



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0053301  
(43) 공개일자 2021년05월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 47/54* (2017.01) *A61K 31/573* (2021.01)  
*A61K 31/58* (2021.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01) *C07D 217/02* (2006.01)

(52) CPC특허분류  
*A61K 47/545* (2017.08)  
*A61K 31/573* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7008114  
 (22) 출원일자(국제) 2019년08월30일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2021년03월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/049195  
 (87) 국제공개번호 WO 2020/047496  
 국제공개일자 2020년03월05일

(30) 우선권주장  
 62/725,941 2018년08월31일 미국(US)

(71) 출원인  
**에어리 파마슈티컬즈, 인코포레이티드**  
 미국, 캘리포니아 92614, 어바인, 스위트 1500,  
 2030 메인 스트리트

(72) 발명자  
**데롱 밋첼 에이.**  
 미국 27514 노스캐롤라이나주 채플 힐 힐크레스트  
 씨쿨 212  
**칼슨 에릭**  
 미국 92614 캘리포니아주 어바인 메인 스트리트  
 2030 스위트 1400  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 **이소퀴놀린-스테로이드 컨쥬게이트 및 이의 용도**

**(57) 요약**

키나아제 활성의 조정 및 관련 질병에 유용한 화합물 및 약학 조성물이 본원에 제공된다. 피험체의 눈 질병 또는 질환의 치료 방법도 본원에 제공된다. 피험체의 안압의 감소 방법도 본원에 제공된다. 세포 내 키나아제 활성의 조정 방법도 본원에 제공된다. 본원에 제공된 화합물의 제조 방법, 및 본원에 제공된 화합물의 제조에 유용한 화합물도 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/58* (2013.01)  
*A61K 9/0048* (2013.01)  
*A61P 27/02* (2018.01)  
*A61P 27/06* (2018.01)  
*C07D 217/02* (2013.01)

(72) 발명자

**코프친스키 케이시**

미국 27516 노스캐롤라이나주 채플 힐 글렌헤이븐  
드라이브 106

**스터디번트 질 엠.**

미국 27516 사우스캐롤라이나주 채플 힐 크로포드  
데어리 로드 3930

**리초로워 신시아 엘.**

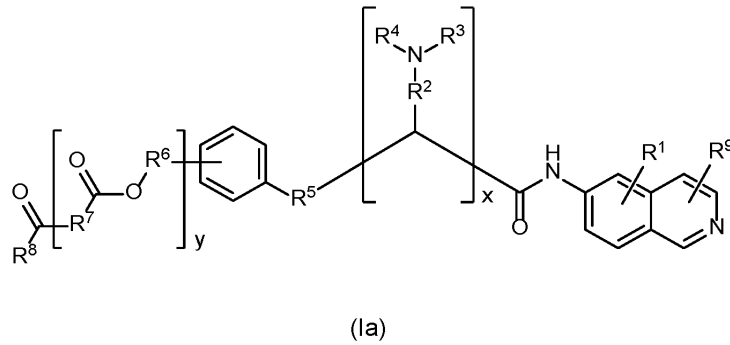
미국 27617 노스캐롤라이나주 라레이 브릿데일 레  
인 8510 #201

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



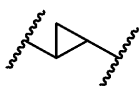
식 중,

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로젠이고;

R<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>3</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

R<sup>5</sup>는 결합 또는 이며;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아틸, C<sub>6-10</sub> 할로아틸, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

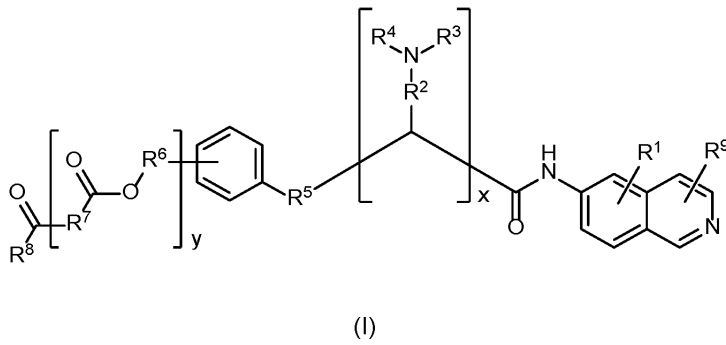
R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로젠, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이며;

x는 0 또는 1이고;

y는 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



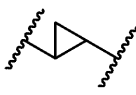
식 중,

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로겐이고;

$R^2$ 는  $C_{1-3}$  알킬렌 또는  $C_{1-3}$  할로알킬렌이며;

$R^3$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

$R^4$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

$R^5$ 는 결합 또는  이며;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$  알킬렌 또는  $C_{1-6}$  할로알킬렌이며;

$R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{1-10}$  할로알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  할로아릴,  $C_{3-8}$  시클로알킬 또는  $C_{3-8}$  할로시클로알킬이고;

$R^8$ 은 스테로이드 모이어티이고, 여기서  $R^8$  및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

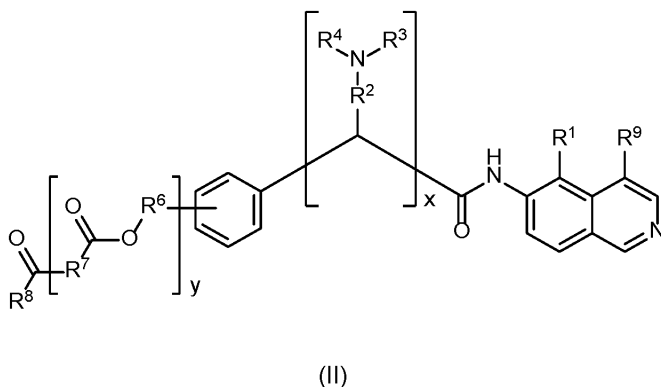
$R^9$ 는 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로겐이고;

x는 0 또는 1이고;

y는 0 또는 1이다.

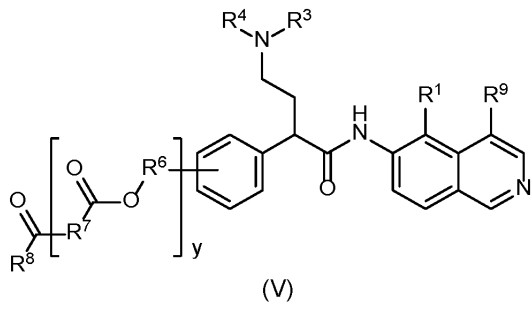
### 청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (II)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



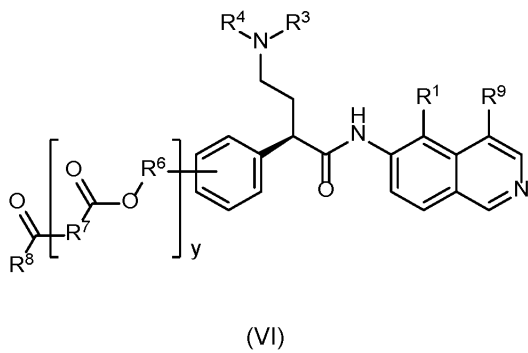
청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (V)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



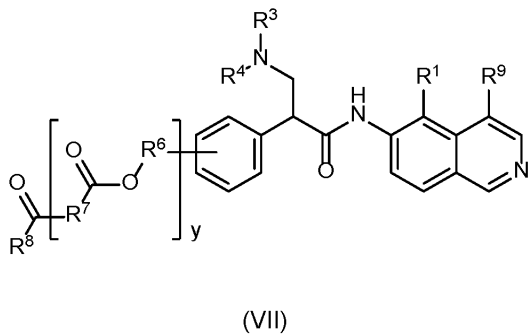
청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VI)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



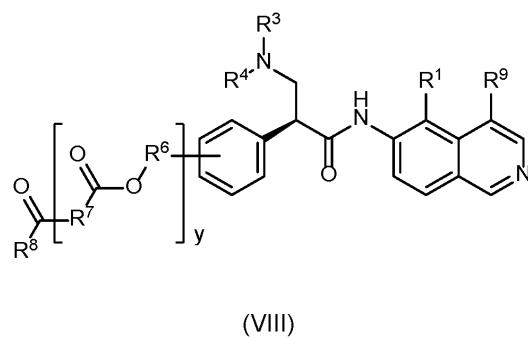
청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VII)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



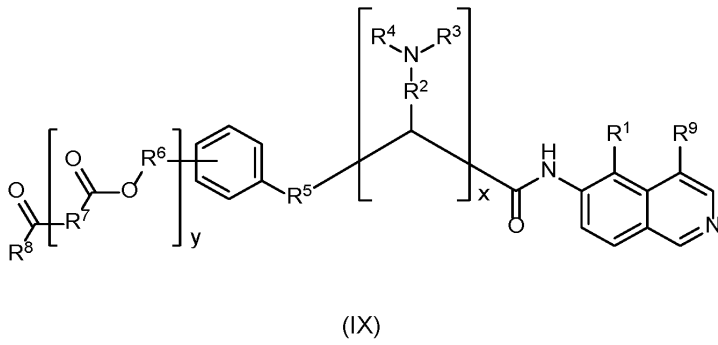
청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VIII)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



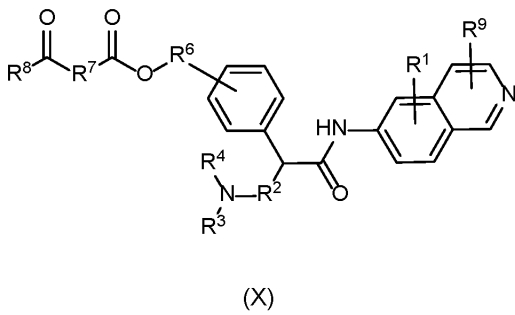
청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (IX)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



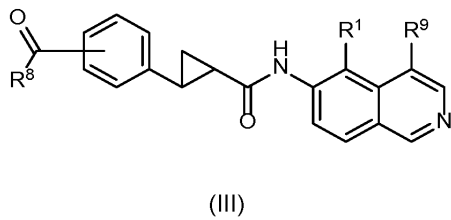
청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (X)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



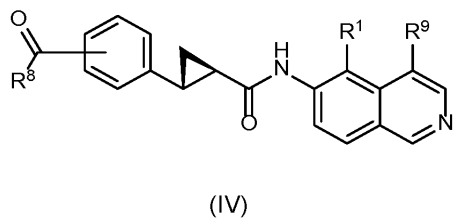
청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (III)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



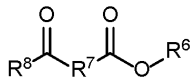
청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (IV)의 것인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



**청구항 12**

하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(XI)

식 중,

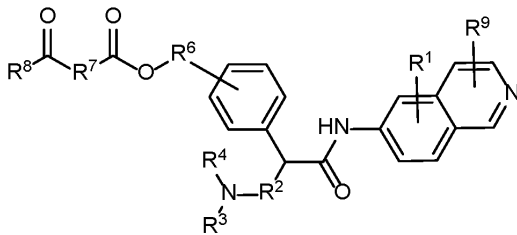
R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성한다.

**청구항 13**

하기 화학식 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(XIIa)

식 중,

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

R<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>3</sup>은 산에 불안정한 보호기이며;

R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

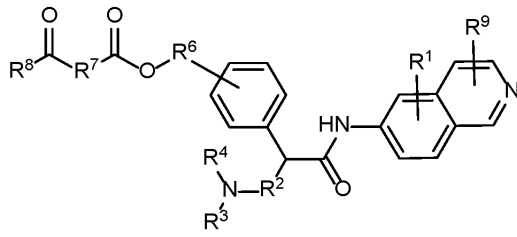
R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로겐, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이다.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 화학식 (XIIa)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용

되는 염:



(XII)

식 중,

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>3</sup>은 산에 불안정한 보호기이며;

R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이다.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, R<sup>3</sup>은 이것이 부착된 질소와 함께 카르바메이트를 형성하는 화합물.

#### 청구항 16

제13항에 있어서, R<sup>3</sup>은 -C(O)O-C<sub>1-6</sub> 알킬, -C(O)O-C<sub>1-6</sub> 할로알킬, -C(O)O-벤질 또는 -C(O)O-할로벤질인 화합물.

#### 청구항 17

제12항에 있어서, R<sup>6</sup>은 H, C<sub>4</sub> 할로알킬 또는 C<sub>4</sub> 알킬인 화합물.

#### 청구항 18

제1항, 제3항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

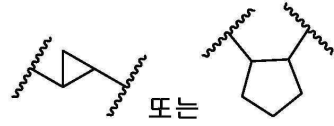
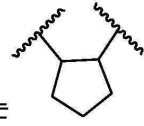
R<sup>1</sup>은 H, 메틸, F, Cl, Br 또는 I이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬렌이며;

R<sup>3</sup>은 H 또는 -C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

$R^4$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$  알킬이고;

$R^6$ 은  $C_{1-6}$  알킬렌이며;

$R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌, 페닐렌,  또는  이고;

$R^9$ 는 H, 메틸, F, Cl, Br 또는 I이다.

**청구항 19**

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H, 메틸, F 또는 Cl이고,  $R^9$ 는 H, 메틸, F 또는 Cl인 화합물.

**청구항 20**

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 H 또는 F이고,  $R^9$ 는 H인 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 은 H이고,  $R^9$ 는 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이거나;

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이고,  $R^9$ 는 H인 화합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 은 H이고,  $R^9$ 는  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이거나;

$R^1$ 은  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이고,  $R^9$ 는 H인 화합물.

**청구항 23**

제1항, 제3항, 제8항, 제9항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 메틸렌 또는 에틸렌인 화합물.

**청구항 24**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H인 화합물.


**청구항 25**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H, 메틸 또는 에틸인 화합물.

**청구항 26**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸인 화합물.

**청구항 27**

제1항 또는 제8항에 있어서, R<sup>5</sup>는  인 화합물.

**청구항 28**

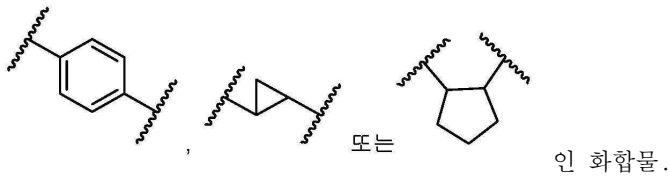
제1항 내지 제9항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬렌인 화합물.

**청구항 29**

제1항 내지 제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌, 페닐렌 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬인 화합물.

**청구항 30**

제1항 내지 제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>7</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌,



**청구항 31**

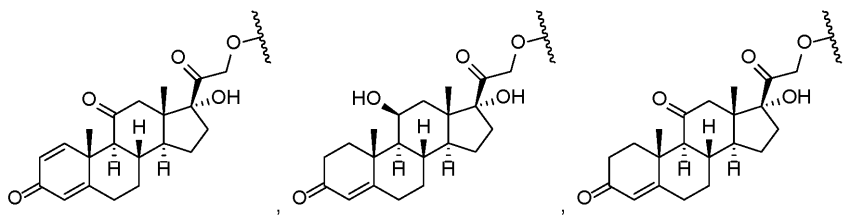
제1항 내지 제9항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 메틸렌 또는 에틸렌인 화합물.

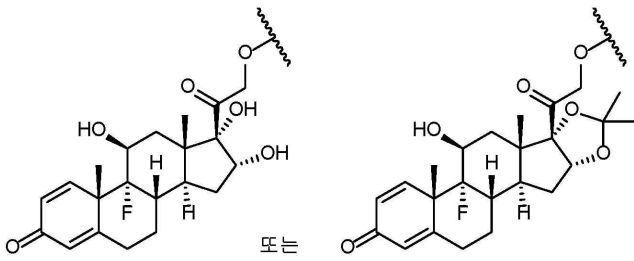
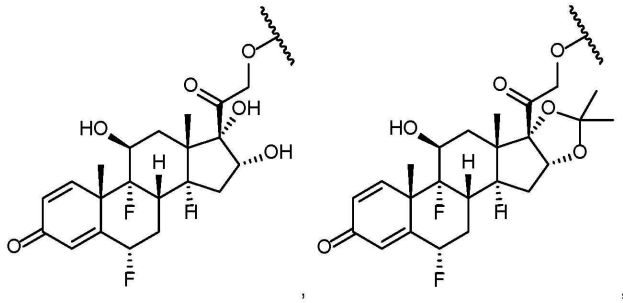
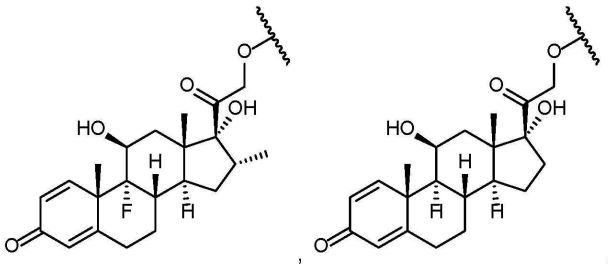
**청구항 32**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>8</sup>은 텍사메타소닐, 프레드니솔로닐, 플루오시놀로닐 또는 트리암시놀로닐인 화합물.

**청구항 33**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>8</sup>은



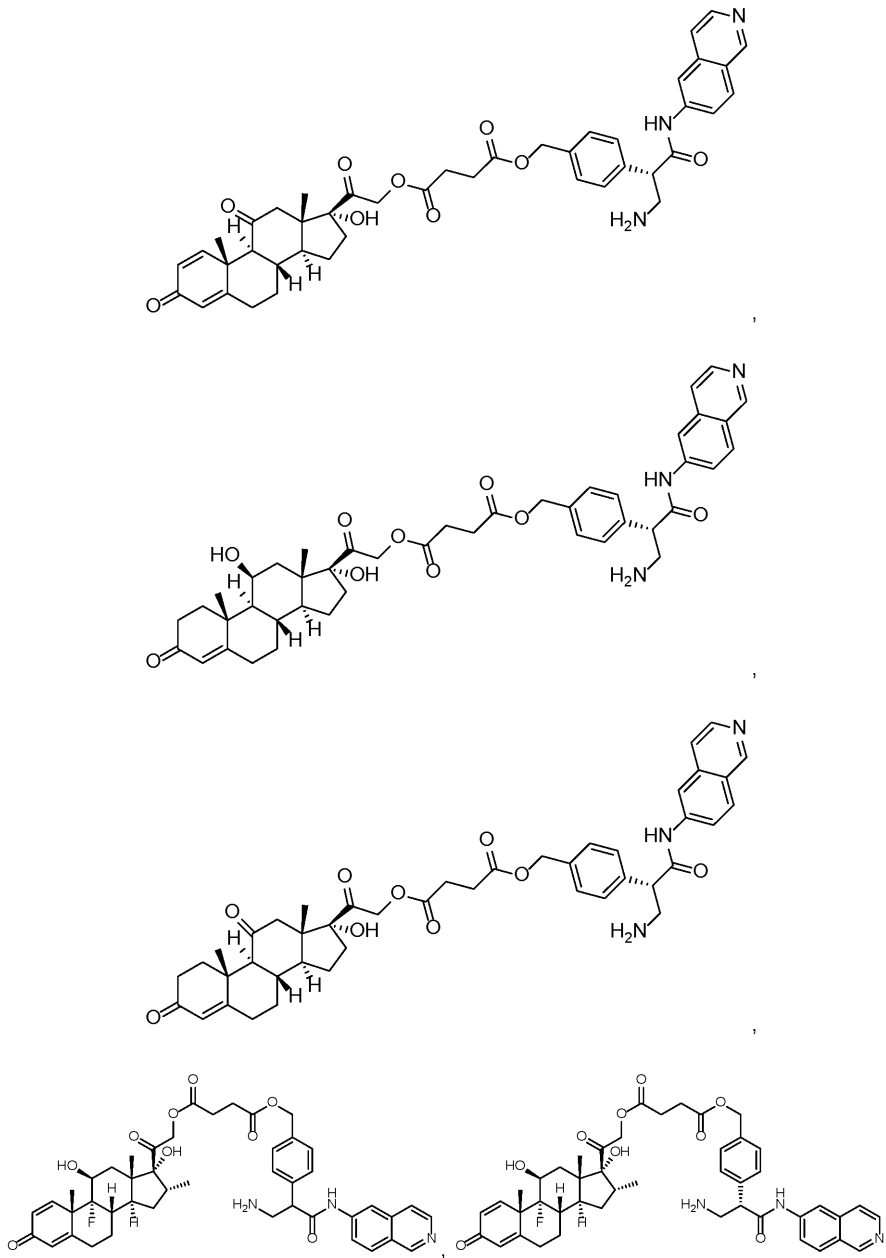


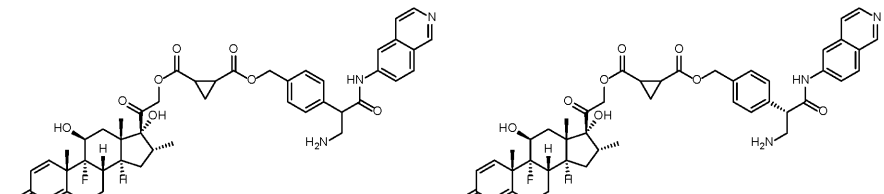
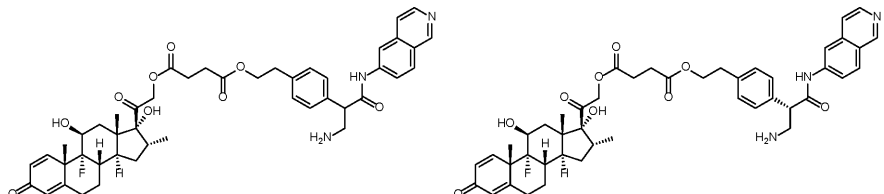
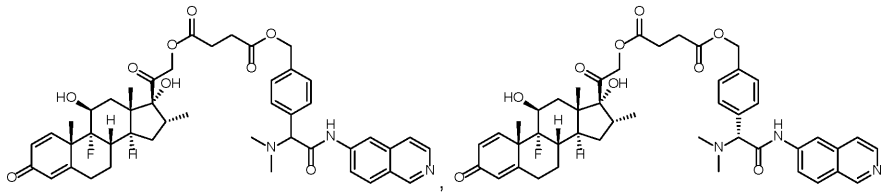
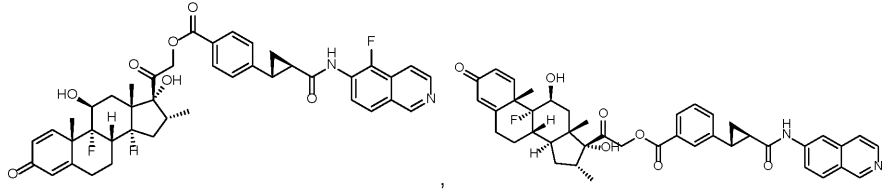
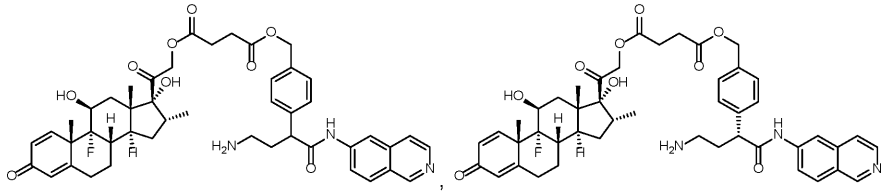
또는

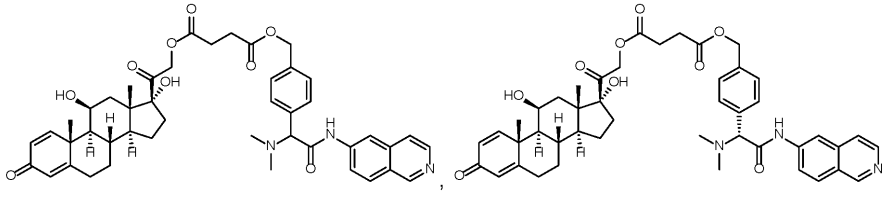
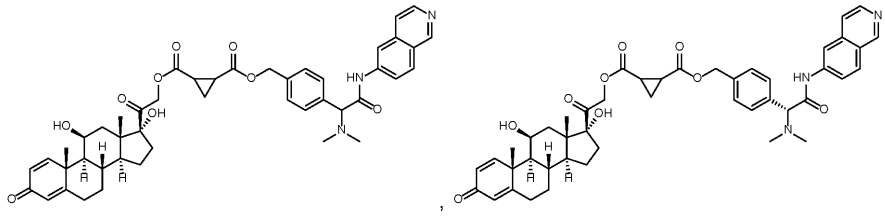
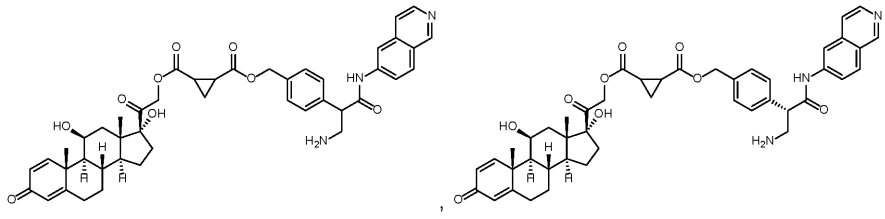
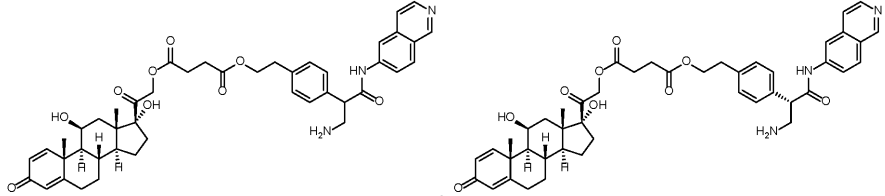
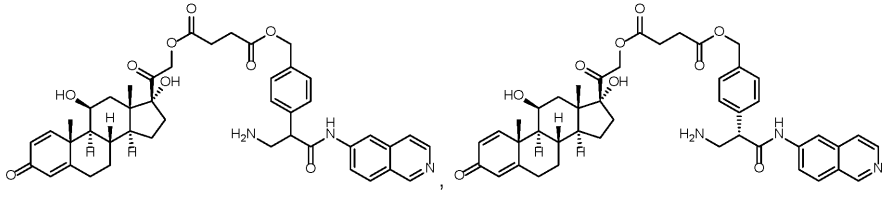
인 화합물.

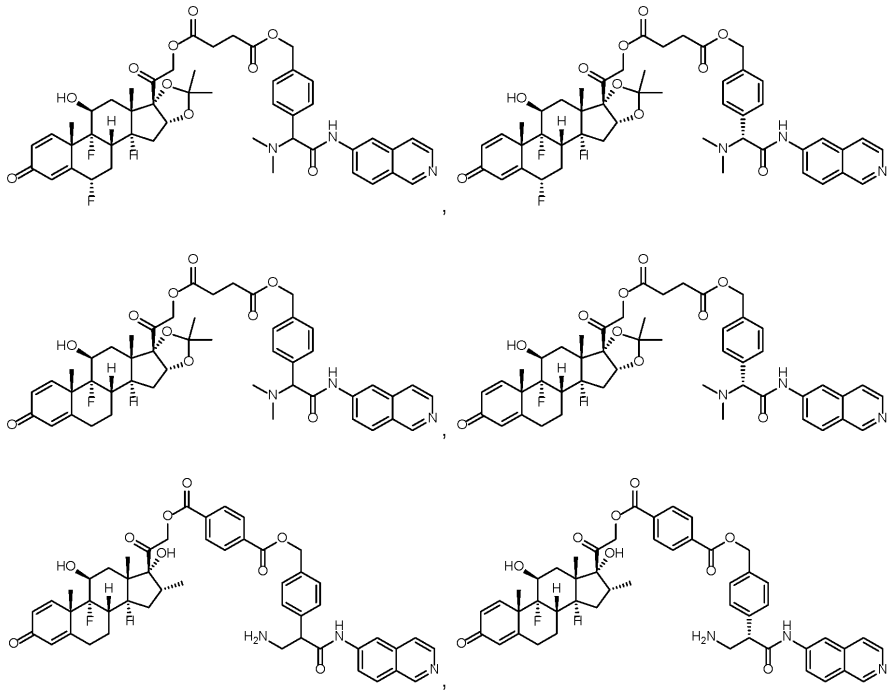
청구항 34

제1항에 있어서, 화합물은





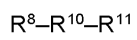




또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 화합물.

**청구항 35**

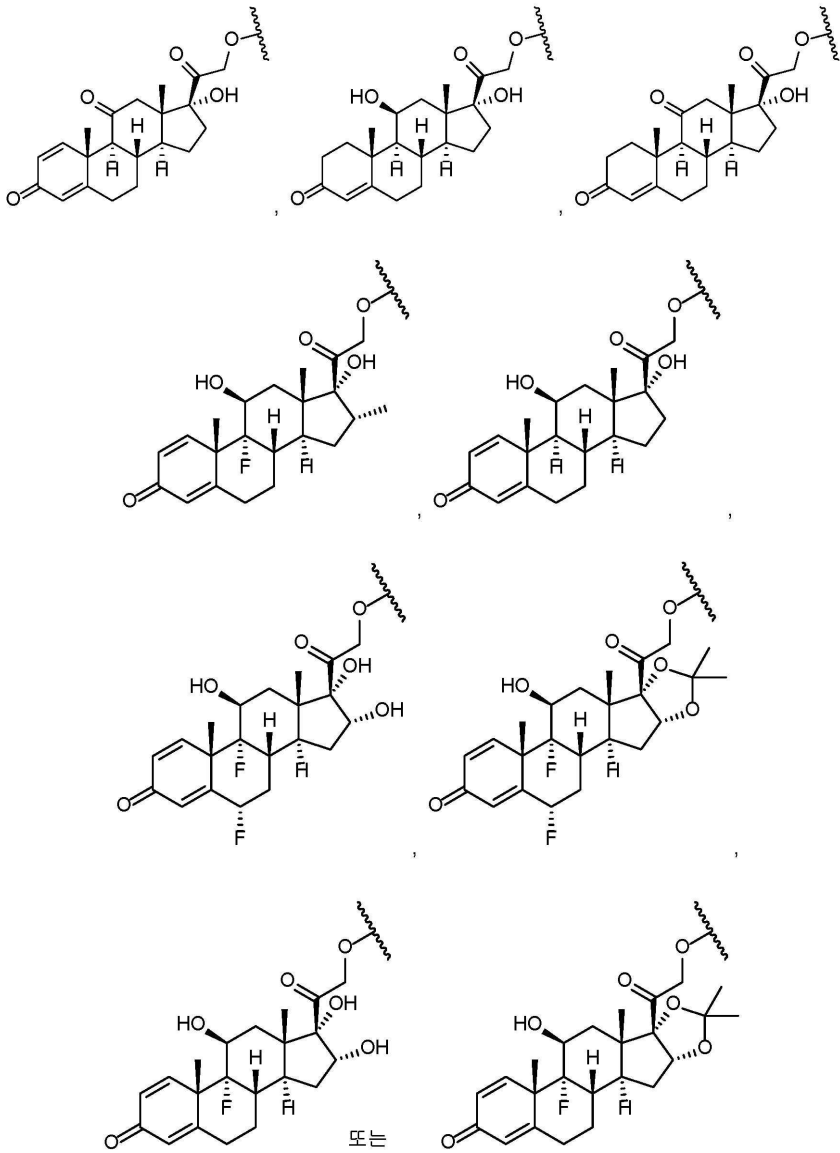
제1항에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물은 하기 화학식 (IXa)의 화합물인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(IXa)

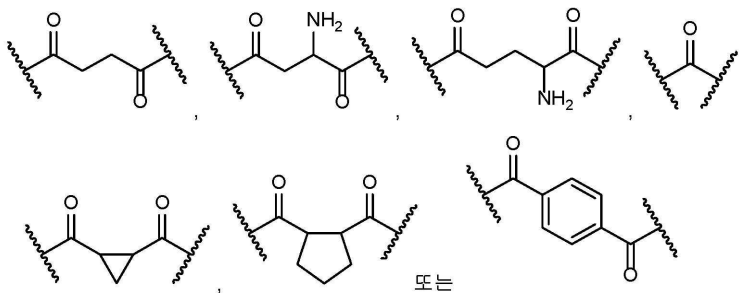
식 중,

$R^8$ 은



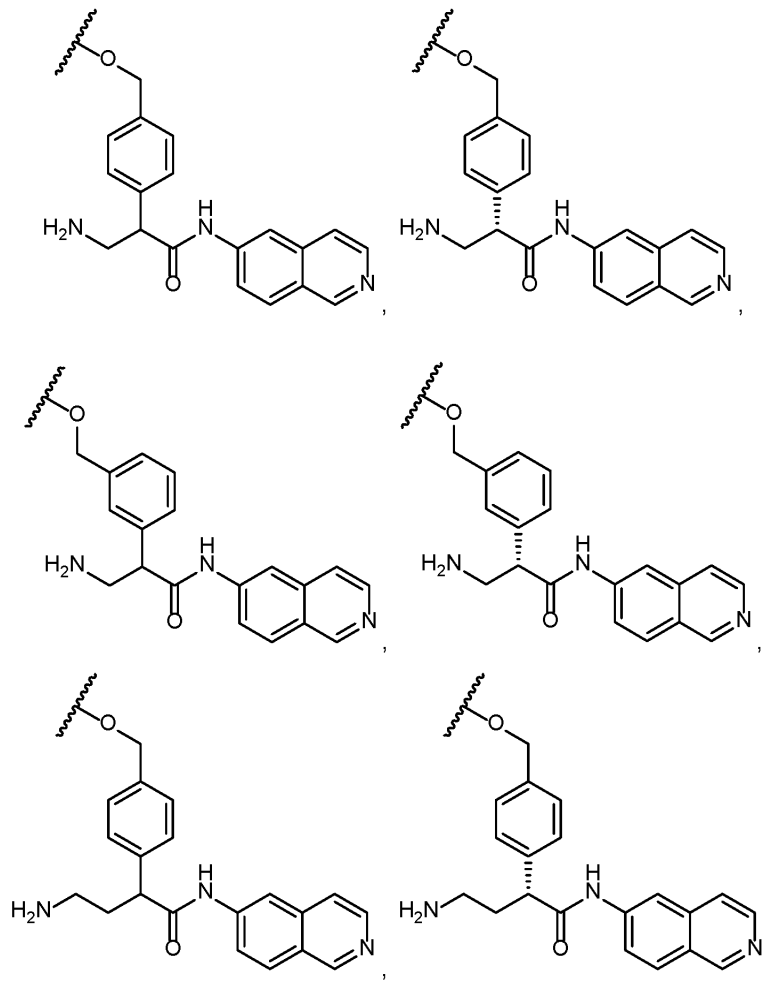
이고;

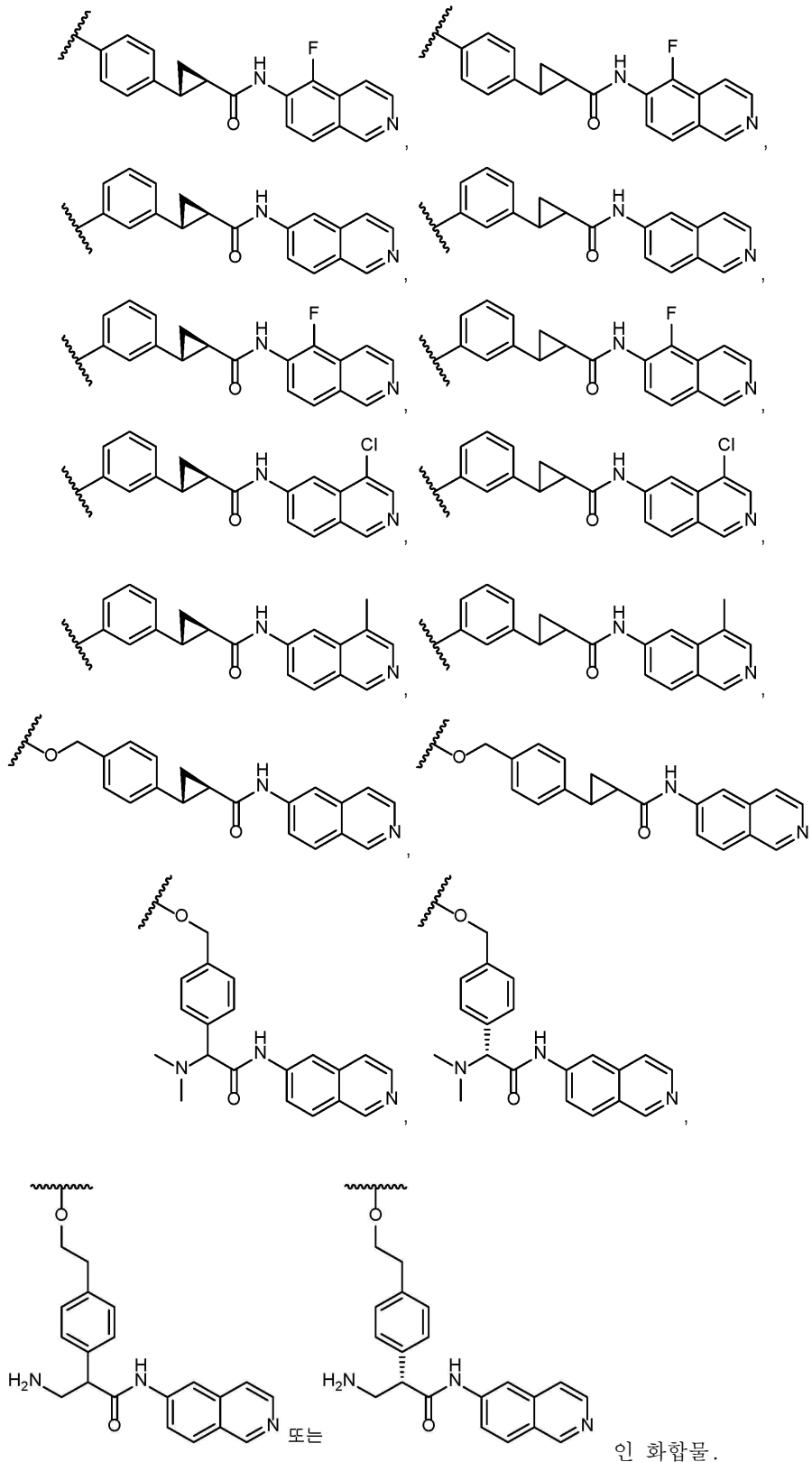
R<sup>10</sup>은



이며;

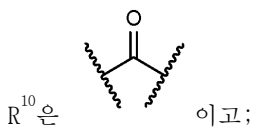
R<sup>11</sup>은



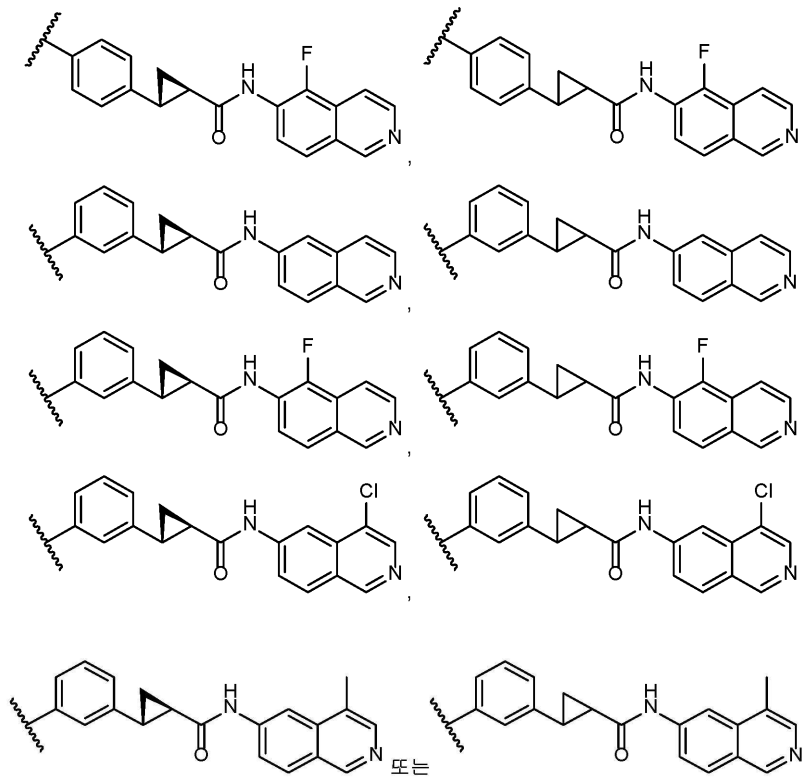


청구항 36

제35항에 있어서,



R<sup>11</sup>은

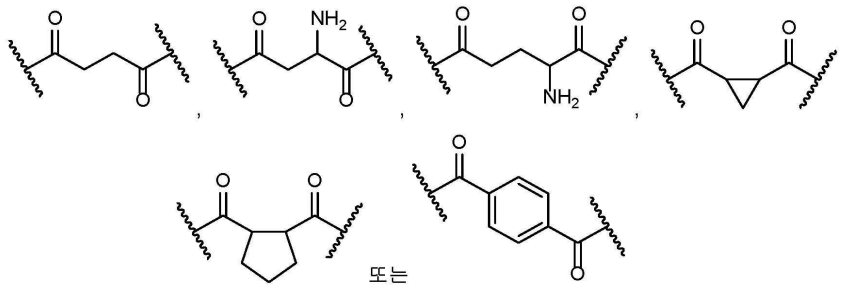


인 화합물.

청구항 37

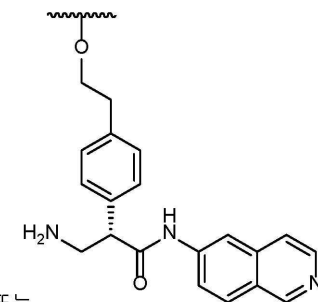
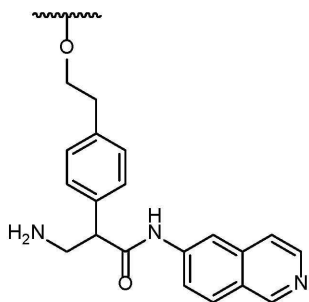
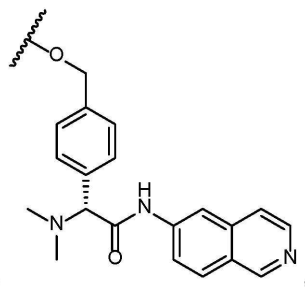
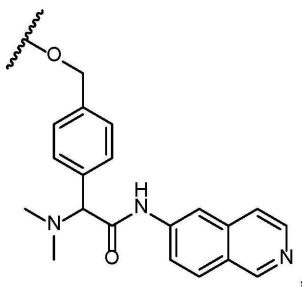
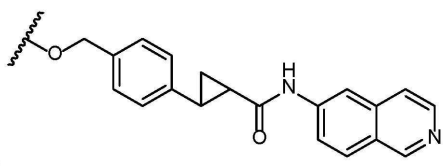
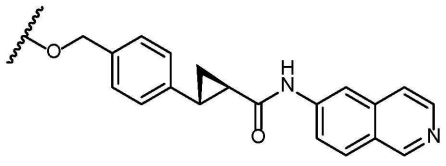
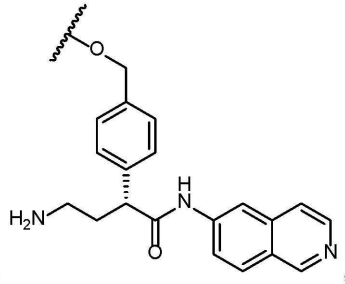
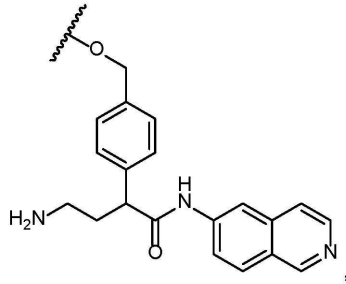
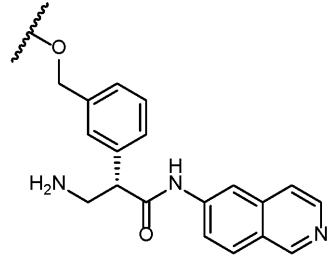
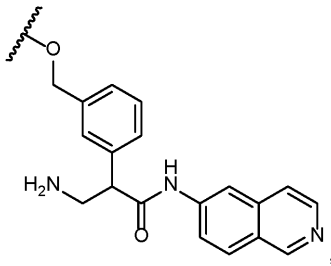
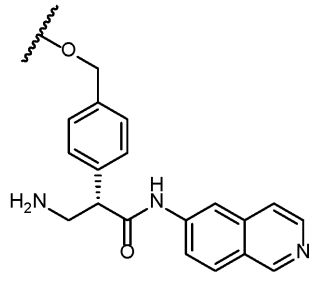
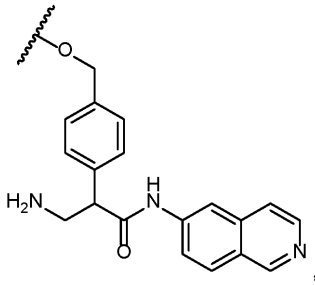
제35항에 있어서,

R<sup>10</sup>은



이고;

R<sup>11</sup>은



또는

인 화합물.

**청구항 38**

제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

**청구항 39**

제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 40**

눈 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 눈 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 눈 질병 또는 질환은 녹내장, 신경변성 눈 질병 또는 질환, 건성안, 고안압증, 안구 염증 질병 또는 질환, 또는 이들의 조합을 포함하는 치료 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 안구 염증 질병 또는 질환은 포도막염, 각막 궤양, 내안구염, 각막 또는 안구 표면의 자가면역 질환, HIV 질환의 안과적 증상발현(ophthalmic manifestation) 또는 이들의 조합인 치료 방법.

**청구항 43**

제40항에 있어서, 투여는 눈에의 국소 투여인 치료 방법.

**청구항 44**

눈의 안압의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 감소 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 투여는 눈에의 국소 투여인 감소 방법.

**청구항 46**

제44항에 있어서, 피험체는 녹내장 또는 고안압증을 앓고 있는 감소 방법.

**청구항 47**

세포 내 키나아제 활성의 조정 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 키나아제 활성을 조정하기에 효과적인 양과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는 조정 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 세포는 피험체 내에 존재하는 조정 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 피험체는 인간인 조정 방법.

**청구항 50**

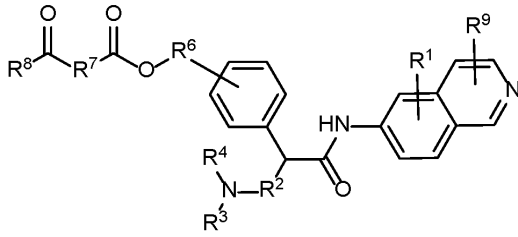
제47항에 있어서, 투여는 국소 투여인 조정 방법.

**청구항 51**

제47항에 있어서, 투여는 전신 투여인 조정 방법.

**청구항 52**

하기 화학식 (Xa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서, 화학식 (X)의 화합물이 형성되도록, 제13항의 화합물을 산과 접촉시키는 것을 포함하는 제조 방법:



(Xa)

식 중,

R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

R<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>3</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

R<sup>4</sup>는 H이고;

R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아틸, C<sub>6-10</sub> 할로아틸, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로겐, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이다.

**청구항 53**

안구 염증 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 안구 염증 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 안구 염증 질병 또는 질환은 포도막염, 각막 궤양, 내안구염, 각막 또는 안구 표면의 자가면역 질환, HIV 질환의 안과적 증상발현 또는 이들의 조합을 포함하는 치료 방법.

**청구항 55**

제53항에 있어서, 화합물의 유효량의 투여가 안압을 증가시키지 않는 치료 방법.

**청구항 56**

제54항에 있어서, 화합물의 유효량의 투여가 안압을 증가시키지 않는 치료 방법.

**청구항 57**

제55항 또는 제56항에 있어서, 생리적 안압이 유지되는 치료 방법.

**청구항 58**

제55항 또는 제56항에 있어서, 안압이 감소되는 치료 방법.

**청구항 59**

눈의 상승된 안압을 컨트랙팅(contracting)할 가능성의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 상승된 안압을 컨트랙팅할 가능성의 감소 방법으로서, 제1항 내지 제12항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 60**

제57항에 있어서, 투여는 눈에의 국소 투여인 감소 방법.

**청구항 61**

눈의 안압의 증가의 예방을 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 증가의 예방 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 예방 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 투여는 눈에의 국소 투여인 예방 방법.

**청구항 63**

눈의 안압의 조정을 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 조정 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하며, 상기 화합물의 투여에 의해, 피험체의 눈의 상승된 안압을 컨트랙팅할 가능성이 감소되거나, 또는 높아지지 않는 조정 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 투여는 눈에의 국소 투여인 조정 방법.

**청구항 65**

안압의 유해한 증가의 예방을 필요로 하는 피험체에서, 안압의 유해한 증가를 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 예방 방법.

**청구항 66**

안압의 조정을 필요로 하는 피험체에서의 안압의 조정 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하며, 피험체는 3 글자(three letters) 이하의 시력 손실을 경험하는 조정 방법.

**청구항 67**

고안압증의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

**청구항 68**

고안압증의 예방을 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 예방 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 예방 방법.

**청구항 69**

고안압증의 진행의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 진행의 감소 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 70**

제69항에 있어서, 피험체는

- a) 화합물의 투여없이; 또는
- b) 안구 요법으로서의 스테로이드의 투여시,

피험체에서의 고안압증의 진행 속도에 비해, 상기 화합물의 투여시에, 더 느린 속도의 고안압증의 진행을 경험하는 감소 방법.

**청구항 71**

증가된 안압의 진행의 감소를 필요로 하는 피험체에서, 증가된 안압의 진행을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 피험체는

- a) 화합물의 투여없이; 또는
- b) 안구 요법으로서의 스테로이드의 투여시,

피험체에서의 안압의 진행 속도에 비해, 상기 화합물의 투여시에, 더 느린 속도의 안압의 진행을 경험하는 감소 방법.

**청구항 73**

제70항 또는 제72항에 있어서, 스테로이드는 글루코코르티코이드인 감소 방법.

**청구항 74**

적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제(transrepression)의 유도를 필요로 하는 피험체에서, 적어도 1종의 전염증성 인자의 전사활성 억제를 유도하는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 유도 방법.

**청구항 75**

적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화(transactivation)의 감소를 필요로 하는 피험체에서, 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화를 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 76**

적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도 및 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소를 필요로 하는 피험체에서, 적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도 및 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 유도 방법.

**청구항 77**

안구 요법으로서의 스테로이드의 적어도 하나의 부정적인 부작용의 감소를 필요로 하는 피험체에서, 안구 요법으로서의 스테로이드의 적어도 하나의 부정적인 부작용을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 감소 방법.

**청구항 78**

약 21 mmHg 이하로의 안압의 유지를 필요로 하는 피험체에서, 약 21 mmHg 이하로 안압을 유지하는 방법으로서, 제1항 내지 제11항 및 제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 유지 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은, 그 전체내용을 본원에서 참고로 인용하는, 2018년 8월 31일 출원된 미국 가특허출원 제62/725,941호의 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 이소퀴놀린-스테로이드 컨주게이트가 본원에 제공된다.

**배경 기술**

[0005] 다양한 호르몬, 신경 전달 물질 및 생물학적 활성 물질은 세포막에 위치한 특정한 수용체를 통해 생체의 기능을 제어, 조절 또는 조정한다. 이들 수용체 중 다수는 수용체가 결합된 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질(G 단백질)을 활성화하여 세포내 신호 전달을 매개한다. 이러한 수용체를 일반적으로 G-단백질 결합 수용체(GPCR)라고 한다. 이러한 수용체를 활성화하거나 억제하는 생물학적 효과는 직접적인 것이 아니라 세포내 단백질의 호스트에 의해 매개된다.

[0006] 이러한 2차 단백질의 중요성이 인식되어 현재 이 부류의 조절이 질병 상태의 개입 지점으로 조사되고 있다. 이러한 다운스트림 인자의 가장 중요한 클래스 중 하나는 "키나아제" 클래스이다. 다양한 키나아제는 다양한 생리적 기능을 조절하는 역할을 한다. 예컨대, 키나아제는 여러 질병 상태와 관련이 있다.

[0007] 다양한 키나아제는 다양한 생리적 기능을 조절하는 역할을 하여 많은 질병 상태에서 역할을 하기 때문에, 키나아제의 활성을 억제하거나 조절하는 소분자 리간드에 대한 시급하고 지속적인 요구가 있다. 이 때문에 구속되지 않고, 본 개시의 화합물에 의한 키나아제, 특히 ROCK 및 JAK 키나아제의 활성 조절이 적어도 부분적으로 이들의 유익한 효과에 책임이 있다고 생각된다.

[0008] 포도막염, 전염성 각막 궤양, 내안구염, 각막 또는 안구 표면의 자가면역 질환, 또는 HIV 질환의 안과적 증상발현과 같은 안구 염증 질병 또는 질환은 시력을 약간 감소시키거나 심각한 시력 상실 또는 실명으로 이어질 수 있다. "포도막염"은 부종을 일으키고 안구 조직을 파괴하는 염증 질환 그룹을 설명하는 일반적인 용어이다. "포도막염"이라는 용어는 질병이 종종 포도막이라고 하는 눈의 일부에 영향을 미치기 때문에 사용된다. 그럼에도 불구하고 포도막염은 포도막에만 한정되지 않는다. 이러한 질병은 수정체, 망막, 시신경 및 유리체에도 영향을 주어 시력 저하 또는 실명을 유발한다. 포도막염은 눈에서 발생하는 질병 또는 질환으로 인해 발생할 수 있거나 신체의 다른 부위에 영향을 미치는 염증 질환의 일부일 수 있다. 안과 전문의는 이러한 질병 또는 질환을 보다 구체적으로 전방 포도막염, 중간 포도막염, 후방 포도막염 또는 범포도막염으로 설명할 수 있다.

[0009] 안구 염증 질병 또는 질환을 치료하기 위해 안과 전문의는 스테로이드성 항염증 약물을 처방할 수 있다. 안구 염증 질병을 치료하는 데 사용할 수 있는 이러한 스테로이드성 항염증 약물의 예에는 프레드니손(DELTAONE 및 STERAPRED와 같은 많은 브랜드명으로 판매됨), 메틸프레드니솔론(MEDROL), 프레드니솔론(PRELONE, PEDIAPRED), 텍사메타손(DECADRON, HEXADROL) 및 히드로코르티손(ACTICORT, CORTEF)이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0010] 불행히도, 스테로이드성 항염증 약물의 사용은 안압 증가(예컨대 기준선에서 20 mmHg 초과 상승)와 같은 유해한 부작용을 유발할 수 있다. 이 부작용은 녹내장을 초래할 수 있으며, 환자가 이미 녹내장을 앓고 있는 경우 환자의 상태를 더욱 악화시킬 수 있다. 또한, 고용량에서는 스테로이드 사용으로 백내장이 가능하다. 또한, 많은 스테로이드는 수용성이 한정되어, 이것이 유용성을 더욱 한정한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0011] 결과적으로, 키나아제 활성과 관련된 질병 또는 질환에 대한 치료가 요구된다.

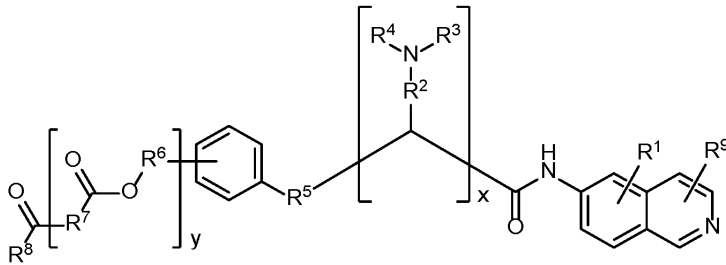
[0012] 안압을 증가시키지 않는, 안구 염증 질병 또는 질환에 대한 치료도 요구된다.

[0013] 안압을 감소시키는 치료도 요구된다. 이러한 치료는 눈 질병 또는 질환의 치료에 적용될 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0014] 개요

[0015] 일양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0016]

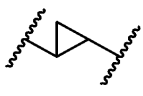
[0017] 식 중,

[0018] R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

[0019] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

[0020] R<sup>3</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0021] R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0022] R<sup>5</sup>는 결합 또는  이며;

[0023] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

[0024] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

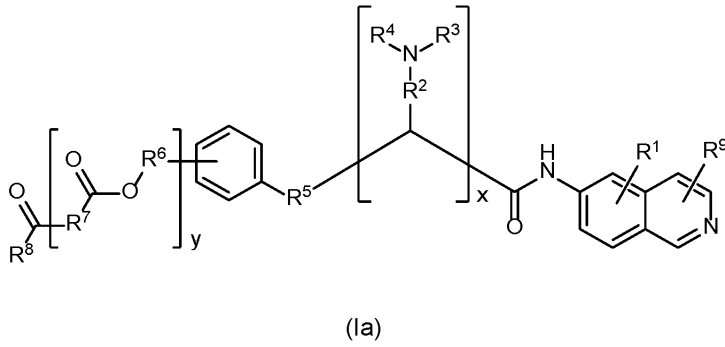
[0025] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0026] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

[0027] x는 0 또는 1이고;

[0028] y는 0 또는 1이다.

[0029] 다른 양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0030]

[0031] 식 중,

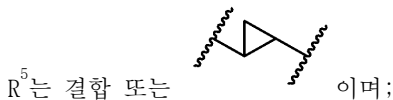
[0032] R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;

[0033] R<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

[0034] R<sup>3</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0035] R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0036]



[0037] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

[0038] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

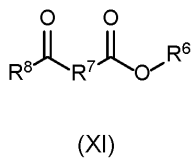
[0039] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0040] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로겐, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이며;

[0041] x는 0 또는 1이고;

[0042] y는 0 또는 1이다.

[0043] 다른 양태에서, 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0044]

[0045] 식 중,

[0046] R<sup>6</sup>은 H, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0047] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

[0048]  $R^8$ 은 스테로이드 모이어티이고, 여기서  $R^8$  및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성한다.

[0049] 다른 양태에서, 화학식 (XII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(XII)

[0050]

[0051] 식 중,

[0052]  $R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로겐이고;

[0053]  $R^2$ 는  $C_{1-3}$  알킬렌 또는  $C_{1-3}$  할로알킬렌이며;

[0054]  $R^3$ 은 산에 불안정한 보호기이며;

[0055]  $R^4$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

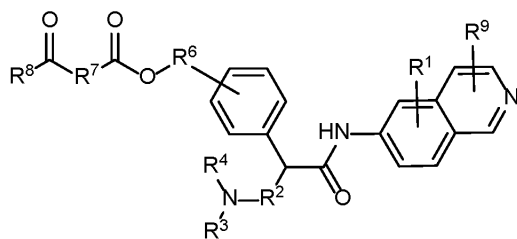
[0056]  $R^6$ 은  $C_{1-6}$  알킬렌 또는  $C_{1-6}$  할로알킬렌이며;

[0057]  $R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{1-10}$  할로알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{6-10}$  아릴,  $C_{6-10}$  할로아릴,  $C_{3-8}$  시클로알킬 또는  $C_{3-8}$  할로시클로알킬이고;

[0058]  $R^8$ 은 스테로이드 모이어티이고, 여기서  $R^8$  및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0059]  $R^9$ 는 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로겐이다.

[0060] 다른 양태에서, 하기 화학식 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(XIIa)

[0061]

[0062] 식 중,

[0063]  $R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로겐이고;

[0064]  $R^2$ 는 결합,  $C_{1-3}$  알킬렌 또는  $C_{1-3}$  할로알킬렌이며;

[0065]  $R^3$ 은 산에 불안정한 보호기이며;

[0066]  $R^4$ 는 H,  $-C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

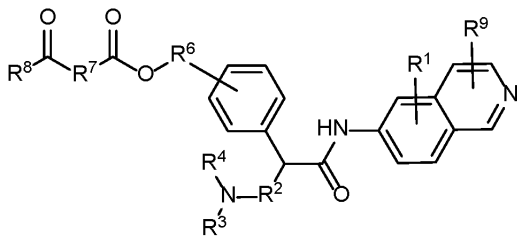
[0067] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

[0068] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아틸, C<sub>6-10</sub> 할로아틸, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

[0069] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0070] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로젠, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이다.

[0071] 다른 양태에서, 하기 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서, 화학식 (XI I)의 화합물을, 화학식 (X)의 화합물이 형성되도록, 산과 접촉시키는 것을 포함하는 제조 방법이 본원에 제공된다:



(X)

[0072]

식 중,

[0073]

[0074] R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로젠이고;

[0075] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

[0076] R<sup>3</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0077] R<sup>4</sup>는 H이고;

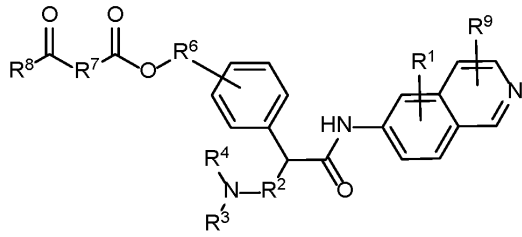
[0078] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

[0079] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아틸, C<sub>6-10</sub> 할로아틸, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

[0080] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0081] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로젠이다.

[0082] 다른 양태에서, 화학식 (X)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법으로서, 화학식 (XII)의 화합물을, 화학식 (X)의 화합물이 형성되도록, 산과 접촉시키는 것을 포함하는 제조 방법이 본원에 제공된다:



(Xa)

- [0083]
- [0084] 식 중,
- [0085] R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로겐이고;
- [0086] R<sup>2</sup>는 결합, C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;
- [0087] R<sup>3</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;
- [0088] R<sup>4</sup>는 H이고;
- [0089] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;
- [0090] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아틸, C<sub>6-10</sub> 할로아틸, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;
- [0091] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;
- [0092] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로겐, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이다.
- [0093] 다른 양태에서, 눈 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 눈 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0094] 다른 양태에서, 눈의 안압의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 감소 방법으로서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0095] 다른 양태에서, 세포 내 키나아제 활성의 조정 방법으로서, 키나아제 활성의 조정에 효과적인 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 양을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0096] 다른 양태에서, 안구 염증 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 안구 염증 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법의 특정한 구체예에서, 안압이 증가되지 않는다. 이러한 방법의 더욱 더 특정한 구체예에서, 안압이 생리적 안압으로 유지되거나, 또는 감소된다.

**도면의 간단한 설명**

- [0097] 도 1은 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 ((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트 디히드로클로라이드(E5 2HC1)의 합성을 위한 합성도를 도시한다.
- 도 2는 4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 ((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 디히드로클로라이드(E66 2HC1)의 합성을 위한 합성도를 도시한다.

도 3은 1-(4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트 트리히드로클로라이드(E83 3HCl)의 합성을 위한 합성도를 도시한다.

도 4는 2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 3-((1R, 2R)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E90)의 합성을 위한 합성도를 도시한다.

도 5는, 텍사메타손 단독 및 (S)-3-아미노-2-(4-(히드록시메틸)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)프로판아미드 단독(화합물 A)과 비교한, 수양액 중에서의 미엘로퍼옥시다아제 활성에 대한 본원에 기재된 이소퀴놀린-스테로이드 컨쥬게이트의 억제 효과(실시예 33)를 도시한다.

도 6은 텍사메타손 단독 및 (S)-3-아미노-2-(4-(히드록시메틸)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)프로판아미드 단독(화합물 A)과 비교한, 유리액 중에서의 미엘로퍼옥시다아제 활성에 대한 본원에 기재된 이소퀴놀린-스테로이드 컨쥬게이트의 억제 효과(실시예 33)를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0098] 상세한 설명

[0099] 다음에 본 개시를 설명하기 위해 사용되는 다양한 용어의 정의가 열거된다. 이러한 정의는 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로서 특정 사례에서 달리 한정되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전체에서 사용되는 용어에 적용된다.

[0100] 본원에 사용된 부정관사는 관사의 문법적 대상 중 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭한다. 예컨대, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과 요소의 요소를 의미한다. 또한, "포함하다" 및 "포함된다"와 같은 다른 형태뿐만 아니라 "포함하는"이라는 용어의 사용은 한정되지 않는다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "약"은 당업자에 의해 이해될 것이며, 그것이 사용되는 맥락에서 어느 정도 달라질 것이다. 양, 시간적 기간 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때 본원에서 사용되는 용어 "약"은, 하기의 변화가 개시된 방법을 수행하는 데 적절하기 때문에, 명시된 값에서  $\pm 5\%$ ,  $\pm 1\%$  및  $\pm 0.1\%$ 를 포함하여  $\pm 20\%$  또는  $\pm 10\%$ 의 변화를 포함하는 것을 의미한다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "투여"는 원하는 효과를 달성하기 위해 필요에 따라 본원에 제공된 화합물을 세포 또는 피험체에게 투여하는 것을 지칭한다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 달리 언급되지 않는 한 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하며(즉, C<sub>1-6</sub>은 1 내지 6개의 탄소 원자를 의미함), 직쇄, 분지쇄 또는 환식 치환기 군을 포함한다. 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 시클로프로필메틸을 포함한다. 일부 구체예에서, 알킬은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실, 또는 시클로프로필메틸이다.

[0104] 그 자체로서 또는 다른 치환기의 일부로서의 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 달리 언급되지 않는 한 2가 알킬을 의미한다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용시, 달리 언급되지 않는 한, 하나 이상의 고리(전형적으로 1, 2 또는 3개의 고리)를 함유하는 탄소환 방향족계를 의미하며, 여기서 이러한 고리는 비페닐과 같이 펜던트 방식으로 함께 부착될 수 있거나, 나프탈렌과 같이 융합될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 안트라실 및 나프틸을 포함한다. 일부 구체예에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 구체예에서, 아릴은 페닐이다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "조성물" 또는 "약학 조성물"은 (본원에 기재된 바와 같이 유용한) 하나 이상의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약학 조성물은 환자 또는 피험체에게 화합물의 투여를 용이하게 한다. 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 폐 및 국소 투여를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 화합물 투여의 여러 기술이 당업계에 존재한다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "세포 접촉"은 시험관내 또는 생체내, 즉, 인간, 가축, 토끼, 고양이, 개 및 마우스를 포함

하는 포유 동물과 같은 피험체에서 세포를 접촉시키는 것을 지칭한다.

- [0108] 본원에 사용된 용어 "질병 또는 질환 제어"는 질병 또는 질환에 영향을 미치도록 하나 이상의 키나아제의 활성을 변화시키는 것을 의미하기 위해 사용된다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 단환식 또는 다환식 비방향족 라디칼을 지칭한다. 일구체에에서, 시클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화된다. 다른 구체에에서, 시클로알킬기는 방향족 고리와 융합된다. 시클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 단환식 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이환식 시클로알킬은 테트라히드로나프틸, 인다닐 및 테트라히드로펜탈렌을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 다환식 시클로알킬에는 아다만 틴 및 노르보르난이 포함된다. 용어 시클로알킬은 "불포화 비방향족 카르보시클릴" 또는 "비방향족 불포화 카르보시클릴" 기를 포함하며, 둘 모두는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 또는 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 비방향족 카르보사이클을 지칭한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "키나아제 활성화와 관련된 질병 또는 질환"은 하나 이상의 키나아제의 억제에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 치료가 가능한 질병, 병태 또는 질환을 지칭한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "유효량", "약학적 유효량" 및 "치료 유효량"은, 질병의 징후, 증상 또는 원인의 감소 또는 완화 또는 둘다, 또는 키나아제의 활성화에 영향을 미치거나, 감소 또는 억제하거나, 활성화를 예방하는 것을 포함하여 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경(예컨대, 키나아제 활성화 조절)을 초래할 수 있는 원하는 생물학적 결과를 제공하기에 충분한 제제(예컨대, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물)의 무독성이지만 충분한 투여량을 지칭한다. 임의의 개별 사례에서 적절한 치료량은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본원에 사용된 이러한 용어는 또한 동물에서 원하는 생체내 효과를 발생시키는데 효과적인 양을 지칭할 수 있으며, 일부 구체에에서 동물은 인간(포도막염, 안압 감소, 또는 건성안을 포함하나 이에 한정되지 않음)이다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 약학 조성물의 제조에 유용한 생리학적으로 양립가능한 첨가제를 지칭한다. 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 예는 예컨대 문헌(Remington Pharmaceutical Science, 16<sup>th</sup> Ed.)에서 찾을 수 있다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "눈 질병 또는 질환"은 녹내장, 알레르기, 안압, 눈의 신경변성 질병 또는 질환, 예컨대 당뇨병성 눈 질병, 황반 변성(AMD), 안구 염증 질병 또는 질환 및 건성안을 지칭하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0114] 본원에 사용된 "글루코코르티코이드 반응 요소"는 새로운 전사를 촉진함으로써 코르티코스테로이드의 존재에 반응하는 요소이다.
- [0115] 본원에서 사용된 "부정적인 부작용"은 의사 또는 의료 전문가가 스테로이드의 지속적인 사용으로 인해 발생할 수 있는 안구 손상을 예방하기 위해 조기에 스테로이드의 사용을 중단하거나 중단을 고려하게 하는 것이다. 비한정적인 예는 장기간 스테로이드 사용으로 자주 발생하는 고안압증이다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "안구 염증 질병 또는 질환"은 포도막염, 각막 궤양, 내안구염, 각막 또는 안구 표면의 자가면역 질환, HIV 질환의 안과적 증상발현, 또는 이들의 조합을 지칭하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0117] 단독으로 또는 다른 치환기(예컨대 할로알킬, 할로알킬렌, 할로아릴, 할로시클로알킬 등)의 일부로서의 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 달리 언급되지 않는 한 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 일부 구체에에서, 할로 또는 할로겐은 불소, 염소 또는 브롬이다. 일부 구체에에서, 할로 또는 할로겐은 불소 또는 염소이다. 다른 치환기의 일부로 사용되는 경우, 예는 하나 초과할로겐(예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11개 이상의 할로겐)을 포함할 수 있으며, 여기서 각 할로겐은 독립적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "피험체", "환자" 또는 "개체"는 인간 또는 비인간 포유 동물을 지칭한다. 비인간 포유 동물은 예컨대 가축 및 애완 동물, 예컨대 양, 소, 돼지, 개, 고양이 및 쫓과 동물 포유 동물을 포함한다. 일부 구체에에서, 환자, 피험체 또는 개체는 인간이다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않으면서 상대적으로 독성이 없는 물질을 의미하며, 즉, 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 영향을 유발하거나 포함된 조성물의 구성 요소와 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.

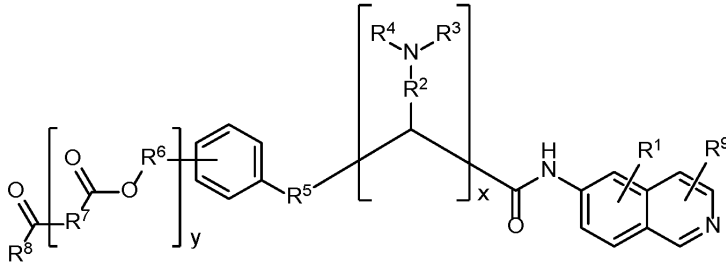
- [0120] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록 본 발명 내에서 유용한 화합물을 환자 내에 또는 환자에게 운반 또는 수송하는 데 수반되는 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체를 의미한다. 일반적으로, 이러한 구조물은 한 기관 또는 신체 일부에서 다른 기관 또는 신체 일부로 운반되거나 수송된다. 각 담체는 본 발명 내에서 유용한 화합물을 포함하는 제제의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"는 또한 본 발명에서 유용한 화합물의 활성화와 양립할 수 있고 환자에게 생리학적으로 허용되는 임의의 및 모든 코팅, 향균제 및 항진균제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 본 발명에서 유용한 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용되는 약학 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.)에 기술되어 있으며, 이는 본원에서 참고로 인용된다. "약학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 조성물의 다른 성분과 양립할 수 있고 수용자에게 해롭지 않으며 생물학적으로도 다르게도 바람직하지 않지 않은 약학 조성물의 제조에 유용하다. "약학적으로 허용되는 담체"는 하나 이상의 담체를 포함한다. 구체예는 국소, 안구, 비강, 정맥내, 복강내, 근육내, 설하, 비강 또는 경구 투여를 위한 담체를 포함한다. "약학적으로 허용되는 담체"는 또한 수성 분산액 제조용 제제 및 주사 또는 분산액용 멸균 분말을 포함한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 제공된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모화합물은 기존 산 또는 염기 모이더티를 그의 염 형태로 전환함으로써 변형된다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 염 또는 유기산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 예컨대 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 통상적인 비독성 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이더티를 함유하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물에서 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 조합하여 제조할 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매체를 사용할 수 있다. 적절한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "예방하다" 또는 "예방"은 발생하지 않은 경우 질환 또는 질병 발생이 없거나, 질환 또는 질병이 이미 발생된 경우 추가 질환 또는 질병 발생이 없는 것을 의미한다. 또한, 질환 또는 질병과 관련된 증상의 일부 또는 전부를 예방할 수 있는 능력도 고려된다.
- [0123] 본원에 사용된 "전염증성 전사 인자"는 전염증성 단백질(예컨대, IL-6과 같은 전염증성 사이토카인)의 전사를 유발하는 인자이다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "보호기"는 모분자가 다단계 합성 절차에 관여하는 동안 모분자에 부착된 화학적 작용기의 반응성을 제어하기 위해 사용되는 화학적 모이더티를 지칭한다. 보호기는 특정 화학적 환경에 민감할 수 있으며, 여기서 보호기는 화학적 환경에 노출되면 절단되어 모분자의 화학적 작용기를 생성한다. 예컨대, 산에 불안정한 보호기로 보호되는 아민을 포함하는 모분자를 산성 환경에 노출하면 산에 불안정한 보호기가 절단되고 아민(즉, 보호되지 않은 아민, 즉, 1차 아민 또는 2차 아민)을 포함하는 분자를 생성한다. 보호기는 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)]에 설명되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 산에 불안정한 보호기의 예에는, t-부틸옥시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), o-클로로벤질옥시카르보닐, 비페닐이소프로필옥시카르보닐, t-아밀옥시카르보닐(Amoc), 이소보르닐옥시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시-카르보닐, o-니트로페닐설페닐, 2-시아노-t-부톡시카르보닐, 9-플루오레닐-메톡시카르보닐(Fmoc) 등이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 산에 불안정한 보호기는 Boc 또는 Fmoc이다.
- [0125] 본원에 사용된 "전사활성화"는 전사의 활성화를 지칭한다.
- [0126] 본원에서 사용된 "전사활성 억제"는 전사의 억제를 의미한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 치료제, 즉, 본원에 제공된 화합물을 환자에게 적용 또는 투여하거나, 질병, 질병의 증상 또는 질병 발병 가능성을 치유, 완화, 경감, 변경, 치료, 개량, 개선하거나 또는 이에

영향을 미칠 목적으로, 질병, 질병의 증상 또는 질병 발병 가능성이 있는 환자의 단리된 조직 또는 세포주(예컨대 진단 또는 생체의 적용용)에 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 치료는 약물 유전체학 분야에서 얻은 지식을 기반으로 특별히 맞춤화되거나 수정될 수 있다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "생리적 안압"은 녹내장과 같은 안압을 증가시키는 질병 또는 질환을 앓지 않는 개체에서 발견되는 안압을 지칭한다. 대부분의 집단에서 생리적 안압은 약 10 mmHg 내지 약 21 mmHg(포함) 범위이다.

[0129] 화합물

[0130] 일양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(I)

[0131]


[0132] 식 중,

[0133] R<sup>1</sup>은 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로젠이고;

[0134] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬렌이며;

[0135] R<sup>3</sup>은 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0136] R<sup>4</sup>는 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0137] R<sup>5</sup>는 결합 또는  이며;

[0138] R<sup>6</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬렌 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬렌이며;

[0139] R<sup>7</sup>은 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>1-10</sub> 할로알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬렌, C<sub>6-10</sub> 아릴, C<sub>6-10</sub> 할로아릴, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-8</sub> 할로시클로알킬이고;

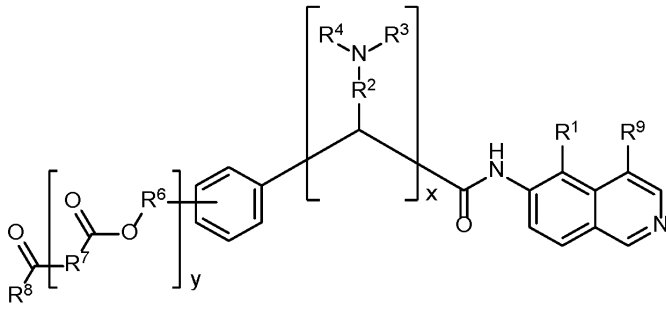
[0140] R<sup>8</sup>은 스테로이드 모이어티이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0141] R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 할로젠이고;

[0142] x는 0 또는 1이고;

[0143] y는 0 또는 1이다.

[0144] 일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (II)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

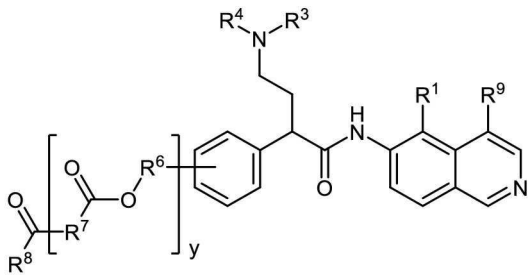


(II)

[0145]

[0146]

일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (V)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

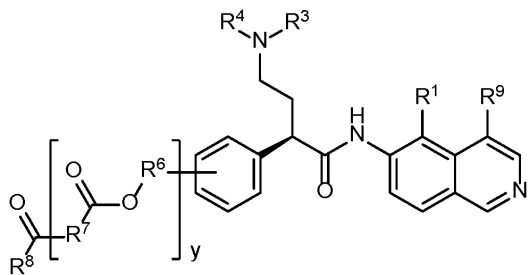


(V)

[0147]

[0148]

일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VI)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

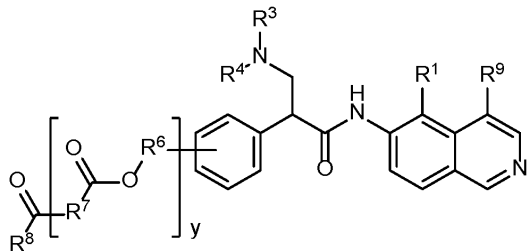


(VI)

[0149]

[0150]

일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VII)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

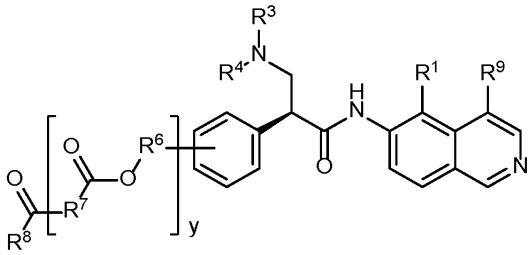


(VII)

[0151]

[0152]

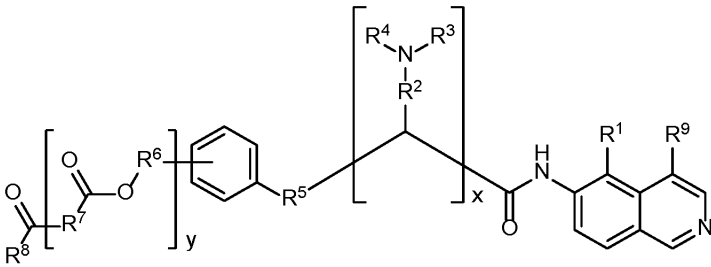
일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (VIII)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(VIII)

[0153]

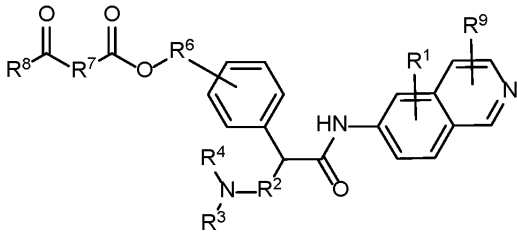
[0154] 일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (IX)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(IX)

[0155]

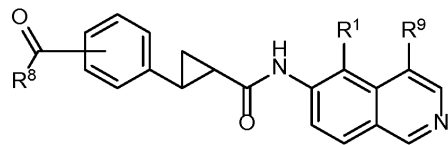
[0156] 일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (X)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(X)

[0157]

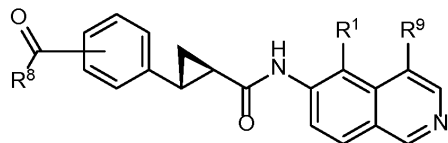
[0158] 일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (III)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(III)

[0159]

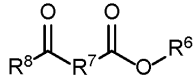
[0160] 일부 구체예에서, 화학식 (I)은 하기 화학식 (IV)의 것 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(IV)

[0161]

[0162] 다른 양태에서, 화학식 (XI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(XI)

[0163]

[0164]

식 중,

[0165]

$R^6$ 은 H,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0166]

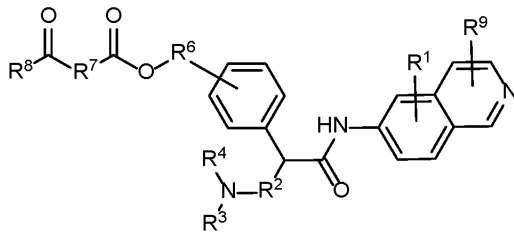
$R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{1-10}$  할로알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{6-10}$  아틸,  $C_{6-10}$  할로아틸,  $C_{3-8}$  시클로알킬 또는  $C_{3-8}$  할로시클로알킬이고;

[0167]

$R^8$ 은 스테로이드 모이어티이고, 여기서  $R^8$  및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성한다.

[0168]

다른 양태에서, 화학식 (XII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(XII)

[0169]

[0170]

식 중,

[0171]

$R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이고;

[0172]

$R^2$ 은  $C_{1-3}$  알킬렌 또는  $C_{1-3}$  할로알킬렌이며;

[0173]

$R^3$ 은 산에 불안정한 보호기이며;

[0174]

$R^4$ 은 H,  $-C_{1-6}$  알킬 또는  $-C_{1-6}$  할로알킬이고;

[0175]

$R^6$ 은  $C_{1-6}$  알킬렌 또는  $C_{1-6}$  할로알킬렌이며;

[0176]

$R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{1-10}$  할로알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌,  $C_{6-10}$  아틸,  $C_{6-10}$  할로아틸,  $C_{3-8}$  시클로알킬 또는  $C_{3-8}$  할로시클로알킬이고;

[0177]

$R^8$ 은 스테로이드 모이어티이고, 여기서  $R^8$  및 이것이 부착된 카르보닐은 에스테르 연결을 형성하고;

[0178]

$R^9$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이다.

[0179]

본원에 제공된 화학식의 일부 구체예에서,  $R^3$ 은 이것이 부착된 질소와 함께 카르바메이트를 형성한다.

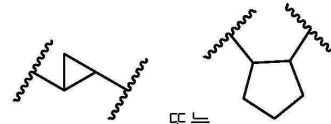
[0180]

일부 구체예에서,  $R^3$ 은  $-C(O)O-C_{1-6}$  알킬,  $-C(O)O-C_{1-6}$  할로알킬,  $-C(O)O$ -벤질 또는  $-C(O)O$ -할로벤질이다.

[0181]

일부 구체예에서,  $R^6$ 은 H,  $C_4$  할로알킬 또는  $C_4$  알킬이다.

- [0182] 일부 구체예에서,
- [0183]  $R^1$ 은 H, 메틸, F, Cl, Br 또는 I이고;
- [0184]  $R^2$ 는  $C_{1-3}$  알킬렌이며;
- [0185]  $R^3$ 은 H 또는  $-C_{1-6}$  알킬이고;
- [0186]  $R^4$ 는 H 또는  $-C_{1-6}$  알킬이고;
- [0187]  $R^6$ 은  $C_{1-6}$  알킬렌이며;



[0188]  $R^7$ 은  $C_{1-10}$  알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-10}$  알킬렌, 페닐렌, 또는 이고;

- [0189]  $R^9$ 는 H, 메틸, F, Cl, Br 또는 I이다.
- [0190] 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 H, 메틸, F 또는 Cl이고,  $R^9$ 는 H, 메틸, F 또는 Cl이다.

[0191] 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 H 또는 F이고,  $R^9$ 는 H이다.

[0192] 일부 구체예에서,

[0193]  $R^1$ 은 H이고,  $R^9$ 는 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이거나;

[0194]  $R^1$ 은 H,  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이고,  $R^9$ 는 H이다.

[0195] 일부 구체예에서,

[0196]  $R^1$ 은 H이고,  $R^9$ 는  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이거나;

[0197]  $R^1$ 은  $-C_{1-3}$  알킬,  $-C_{1-3}$  할로알킬 또는 할로젠이고,  $R^9$ 는 H이다.


[0198] 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0199] 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 결합이다.

[0200] 일부 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H이다.

[0201] 일부 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 H, 메틸 또는 에틸이다.

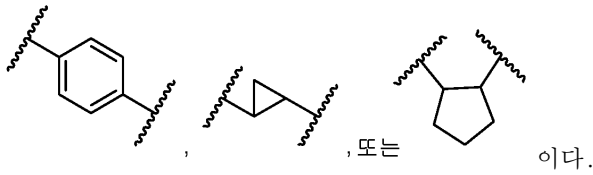
[0202] 일부 구체예에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0203] 일부 구체예에서,  $R^5$ 는  이다.

[0204] 일부 구체예에서,  $R^6$ 은  $C_{1-3}$  알킬렌이다.

[0205] 일부 구체예에서,  $R^7$ 은  $C_{1-3}$  알킬렌,  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-3}$  알킬렌, 페닐렌, 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이다.

[0206] 일부 구체예에서, R<sup>7</sup>은 C<sub>1-3</sub> 알킬렌, -NH<sub>2</sub>로 치환된 C<sub>1-3</sub> 알킬렌,



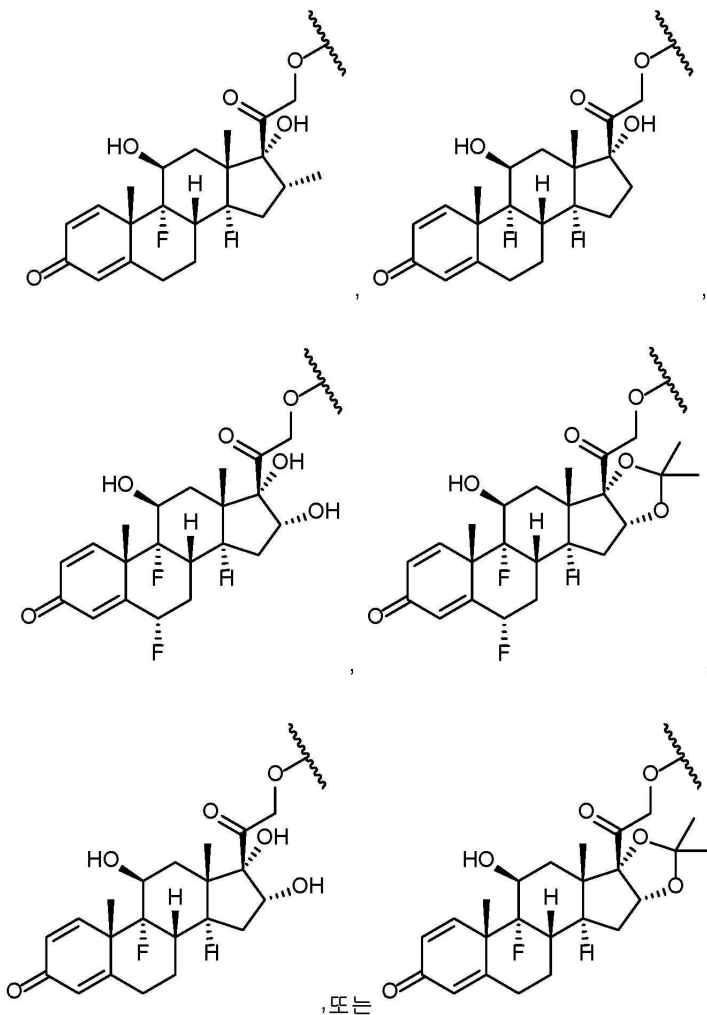
[0207] 일부 구체예에서, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>는 독립적으로 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0208] 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은 코르티코스테로이드 모이어티 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은 글루코코르티코이드 모이어티 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은 미네랄로코르티코이드 모이어티 또는 이의 유도체이다.

[0209] 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은 텍사메타솔닐, 프레드니솔로닐, 플루오시놀로닐 또는 트리암시놀로닐이다.

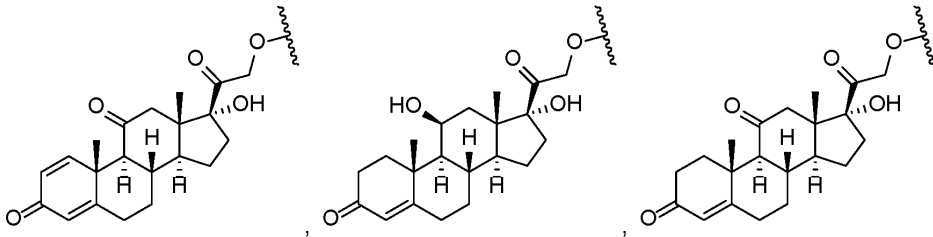
[0210] 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은 프레드니손닐, 히드로코르티손닐, 코르티손닐, 텍사메타솔닐, 프레드니솔로닐, 플루오시놀로닐 또는 트리암시놀로닐이다.

[0211] 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은

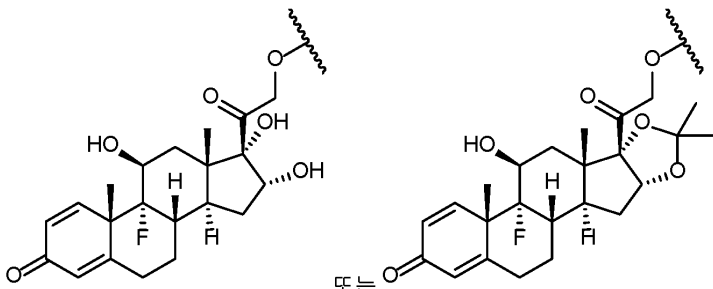
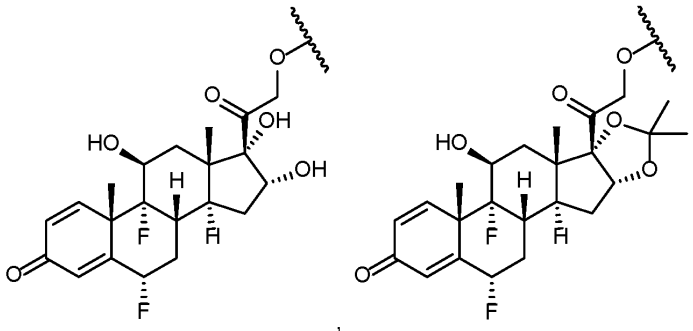
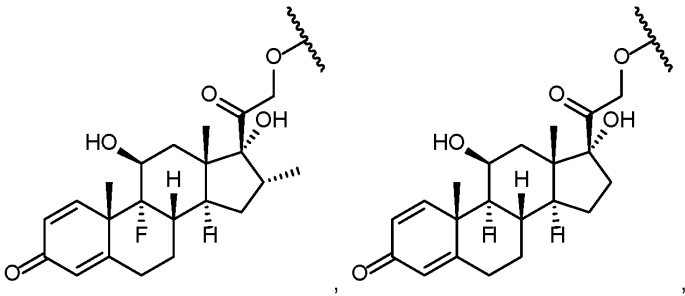


[0212]

[0213] 일부 구체예에서, R<sup>8</sup>은



[0214]



[0215] , 또는 이다.

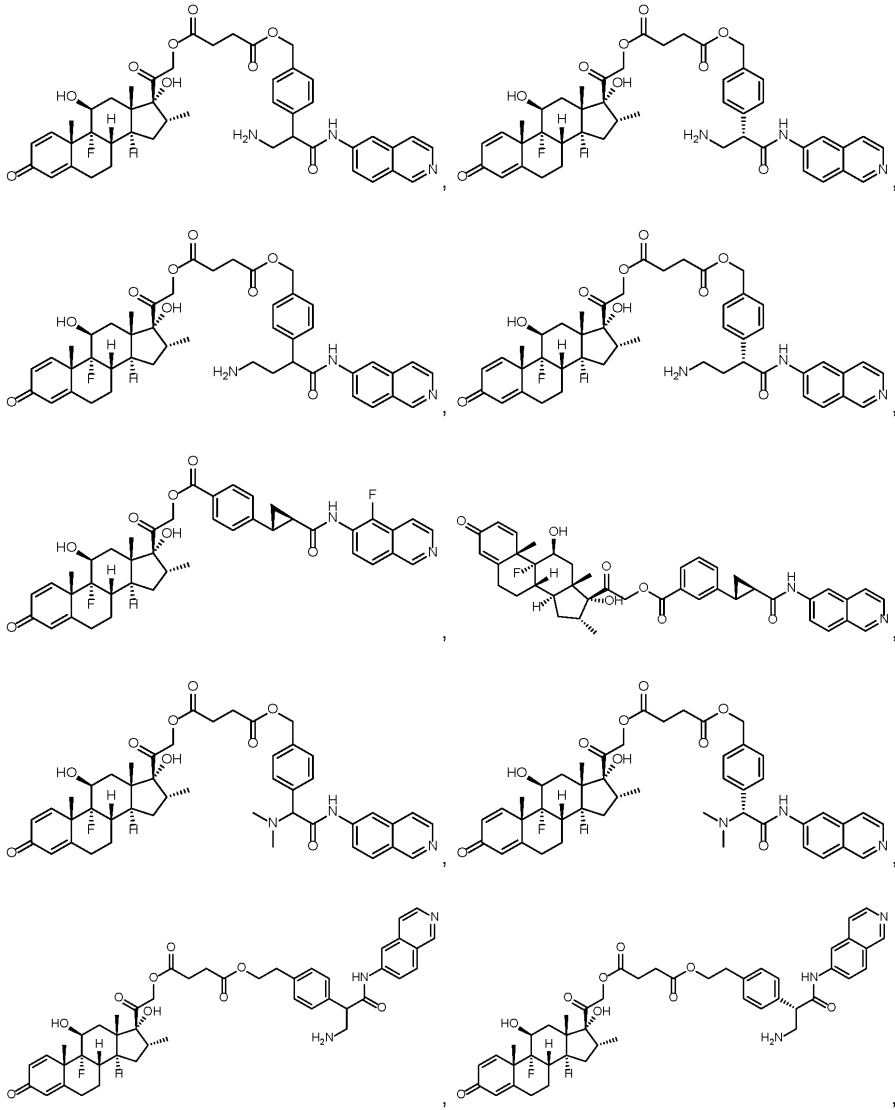
[0216] 일부 구체예에서, R<sup>9</sup>는 -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로젠, -CN, -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-10</sub> 알킬렌)-OH이다.

[0217] 일부 구체예에서, R<sup>9</sup>는 H, -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로젠, -CN, -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-OH이다.

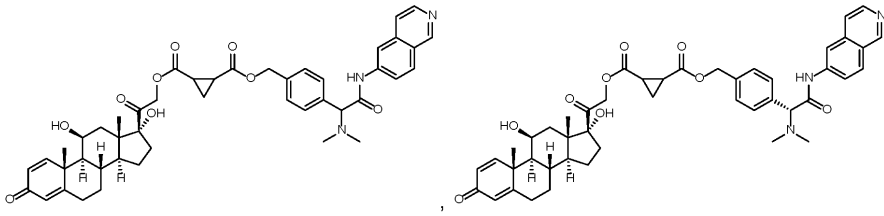
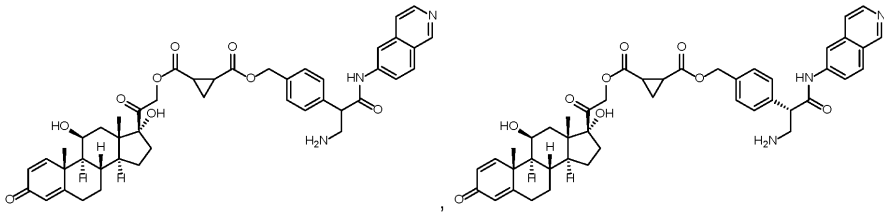
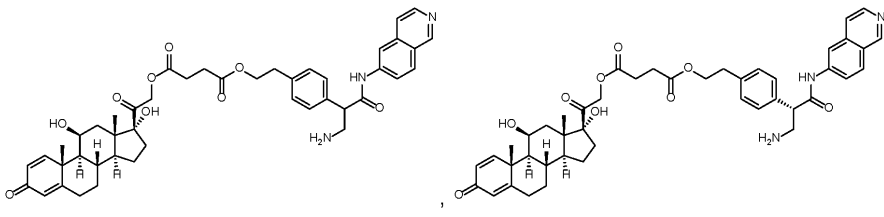
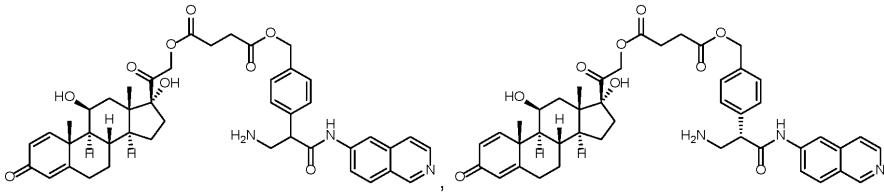
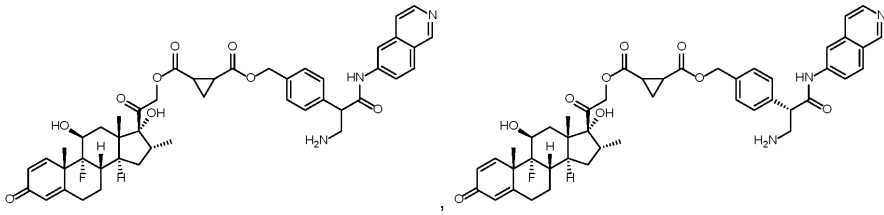
[0218] 일부 구체예에서, R<sup>9</sup>는 -C<sub>1-3</sub> 알킬, -C<sub>1-3</sub> 할로알킬, 할로젠, -CN, -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-OH이다.

[0219] 일부 구체예에서, R<sup>9</sup>는 -CN, -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-CN 또는 -(C<sub>1-3</sub> 알킬렌)-OH이다.

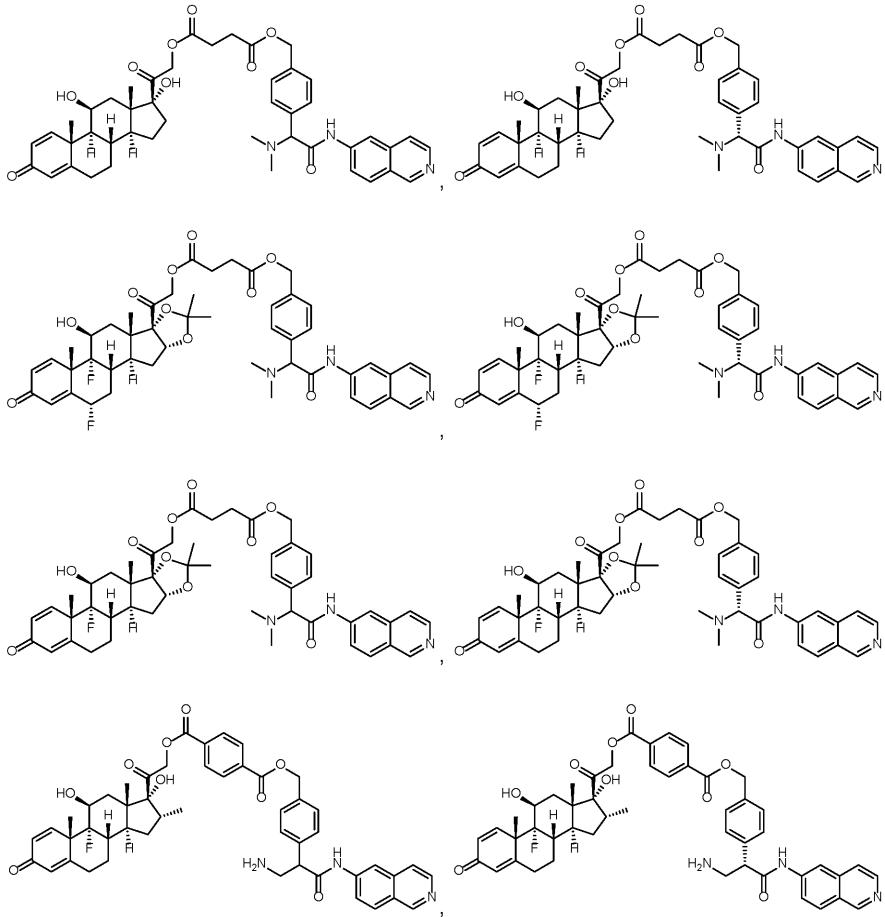
[0220] 일부 구체예에서, 화합물은 하기의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0221]

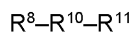


[0222]



[0223] 이다.

[0224] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

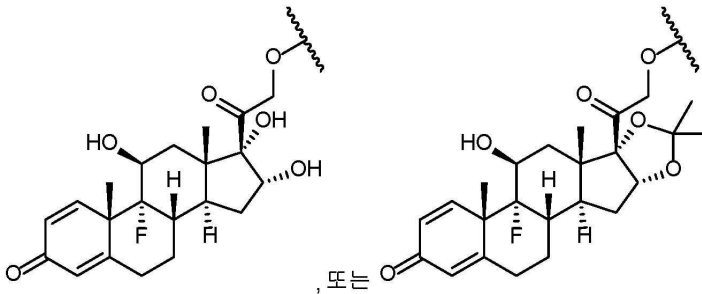
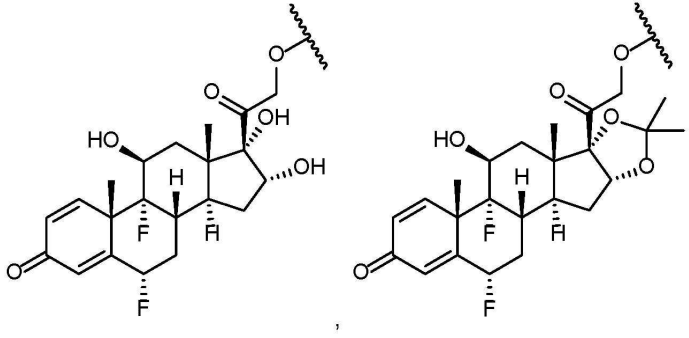
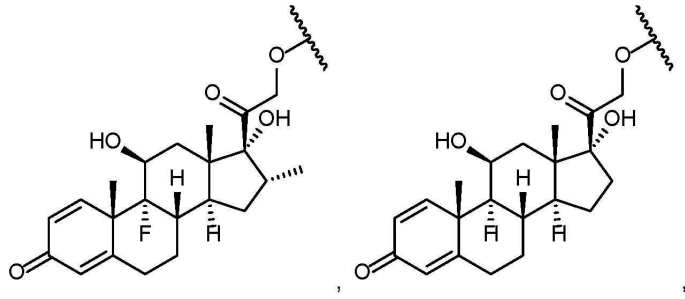


(IX)

[0225]

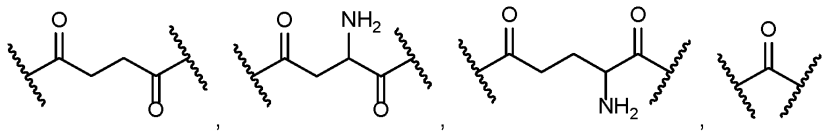
[0226] 식 중,

[0227]  $R^8$ 은

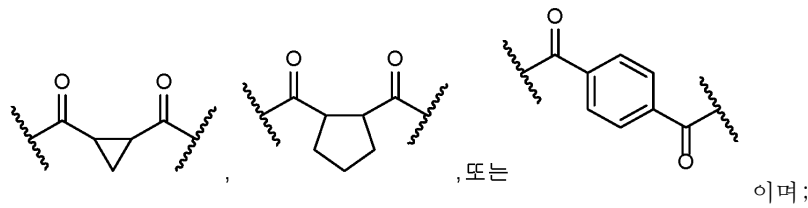


[0228] 이고;

[0229] R<sup>10</sup>은

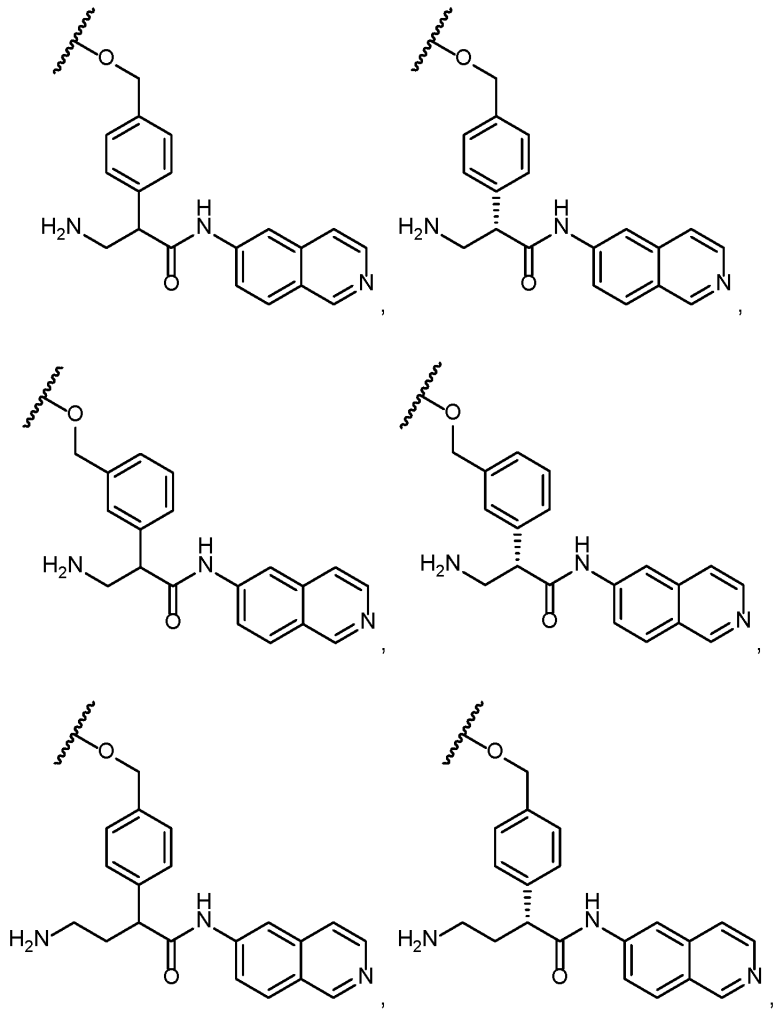


[0230]

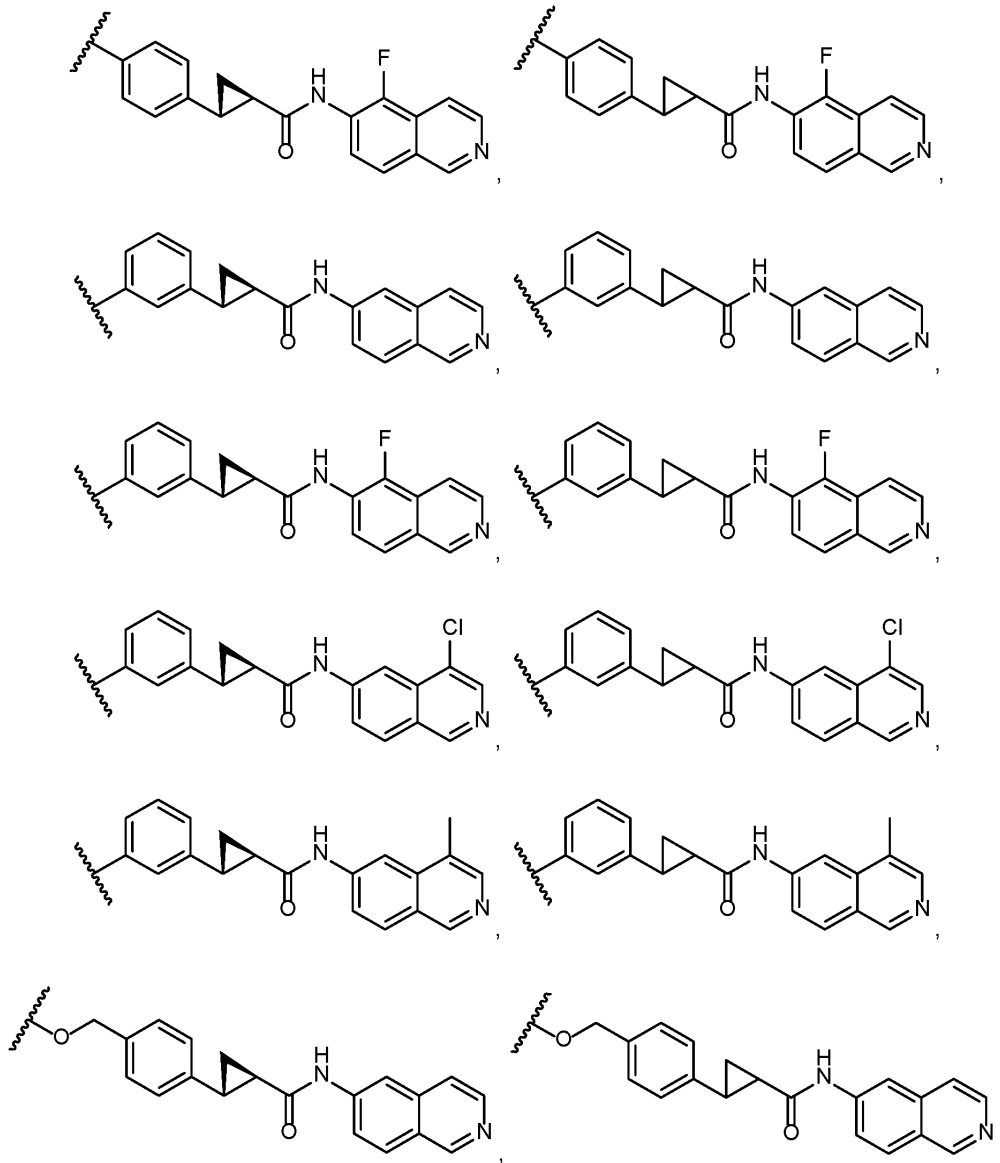


[0231] 이며;

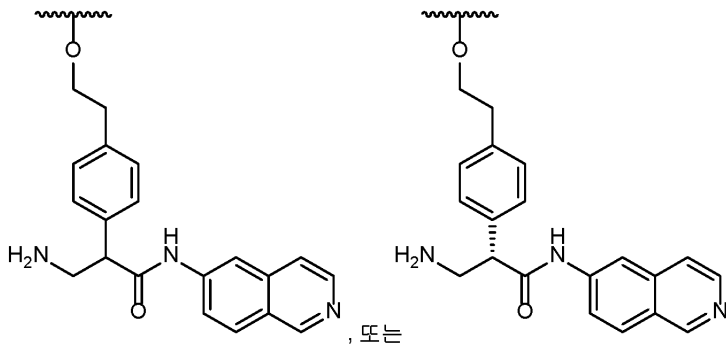
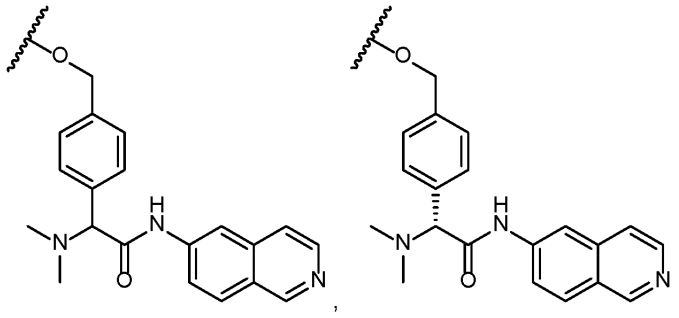
[0232] R<sup>11</sup>은



[0233]

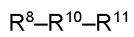


[0234]



[0235] , 또는 이다.

[0236] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

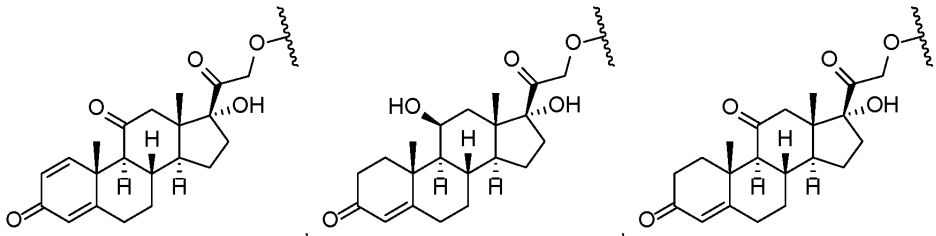


(IXa)

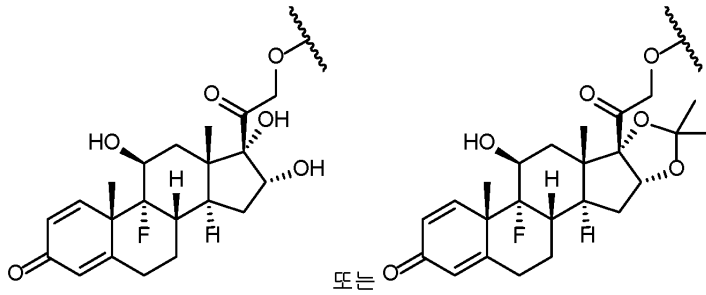
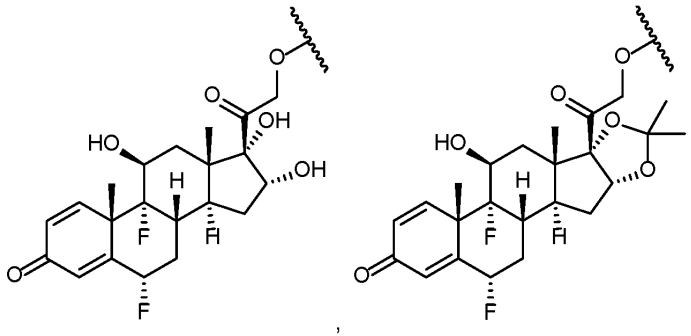
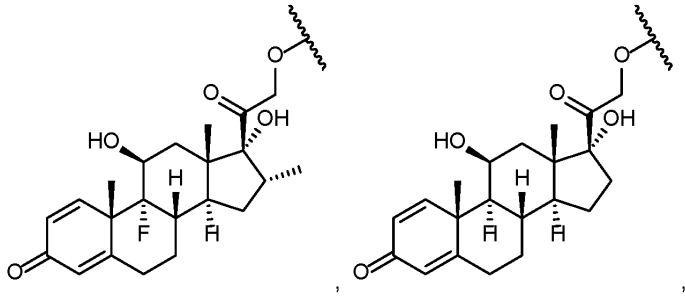
[0237]

[0238] 식 중,

[0239]  $R^8$ 은

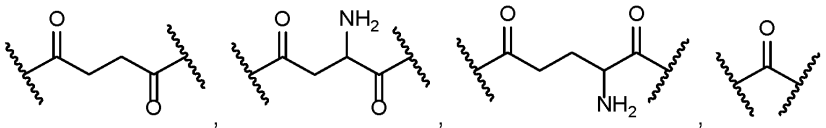


[0240]

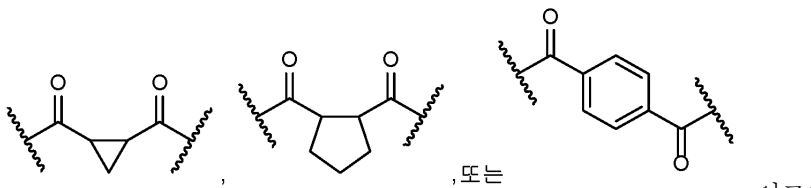


[0241] 이고;

[0242] R<sup>10</sup>은

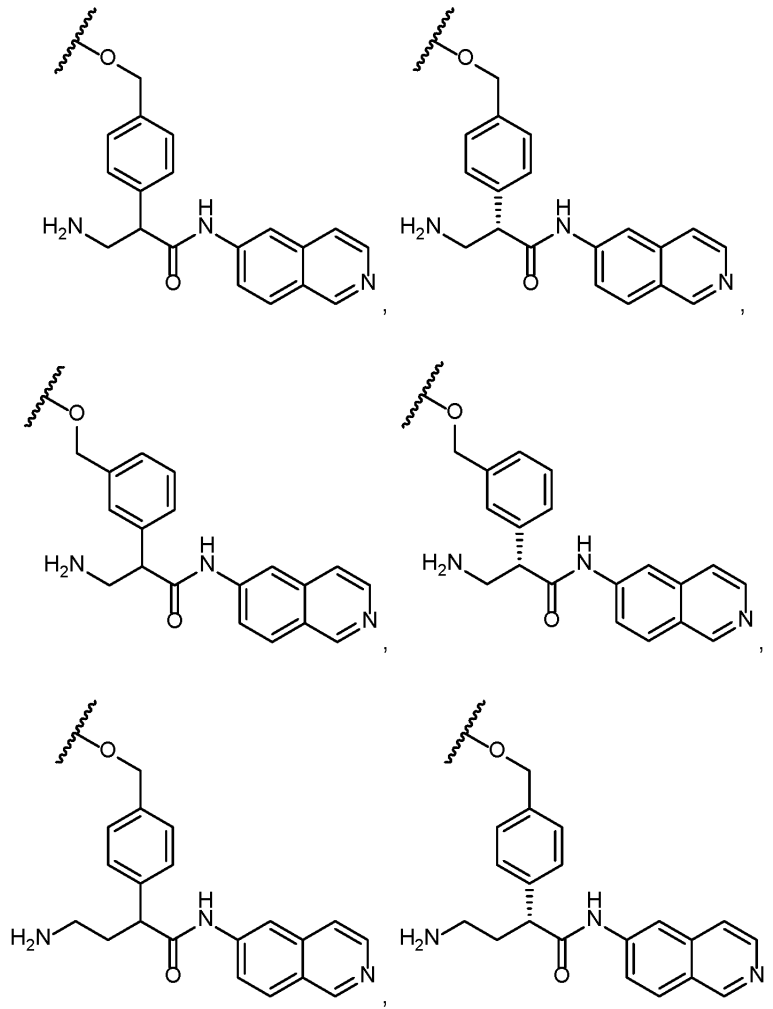


[0243]

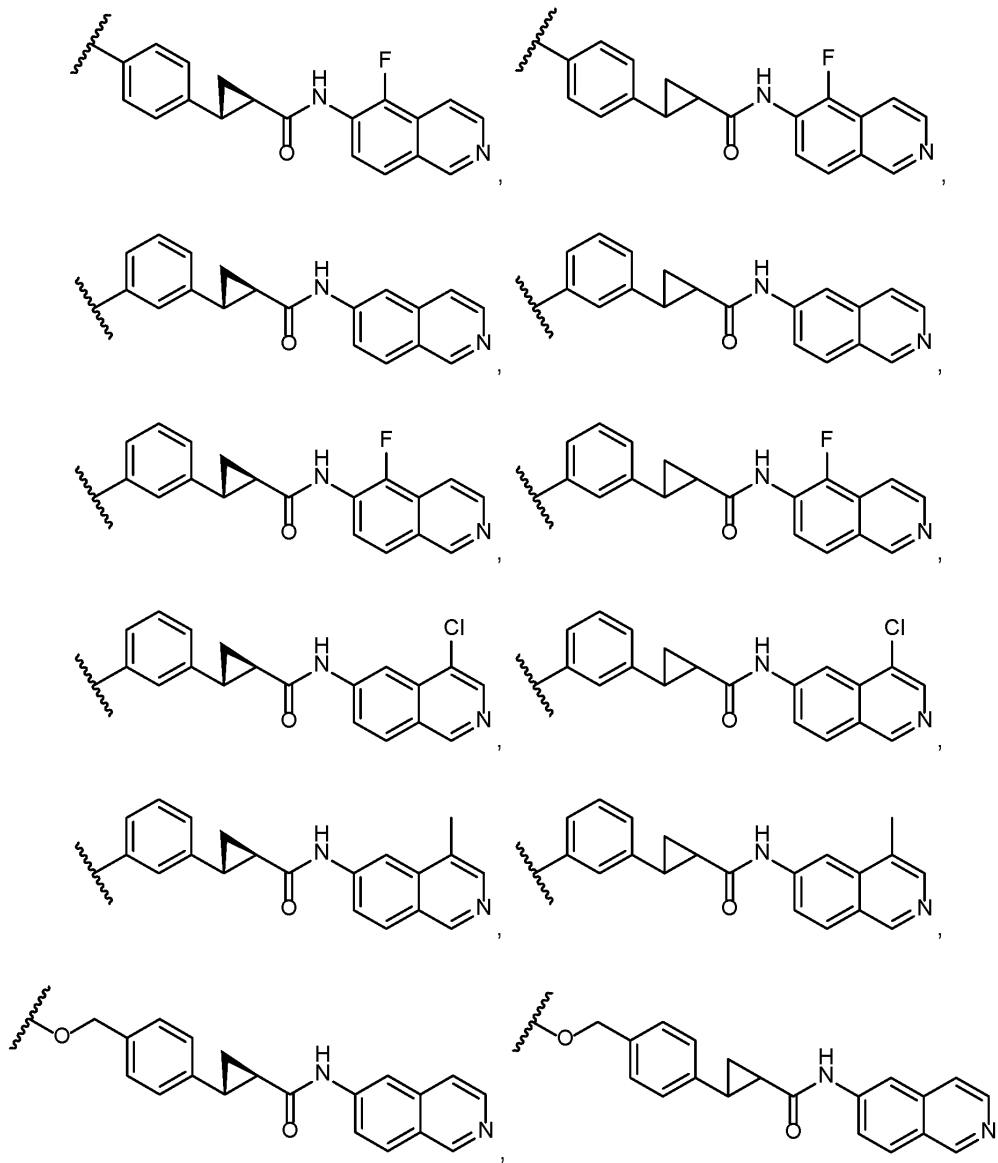


[0244] 이고;

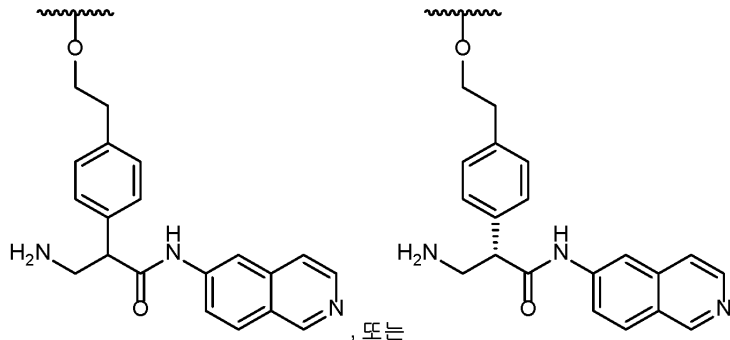
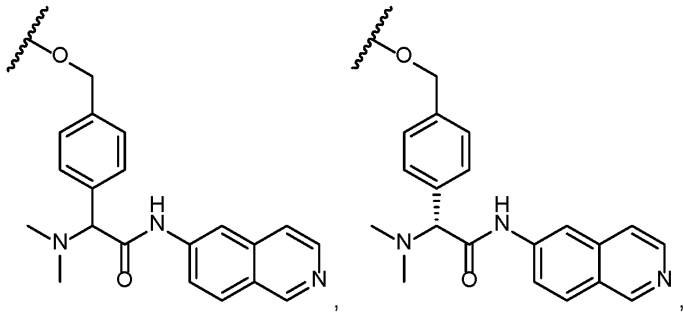
[0245] R<sup>11</sup>은



[0246]

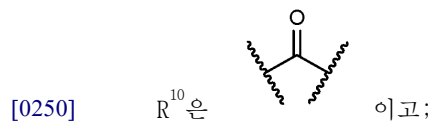


[0247]

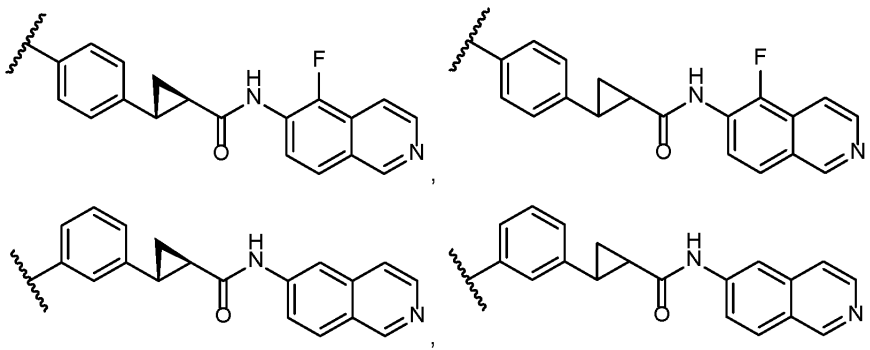


[0248] 이다.

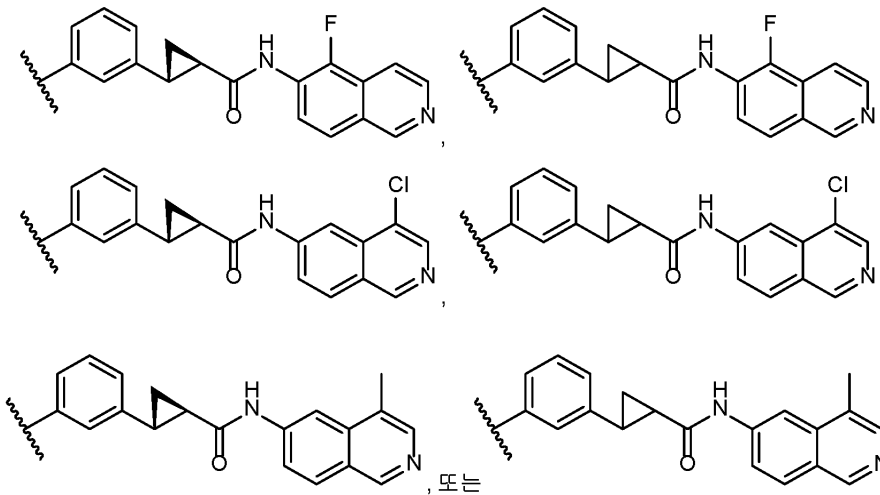
[0249] 일부 구체예에서,



[0251]  $R^{11}$ 은



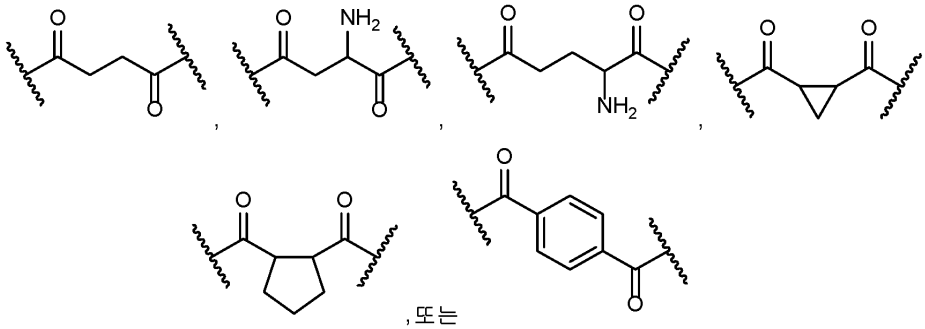
[0252]



[0253] 이다.

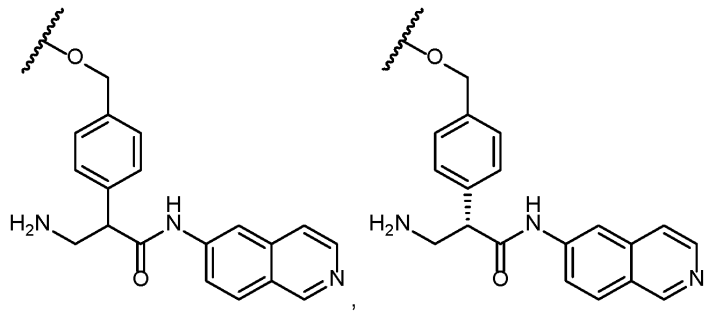
[0254] 일부 구체예에서,

[0255]  $R^{10}$ 은

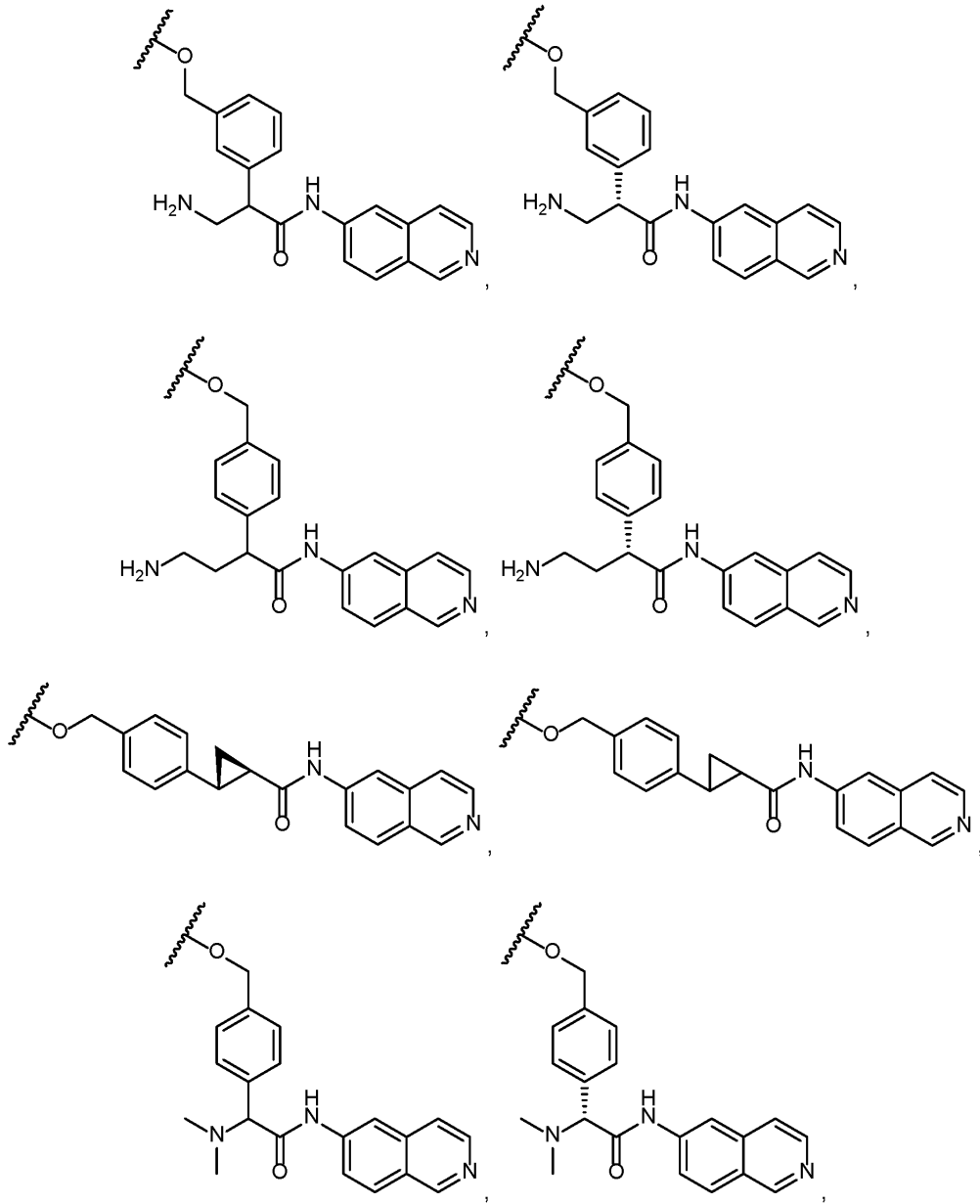


[0256] 이고;

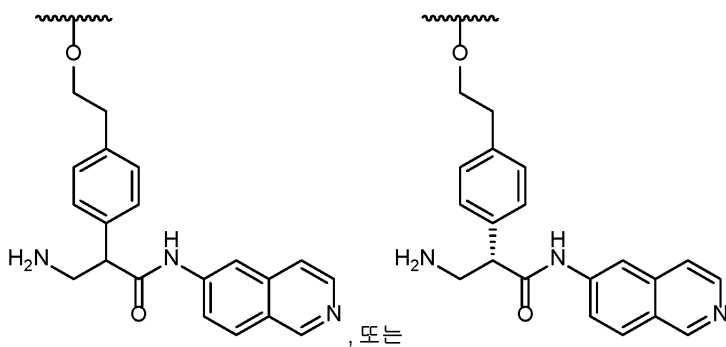
[0257]  $R^{11}$ 은



[0258]



[0259]

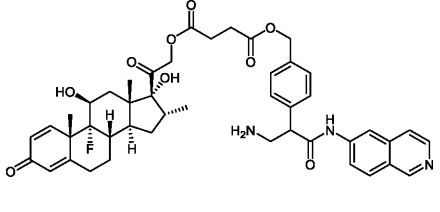
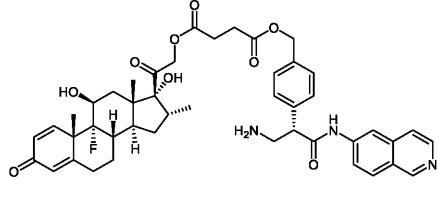
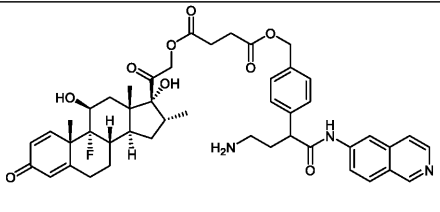
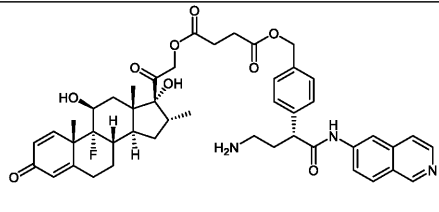
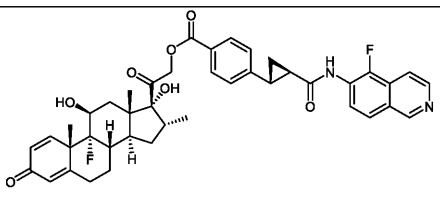
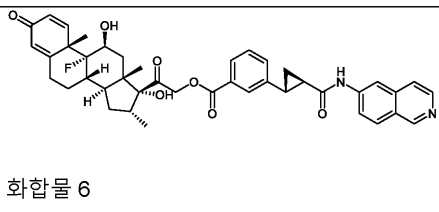
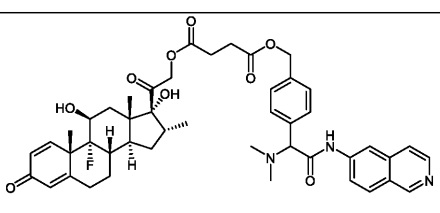
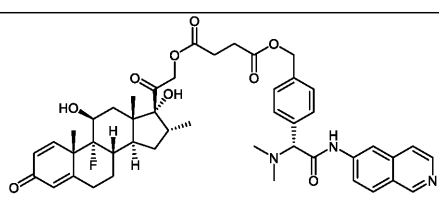


[0260]

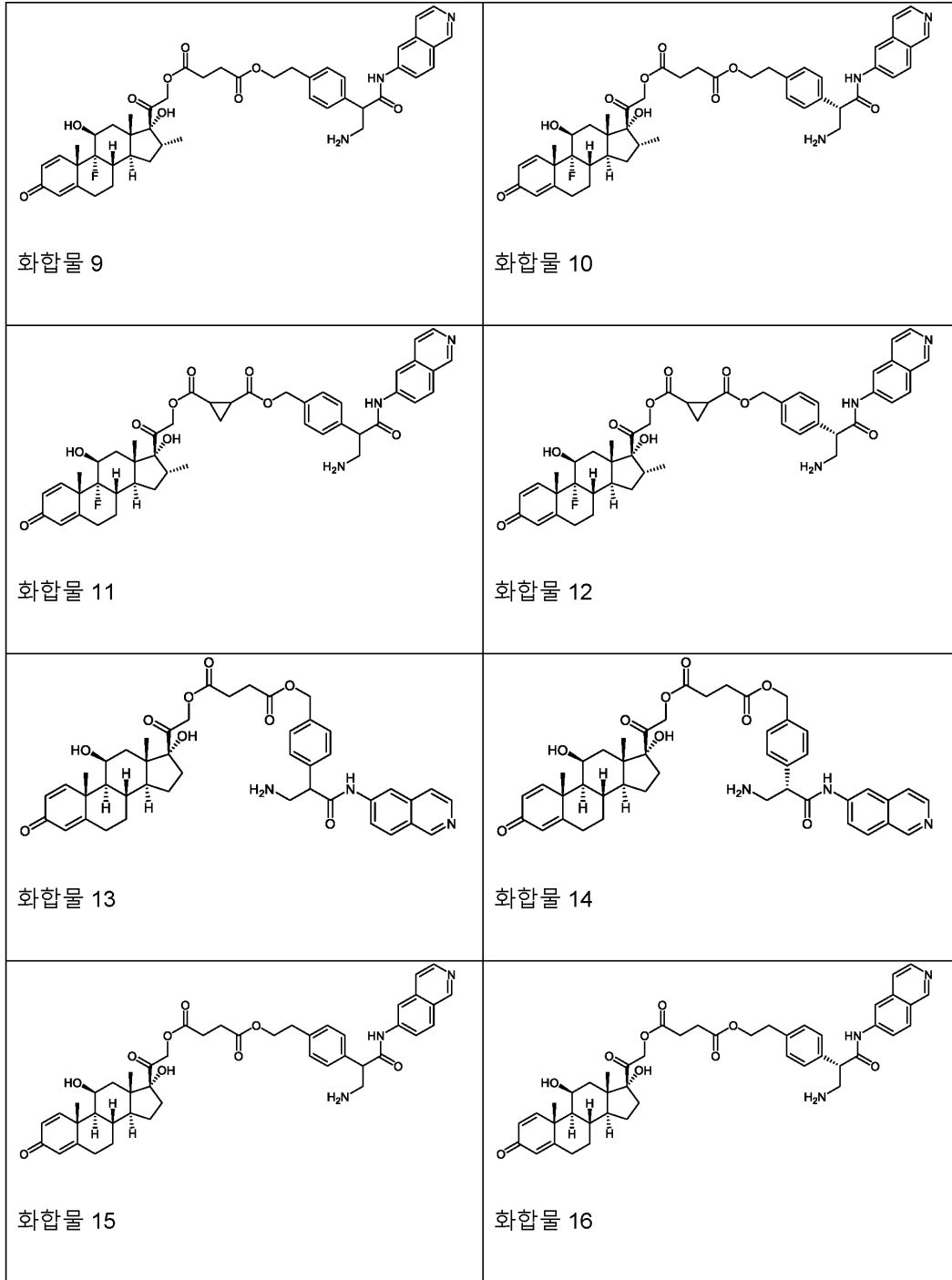
[0261]

일부 구체예에서, 상기 화합물은 하기 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 또는 표 9의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

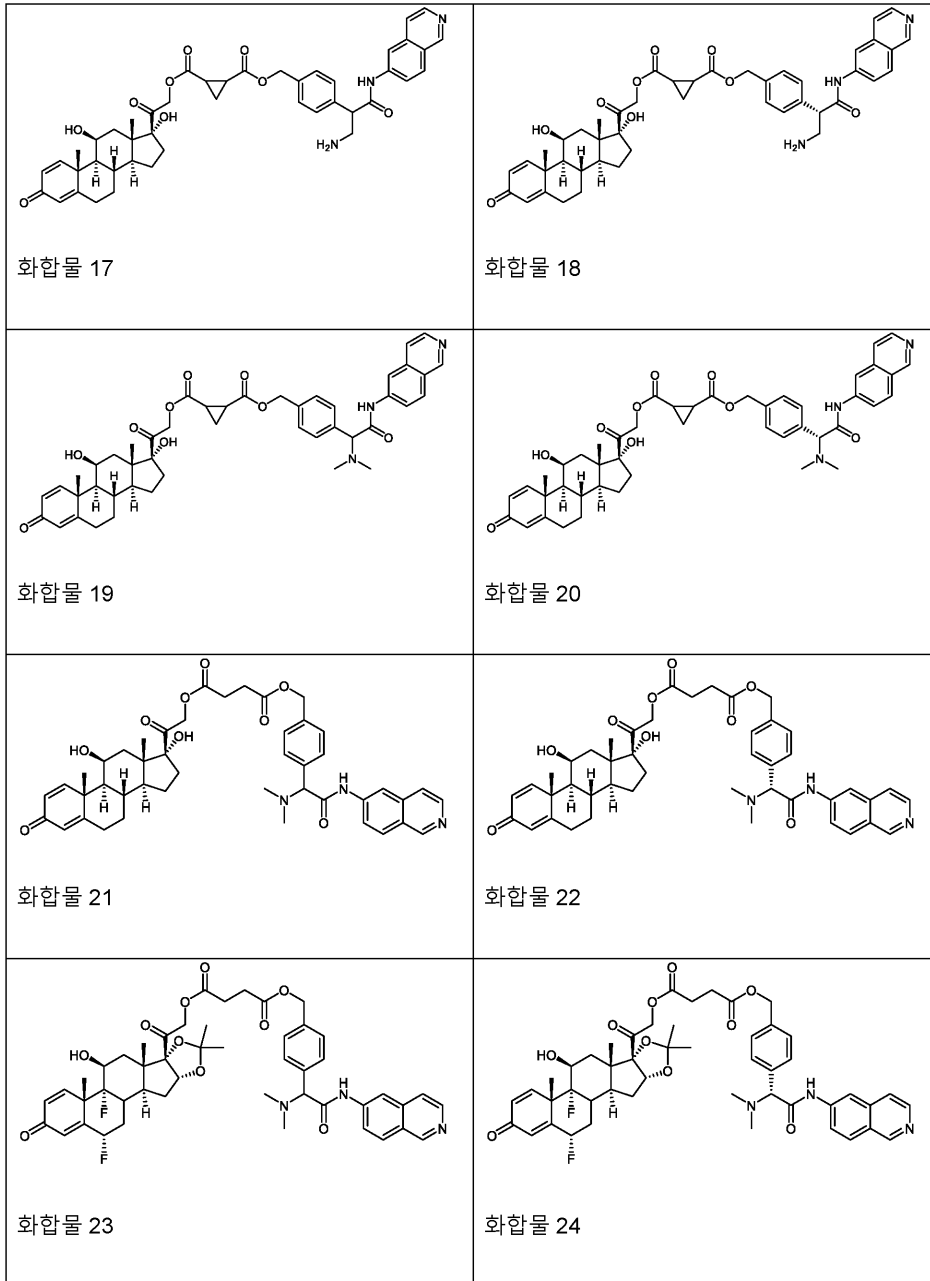
표 1

 <p>화합물 1</p>	 <p>화합물 2</p>
 <p>화합물 3</p>	 <p>화합물 4</p>
 <p>화합물 5</p>	 <p>화합물 6</p>
 <p>화합물 7</p>	 <p>화합물 8</p>

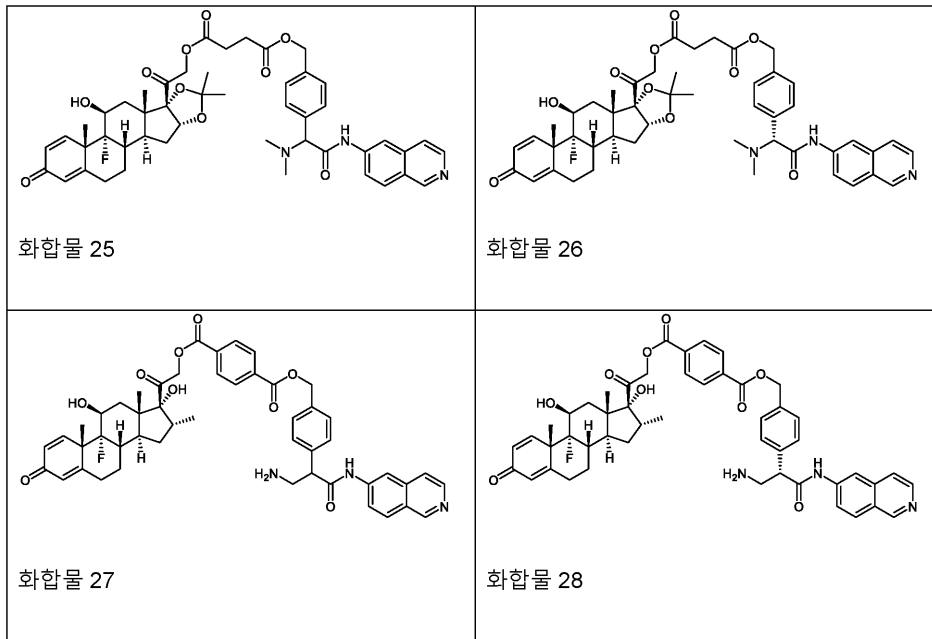
[0262]



[0263]



[0264]



[0265]

[0266]

본원에 기재된 화합물은 또한 동위 원소 표지된 화합물을 포함하는데, 여기서 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만, 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 번호와는 다른 원자 질량 또는 질량 번호를 갖는 원자로 대체된다. 본원에 기재된 화합물에 포함시키기에 적절한 동위 원소의 예는  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$  및  $^{35}\text{S}$ 를 포함하고, 이에 한정되지 않는다. 일구체예에서, 동위 원소 표지된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 다른 구체예에서, 중수소와 같은 더 무거운 동위 원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성을 제공한다(예컨대, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건). 또 다른 구체예에서,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 과 같은 양전자 방출 동위 원소로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 지형(PET) 연구에서 유용하다. 동위 원소 표지된 화합물은 다르게 사용되는 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위 원소 표지된 시약을 사용하는 공정 또는 임의의 적절한 방법에 의해 제조된다.

[0267]

일구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물 발광 라벨 또는 화학 발광 라벨의 사용을 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 수단에 의해 라벨링된다.

[0268]

본원에 제공된 화합물의 설명은 화학 결합의 법칙 및 원리와 일치하여 해석되어야 함을 이해할 것이다. 어떤 경우에는 임의의 주어진 위치에서 치환기를 수용하기 위해 수소 원자를 제거해야 할 수도 있다. 본원에 제공된 표에 표시된 일부 화합물은 히드록실기 또는 아민기(즉, 1차 또는 2차 아민)에 수소를 포함하지 않을 수 있으며; 탄소가 그에 부착된 모든 수소를 항상 명시적으로 나타내지 않을 수 있는 것처럼, 수소는 도시되지 않으면 이들 위치에 존재하는 것으로 이해된다.

[0269]

본원에 기재된 화합물 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 본원에 기재되고 예컨대 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)](모두 이러한 개시를 위해 참조로 포함됨)에 기재된 기술 및 물질을 사용하여 합성된다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형된다.

[0270]

본원에 기재된 화합물은 상업적 공급원으로부터 입수가 가능한 화합물로부터 출발하는 임의의 적절한 절차를 사용하여 합성되거나, 본원에 기재된 절차를 사용하여 제조된다.

- [0271] 방법
- [0272] 질병의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 질병의 치료 방법으로서, 본원에 제공된 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0273] 따라서, 일양태에서, 눈 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 눈 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0274] 일부 구체예에서, 눈 질병 또는 질환의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 눈 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0275] 일부 구체예에서, 눈 질병 또는 질환은 녹내장, 신경변성 눈 질병 또는 질환, 건성안, 고안압증, 또는 안구 염증 질병 또는 질환을 포함한다.
- [0276] 눈의 안압의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 감소 방법으로서, 본원에 제공된 화합물의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법도 본원에 제공된다.
- [0277] 따라서, 다른 양태에서, 눈의 안압의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 감소 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0278] 일부 구체예에서, 눈의 안압의 감소를 필요로 하는 피험체의 눈의 안압의 감소 방법으로서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0279] 일부 구체예에서, 피험체는 녹내장 또는 고안압증을 앓고 있다.
- [0280] 세포 내 키나아제 활성의 조정 방법으로서, 본원에 제공된 화합물의 키나아제 활성을 조정하기에 효과적인 양과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는 방법도 본원에 제공된다.
- [0281] 따라서, 또 다른 양태에서, 세포 내 키나아제 활성의 조정 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 키나아제 활성을 조정하기에 효과적인 양과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0282] 일부 구체예에서, 세포 내 키나아제 활성의 조정 방법으로서, 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 키나아제 활성을 조정하기에 효과적인 양과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0283] 다른 양태에서, 생리적 안압을 갖는 피험체에서의 안구 염증 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다: a) 피험체의 시력을 측정하는 단계; 및 b) 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 단계.
- [0284] 이들 방법의 일부 구체예에서, 안압의 조정은 안압의 감소이다. 일부 구체예에서, 안압의 조정은 생리적 안압의 범위 내에 남아 있는 안압의 증가이다. 일부 구체예에서, 안압의 조정은 생리적 안압의 범위보다 큰 안압의 증가이지만, 피험체의 시력은 변하지 않는다.
- [0285] 다른 양태에서, 생리적 안압보다 큰 안압을 갖는 피험체에서의 안구 염증 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, (a) 피험체의 시력을 측정하는 단계; 및 (b) 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 화합물의 유효량의 투여가 안압을 조정하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0286] 이들 방법의 일부 구체예에서, 안압의 조정은 안압의 감소이다. 일부 구체예에서, 안압의 조정은 측정된 시력에 영향을 미치지 않는 안압의 증가이다.
- [0287] 다른 양태에서, 생리적 안압보다 크고 점차 증가하는 안압을 갖는 피험체에서의 안구 염증 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물의 유효량의 투여가 안압을 조정하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0288] 이들 방법의 일부 구체예에서, 안압의 조정은 안압의 저하이다. 일부 구체예에서, 안압의 조정은 안압의 점차적인 증가의 1/2이다. 일부 구체예에서, 안압의 조정은 화합물의 유효량의 투여 전의 안압의 점차적인 증가와 비교하여, 안압의 점차적인 증가의 감소이다. 일부 구체예에서, 피험체는 녹내장을 앓고 있다.
- [0289] 다른 양태에서, 안압의 유해한 증가의 예방을 필요로 하는 피험체에서의 안압의 유해한 증가의 예방 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0290] 다른 양태에서, 안압의 조정을 필요로 하는 피험체에서의 안압의 조정 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 피험체는 3 글자 이하의 시력 손실을 경험하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0291] 다른 양태에서, 고안압증의 치료를 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 치료 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0292] 다른 양태에서, 고안압증의 예방을 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 예방 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0293] 다른 양태에서, 고안압증의 진행의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 고안압증의 진행의 감소 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0294] 이들 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 a) 화합물의 투여없이; 또는 b) 안구 요법으로서의 스테로이드의 투여시, 피험체에서의 고안압증의 진행 속도에 비해, 상기 화합물의 투여시에, 더 느린 속도의 고안압증의 진행을 경험한다.
- [0295] 다른 양태에서, 증가된 안압의 진행의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 증가된 안압의 진행의 감소 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0296] 이들 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 a) 화합물의 투여없이; 또는 b) 안구 요법으로서의 스테로이드의 투여시, 피험체에서의 안압의 진행 속도에 비해, 상기 화합물의 투여시에, 더 느린 속도의 안압의 진행을 경험한다.
- [0297] 이들 방법의 일부 구체예에서, 스테로이드는 글루코코르티코이드이다.
- [0298] 다른 양태에서, 적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도를 필요로 하는 피험체에서의 적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도 방법으로서, 화학식 I-X 중 어느 것의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0299] 다른 양태에서, 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0300] 다른 양태에서, 적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도 및 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 적어도 1종의 전염증성 전사 인자의 전사활성 억제의 유도 및 적어도 1종의 글루코코르티코이드 반응 요소의 전사활성화의 감소 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0301] 다른 양태에서, 안구 요법으로서의 스테로이드의 적어도 하나의 부정적인 부작용의 감소를 필요로 하는 피험체에서의 안구 요법으로서의 스테로이드의 적어도 하나의 부정적인 부작용의 감소 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0302] 다른 양태에서, 약 21 mmHg 이하의 안압으로의 유지를 필요로 하는 피험체에서의 약 21 mmHg 이하의 안압으로의 유지 방법으로서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0303] 이들 방법의 일부 구체예에서, 화학식 I-X의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표 1, 표 2, 표 3, 표

4, 표 5, 표 6, 표 7, 표 8, 표 9의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

- [0304] 이들 방법의 일부 구체예에서, 세포는 피험체 내에 존재한다.
- [0305] 이들 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 인간이다.
- [0306] 이들 방법의 일부 구체예에서, 투여는 국소 투여이다. 일부 구체예에서, 국소 투여는 피험체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에의 국소 투여이다.
- [0307] 일부 구체예에서, 국소 투여는 피험체의 한쪽 눈꺼풀 또는 양쪽 눈꺼풀에의 국소 투여이다.
- [0308] 이들 방법의 일부 구체예에서, 투여는 안구 투여이다.
- [0309] 이들 방법의 일부 구체예에서, 투여는 전신 투여이다.
- [0310] 투여/용량/제제화
- [0311] 다른 양태에서, 본원에 제공된 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0312] 다른 양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0313] 본원에 제공된 약학 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은 피험체에게 유독하지 않고, 특정 피험체, 조성물 또는 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 변경될 수 있다.
- [0314] 일부 구체예에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화합물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 피험체에 대한 단위 투여량으로 적절한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고; 각각의 단위는 필요한 약학 비히클과 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 치료 화합물을 포함한다. 본 개시의 투여 단위 형태는 (a) 치료 화합물의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 이를 필요로 하는 피험체에서 본원에 언급된 질환의 치료를 위한 치료 화합물을 배합/제제화하는 기술에 내재된 한계에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 의존한다.
- [0315] 일구체예에서, 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 사용하여 제제화된다. 일구체예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물의 치료 유효량 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0316] 일구체예에서, 본 개시는 본원에 제공된 화합물의 적어도 하나의 치료 적 유효량을 보유하는 용기, 및 이를 필요로 하는 피험체에서 본원에 언급된 질환의 하나 이상의 증상을 치료하기 위해 화합물을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 포장된 약학 조성물을 제공한다.
- [0317] 본원에 제공된 임의의 조성물의 투여 경로는 경구, 비강, 직장, 질내, 비경구, 협측, 설하, 국소 또는 안구를 포함한다. 본원에 제공된 바와 같이 사용하기 위한 화합물은 임의의 적절한 경로, 예컨대 안구, 경구 또는 비경구, 예컨대 경피, 경점막[예컨대, 설하, 설측, (경)불, (경)요도, 질(예컨대, 경질 및 질 주위로), (내)비강 및 (경)직장], 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척수강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여에 의한 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0318] 적절한 조성물 및 투여 형태는 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 알약, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 젤, 분말, 펠렛, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸화 제제, 안구 또는 방광내 투여용 조성물 및 제제 등을 포함한다. 본원에 제공된 바와 같이 유용한 제제 및 조성물은 본원에 기재된 특정 제제 및 조성물에 한정되지 않음을 이해해야 한다.
- [0319] 당업자는 일상적인 실험, 본원에 설명된 특정 절차, 구체예, 청구범위 및 예에 대한 수많은 등가물만을 사용하여 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 여기에 첨부된 청구범위에 의해 커버된다. 예컨대, 당업계에서 인정된 대안을 사용하고 일상적인 실험만을 사용하는, 반응 시간, 반응 크기 또는 부피, 그리고 용매, 촉매, 압력, 대기 조건, 예컨대 질소 분위기와 같은 실험 시약을 포함하나 이에 한정되지 않는 반응 조건의 변형 및 환원제 또는 산화제는 본 출원의 범위 내에 있음을 이해해야 한다.
- [0320] 값 및 범위가 본원에 제공되는 모든 곳에서, 이러한 값 및 범위에 포함된 모든 값 및 범위는 본 개시의 범위 내

에 포함되는 것을 의미함을 이해해야 한다. 또한, 이러한 범위에 속하는 모든 값은 물론, 값의 범위의 상한 또는 하한도 본 출원에 의해 고려된다.

- [0321] 다음 실시예는 본 개시의 양태를 추가로 예시한다. 그러나, 이들은 본 명세서에 설명된 교시 내용 또는 본 개시를 어떤 방식으로든 한정하지 않는다.
- [0322] **실시예**
- [0323] 본 개시는 이제 하기 실시예를 참조하여 설명된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며, 본 개시는 이들 실시예로 한정되지 않고, 오히려 본원에 제공된 교시의 결과로서 명백한 모든 변형을 포함한다.
- [0324] **실시예 1. 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트 디히드로클로라이드의 합성**
- [0325] 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트 디히드로클로라이드(E5 2HCl)를 도 1에 도시된 합성도에 따라 제조하였다.
- [0326] 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산(E2)의 제조
- [0327] 무수 피리딘 중 텍사메타손의 용액에 DMAP 및 숙신산 무수물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DI수로 희석한 후, EtOAc 및 HCl(1N)에 부었다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산을 얻었고, 추가의 정제를 하지 않았다(E2, 90%).
- [0328] 4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트(E4)의 제조
- [0329] 무수 피리딘 중 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산(E2)의 용액에, EDC, DMAP 및 tert-부틸 (2-(4-(히드록시메틸)페닐)-3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(E3)를 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트(E4, 64%)를 얻었다.
- [0330] 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트 디히드로클로라이드(E5 2HCl)의 제조
- [0331] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 숙시네이트(E4)의 용액에 디옥산 중 4M HCl 용액을 첨가하였다. 반응물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전물을 여과하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하여 순수한 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-

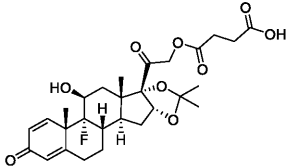
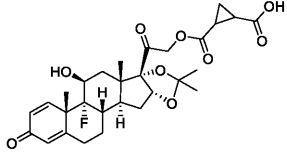
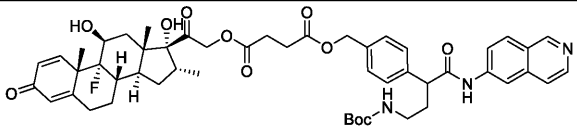
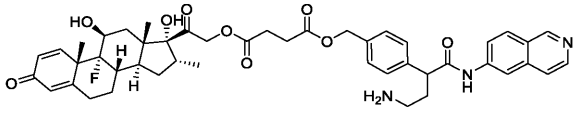
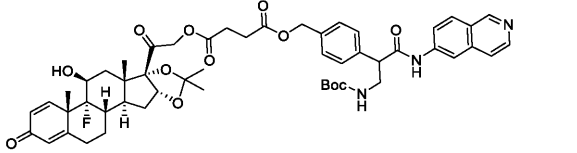
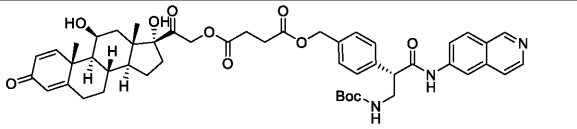
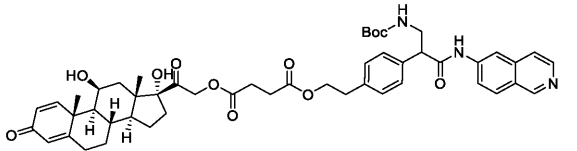
((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 숙시네이트 디히드로클로라이드(E5 2HCl, 95%)를 단리하였다.

[0332] 시판 화합물 및 대체로 E2-E5에 기재된 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, E2-E42(표 2)를 제조하고, E43-E62(표 3)도 합성하였다.

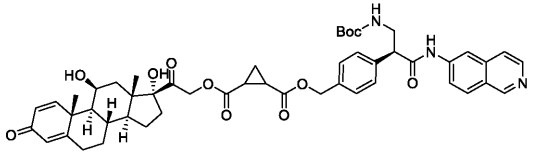
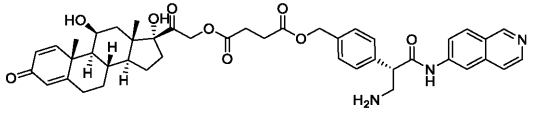
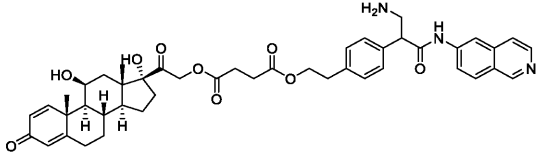
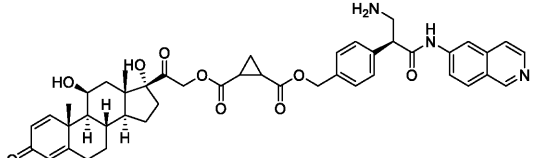
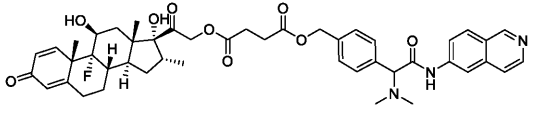
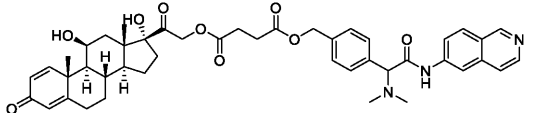
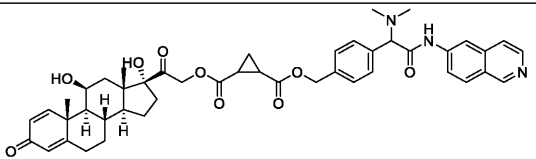
표 2

실시예 번호	구조	분자량 (g/mol)
2		492.54
4		896.02
5		795.91
6		460.42
7		552.57
8		472.53

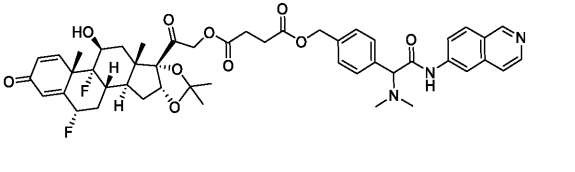
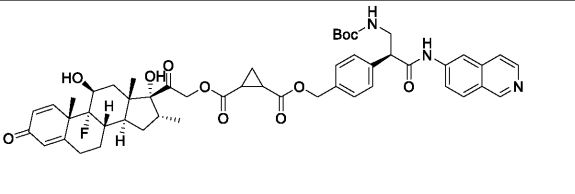
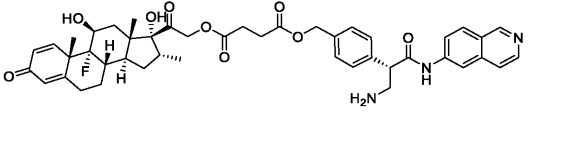
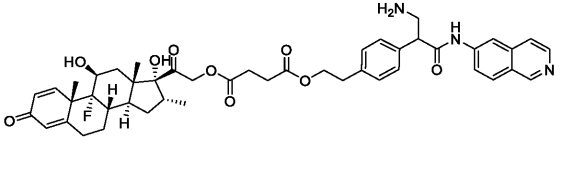
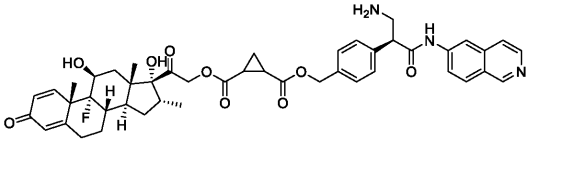
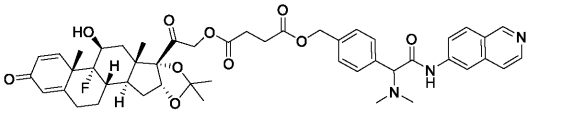
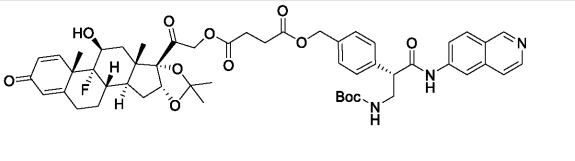
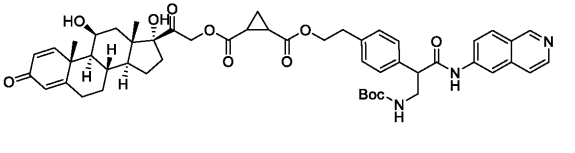
[0333]

9		534.58
10		546.59
11		910.05
12		809.93
13		938.06
14		864.01
15		878.03

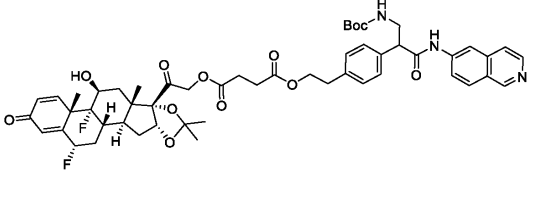
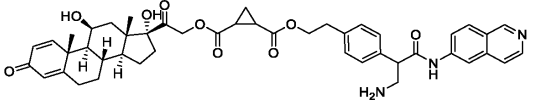
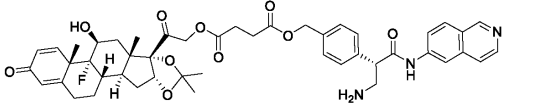
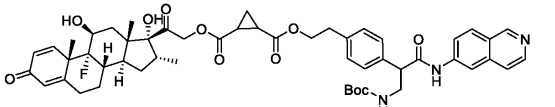
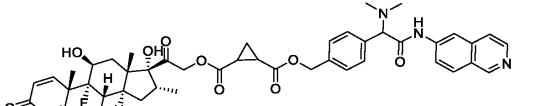
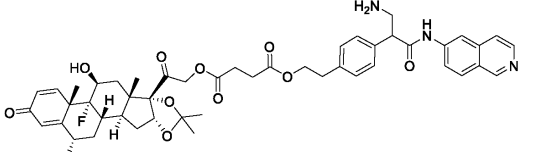
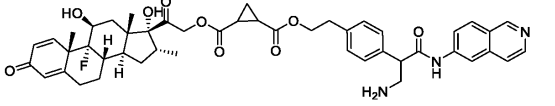
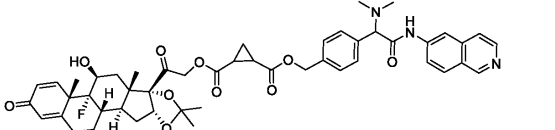
[0334]

16		876.02
17		763.89
18		777.92
19		775.90
20		809.93
21		777.92
22		789.93

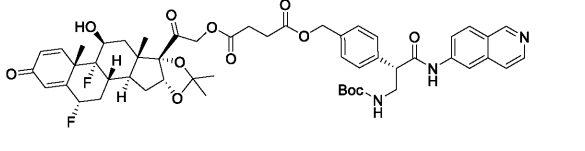
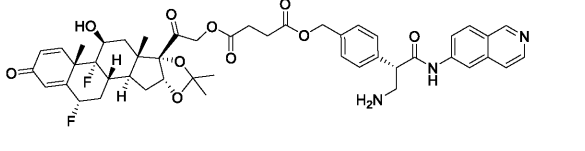
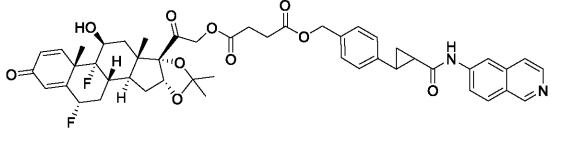
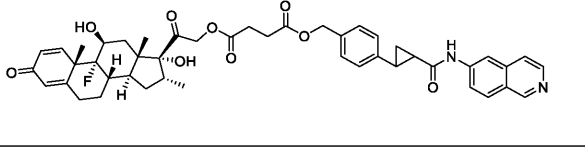
[0335]

23		869.96
24		908.03
25		795.91
26		809.93
27		807.92
28		851.97
29		938.06
30		890.04

[0336]

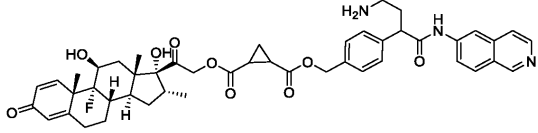
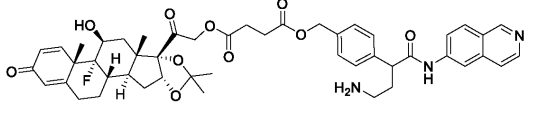
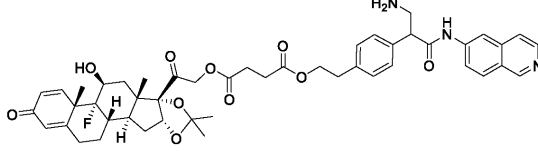
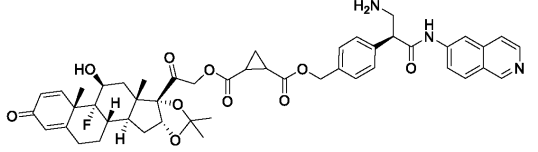
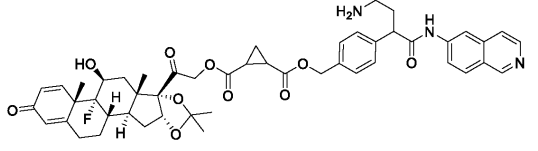
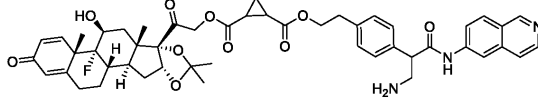
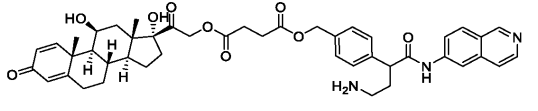
31		970.08
32		789.93
33		837.94
34		922.06
35		821.94
36		869.96
37		821.94
38		863.98

[0337]

<p>39</p>		<p>956.05</p>
<p>40</p>		<p>855.93</p>
<p>41</p>		<p>852.93</p>
<p>42</p>		<p>792.90</p>

[0338]

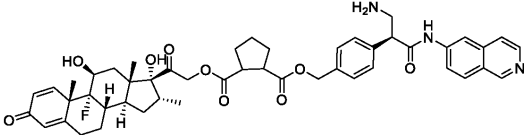
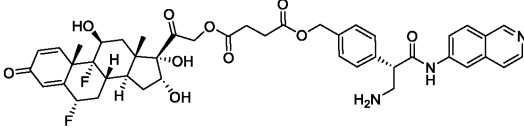
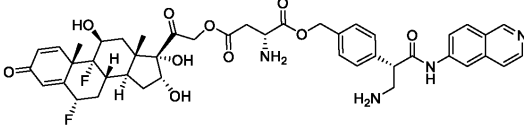
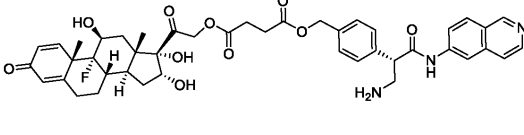
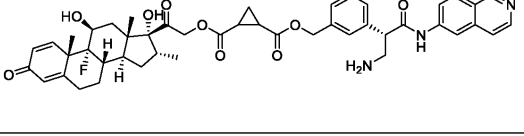
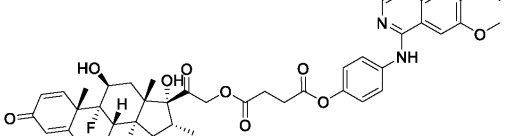

표 3

실시예	구조
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

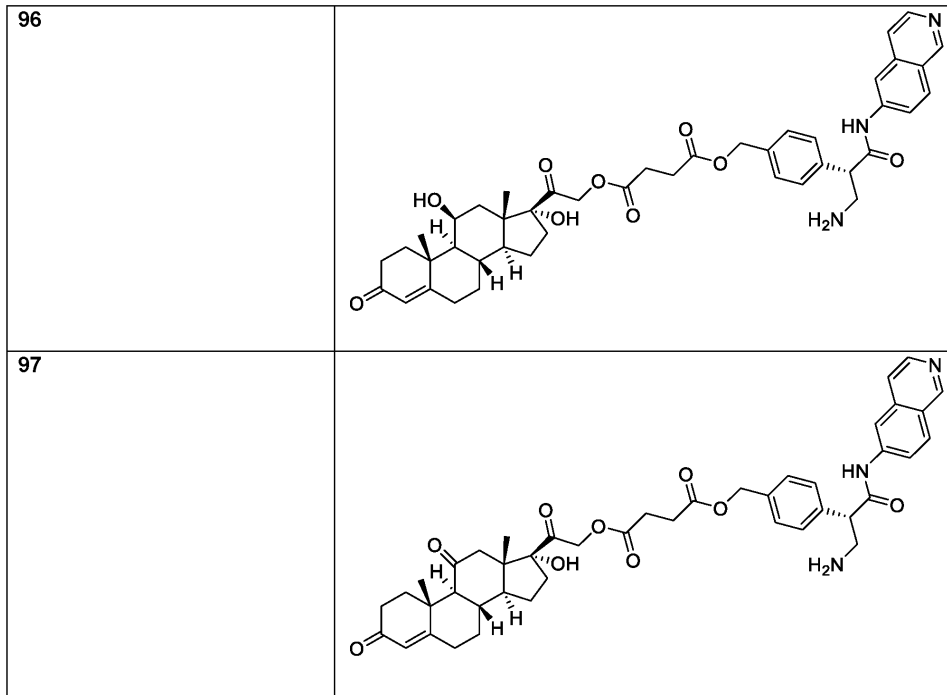
[0339]

50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

[0340]

<p>57</p>	
<p>58</p>	
<p>59</p>	
<p>60</p>	
<p>61</p>	
<p>62</p>	
<p>95</p>	

[0341]



[0342]

[0343]

실시예 2. 4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 디히드로클로라이드의 합성

[0344]

4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 디히드로클로라이드(E66 2HCl)를 도 2에 도시된 합성도에 따라 제조하였다.

[0345]

*tert*-부틸 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트(E63)의 제조

[0346]

무수 피리딘 중 텍사메타손(E1)의 용액에 EDC, DMAP 및 4-(*tert*-부톡시카르보닐)벤조산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 *tert*-부틸 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트(E63, 정량적 수율)를 얻었다.

[0347]

4-((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)카르보닐)벤조산(E64)의 제조

[0348]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 *tert*-부틸 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트(E63)의 용액에 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DI 수에 붓고, EtOAc로 추출하여 순수한 4-((2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)카르보닐)벤조산(E64, 89%)을 얻었다.

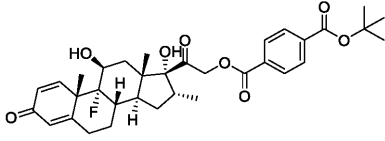
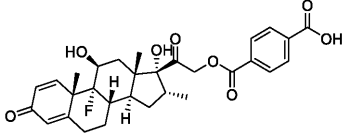
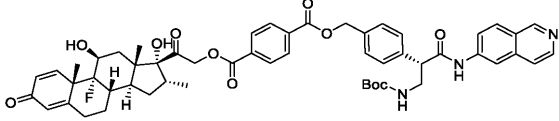
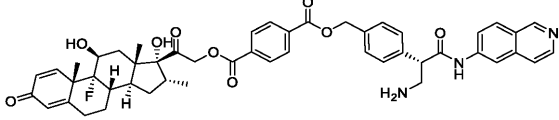
[0349]

4-((S)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-

6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 (E65)의 제조

- [0350] 무수 피리딘 중 4-((2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)카르보닐)벤조산(E64)의 용액에 EDC, DMAP 및 *tert*-부틸 (S)-(2-(4-(히드록시메틸)페닐)-3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(E3) 산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 4-((S)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 ((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 (E65, 84%)를 얻었다.
- [0351] 4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 디히드로클로라이드(E66 2HCl)의 제조
- [0352] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 4-((S)-3-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 (E65)의 용액에 디옥산 중 4M HCl 용액을 첨가하였다. 반응물을 4 시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전물을 여과하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하여 순수한 4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 (2-((8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9-플루오로-11, 17-디히드록시-10, 13, 16-트리메틸-3-옥소-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) 테레프탈레이트 디히드로클로라이드(E66 2HCl, 94%)를 단리하였다.
- [0353] 시판 화합물 및 대체로 E2-E5에 기재된 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, E63-E66(표 4)을 제조하고, E47-E68(표 35)도 합성하였다.

표 4

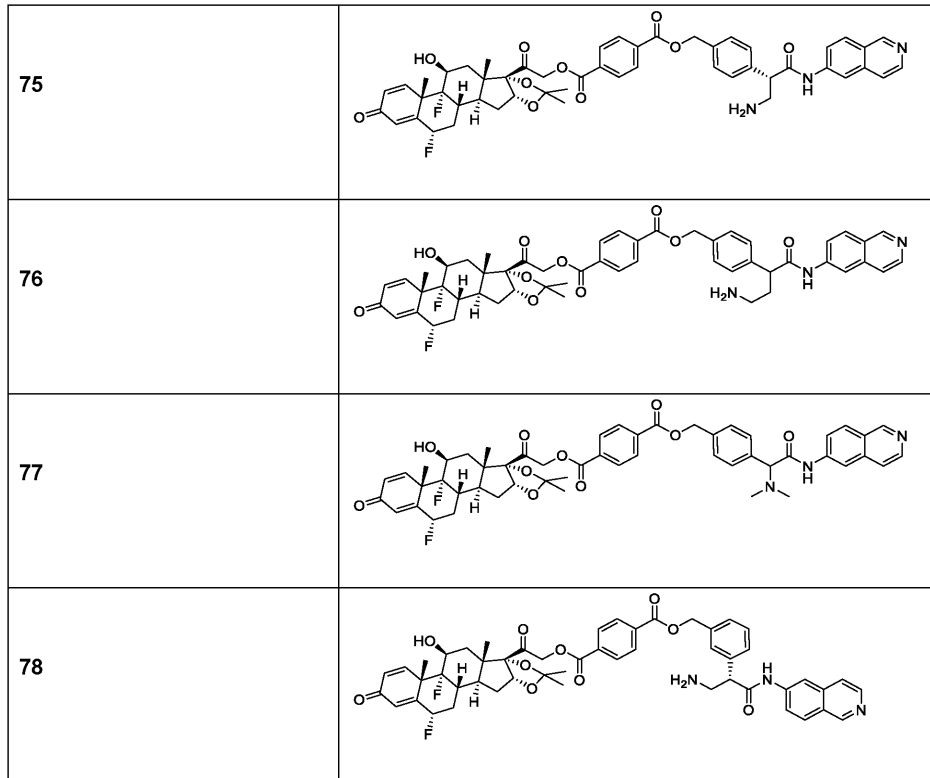
실시예	구조
63	
64	
65	
66	

[0354]

표 5

실시예	구조
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

[0355]



[0356]

[0357]

실시예 3. 1-(4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트 트리히드로클로라이드의 합성

[0358]

1-(4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트 트리히드로클로라이드(E83 3HC1)를 도 3에 도시된 합성도에 따라 제조하였다.

[0359]

1-(tert-부틸) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E79)의 제조

[0360]

무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 텍사메타손(E1)의 용액에 EDC, DMAP 및 (S)-3-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 1-(tert-부틸) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E79, 정량적 수율)를 얻었다.

[0361]

(S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산(E80)의 제조

[0362]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1-(tert-부틸) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E79)의 용액에 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 용

액을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DI수에 붓고, EtOAc로 추출하여 순수한 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산(E80, 정량적 수율)을 얻었다.

[0363] 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E81)의 제조

[0364] 무수 피리딘 중 (S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소부탄산(E80)의 용액에 EDC, DMAP 및 tert-부틸 (S)-(2-(4-(히드록시메틸)페닐)-3-(이소퀴놀린-6-일아미노)-3-옥소프로필)카르바메이트(E3) 산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E81, 64%)를 얻었다.

[0365] 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트(E82)의 제조

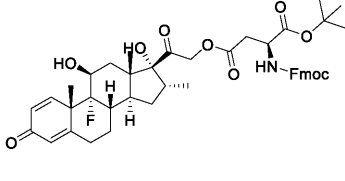
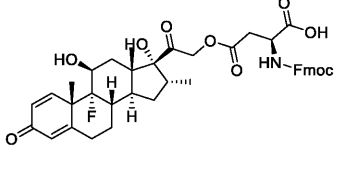
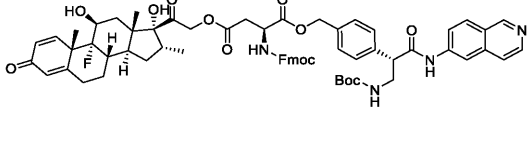
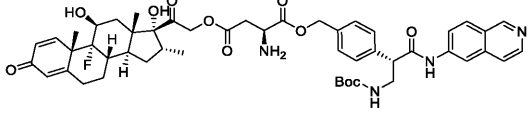
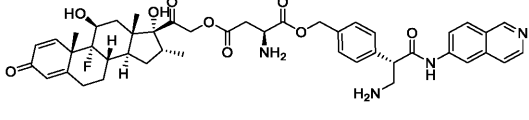
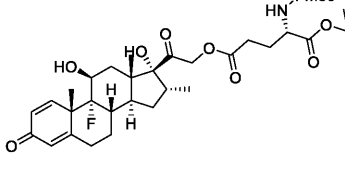
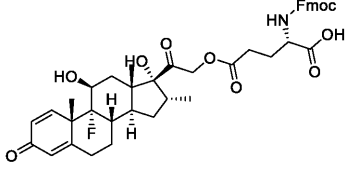
[0366] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-L-아스파르테이트(E81)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 디에틸아민의 용액을 첨가하고, 용액을 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트(E82, 82%)를 얻었다.

[0367] 1-(4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트(E83)의 제조

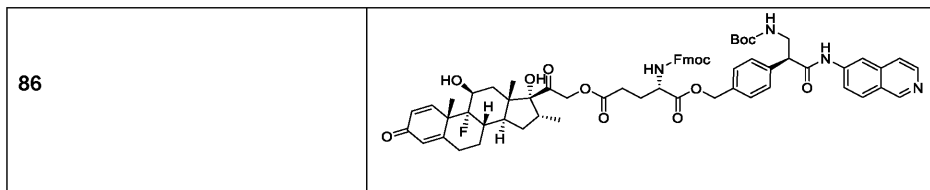
[0368] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 1-(4-((S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트(E82)의 용액에 디옥산 중 4M HCl 용액을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전물을 여과하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세정하여 순수한 1-(4-((S)-3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질) 4-(2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸) L-아스파르테이트 트리히드로클로라이드(E83 3HCl, 정량적 수율)를 분리하였다.

[0369] 시판 화합물 및 대체로 E2-E5에 기재된 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, E79-E86(표 6)을 제조하고, E47-E89(표 7)도 합성하였다.

표 6

실시예	구조
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

[0370]



[0371]

표 7

실시예	구조
87	
88	
89	

[0372]

[0373] 실시예 4. 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 3-((1R,2R)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트의 합성

[0374] 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 3-((1R,2R)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E90)를 도 4에 도시된 합성도에 따라 제조하였다.

[0375] 무수 피리딘 중 텍사메타손(E1)의 용액에 EDC, DMAP 및 3-((1R,2R)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조산을 첨가하고, 용액을 밤새 실온에서 N<sub>2</sub> 하에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>(포화)에 붓고, EtOAc로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 순수한 2-((8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-옥소에틸 3-((1R,2R)-2-(이소퀴놀린-6-일카르바모일)시클로프로필)벤조에이트(E90, 93%)를 얻었다.

[0376] 시판 화합물 및 대체로 E2-E5에 기재된 절차를 이용하고 적절한 출발 물질로 대체하여, E90-E91(표 8)을 제조하고, E92-E94(표 9)도 합성하였다.

표 8

실시예	구조
90	
91	

[0377]

표 9

실시예	구조
92	
93	
94	

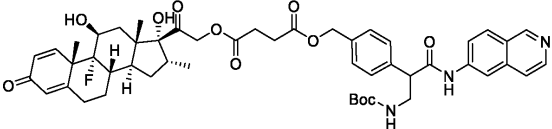
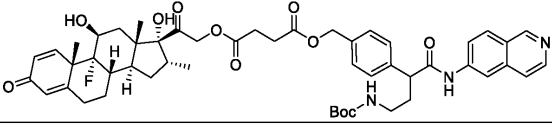
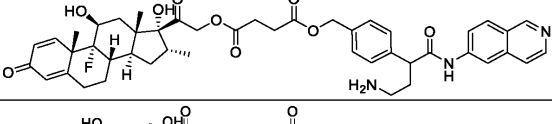
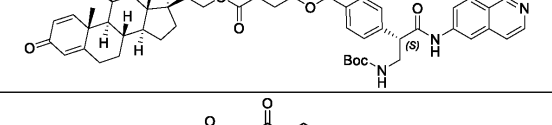
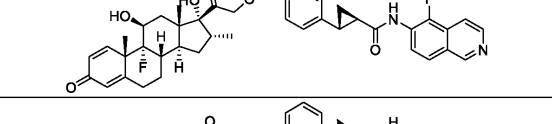
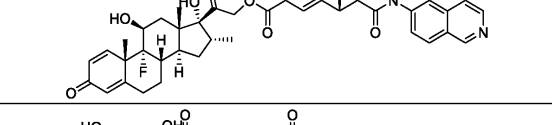
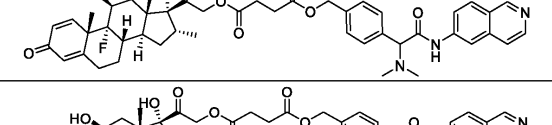
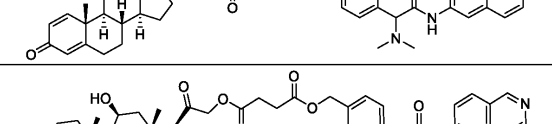
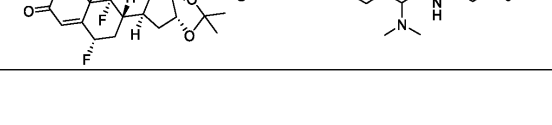
[0378]

[0379] 실시예 5. 코르티코스테로이드, ROCK 키나아제 및 본 발명의 화합물의, ROCK-1 키나아제, ROCK-2 키나아제 및 TNF- $\alpha$ 의 억제 효과에 대한 시험관내 비교

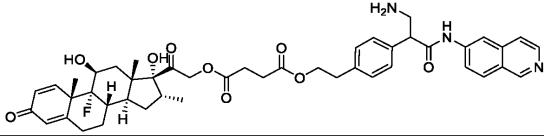
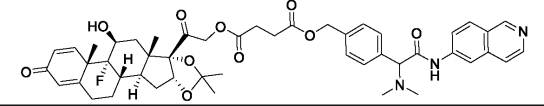
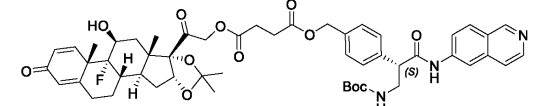
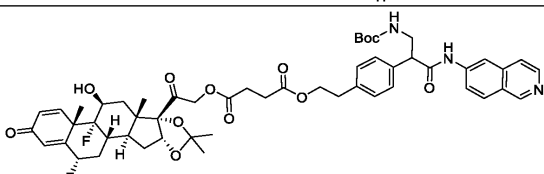
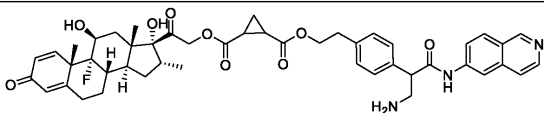
[0380] TNF  $\alpha$  분석은 염증의 지표로서 RAW264.7 불멸화된 쥐과 동물 대식 세포로부터 분비된 TNF  $\alpha$ 를 정량화한다. 세포를 (염증 유발제로서의) LPS 및 시험 분자 또는 대조 화합물의 적정으로 4 시간 동안 동시에 처리하였다. 인큐베이션 기간 후, 배지를 수확하고 ELISA 분석을 통해 분석하였다. 실험 샘플의 OD는 TNF  $\alpha$  농도를 추정하기 위해 표준 곡선의 OD에 적절하다. IC<sub>50</sub> 값은 곡선의 상단 및 하단 한계로 컨트롤을 사용하여 실험 값에 곡선을 피팅하여 계산하였다. 본원에 제공된 선택된 화합물들이 분석에 적용하였다. 결과를 하기 표 10에 정리한다.

표 10

TNF $\alpha$  분비 분석 IC<sub>50</sub> 결과

실시예	구조: 스테로이드-링커-AR	MW	IC <sub>50</sub>
실시예 4		896.02	230 nM
실시예 11		910.05	429 nM
실시예 12		809.93	90.5 nM
실시예 14		864.01	620.5 nM
실시예 91		724.80	102.5 nM
실시예 90		706.81	300 nM
실시예 20		809.93	144 nM
실시예 21		777.92	1650 nM
실시예 23		869.96	4.5 nM

[0381]

실시예 26		809.93	227 nM
실시예 28		851.97	15.5 nM
실시예 29		938.06	71 nM
실시예 31		970.08	5465 nM
실시예 37		821.94	3100 nM

[0382]

[0383]

[0384]

**실시예 6. 시험관내 키나아제 활성**

다양한 키나아제의 억제를 분석하였다. 결과를 하기 표 11에 정리한다.

표 11

키나아제 분석 IC<sub>50</sub> (nM) 결과

실시예	염	ROCK2	ROCK1	PKA	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	IKKb
실시예 40	HCl	13	19	71	50000	38320	17730	50000	32886
실시예 25	HCl	17	25	138	50000	40871	21390	50000	38496
실시예 83	HCl	9	11	29	34675	22021	7729	50000	19151
실시예 66	HCl	26	36	117	50000	36241	43246	50000	50000
실시예 33	HCl	14	21	81	50000	42354	30082	50000	40091
실시예 27	HCl	13	29	317	50000	41673	11632	50000	46807
실시예 19	HCl	27	58	332	9574	13799	2573	50000	50000
실시예	염	PKCh	PKCd	PKCe	AKT1	PTM	HTM	TOX	NFkB
실시예 40	HCl	190	152	244	523	217	11	100000	28
실시예 25	HCl	173	225	1578	955	295	4.5	100000	39
실시예 83	HCl	51	56	154	95	43	25	100000	55
실시예 66	HCl	282	357	3614	1358	358	15	100000	55
실시예 33	HCl	145	142	1575	1243	75	4.0	55246	103
실시예 27	HCl	331	509	3455	2641	145	6	100000	1788
실시예 19	HCl	436	589	4163	2540	706	-	-	10000

[0385]

[0386] 실시예 7. 미엘로퍼옥시다아제(MPO) 활성

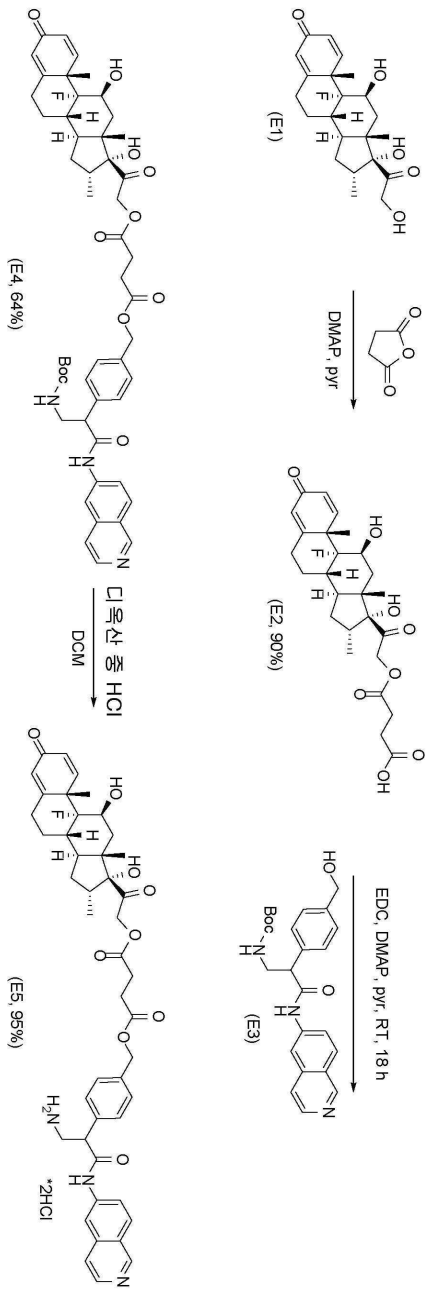
[0387] 다 자란 C57B16 수컷 마우스에 2 ng의 지질 다당류(LPS)를 유리체내 주사하였다. 그 다음 마우스에게 주사 후 0 및 6 시간에 비히클, 화합물 또는 대조군 처리(0.07% w/w, 0.02% w/w 또는 0.007% w/w)를 투여하였다. 수양액(AH) 및 유리액(VH)을 LPS 주사 24 시간 후에 수집하였고, ELISA에 의해 MPO 활성에 대해 분석하였다. 데이터는 두 가지 개별 실험의 모음이다. 통계 분석은 수정되지 않은 Dunn의 테스트와 다중 비교 1-웨이 ANOVA를 사용하여 GraphPad 프리즘에서 수행하였다. 결과는 도 5(수양액)과 도 6(유리액)에 도시되어 있다. 도 5 및 도 6에서, Dex는 텍사메타손을 지칭하고, 화합물 A는 (S)-3-아미노-2-(4-(히드록시메틸)페닐)-N-(이소퀴놀린-6-일)프로판아미드를 지칭하며, \*는 p < 0.05를 지칭하고, \*\*는 p < 0.005를 지칭한다. MPO 수준은 호중구 침윤 수준에 해당한다. 비감염성 염증 사례의 맥락에서, 호중구는 조직에 강력한 수준의 손상을 일으킨다. 치료에 대한 반응으로 관찰된 MPO의 수준이 낮다는 것은, 치료가 항염증 효과가 있음을 시사한다.

[0388] 본 개시 전반에 걸쳐 공개 및 특허가 언급되는 경우, 본 명세서에 인용된 모든 미국 특허는 본 명세서에 참조로 포함된다. 본원에 사용된 모든 백분율, 비 및 비율은 달리 명시되지 않는 한 중량%이다.

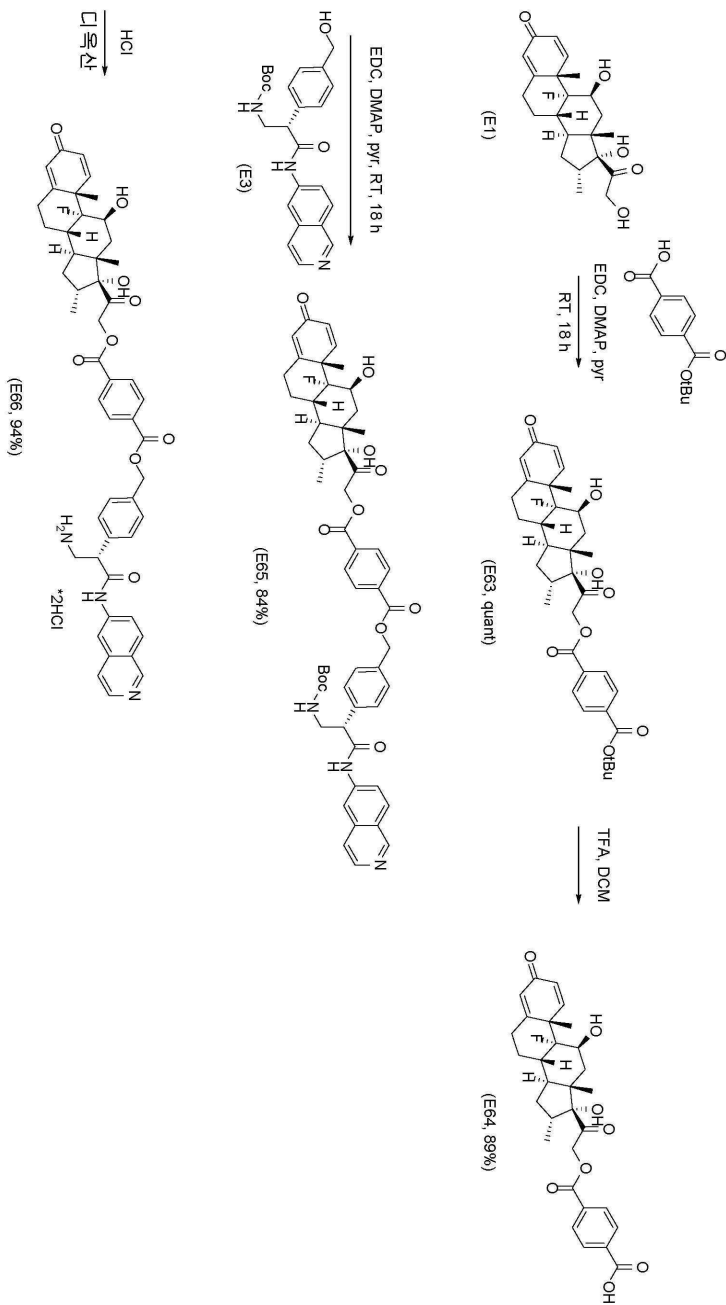
[0389] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 일반적으로 본 개시가 관련된 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 실험실 절차는 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 절차이다.

도면

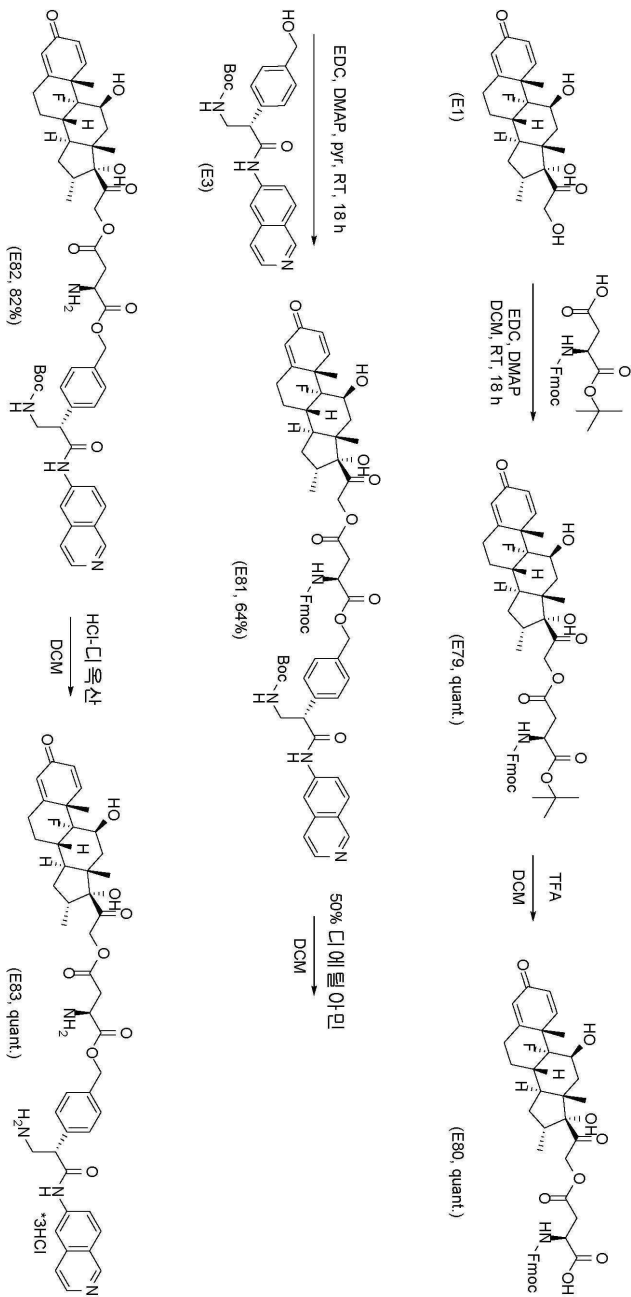
도면1



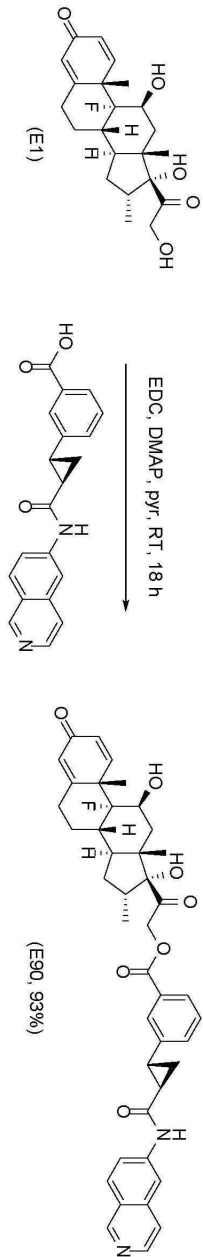
도면2



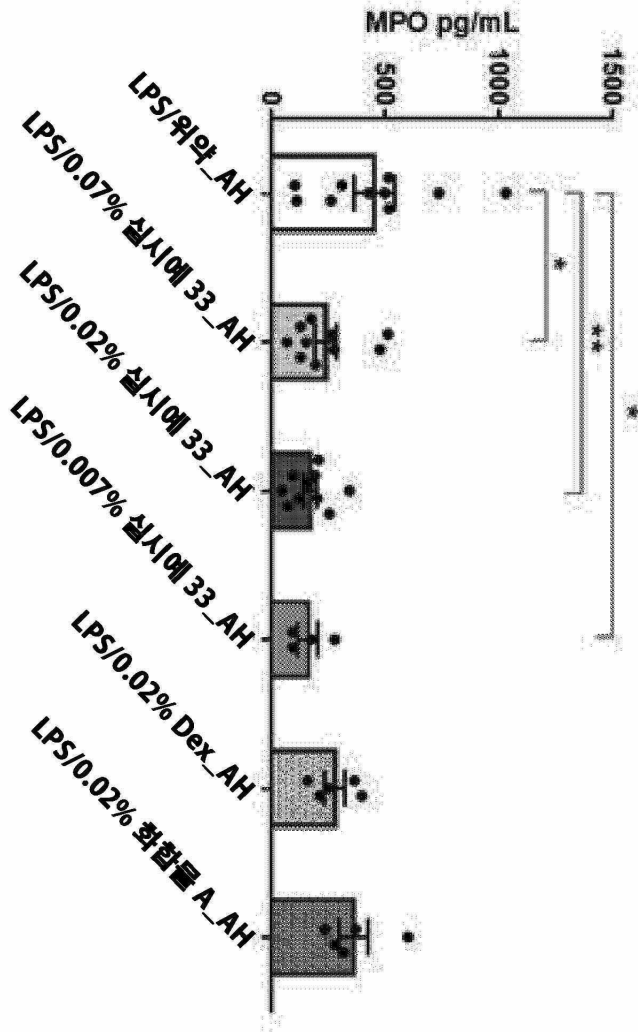
도면3



도면4



도면5



도면6

