5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0125] N-(4-클로로-5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0126] (S)-5-(7-(사이클로프로필메틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트

라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0127] N-(5-tert-뷰틸이속사졸-3-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0128] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0129] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0130] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0131] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0132] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0133] (S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0134] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0135] (S)-5-(6-메틸-7-(2-메틸프로파노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0136] (S)-5-(6-메틸-7-(3-메틸뷰타노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0137] 5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0138] 5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0139] N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0140] 5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0141] 5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0142] N-(4,4-다이메틸-5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0143] 5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0144] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0145] N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0146] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-(2-하이드록시에틸)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0147] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0148] 5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0149] N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0150] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0151] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-아이소프로필-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0152] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0153] N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0154] 5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0155] N-(5-아이소프로필이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0156] 5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0157] N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0158] 5-(6-(사이클로프로판카보닐)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0159] N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사졸-3-일)-5-(6-(2-메틸프로파노일)-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0160] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(2-메틸프로파노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0161] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-7-(3-메틸뷰타노일)-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0162] (S)-4-(1-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-N-에틸-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복스아마이드;
- [0163] (S)-N-(5,6-다이하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸-2-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0164] (R)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0165] (S)-5-(7-뷰틸-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0166] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-아이소헥실-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0167] (R)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0168] (S)-5-(6-메틸-7-프로필-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0169] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(6-메틸-7-프로파노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0170] (S)-5-(7-뷰타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0171] (S)-5-(6,7-다이메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0172] 5-(8-에틸-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-피리미도[4,5-c]아제핀-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0173] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0174] (S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0175] (S)-5-(7-(사이클로뷰탄카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0176] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0177] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0178] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0179] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0180] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-메틸이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0181] (S)-N-(5-아이소프로필이속사줄-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0182] (S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0183] (S)-N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0184] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0185] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0186] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0187] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사줄-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0188] (S)-N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0189] N-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0190] N-(5-사이클로프로필이속사줄-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-

메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;

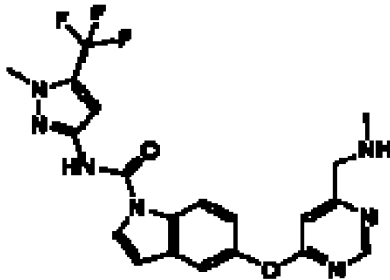
- [0191] N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0192] N-(1-tert-뷰틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0193] 5-(6-((에틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0194] 5-(6-(2-(다이메틸아미노)에틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0195] N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0196] N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0197] N-(5-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0198] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0199] (S)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0200] 5-(5,7-다이하이드로티에노[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0201] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0202] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0203] (S)-N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0204] (S)-N-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0205] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-아이소프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0206] N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0207] 5-(6-에타노일-6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0208] (S)-N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0209] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0210] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-메틸-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0211] N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0212] (S)-N-(1-tert-뷰틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥

시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0213] N-(5-사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0214] N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0215] 4-메틸-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0216] (S)-N-(1,5-다이메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0217] (S)-N-(1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0218] 5-(6,7-다이하이드로-5H-피롤로[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0219] N-(1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0220] N-(1-tert-부틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0221] N-(5-아이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0222] N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0223] N-(5-tert-부틸-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0224] (S)-N-(1-tert-부틸-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0225] N-(5-사이클로프로필-1-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0226] (S)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0227] (S)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0228] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0229] (S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0230] (S)-4-메틸-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0231] (S)-에틸 4-(1-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)카바모일)-4-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;
- [0232] N-(1-메틸-5-(1-메틸사이클로프로필)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0233] (S)-N-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일)-4-메틸-5-(6-메틸-7-프로파노일-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;

- [0234] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-4-메틸-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0235] (S)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-에틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-4-메틸-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0236] N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0237] N-(1-사이클로프로필-5-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0238] N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0239] N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(2-((메틸아미노)메틸)피리딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0240] (S)-5-(7-(사이클로프로판카보닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0241] N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0242] (S)-N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0243] (S)-N-(5-사이클로프로필-1-아이소프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0244] N-(1-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0245] (S)-에틸 6-메틸-4-(1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;
- [0246] (S)-에틸 4-(1-(5-사이클로프로필이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-6-메틸-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;
- [0247] (S)-메틸 6-메틸-4-(1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)이속사졸-3-일카바모일)-1H-인돌-5-일옥시)-5,6-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복실레이트;
- [0248] N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-(6-(메틸설포닐메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0249] 5-(6-(아미노메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0250] (S)-N-(1-사이클로프로필-5-에틸-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0251] (S)-N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드
- [0252] 5-(6-(아미노메틸)피리미딘-4-일옥시)-N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1H-인돌-1-카복스아마이드;
- [0253] N-(5-사이클로프로필-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-5-(6-((에틸아미노)메틸)피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드; 및
- [0254] (S)-N-(1,5-다이사이클로프로필-1H-피라졸-3-일)-5-(7-에타노일-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-4-일옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드를 포함한다.
- [0255] 하나의 매우 바람직한 1H-인돌-1-카복스아마이드는 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-

((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드이다. 이 1H-인돌-1-카복스아마이드의 구조는 하기 도식되어 있다:



[0256]

[0257]

본 발명의 안과용 조성물이 본 명세서에서 기재된 1H-인돌-1-카복스아마이드 중 임의의 또는 이들의 2개, 3개, 4개 이상의 임의의 조합을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0258]

1H-인돌-1-카복스아마이드를 이의 본래 형태 또는 염 형태로 상기 조성물에 첨가할 수 있다. 적합한 염 형태는, 제한 없이, 1H-인돌-1-카복스아마이드의 염산염, 황산염, 인산염, 아세트산염 또는 시트르산염 또는 이들의 조합을 포함한다. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 염산염이 매우 바람직한 것으로 발견되었다.

[0259]

1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 본 발명의 조성물 중에 통상적으로 약 0.1w/v% 초과, 더 통상적으로 약 0.4w/v% 초과, 훨씬 더 통상적으로 약 1.0w/v% 초과 및 가능하게는 약 1.8w/v% 초과 및 더욱 가능하게는 2.5w/v% 초과이다. 게다가, 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 통상적으로 약 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 약 4.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 3.3w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 2.3w/v% 미만이다. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 임의의 하한은 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.4w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 약 0.4w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만; 약 1.8w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 및 약 1.8w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 본 명세서에서 1H-인돌-1-카복스아마이드만의 농도를 의미하고, 1H-인돌-1-카복스아마이드의 염의 중량 또는 농도를 고려하지 않고, 여기서 1H-인돌-1-카복스아마이드는 상기 조성물 내에 염 형태로 제공된다.

[0260]

본 발명의 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 평균 입자 크기는 통상적으로 적어도 약 0.01마이크론, 더 통상적으로 적어도 약 0.2마이크론, 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.5마이크론 및 가능하게는 약 1.0마이크론 초과이다. 게다가, 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 평균 입자 크기는 통상적으로 약 5.0마이크론 이하, 더 통상적으로 약 3.0마이크론 이하 및 훨씬 더 통상적으로 약 2.0마이크론 이하이다. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 임의의 하한이 1H-인돌-1-카복스아마이드의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 적어도 약 0.01마이크론이지만 약 5.0마이크론 이하; 적어도 약 0.2마이크론이지만 약 3.0마이크론 이하; 적어도 약 0.5마이크론이지만 약 2.0마이크론 미만. 현탁액에 대한 입자 크기는 마이크로트랙 블루웨이브 기기(Microtrac Bluewave instrument)에서 수행된 레이저 광 산란 기법을 이용하여 측정되었다.

[0261]

1H-인돌-1-카복스아마이드를 포함하는 안과용 조성물은 안과용 병증 또는 질환을 치료하기 위해 단독으로 사용될 수 있거나, 다른 약물 또는 다른 치료와 병용되어 사용될 수 있다. 다른 약물 또는 치료의 예는, 제한 없이, 마쿠젠(MACUGEN)(등록상표), VEGF 트랩(trap)(EYLEA(등록상표)), 광역동 치료, 아네코르타베 아세테이트, 스테로이드, 비스테로이드성 소염제(예를 들어, 나프록센, 이부프로펜, 디클로페낙) Cox-1 및 Cox-2 저해제, 사이클로스포린, 텍사메타손, mTOR(mammalian target of rapamycin: 라파마이신의 포유동물 표적) 저해제, 예컨대 라파

마이신, 에버롤리무스 등, PKC(protein kinase C: 단백질 키나제 C) 베타 저해제, 종양 괴사 알파 저해제, 인터류킨 1 베타 저해제, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 베타 및 알파 및 수용체 저해제, 항-PDGF 항체, 항-PDGFR 항체, 항-PDGF 아파테머(apatemer), 루켄티스(LUCENTIS)(등록상표), 아바스틴(AVASTIN)(등록상표), VEGF 항체, PLGF 항체, VEGF scFv, VEGF 패밀리(A-E, PLGF, 뉴로필린)/VEGF 수용체에 대한 siRNA, 전통적인, 대안적인 및 선택된 경로를 표적하는 보체 저해제, IL-10 저해제, C5aR 저해제, C3aR 저해제, 및 스펅고신 포스페이트의 저해제 및 수용체를 포함한다.

[0262] 본 발명의 조성물은 통상적으로 보존제를 포함한다. 잠재적 보존제는, 제한 없이, 과산화수소, 폴리헥실메틸렌 바이구아니딘(PHMB), 중합체 4차 암모늄 화합물(예를 들어, 폴리쿼터늄-1), 염소 함유 보존제, 예컨대 염화벤잘코늄(BAK), 아염소산염 보존제 또는 기타를 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 자가 보존될 수 있고, 보존제가 없을 수 있다.

[0263] 본 발명의 조성물에서 유용한 중합체 4차 암모늄 화합물은 항균 효과를 갖고 안과용으로 허용되는 것이다. 이러한 유형의 바람직한 화합물은 미국 특허 제3,931,319호; 제4,027,020호; 제4,407,791호; 제4,525,346호; 제4,836,986호; 제5,037,647호 및 제5,300,287호; 및 PCT 출원 WO 제91/09523호(Dziabo 등)에 기재되어 있다. 가장 바람직한 중합체 암모늄 화합물은, 달리 수 평균 분자량이 2,000 내지 30,000인 폴리쿼드(POLYQUAD)(등록상표) 또는 오나멤(ONAMERM)(등록상표)으로 공지된, 폴리쿼터늄 1이다. 바람직하게는, 수 평균 분자량은 3,000 내지 14,000이다.

[0264] 사용될 때, 중합체 4차 암모늄 화합물은 일반적으로 본 발명의 조성물 중에 안과용 조성물의 약 0.00001w/v% 초과, 더 통상적으로 약 0.0003w/v% 초과 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.0007w/v% 초과인 양으로 사용된다. 게다가, 본 발명의 중합체 4차 암모늄 화합물은, 상기 조성물 중에 사용될 때, 일반적으로 안과용 조성물의 약 0.03w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.003w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.0015w/v% 미만인 농도로 사용된다. 중합체 4차 암모늄 화합물의 농도의 임의의 하한은 중합체 4차 암모늄 화합물의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 중합체 4차 암모늄 화합물의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.0003w/v% 초과 약 0.003w/v% 미만; 약 0.0003w/v% 초과 약 0.0015w/v% 미만; 약 0.0007w/v% 초과 약 0.003w/v% 미만; 및 약 0.0007w/v% 초과 약 0.0015w/v% 미만.

[0265] 사용될 때, BAK는 통상적으로 상기 조성물 중에 안과용 조성물의 적어도 0.0005w/v%, 더 통상적으로 약 0.001w/v% 초과 및 더욱 가능하게는 약 0.007w/v% 초과인 농도로 있다. 게다가, BAK는, 상기 조성물 중에 사용될 때, 일반적으로 안과용 조성물의 약 0.1w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.02w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 0.0035w/v% 미만인 농도로 사용된다. BAK의 농도의 임의의 하한은 BAK의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 BAK의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.001w/v% 초과 약 0.02w/v% 미만; 약 0.001w/v% 초과 약 0.0035w/v% 미만; 약 0.007w/v% 초과 약 0.02w/v% 미만; 및 약 0.007w/v% 초과 약 0.0035w/v% 미만.

[0266] 이전에 제한된 바대로, 안과용 조성물은 1종 이상의 폴리올을 포함할 수 있다. 일반적으로, 이 폴리올은, 봉산염과 조합되어, 상기 조성물의 보존을 증대시킬 수 있다.

[0267] 바람직한 실시형태에서, 상기 조성물은 하이드록실기(-OH기)가 알킬 사슬에서 탄소의 실질적인 부분(즉, 50% 초과, 70% 또는 90% 또는 모두)에 부착된 알킬 사슬을 포함하는 당 알코올로서 적절히 기재된 폴리올을 포함한다. 이 폴리올의 알킬 사슬은 통상적으로 5개의 탄소(펜탄), 6개의 탄소(헥산), 7개의 탄소(헵탄) 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다. 이러한 카테고리 하에 해당하는 적합한 폴리올의 예는, 제한 없이, 만니톨((2R,3R,4R,5R)-헥산-1,2,3,4,5,6-헥솔), 솔비톨((2R,3S,4S,5S)-헥산-1,2,3,4,5,6-헥솔), 이들의 조합 등을 포함한다. 다른 이러한 폴리올은 자일리톨((2R,4S)-펜탄-1,2,3,4,5-펜타올)이다. 포함될 때, 이러한 유형의 폴리올은 통상적으로 안과용 조성물의 적어도 약 0.01w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.15w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.25w/v%이다. 이러한 유형의 폴리올은 또한 통상적으로 안과용 조성물의 약 5w/v% 미만, 더 통상적으로 약 1.6w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.5w/v% 미만이다. 이러한 유형의 폴리올의 농도의 임의의 하한은 이러한 유형의 폴리올의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 이러한 유형의 폴리올의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.15w/v% 초과 약 1.6w/v% 미만; 약 0.15w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만; 약 0.25w/v% 초과 약 1.6w/v% 미만; 및 약 0.25w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만.

[0268] 부가적으로 또는 대안적으로, 상기 조성물은 또한 하이드록실기(-OH기)가 알킬 사슬에서 탄소의 실질적인 부분(즉, 50% 초과, 70% 또는 90% 또는 모두)에 부착된 알킬 사슬을 포함하는 당 알코올인 폴리올을 포함할 것이다. 그러나, 이 대안적인 또는 부가적인 폴리올의 알킬 사슬은 통상적으로 2개의 탄소(에탄), 3개의 탄소(프로판)

또는 4개의 탄소(뷰탄)를 포함한다. 이러한 폴리올의 예는, 제한 없이, 글라이세롤(프로판-1,2,3-트라이올), 프로필렌 글라이콜(프로판-1,2-다이올), 이들의 조합 등을 포함한다. 포함될 때, 이러한 유형의 폴리올의 농도는 통상적으로 안과용 조성물의 적어도 약 0.015w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.2w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.5w/v%이다. 포함될 때, 이러한 유형의 폴리올은 또한 통상적으로 안과용 조성물의 약 7w/v% 미만, 더 통상적으로 약 5w/v% 미만, 훨씬 더 통상적으로 약 1.8w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 1.2w/v% 미만이다. 이러한 유형의 폴리올의 농도의 임의의 하한은 이러한 유형의 폴리올의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 이러한 유형의 폴리올의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.2w/v% 초과 약 1.8w/v% 미만; 약 0.2w/v% 초과 약 1.2w/v% 미만; 약 0.5w/v% 초과 약 1.8w/v% 미만; 및 약 0.5w/v% 초과 약 1.2w/v% 미만.

[0269]

붕산염, 특히 붕산은 본 발명의 조성물에 대한 매우 바람직한 완충제이다. 통상적으로, 본 발명의 경우, 상기 조성물 중의 붕산염의 농도는 안과용 조성물의 적어도 약 0.05w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.1w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.25w/v%이다. 더욱이, 상기 조성물 중의 붕산염의 농도는 통상적으로 안과용 조성물의 약 1.5w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.8w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.4w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 0.35w/v% 미만이다. 붕산염의 농도의 임의의 하한은 붕산염의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 붕산염의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.1w/v% 초과 약 0.8w/v% 미만; 약 0.1w/v% 초과 약 0.4w/v% 미만; 약 0.25w/v% 초과 약 0.8w/v% 미만; 및 약 0.25w/v% 초과 약 0.4w/v% 미만.

[0270]

본 발명의 조성물은 하기 성분 중 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다: 1종 이상의 계면활성제[들](예를 들어, 폴리솔베이트, 타일록사폴, 폴리에톡실레이트화 캐스터유, 이들의 조합 등), 1종 이상의 점도 물질[들](예를 들어, 셀룰로스 중합체, 갈락토만난 중합체, 카복시비닐 중합체, 이들의 조합 등); 1종 이상의 등장화제[들](예를 들어, 염화나트륨) 또는 다른 적합한 성분. 타일록사폴은 바람직한 계면활성제이고, 포함될 때, 상기 조성물 중에 적어도 약 0.009w/v%이지만 약 0.1w/v% 이하인 농도로 있다. 염화나트륨은 바람직한 삼투압성 물질이고, 포함될 때, 상기 조성물 중에 적어도 약 0.05w/v%이지만 약 1.5w/v% 이하인 농도로 있다.

[0271]

본 발명의 다회 용량 안과용 조성물은 통상적으로 상기 조성물이 미국 약전(USP) 보존 효능 요건을 만족시키도록 하는 충분한 항균 활성, 및 수성 약제학적 조성물에 대한 다른 보존 효능 규격을 나타낼 것이다.

[0272] 미국 및 다른 국가/구역에서의 다회 용량 안과용 용액에 대한 보존 효능 규격은 하기 표에 기재되어 있다:

보존 효능 시험("PET") 기준
시간에 따른 미생물 접종물의 로그 차수 감소

	박테리아	효모 및 곰팡이(진균)
미국 약전 36	7 일에 1 로그(90%) 감소; 14 일에 3 로그(99.9%) 감소; 및 14 일 후 계수 증가 없음.	7 일, 14 일 및 28 일에 초기 계산된 계수로부터 증가(초기 접종물에 비해 0.5 로그 이상) 없음.
일본	14 일에 3 로그; 및 14 일 내지 28 일에 증가 없음.	14 일 및 28 일에 초기 계수로부터 증가 없음.
유럽 약전 A ¹	6 시간에 2 로그(99%) 감소; 24 시간에 3 로그 감소; 및 28 일 후에 회수 없음.	7 일에 2 로그(99%) 감소, 및 이후 증가 없음.
유럽 약전 B	24 시간에 1 로그 감소; 7 일에 3 로그 감소; 및 이후 증가 없음.	14 일에 1 로그(90%) 감소, 및 이후 증가 없음.
FDA/ISO 14730	14 일에 초기 공격으로부터 3 로그 감소; 및 재공격으로부터 3 로그 감소.	14 일에 초기 값보다 더 많이 증가하지 않고, 28 일에 걸쳐 14 일 재공격보다 계수가 더 많이 증가하지 않음.

¹ 유럽 약전 "A" 및 "B"에서의 2 의 보존 효능 규격이 있다.

[0273]

[0274]

요약서로부터의 시험 미생물은 다음과 같다: 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*)(ATCC 수탁 번호 8739), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(ATCC 수탁 번호 9027), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(ATCC 수탁 번호 6538), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)(ATCC 수탁 번호 10231) 및 아스퍼질러스 니게르(*Aspergillus niger*)(ATCC 수탁 번호 16404). 유럽 약전은 아스퍼질러스 니게르를 의미하고, 새로운 ACT는 아스퍼질러스 브라질리엔시스라(*Aspergillus brasiliensis*)의 명칭을 채택한다.

[0275]

본 발명의 안과용 조성물은 상기 조성물에 의해 치료하고자 하는 눈 및/또는 다른 조직과 상용성하도록 제형화된다. 눈에 대한 국소 적용을 위해, 본 발명의 조성물은 일반적으로 무균 수성 조성물(예를 들어, 현탁액, 용액, 에멀션 등)으로서 제형화될 것이고, 통상적으로 적어도 70w/v%, 더 통상적으로 80w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 90 또는 95w/v%의 정제수를 포함한다. 안과용 조성물은 눈의 각막 표면에 대한 직접적인 적용에 의도되고, 통상적으로 눈과 상용성인 pH 및 등장성을 갖도록 제형화될 것이다. 상기 조성물은 통상적으로 pH가 4 내지 9, 바람직하게는 5.5 내지 8.5 및 가장 바람직하게는 5.5 내지 8.0. 범위이다. 특히 원하는 pH 범위는 6.0 내지 7.8 및 더 구체적으로 6.4 내지 7.6이다. 상기 조성물은 통상적으로 삼투질농도가 1킬로그램당 200 내지 400 또는 450밀리오스몰(mOsm/kg), 더 바람직하게는 240 내지 360mOsm/kg이다. 추가로, 다회 용량 국소 적용에 적합한 안과용 조성물은 눈의 각막 표면에 (바람직하게는 개별 점적액으로서) 안과용 조성물을 분배할 수 있는 분배기(바람직하게는, 점안기)에 대개 배치된다.

[0276]

특히 바람직한 일 실시형태에서, 본 발명의 안과용 조성물은 1H-인돌-1-카복스아마이드를 현탁시키기 위한 현탁제를 포함하는 현탁액이다. 일반적으로, 다양한 현탁제, 예컨대 카복시비닐 중합체(예를 들어, 카보머), 폴리사카라이드(예를 들어, 크산탄 겔) 또는 기타가 1H-인돌-1-카복스아마이드를 현탁시키도록 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 그러나, 꽤 놀랍게도 셀룰로스, 특히 치환된 셀룰로스(즉, 셀룰로스 유도체)가 1H-인돌-1-카복스아마이드를 현탁시키는 데 매우 바람직한 현탁제인 것으로 밝혀졌다. 특히, 추가로 하기 기재된 바대로, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체가, 1H-인돌-1-카복스아마이드를 현탁시키기 위해 다른 더 보편적인 현탁제가 사용될 때 마주치는 부정적 효과를 피하면서, 1H-인돌-1-카복스아마이드의 바람직한 현탁을 제공할 수 있는 것으로

밝혀졌다.

[0277]

현탁제로서 사용될 수 있는 적합한 치환된 셀룰로스 유도체의 예는, 제한 없이, 메틸 셀룰로스(MC), 에틸 셀룰로스(EC), 메틸 에틸 셀룰로스(MEC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시에틸메틸 셀룰로스(HEMC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 에틸하이드록시에틸 셀룰로스(EHEC), 이들의 조합 등을 포함한다. 현탁제로서 사용될 때, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합은 상기 조성물 중에 안과용 조성물의 적어도 약 0.05w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.1w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.25w/v%인 농도로 있다. 더욱이, 상기 조성물 중의 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합의 농도는 통상적으로 안과용 조성물의 약 1.8w/v% 미만, 더 통상적으로 약 1.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.8w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 0.6w/v% 미만이다. 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합의 농도의 임의의 하한이 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 적어도 약 0.1w/v%이지만 약 0.8w/v% 미만; 적어도 약 0.1w/v%이지만 약 0.6w/v% 미만; 적어도 약 0.25w/v%이지만 약 0.8w/v% 미만; 및 적어도 약 0.25w/v%이지만 약 0.6w/v% 미만.

[0278]

HEC는 1H-인돌-1-카복시아마이드를 현탁시키기 위한 현탁제로서 사용하기에 매우 바람직한 셀룰로스 유도체이다. 적어도 하나의 바람직한 실시형태에서, HEC는 상기 조성물 중의 유일한 현탁제 및 유일한 셀룰로스 유도체이다. 현탁제로서 사용될 때, HEC는 상기 조성물 중에 적어도 약 0.1w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.25w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.35w/v%인 농도로 있다. 더욱이, 상기 조성물 중의 HEC의 농도는 통상적으로 약 1.0w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.7w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.5w/v% 미만이다. HEC의 농도의 임의의 하한이 HEC의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 HEC의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 적어도 약 0.25w/v%이지만 약 0.7w/v% 미만; 약 0.25w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만; 약 0.35w/v% 초과 약 0.7w/v% 미만; 및 약 0.35w/v% 초과 약 0.5w/v% 미만. HEC의 중량 평균 분자량은 통상적으로 약 50,000 내지 약 2,000,000, 더 통상적으로 약 250,000 내지 약 1,500,000, 훨씬 더 통상적으로 약 700,000 내지 약 1,300,000 및 훨씬 더 통상적으로 약 900,000 내지 약 1,100,000이다.

[0279]

유리하게는, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체 또는 이들의 조합, 특히 HEC는 이의 비교적 낮은 농도를 사용하여 상기 조성물의 원하는 점도를 제공할 수 있다. 바람직한 제형 점도는 2 내지 100cps이고, 5 내지 75cps가 더 바람직하고, 10 내지 60cps가 가장 바람직하다. 표적 점도는 상대 제조 용이성을 또한 제공할 수 있다.

[0280]

셀룰로스 유도체, 특히 HEC가 1H-인돌-1-카복시아마이드에 대한 매우 바람직한 현탁제인 것으로 밝혀졌지만, 1H-인돌-1-카복시아마이드가, HEC에 의해 현탁되더라도, 국소 수성 안과용 현탁액 내에, 시간에 걸쳐, 특히 승온에서 강한 응집 경향을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 광범위한 조사를 통해, 저분자량 하전 중합체, 특히 셀룰로스 중합체가 이 응집 경향을 완화할 수 있는 것으로 또한 밝혀졌다. 본 명세서에 사용되는 바대로, "저분자량"의 구절이, 중합체 물질의 중합체를 기술하도록 사용되면서, 중합체 물질의 이 중합체가 협조하여 500,000 달톤(Da) 미만, 더 통상적으로 200,000달톤 미만 및 더욱 가능하게는 100,000달톤 미만인 평균 분자량을 갖는다는 것을 의미한다. 분자량은 여전히 통상적으로 20,000달톤 초과 또는 심지어 50,000달톤일 것이다. 이러한 중합체는 염 형태로 있을 때 하전될 수 있다. 특히 바람직한 셀룰로스 중합체는 카복시메틸셀룰로스(CMC) 중합체의 염, 예컨대 카복시메틸셀룰로스 나트륨(NaCMC)이다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 카복시메틸셀룰로스 나트륨은 치환도(DS)가 적어도 0.2 및 바람직하게는 적어도 약 0.5이다. 카복시메틸셀룰로스 나트륨의 치환도는 약 2.5 이하, 바람직하게는 약 0.9 이하일 수 있다. 카복시메틸셀룰로스 나트륨의 중합도(DP)는 적어도 약 100, 바람직하게는 적어도 약 200이다. 카복시메틸셀룰로스 나트륨 중합도는 약 4,000 이하, 바람직하게는 약 1,000 이하일 수 있다. 하나의 예시적인 적합한 셀룰로스 중합체는 헤르쿨레스, 인크.(Hercules Inc.)로부터 상업적으로 구입 가능한 상표명 아쿠알론(AQUALON) 7L2P, 7 LF 및 7LF PH 하에 판매되는 카복시메틸셀룰로스 나트륨이다.

[0281]

유리하게는, 1H-인돌-1-카복시아마이드의 응집을 완화하기 위해 현탁제로서의 HEC 및 하전 및/또는 염 형태 CMC(예를 들어, NaCMC)를 사용하여 특히 바람직한 조성물이 형성될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 동일한 조성물 중에 사용될 때, HEC 및 NaCMC가 점도에 상승 효과를 나타내는 경향이 있는 것으로 추가로 밝혀졌다. 그러므로, 특히 상기 조성물이 눈에 대한 점적액으로서 국소로 분배될 때, HEC 및 NaCMC의 바람직한 농도는 동일한 조성물 중에 이의 사용을 해결하도록 개발되었다. 상기 조성물 중의 HEC의 농도는 적어도 약 0.05w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.1w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.15w/v%이다. 더욱이, 상기 조성물 중의 HEC의 농도는 통상적으로 약 0.7w/v% 미만, 더 통상적으로 약 0.5w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 0.3w/v% 미만이다. HEC의

농도의 임의의 하한이 HEC의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 HEC의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 적어도 약 0.05w/v%이지만 약 0.7w/v% 미만; 적어도 약 0.1w/v%이지만 약 0.5w/v% 미만; 적어도 약 0.15w/v%이지만 약 0.3w/v% 미만. 사용될 때, 상기 조성물 중의 NaCMC의 농도는 적어도 약 0.3w/v%, 더 통상적으로 적어도 약 0.6w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 0.8w/v%이지만, 통상적으로 약 2.0w/v% 이하, 더 통상적으로 약 1.5w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 약 1.3w/v% 이하이다. NaCMC의 농도의 임의의 하한이 NaCMC의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중의 NaCMC의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 적어도 약 0.3w/v%이지만 약 2.0w/v% 이하; 적어도 약 0.6w/v%이지만 약 1.5w/v% 이하; 적어도 약 0.8w/v%이지만 약 1.3w/v% 이하. HEC 및 NaCMC의 조합을 이용하여, 이 농도에서, 본 명세서에서 기재된 다른 성분과 함께, 적어도 5센티푸아즈(cP), 더욱 적어도 약 12cP 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 약 20cP이고, 통상적으로 약 100cP 미만, 더 통상적으로 약 65cP 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 50cP 미만인 원하는 점도를 상기 조성물에 제공할 것이다. HEC의 농도의 임의의 하한이 HEC의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물의 점도의 바람직한 범위는, 이것이 HEC 및 NaCMC를 포함할 때, 하기와 같다: 적어도 약 5cP이지만 약 100cP 이하; 적어도 약 15cP이지만 약 65cP 이하; 적어도 약 20cP이지만 약 50cP 이하.

[0282]

사용될 때, HEC 및 NaCMC의 조합은, 현탁액 비히클 중에 본 명세서에 기재된 다른 성분과 함께, 본 발명의 조성물에 상당한 이점을 제공할 수 있다. 특히, 상기 조성물이 응집된 약물 입자의 어떠한 상당한 형성 없이도 비교적 긴 반감기를 가질 수 있다. 게다가, 비교적 높은 농도의 약물(이러한 농도는 본 명세서에 개시되어 있음)은 어떠한 상당한 응집 없이도 현탁된 상태로 유지될 수 있고 재현탁 시간을 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다. 비교적 높은 농도의 1H-인돌-1-카복스아마이드가 눈에 국소로 투약될 때 특히 유리하고 어떠한 상당한 안전성 위험을 생성하지 않으므로, 이것이 1H-인돌-1-카복스아마이드에 대해 특히 유리하다. 게다가, 이 능력은 본 명세서에 제공된 데이터에서 특히 놀라운데, 이 데이터는 1H-인돌-1-카복스아마이드의 응집에 대한 다수의 원인이 존재할 수 있다는 것을 제시한다.

[0283]

특히 바람직한 일 실시형태에서, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 물 중에 비교적 불용성이지만, 상기 조성물 중에 아직 여전히 용해되어서, 상기 조성물은 수용액이고, 바람직하게는, 국소 다회 용량 투여에 대한 구성된 수용액이다. 따라서, 1H-인돌-1-카복스아마이드가 25℃ 및 7의 pH에서 0.01% 미만, 더 통상적으로 0.005% 미만, 훨씬 더 통상적으로 0.001% 미만 및 더욱 가능하게는 0.0008% 미만의 수 중 용해도를 나타낼 수 있고, 본 발명의 안과용 조성물에 대해 본 명세서에 기재된 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도 중에 더욱 여전히 용해될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이 특정한 실시형태에서, pH가 비교적 낮은 것이 통상적으로 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용액을 형성하기 위해 용해된다 또는 가용화된다는 용어는 1H-인돌-1-카복스아마이드 모두가 상기 조성물 중에 용해되거나 가용화된다는 것, 또는 상기 조성물의 오직 공칭 양(즉, 전체 중량 중 0.5중량% 미만)의 1H-인돌-1-카복스아마이드가 용해되지 않는다는 것을 나타낸다.

[0284]

본 발명의 조성물 중에 용해될 수 있는 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 *N*-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 통상적으로 약 0.1w/v% 초과, 더 통상적으로 약 0.4w/v% 초과, 훨씬 더 통상적으로 약 1.0w/v% 초과 및 가능하게는 약 1.8w/v% 초과 및 더욱 가능하게는 2.5w/v% 초과이다. 게다가, 상기 조성물 중에 용해될 수 있는 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 *N*-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 통상적으로 5.0w/v% 미만, 더 통상적으로 약 4.0w/v% 미만 및 훨씬 더 통상적으로 약 3.3w/v% 미만 및 더욱 가능하게는 약 2.3w/v% 미만이다. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 임의의 하한이 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 임의의 상한과 조합되어 사용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 상기 조성물 중에 용해될 수 있는 1H-인돌-1-카복스아마이드, 특히 *N*-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도의 바람직한 범위는 하기와 같다: 약 0.4w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 약 0.4w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만; 약 1.8w/v% 초과 약 4.0w/v% 미만; 및 약 1.8w/v% 초과 약 3.3w/v% 미만. 1H-인돌-1-카복스아마이드의 농도는 본 명세서에서 1H-인돌-1-카복스아마이드만의 농도를 의미하고, 1H-인돌-1-카복스아마이드의 염의 중량 또는 농도를 고려하지 않고, 여기서 1H-인돌-1-카복스아마이드는 상기 조성물 내에 염 형태로 제공된다.

[0285]

부형제 및 또는 조성물 조건의 특수 조합이 1H-인돌-1-카복스아마이드를 용해시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 특히, 1H-인돌-1-카복스아마이드의 용해는 사이클로덱스트린 유도체, 특수 pH 조정제, 특수 pH 중 1, 2 이상, 및 바람직하게는 모두의 조합을 이용하여 성취될 수 있다.

[0286]

1H-인돌-1-카복스아마이드를 가용화시키는 것을 보조하도록 사용되는 사이클로덱스트린 유도체는 바람직하게는

β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 둘 다이다. 특정한 조성물 중의 사이클로텍스트린 유도체, 특히 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합의 특정한 양은 사용된 유도체의 유형 또는 조합에 따라 통상적으로 달라질 것이다. 하나의 특히 바람직한 β -사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시 알킬- β -사이클로텍스트린, 예컨대 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HP- β -CD)이다. 다른 특히 바람직한 γ -사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시 알킬- γ -사이클로텍스트린, 예컨대 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린(HP- γ -CD)이다. 다른 특히 바람직한 β -사이클로텍스트린 유도체는 설포알킬 에터- β -사이클로텍스트린(SAE- β -CD), 특히 설포뷰틸 에터- β -사이클로텍스트린(SBE- β -CD)이다. 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 및/또는 설포알킬 에터- β -사이클로텍스트린 유도체의 조합이 단일 조성물에서 사용될 수 있지만, 단독 또는 실질적으로 단독(즉, 사이클로텍스트린 성분의 적어도 90중량%)의 사이클로텍스트린 유도체로서 3종 중 오직 1종을 사용하는 것이 통상적으로 바람직한 것으로 고려된다. 단독으로 또는 조합으로, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린이 매우 바람직한 사이클로텍스트린 유도체이다.

[0287]

사이클로텍스트린 유도체, 특히 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합 및 훨씬 더 통상적으로 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 또는 이들의 조합은 통상적으로 상기 조성물 중에 적어도 1.5w/v%, 더 통상적으로 적어도 3.0w/v%, 훨씬 더 가능하게는 적어도 3.5w/v% 및 더욱 가능하게는 적어도 4.5 w/v%이지만, 통상적으로 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 7.2w/v% 이하, 훨씬 더 통상적으로 5.5w/v% 이하 및 더욱 가능하게는 4.5 w/v 이하인 농도로 존재한다. 바람직하게는, 상기 조성물 중의 사이클로텍스트린, 특히 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합 및 훨씬 더 통상적으로 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 또는 이들의 조합의 전체 농도는 적어도 1.5w/v%이지만 10.0w/v% 이하, 더 통상적으로 적어도 3.5w/v%이지만 7.2w/v% 이하 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.5w/v%이지만 5.5w/v% 이하이다.

[0288]

하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린은 1H-인돌-1-카복스아마이드의 용해에 바람직하다. 하기 표 I는 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린이 1H-인돌-1-카복스아마이드를 가용화시키는 데 있어서 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린보다 우수하다는 것을 나타낸다.

표 I

샘플 사양	1H-인돌-1- 카복스아마이드* 용해도**(mg/ml)	pH
아세트산염 중의 1% HP β CD 중의 LHA510	7.50, 7.28	4.584
아세트산염 중의 2.5% HP β CD 중의 LHA510	12.45, 12.45	4.606
아세트산염 중의 5% HP β CD 중의 LHA510	19.61, 15.93	4.670
아세트산염 중의 8% HP β CD 중의 LHA510	25.67, 25.67	4.530
아세트산염 중의 10% HP β CD 중의 LHA510	30.59, 30.57	4.610
아세트산염 중의 1% HP γ CD 중의 LHA510	9.28, 9.09	4.607
아세트산염 중의 2.5% HP γ CD 중의 LHA510	14.73, 14.69	4.555
아세트산염 중의 5% HP γ CD 중의 LHA510	21.88, 22.34	4.505
아세트산염 중의 8% HP γ CD 중의 LHA510	30.66, 30.60	4.580
아세트산염 중의 10% HP γ CD 중의 LHA510	34.30, 34.56	4.668

* 특히, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드

** 3 일에 결정된 평형 용해도

[0289]

[0290]

상기 조성물이 비교적 낮은 pH를 가질 때, 사이클로텍스트린 유도체, 특히 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합 및 훨씬 더 통상적으로 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 또는 이들의 조합이 1H-인돌-1-카복스아마이드의 증대된 용해도를 제공하는

경향이 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 상기 조성물의 유형에 따라, 상기 조성물의 원하는 pH는 다를 수 있다. 사이클로텍스트린 유도체, 특히 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합 및 훨씬 더 통상적으로 하이드록시프로피- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물의 경우, pH는 바람직하게는 비교적 낮다. 비교적 낮은 pH는 통상적으로 적어도 3.0, 더 통상적으로 적어도 4.0 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 4.3이지만, 통상적으로 5.5 이하, 더 통상적으로 5.0 이하 및 훨씬 더 통상적으로 4.7 이하이다. 상기 조성물의 pH가 적어도 4.0이지만 5.0 이하 및 더 바람직하게는 적어도 4.3이지만 4.7 이하인 것이 또한 바람직하다. 이러한 조성물은 통상적으로 1H-인돌-1-카복스아마이드가 용해된 용액일 것이다. 하기 표 II는 사이클로텍스트린 유도체와 조합되어 비교적 낮은 pH에서 증대된 용해도를 나타낸다.

표 II

가용화제/완충제/pH	1H-인돌-1-카복스아마이드* 용해도 (mg/ml)	용해도 증대 (배수)**	최종 pH
5% HP- β -CD/아세트산염 완충제/pH 4.5	11.67	1667	4.64
5% HP- β -CD/인산염 완충제/pH 7	1.012	144	7.06

* 특히, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드

** pH 7에서의 고유 용해도(대략 0.007 mg/ml)와 비교됨

pH 조정제가 상기 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드의 용해도에 상당한 효과를 가질 수 있는 것으로 또한 밝혀졌다. 바람직하게는, pH 조정제는 황산, 인산, 락트산, 아세트산, 글루쿠론산 또는 메타설포산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. pH 조정제는 또한 상기 언급된 산의 임의의 하위세트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 하나의 바람직한 하위세트는 황산, 인산, 아세트산, 락트산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는데, 왜냐하면 이들 산이 국소 안과용 적용에 바람직하기 때문이다. 황산이 국소 안과용 적용에 특히 바람직하기 때문에 특히 바람직한 pH 조정제이다. 따라서, 일 실시형태에서, 황산은 pH 조정제의 실질적인 부분(적어도 70중량%), 실질적인 전체(적어도 90중량%) 또는 전부이다.

하기 표 III은 본 발명의 조성물의 바람직한 산을 포함하는 조성물과 비교하여 염산 및 시트르산과 같은 일반 pH 조정제를 갖는 조성물 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드의 용해도의 상당한 차이를 나타낸다.

표 III

샘플 정보	pH 조정제**	1H-인돌-1-카복스아마이드* 용해도 (mg/ml)	최종 pH
아세트산염 완충제 중의 8% HP- γ -CD 중의 1H-인돌-1-카복스아마이드*	염산	15.47	4.887
	황산	35.58	4.973
	인산	25.44	5.014
	시트르산	6.88	4.872
	락트산	33.05	4.955
	아세트산	30.27	4.887
	글루쿠론산	36.0	4.732
	메타설포산	32.57	4.902

* 특히, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드

** 모든 산은 1N 이다

상기 조성물의 원하는 pH를 성취하기 위해 사용된 pH 조정제의 양은 pH를 조정하기 위해 사용되는 산[들]의 상

대 농도에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에 기재된 각각의 바람직한 산의 경우, 및 특히 아세트산의 경우, 산[들]은 상기 조성물에 첨가되어서 산[들]은 상기 조성물 중에 적어도 0.001w/v%, 더 통상적으로 적어도 0.05w/v% 및 훨씬 더 통상적으로 적어도 0.5w/v%인 농도로 있을 것이다. 바람직한 산[들], 특히 아세트산은 통상적으로 상기 조성물에 첨가되어서 산[들]은 상기 조성물 중에 2.0w/v% 미만인 농도로 있을 것이다. 물론, 당해 분야의 당업자는 pH 조절이 원하는 pH를 성취하기 위해 산 및 염기 둘 다의 사용을 수반할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, pH가 산에 의해 너무 낮게 조정되는 경우, pH를 상향으로 조정하기 위해 트로메타민과 같은 염기가 도입될 수 있다. 구체적으로 달리 기재되지 않은 한, pH 조정제라 본 명세서에서 칭하는 산[들]이, pH를 조정하는 시간에 상기 조성물에 특별히 제공되는지와 무관하게 상기 조성물의 pH를 낮추는 전체 효과를 실제로 갖는 한, 조성의 목적을 위해 pH 조정제인 것으로 생각되어야 하는 것으로 추가로 이해되어야 한다. 아세트산이 상기 조성물에 존재하고 상기 조성물의 pH를 낮추는 전체 효과를 실제로 갖는 한, 상기 조성물의 pH를 조정하기 위해 공정 동안 인산이 사용되더라도, 예를 들어 아세트산은 본 발명의 조성물의 pH 조정제인 것으로 생각될 것이다.

[0296]

상기 제시된 바대로, 본 발명의 조성물에 의해 눈에 국소로 투약되는 1H-인돌-1-카복스아마이드는 AMD와 같은 눈 병증 또는 질환을 치료하기 위해 눈의 후방, 특히 망막에서 비교적 높은 농도의 1H-인돌-1-카복스아마이드를 유리하게 제공할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 하기 실시예 2에 따라 토끼에서의 투약 및 측정 후 본 발명의 조성물은 망막에서 적어도 4000ng*h/g, 더 통상적으로 적어도 6000ng*h/g 및 더욱 가능하게는 적어도 8000ng*h/g인 평균 $AUC_{(0-last)}$ 를 제공한다. 또한 바람직한 실시형태에서, 하기 실시예 2에 따라 투약 및 측정 후 본 발명의 조성물은 맥락막에서 적어도 300,000ng*h/g, 더 통상적으로 적어도 400,000ng*h/g 및 더욱 가능하게는 적어도 450,000ng*h/g인 평균 $AUC_{(0-last)}$ 를 제공한다.

[0297]

출원인은 본 개시내용에서 모든 인용된 참조문헌의 전체 내용을 구체적으로 포함시켰다. 추가로, 양, 농도 또는 다른 값 또는 매개변수가 범위, 바람직한 범위 또는 바람직한 상부 값 및 바람직한 하부 값의 목록으로 제공될 때, 범위가 개별적으로 개시되는지와 무관하게, 임의의 상한 범위 또는 바람직한 값, 및 임의의 하한 범위 또는 바람직한 값의 임의의 쌍으로부터 형성된 모든 범위를 구체적으로 개시하는 것으로 이해되어야 한다. 숫자 값의 범위가 본 명세서에 인용되어 있는 경우, 달리 기재되지 않은 한, 범위는 이의 종점 및 범위 내의 모든 정수 및 분율을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 범위가 범위를 제한할 때 인용된 특정 값에 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0298]

본 발명의 다른 실시형태는 본 명세서 및 본 명세서에 개시된 본 발명의 실행의 고려로부터 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 하기 청구범위에 의해 표시된 본 발명의 진정한 범위 및 정신, 및 이의 등가물에 의해 오직 예시로서 고려되는 것으로 의도된다.

[0299]

하기 표 A는 본 발명의 안과용 조성물(즉, 수성 현탁액)의 예시적인 바람직한 제형에 적합한 예시적인 성분의 목록 및 이 성분에 대한 원하는 중량/용적 백분율을 제공한다.

표 A

성분	w/v 백분율
1H-인돌-1-카복사아미드	0.5 또는 1.0 또는 2.0 또는 3.0
틸록사폴	0.05
하이드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HR)	0.4
염화나트륨	0.4
붕산	0.3
만니톨	0.3
프로필렌 글라이콜	0.55
염화벤잘코늄	0.01
수산화나트륨/염산	대략 pH = 7.4 를 성취하도록 충분히
정제수	100 까지 적량

[0300]

[0301]

표 A에서의 중량/용적 백분율이 이 중량/용적 백분율의 $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ 이상으로 변할 수 있고, 이 변산도는 본 발명의 성분에 대한 범위를 생성하도록 구체적으로 이용될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, $\pm 20\%$ 의 변산도를 갖는 10%의 성분 중량/용적 백분율은 이 성분이 8 내지 12w/v%의 중량/용적 백분율 백분율을 가질 수 있다는 것을 의미한다.

[0302]

하기 표 AA는 본 발명의 안과용 조성물(즉, 수성 현탁액)의 다른 예시적인 바람직한 제형에 적합한 예시적인 성분의 목록 및 이 성분에 대한 원하는 중량/용적 백분율을 제공한다.

표 AA

성분	w/v 백분율
1H-인돌-1-카복스아마이드	0.5 또는 1.0 또는 2.0 또는 3.0
틸록사폴	0.05
하이드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HR)	0.2
NaCMC	1.0
염화나트륨	0.4
붕산	0.3
만니톨	0.3
프로필렌 글라이콜	0.55
염화벤잘코늄	0.01
수산화나트륨/염산	대략 pH = 7.4 를 성취하도록 충분히
정제수	100 까지 적량

[0303]

[0304]

표 AA에서의 중량/용적 백분율이 이 중량/용적 백분율의 $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ 이상으로 변할 수 있고, 이 변산도는 본 발명의 성분에 대한 범위를 생성하도록 구체적으로 이용될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, $\pm 20\%$ 의 변산도를 갖는 10%의 성분 중량/용적 백분율은 이 성분이 8 내지 12w/v%의 중량/용적 백분율 백분율을 가질 수 있다는 것을 의미한다.

[0305]

하기 표 AAA는 본 발명의 안과용 조성물(즉, 수용액)의 예시적인 바람직한 제형에 적합한 예시적인 성분의 목록 및 이 성분에 대한 원하는 중량/용적 백분율을 제공한다.

표 AAA

성분	w/v 백분율
1H-인돌-1-카복시아마이드	2.0
하이드록시프로피-β- 사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ-사이클로텍스트린 또는 이들의 조합	5
아세트산	0.06
붕산	0.3
만니톨, 프로필렌 글라이콜, 글라이세린 또는 이들의 조합	1.5
프로필렌 글라이콜	0.55
글라이세린	0.35
중합체 4 차 압모늄 화합물	0.001
황산/트로메타민	대략 pH = 4.5 를 성취하도록 충분히
정제수	100 까지 적량

[0306]

[0307]

표 AAAA에서의 중량/용적 백분율이 이 중량/용적 백분율의 $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ 이상으로 변할 수 있고, 이 변산도는 본 발명의 성분에 대한 범위를 생성하도록 구체적으로 이용될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, $\pm 20\%$ 의 변산도를 갖는 10%의 성분 중량/용적 백분율은 이 성분이 8 내지 12w/v%의 중량/용적 백분율 백분율을 가질 수 있다는 것을 의미한다.

[0308]

하기 실시예는 본 발명의 선택된 실시형태를 추가로 예시하도록 제시된다. 안과용 약제학적 조성물의 분야에서 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 절차를 이용하여 실시예에 기재된 제형을 제조하였다.

[0309]

실시예

[0310]

실시예 1

[0311]

하기 표 AB는 5개의 안과용 비히클을 제공한다. 각각의 비히클을 1.0w/v% 1H-인돌-1-카복시아마이드를 포함하는 안과용 조성물로 제형화하였다. 1H-인돌-1-카복시아마이드의 효능을 연구하는 1차 생체내 모델은 브라운 노르웨이 랫트(Brown Norway rat) 레이저 유도 맥락막 신혈관형성(choroidal neovascularization: CNV) 모델이었다. 혈관 라벨 i.v.를 투여하고, 눈에 고정하고, 현미경 슬라이드에 단리된 눈 후방 곡률부를 탑재함으로써 레이저 적용 11일 후 CNV 부위를 측정하였다. 이후, 형광 현미경에 의해 각각의 편평한 탑재물(flat mount)에서의 CNV를 영상화하였다. CNV 부위를 반 자동 소프트웨어로 측정하고, 분석 및 배제를 마스킹된 데이터에서 완료하였다. 랫트는 양 눈에 4곳의 레이저 화상을 가졌다. 각각의 그룹은 n = 8, 10 또는 12마리의 랫트를 가져 각각 그룹마다 64개, 80개 또는 96개의 데이터 점을 생성하였다.

표 AB

시험된 제형	
제형	현탁액 / 용액
용액 A	물 중의 1N HCL, 크레모포어(Cremophor) ELP, PEG 400, 2M 트리스
용액 B	포비돈 K29/32, 틸록사폴, 아세트산, 붕산, 만니톨, 프로필렌 글라이콜, 폴리쿼터륨-1
현탁액 A	정제수 중의 만니톨, 염화나트륨, 프로필렌 글라이콜, 붕산, 카보폴 974P, 틸록사폴, 염화벤잘코늄
현탁액 B	인산염 완충제 중의 에탄올, PEG 400, 플루로닉 F68
현탁액 C	틸록사폴, 하이드록시에틸 셀룰로스(나트로솔 250HR), 염화나트륨, 붕산, 만니톨, 프로필렌 글라이콜, 염화벤잘코늄, 수산화나트륨/염산, 정제수

[0312]

[0313]

안과용 조성물 및 비히클을 양 눈에 눈마다 4 μ l의 용적으로 국소로 투약하였다. 도 1 및 도 2에서 볼 수 있는 것처럼, 상기 조성물에 대해 유사한 수준의 효력 및 효능이 관찰되었다. 동등한 투약 빈도와 농도 사이에 유의적인 차이가 관찰되지 않았다. 안과용 조성물이 투약된 모든 그룹은 비히클과 비교하여 CNV를 유의적으로 저해하였다($p < 0.001$). 모든 값은 평균 맥락막 신혈관형성 면적 \pm SEM이었다. 비히클로 치료된 랫트에서의 면적과 비교하여 1H-인돌-1-카복시아마이드로 치료된 랫트에서의 CNV에서의 면적의 비율로서 레이저 유도 CNV의 백분율 저해율을 계산하였다. 뉴만-케uls(Neuman-keuls) 사후 분석에 의해 ANOVA로 CNV 부위를 분석하였다. b.i.d. 투약된 조성물 사이에 또는 t.i.d 투약된 조성물 사이에 유의적인 차이가 관찰되지 않았다. 모든 1% 제형은 비히클과 비교하여 레이저 CNV를 유의적으로 저해하였다($p < 0.001$).

[0314]

실시예 2

[0315]

본 발명의 바람직한 안과용 현탁액 조성물(즉, 하기 실시예 3 중의 현탁액 C-2)의 단일 단측 용량(30 μ l)을 0.5%, 1% 및 2% N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드에서 염색된 NZW x NZR 토끼의 오른쪽(OD) 눈에 투약하였다. N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드는, RPE/맥락막(T_{max} 가 18시간 내지 48시간 범위임)을 제외하고, 눈 조직 및 혈장의 모두에서 신속히($T_{max} = 0.5$ 시간 내지 3시간) 흡수되었다. 최대로부터 최저의, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드 C_{max} 및 AUC_{last} 값이 각막, RPE/맥락막 및 망막에서 관찰되었다.

[0316]

염색된 토끼에 대한 7일 동안 t.i.d.의 2% N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드의 단안 투여 후, 전신 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드 노출은 1.85ng/ml의 평균 C_{max} 및 5.12ng*h/ml의 AUC_{last} 로 낮았다. 또한 도 3에 예시된 바대로 혈장 축적의 증가가 없었다. 하기 표 C에 기재된 바대로, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드는 각막에서 317000ng*h/g, RPE/맥락막에서 453000ng*h/g 및 망막에서 8400ng*h/g의 평균 AUC_{last} 로 각막, RPE/맥락막 및 망막에 존재하였다. 2% t.i.d 치료 군의 대측성의 비투약된 눈에서, N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드 노출은 각막에서 1260ng*h/g, RPE/맥락막에서 293000ng*h/g 및 망막에서 3640ng*h/g의 AUC_{last} 값으로 더 낮았다. 투약된 눈에서의 더 높은 N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드 노출은 투약된 눈에서의 표적 조직에 대한 국소 침투를 나타내고, 이것은 각각 RPE/맥락막 및 망막에서의 전체 AUC_{last} 의 37.1% 및 56.7%에 기여한다.

[0317]

하기 표 B에서의 현탁액 C-2를 이용하는 염색된 토끼에서의 2% N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복시아마이드 제형의 7일 동안 반복된 t.i.d.

단안 OD 투약 후 눈 조직 및 혈장에서의 1H-인돌-1-카복시아마이드의 PK 매개변수.

표 B

매트릭스	1H-인돌-1-카복시아마이드				
	T _{max} (h)	C _{max}		AUC _{last}	
		(ng/ml 또는 ng/g)		(ng*h/ml 또는 ng*h/g)	
		평균	SD	평균	SD
각막 OD	1	32300	14000	317000	30900
각막 OS	0	47.5	15.5	1260	227
RPE/맥락막 OD	0.5	6410	1840	453000	46900
RPE/맥락막 OS	18	3950	850	293000	17000
망막 OD	18	122	29.3	8400	828
망막 OS	18	67.2	9.95	3640	238
혈장	0.5	1.85	0.305	5.12	0.283

OD: 우안(투약); OS: 좌안(비투약); SD: 표준 편차

C_{max} 및 AUC_{last} 에 대한 ng/ml 및 ng*h/ml의 단위의 혈장;

C_{max} 및 AUC_{last} 에 대한 ng/g 및 ng*h/g 의 단위의 눈 조직; T_{last} = 96 시간

랫트 CNV 모델에서 효능을 평가하기 위해 비히클로서 HEC/타일록사폴 및 카보폴/폴리솔베이트 80을 사용하는 4종의 현탁액을 개발하였다. 현탁액은 표 C에서 하기에 제시되어 있다.

표 C

N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드의 현탁액

제형 실시예	현탁액 A-1	현탁액 A-2	현탁액 C-1	현탁액 C-2
성분	양(% w/v)			
1H-인돌-1-카복사아마이드	1.0	3.0	1.0	3.0
카보폴 974p	0.45	0.45	-	-
하이드록시에틸셀룰로스 250HR	-	-	0.4	0.4
염화나트륨	0.45	0.45	0.4	0.40
틸록사폴	-	-	0.05	0.05
폴리솔베이트 80	0.05	0.05	-	-
붕산	-	-	0.3	0.3
만니톨	2.0	2.0	0.3	0.3
프로필렌 글라이콜	-	-	0.55	0.55
염화벤잘코늄	0.01	0.01	0.01	0.01
수산화나트륨	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량
염산	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량
정제수	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량	100 까지 적량

[0320]

[0321]

랫트 CNV 연구로부터의 데이터는 QD 투약된 HEC(현탁액 C-2) 및 카보폴(현탁액 A-2) 기반 제형 둘 다에서의 3% *N*-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드 현탁액이 효과적이지만, 카보폴 기반 제형(현탁액 A-2)은 효능을 감소시킨다는 것을 제시한다. BID 투약된 카보폴 제형(현탁액 A-1) 중의 1% *N*-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드 현탁액을 사용하여 유사한 결과가 관찰되었고, 이는 현탁액 C-1인 HEC 함유 제형과 비교하여 상당히 감소한 효능(카보폴 기반 제형에 의한 맥락막 신혈관형성의 약 30% 저해)을 나타낸다(하기 표 D).

표 D

N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-
((메틸아미노)메틸)피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복사아마이드
현탁액의 효능 결과

	비히클 C-1 및 C-2	현탁액 C-1	현탁액 C-2	비히클 A-1 및 A-2	현탁액 A-1	현탁액 A-2
값의 수	87	91	93	86	87	94
용량 섭생	BID	BID	QD	BID	BID	QD
평균	22.13	8.874	7.199	21.03	14.95	9.921
표준 편차	8.641	5.374	4.219	7.606	8.598	4.34
표준 오차	0.9264	0.5634	0.4375	0.8202	0.9218	0.4476
저해율(%)	0.0%	59.9%	67.5%	0.0%	28.9%	52.8%

[0322]

[0323]

오직 HEC, 오직 NaCMC 및 HEC와 NaCMC의 조합물을 포함하는 현탁액 조성물에 대해 설정 연구를 수행하였다. 결과는 하기 표 E에 제공되어 있다.

표 E

사양	2% LHA510 현탁액					
제형 번호	1	2	3	4	5	6
	양(% w/v)					
LHA510	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
틸록사폴	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
하이드록시에틸 셀룰로스(나트로솔 250HR)	0.4	0.4	0.15	0.15	0.15	-
CMC 나트륨 7LFPH	-	0.1	1.0	1.0	1.0	1.0
염화나트륨	0.4	-	0.4	-	-	0.4
붕산	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
만니톨	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
프로필렌 글라이콜	0.55	1.5	0.55	1.5	0.55	0.55
글라이세린	-	-	-	-	1.2	-
염화벤잘코늄	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
수산화나트륨	pH 를 7.4 로 조정					
염산	pH 를 7.4 로 조정					
정제수	100 까지 적량					

[0324]

[0325]

1 및 2 제형과 반대로 3, 4, 5 및 6 제형은 모두 응집된 비케이킹 시스템이고, 이것은 침강 후 조성물의 진탕 시 쉽게 재분산될 수 있었다. 이 연구는 특히 소정의 농도에서의 NaCMC의 사용이 1H-인돌-1-카복사아마이드의 매우 바람직한, 재현탁 가능한, 응집된 현탁액을 형성하는 것을 보조할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0326]

응집된 비케이킹의 쉽게 재분산 가능한 시스템을 생성하는 다양한 다른 첨가제의 실패 후 이 바람직한 현탁액 시스템을 형성하는 것을 보조하는 NaCMC의 능력이 놀랍게도 발견되었다. NaCMC가 예상치 못하게 원하는 제타 전위로 1H-인돌-1-카복사아마이드를 제공하는 것으로 결정되었다. 특히, NaCMC는 1H-인돌-1-카복사아마이드의 입자 사이의 반발력을 생성한다. 하기 표 F는 시도된 다른 부형제와 비교하여 NaCMC에 의해 제공된 제타 포텐셜의 차이를 나타낸다. 특히, 다른 부형제는 염, 계면활성제, 중합체 및 중합체 산을 포함하는 부형제의 다양한 다른 가능한 속에 유래한다.

표 F

첨가제 ^a	제타 전위 (mV)
무	-2.58
10 mM NaCl	0.6
0.1% 플루로닉 F127	-1.09
1% 플루로닉 F127	-0.962
0.5% CMC 나트륨 7LF PH	-40.3
1% CMC 나트륨 7LF PH	-47.8
1% 비타민 E TPGS	-1.77
1% 포비돈(PVP 29/32) ^b	0
1% 폴리비닐 인산(PVPA)	-0.835

^a 분산제는 탈이온수이다

^b 제타 전위는 PVP가 LHA510 입자를 용해시킨 후에 측정되지 않았다

[0327]

[0328]

BAK가 NaCMC 및 HEC 둘 다를 함유하는 제형에 대해 매우 더 우수한 보존 효능이라는 것이 놀랍게도 또한 발견되었다. 특히, 비교적 낮은 농도의 BAK는 보통 매우 효과적인 보존제인 것으로 생각된 폴리쿼터늄-1에 비해 매우 더 우수한 보존 효능을 나타낸다. 이 비교의 결과는 하기 표 G에 제공되어 있다.

표 G

제형	AAA	BBB
성분	양(w/v%)	
하이드록시에틸 셀룰로스 (나트로솔 250HR)	0.2	0.2
카복시메틸셀룰로스 나트륨 7LFPH	1.0	1.0
염화나트륨	0.4	0.4
틸록사폴	0.05	0.05
붕산	0.3	0.3
만니톨	0.3	0.3
프로필렌 글라이콜	0.55	0.55
염화벤잘코늄	0.005	-
폴리쿼터늄 -1	-	0.001
수산화나트륨	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량
염산	pH 7.4 까지 적량	pH 7.4 까지 적량
정제수	100% 까지 적량	100% 까지 적량
PET	Log ₁₀ 단위 감소	
에스. 아우레우스 6 시간/24 시간/7 일/14 일/28 일	5.0/5.0/5.0/5.0/5.0	0.0/0.1/2.4/5.0/ NT ^a
피. 아에루기노사 6 시간/24 시간/7 일/14 일/28 일	5.0/5.0/5.0/5.0/5.0	0.0/0.2/0.0/0.0/ NT
이. 콜라이 6 시간/24 시간/7 일/14 일/28 일	5.1/5.1/5.1/5.1/5.1	0.0/0.0/0.0/0.0/NT
씨. 알비칸스 7 일/14 일/28 일	5.0/5.0/5.0	0.2/0.3/NT
에이. 브라실리엔시스 7 일/14 일/28 일	5.0/5.0/5.0	2.8/2.1/NT

^aNT: 시험 안 함

[0329]

[0330]

국소 수성 다회 용량 용액을 형성하기 위해 내부에 1H-인돌-1-카복스아마이드가 분산된 3종의 매우 바람직한 국소 수성 조성물이 하기 표 H에 제공되어 있다.

표 H

제형	AA	BB	CC
성분	양(% w/v)		
1H-인돌-1-카복스아마이드*	2	2	2
하이드록시프로필- γ -사이클로덱스트린	5	4	4
PVP C30	-	4	-
틸록사폴	-	-	0.25
아세트산	0.06	0.06	0.06
붕산	0.3	0.3	0.3
만니톨	0.3	0.3	0.3
프로필렌 글라이콜	0.8	0.8	0.8
글라이세린	0.35	0.35	0.35
폴리쿼터늄-1	0.001	0.001	0.001
황산/트로메타민	적량 내지 pH 4.5	적량 내지 pH 4.5	적량 내지 pH 4.5
정제수	100 까지 적량%	100 까지 적량%	100 까지 적량%

* N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)

피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드

[0331]

[0332]

표 H의 각각의 조성물은 바람직한 안정성을 나타내고, 1H-인돌-1-카복스아마이드는 연장된 기간에 걸쳐 및/또는 승온 조건에서 실질적으로 용액 중에 있었다. 3종의 조성물에 대한 안정성 시험의 결과가 하기 표 I에 제공되어 있다. 표 I의 조성물은 4mL의 불투명 LDPE 용기 중에 배치된다.

표 I

조건	시간(주)	1H-인돌-1-카복스아마이드* 평가(초기의 %로서)**		
조성물 식별		AA	BB	CC
40° C	4	98.3	97.6	98.0
40° C	8	97.3	94.4	94.9
40° C	13	95.6	NT	NT
40° C	26	90.5	NT	NT
5° C	4	100.5	101.1	99.7

* N-(1-메틸-5-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)-5-((6-((메틸아미노)메틸)

피리미딘-4-일)옥시)-1H-인돌-1-카복스아마이드

** 연구 진행

NT: 시험 안 함

[0333]

[0334]

이 테이터는 AA, BB 및 CC 조성물, 그러나 특히 AA 조성물이 2 내지 8°C에서 불투명 용기 중에 저장될 때 18개월 이상 동안 원하는 안정성을 나타낼 것이라는 것을 나타낸다.

[0335]

하기 표 J는 AA 조성물에 대한 보존 효능 시험을 예시한다. 볼 수 있는 것처럼, AA 조성물은 상기 언급된 EP A의 엄격한 보존 효능 규격을 통과할 수 있다.

표 J

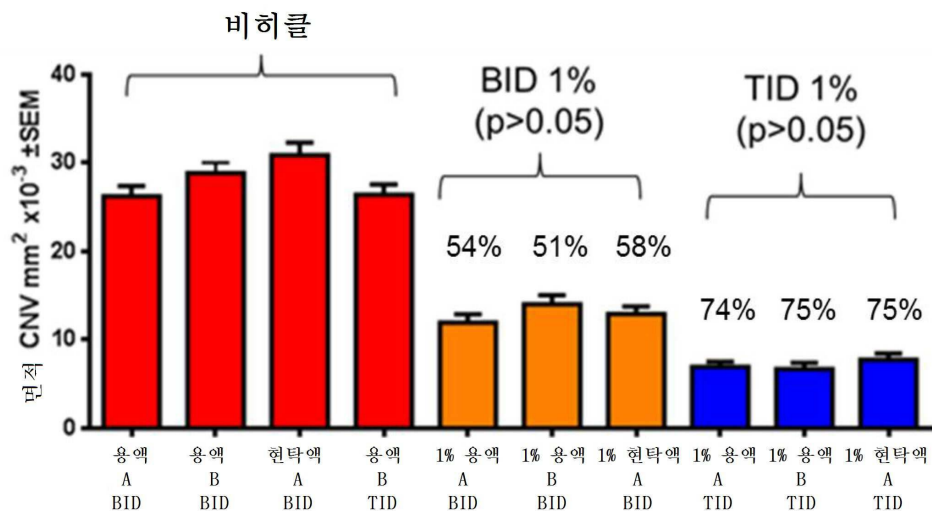
Log ₁₀ 단위 감소					
유기체	6시간	24시간	7일	14일	28일
에스. 아우레우스	3.9 ^a	3.9	3.9	3.9	3.9
피. 아에루기노사	3.9 ^a	3.9	3.9	3.9	3.9
이. 콜라이	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
씨. 알비칸스	해당 없음	해당 없음	4.9	4.9	4.9
에이. 브라실리엔시스	해당 없음	해당 없음	2.9	3.0	2.2

[0336]

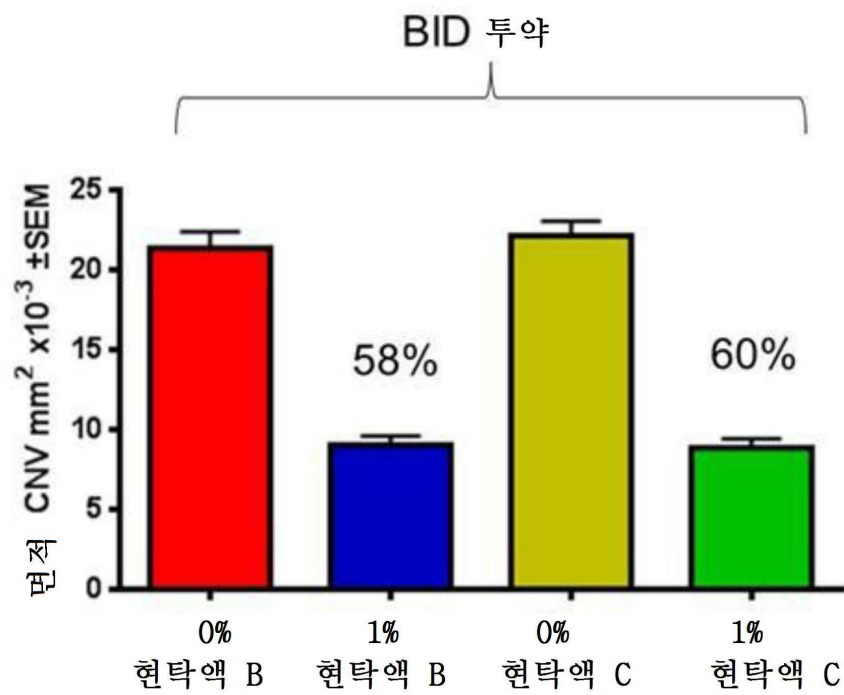
^a 변산도는 검출 한계로 인한 것이다

도면

도면1



도면2



도면3

