

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0110820
(43) 공개일자 2020년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 333/38 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 333/38 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7026858(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2013년08월23일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2015-7007444
원출원일자(국제) 2013년08월23일
심사청구일자 2018년08월10일
- (85) 번역문제출일자 2020년09월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/056418
- (87) 국제공개번호 WO 2014/035827
국제공개일자 2014년03월06일
- (30) 우선권주장
61/693,437 2012년08월27일 미국(US)

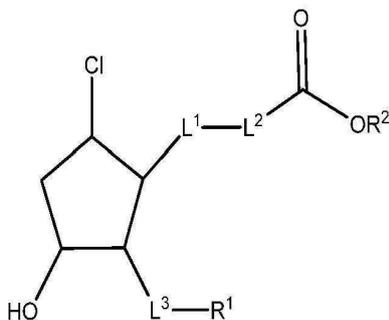
- (71) 출원인
알레간 인코포레이티드
미합중국 캘리포니아 어빈 듀폰 드라이브 2525(우:92612)
- (72) 발명자
임, 화빈
미국 92612 캘리포니아주 얼바인 아파트먼트 넘버305 팔라딘 70
버크, 로버트 엠.
미국 92651 캘리포니아주 라구나 비치 세리토스 드라이브 1337
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 베타-클로로시클로펜탄의 친수성 에스테르 전구약물의 이용에 의한 감소된 중심 각막 비후**(57) 요약**

녹내장을 치료하기 위한 조성물과 방법이 제공된다. 특히, 중심 각막 비후를 감소시키는데 이용하기 위한 화학식 (I)과 화학식 (III)의 친수성 에스테르 전구약물 및 상기 화합물이 제공되고, 여기서 L1-L3, R1과 R2는 청구항 1에서 규정된 바와 같고, 그리고 n과 R2D는 청구항 37에서 규정된 바와 같다.

화학식 (I):



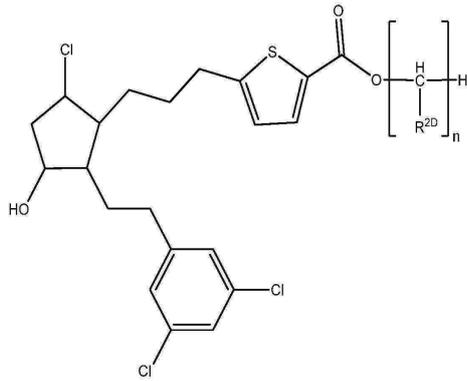
(뒷면에 계속)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (III) 내지 (VIIp) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 녹내장, 황반 변성, 또는 안내압항진의 치료가 필요한 개체에서 녹내장, 황반 변성, 또는 안내압항진을 치료하기 위한 안과용 제약학적 조성물.



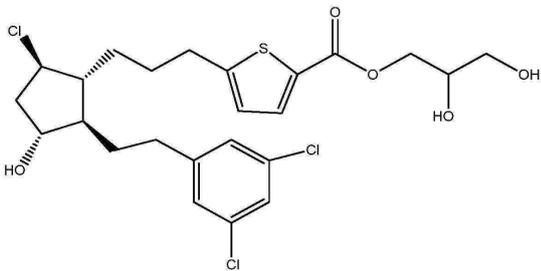
(III);

여기서

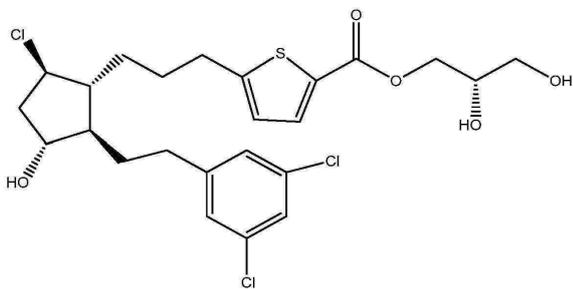
n은 1 내지 10이고;

각 발생에서 R^{2D}는 독립적으로 수소 또는 히드록실이며;

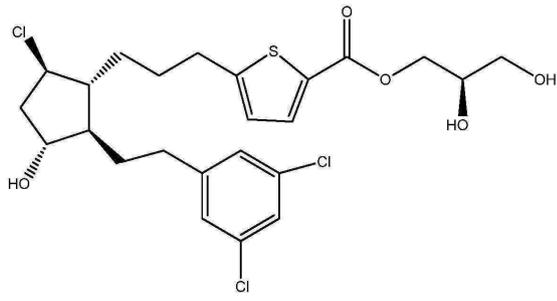
1, 2, 3, 4, 5 또는 6 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다;



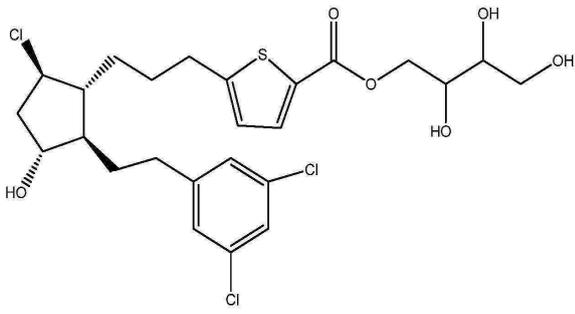
(IV),



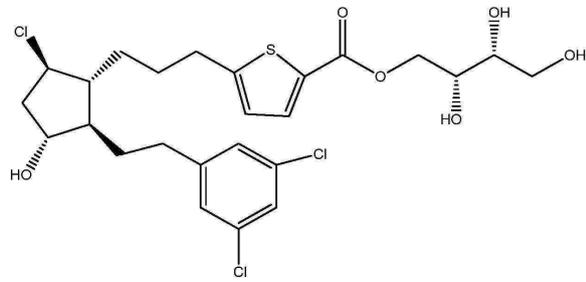
(IVa),



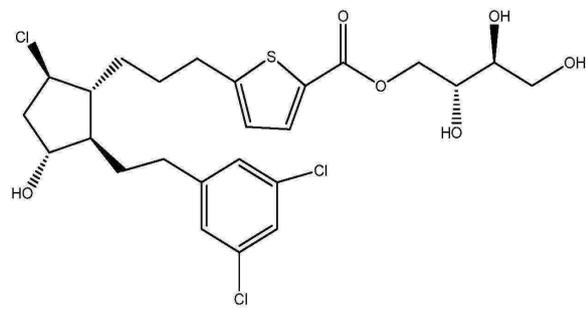
(IVb),



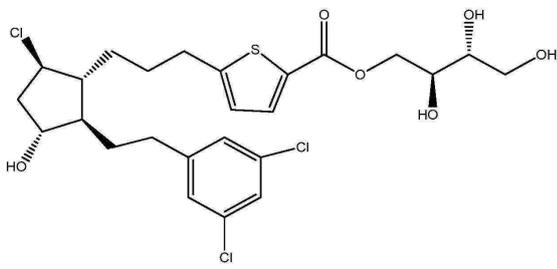
(V),



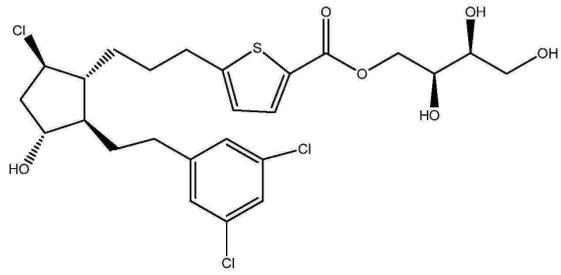
(Va),



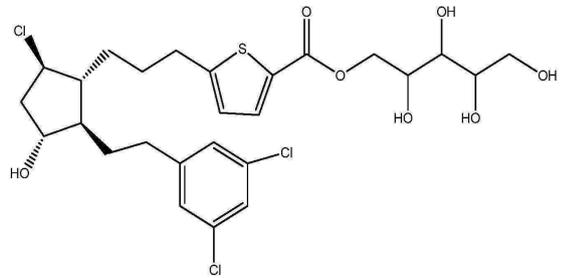
(Vb),



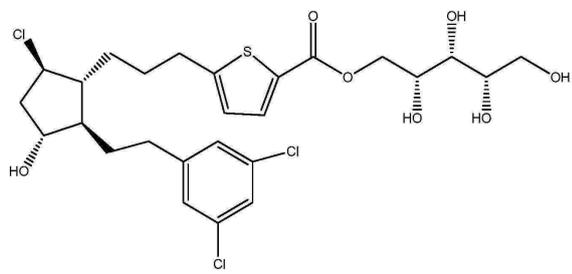
(Vc),



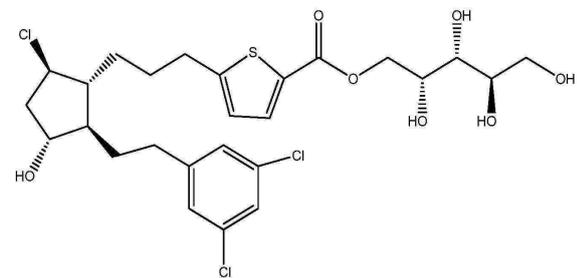
(Vd),



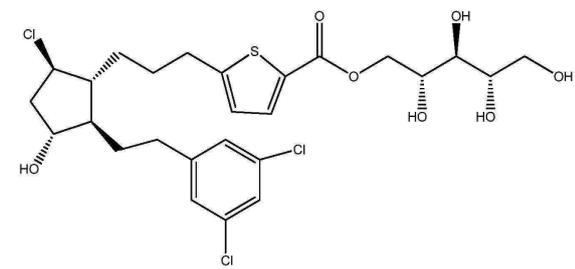
(VI),



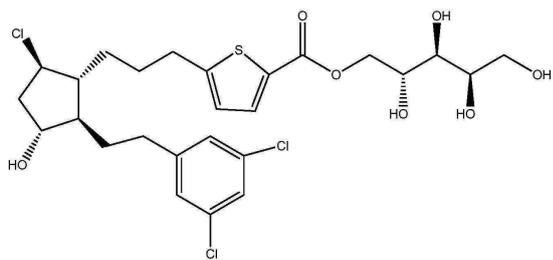
(VIa),



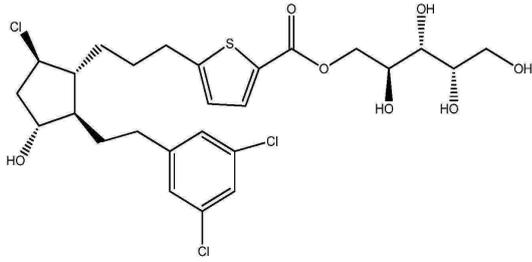
(VIb),



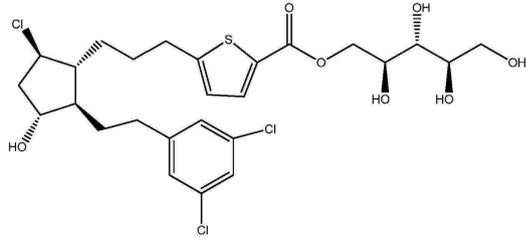
(VIc),



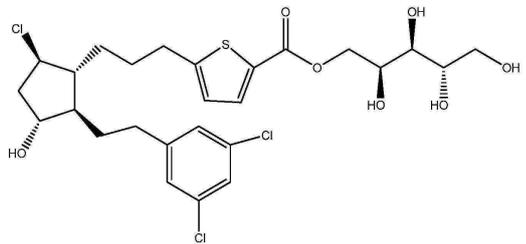
(VIId),



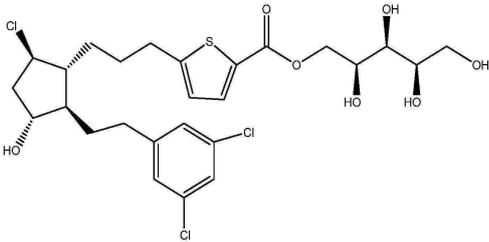
(VIe),



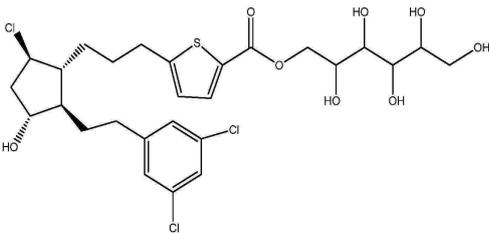
(VI f),



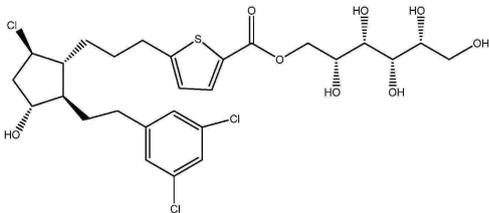
(VIg),



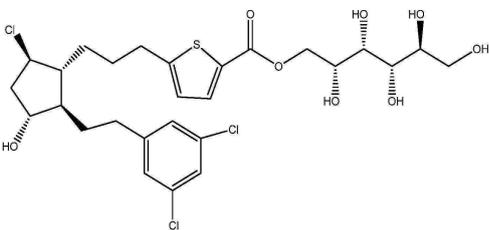
(VIh),



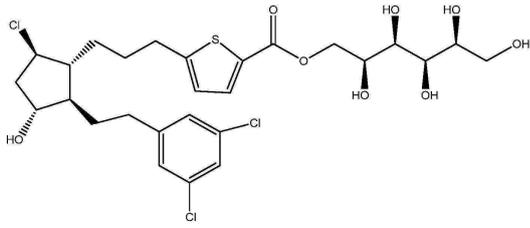
(VII),



(VIIa),



(VIIb),



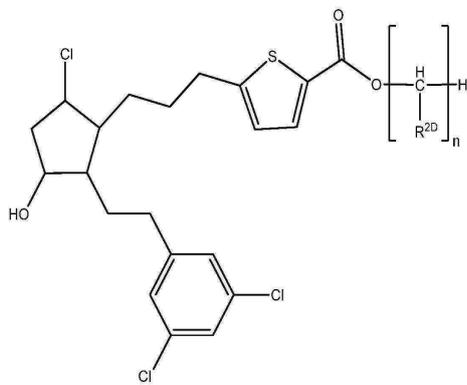
(VIIp).

청구항 2

제1항에 있어서, 국소 적용을 위한 안과용 제약학적 조성물.

청구항 3

치료 효과량의 하기 화학식 (III) 내지 (VIIp) 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 각막 비후를 감소시키는 것을 필요로 하는 개체에서 각막 비후를 감소시키기 위한 안과용 제약학적 조성물.



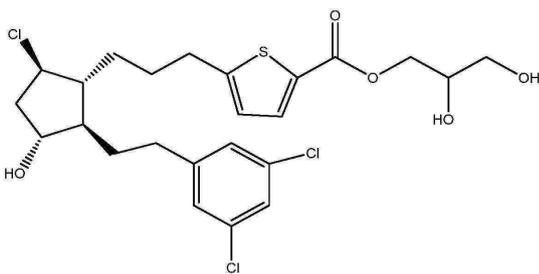
(III);

여기서

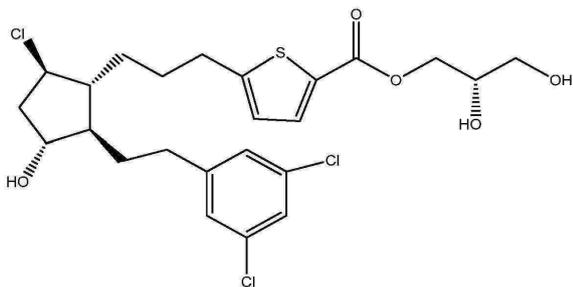
n은 1 내지 10이고;

각 발생에서 R^{2D}는 독립적으로 수소 또는 히드록실이며;

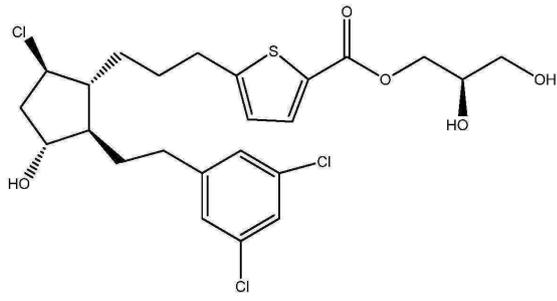
1, 2, 3, 4, 5 또는 6 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다;



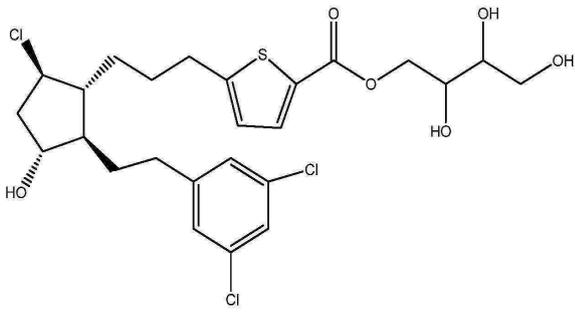
(IV),



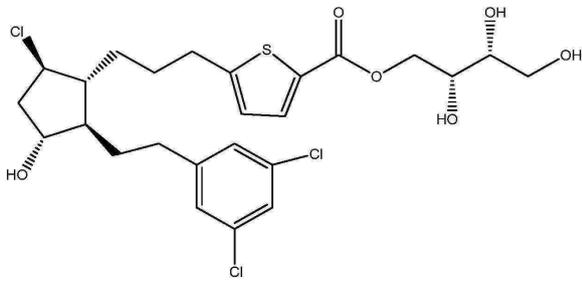
(IVa),



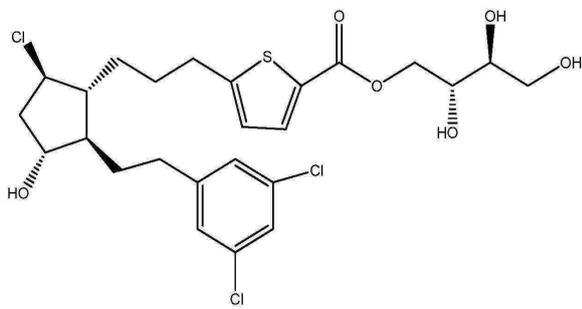
(IVb),



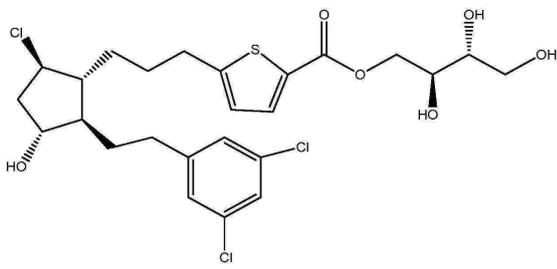
(V),



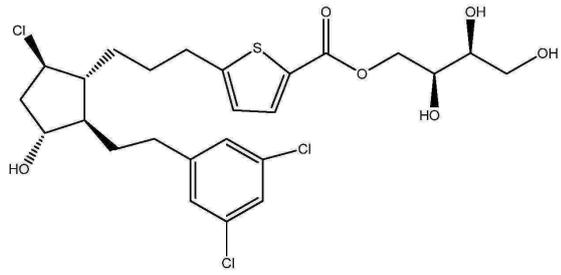
(Va),



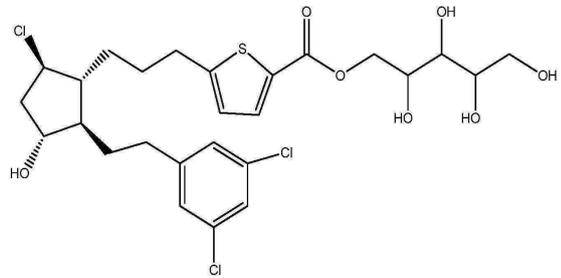
(Vb),



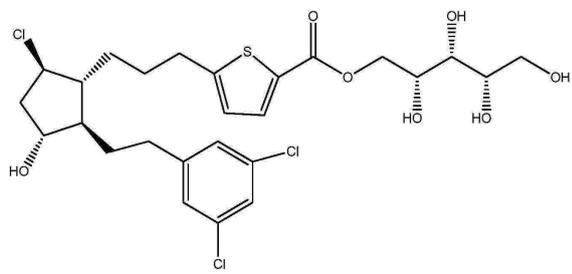
(Vc),



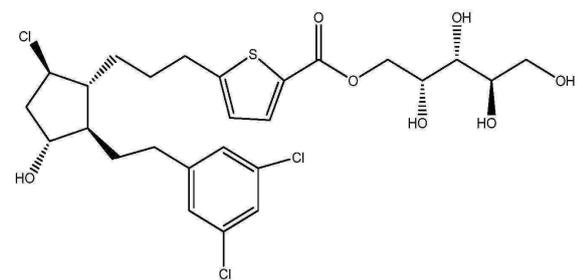
(Vd),



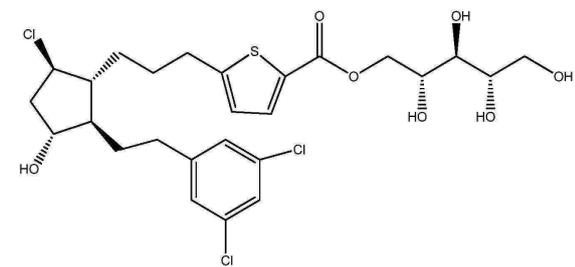
(VI),



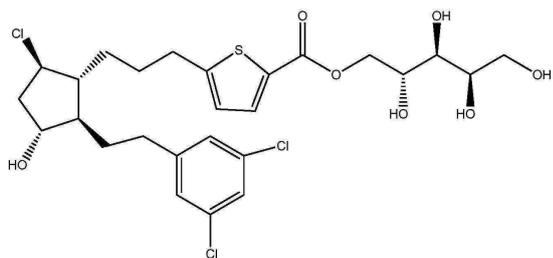
(VIa),



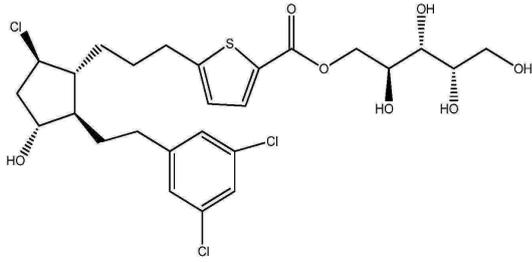
(VIb),



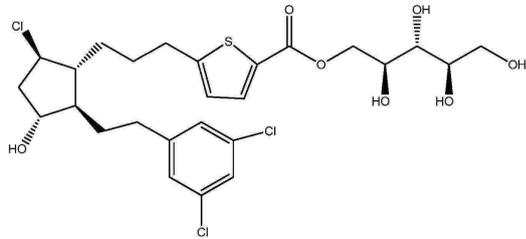
(VIc),



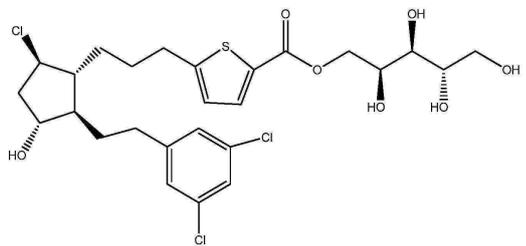
(VIId),



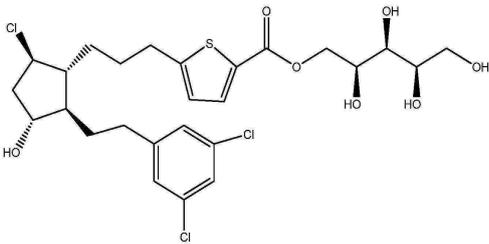
(VIe),



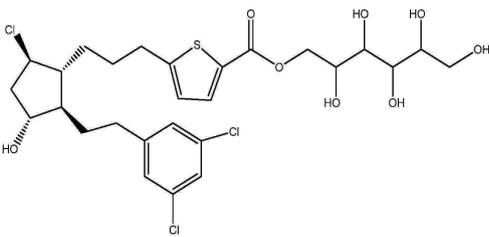
(VI f),



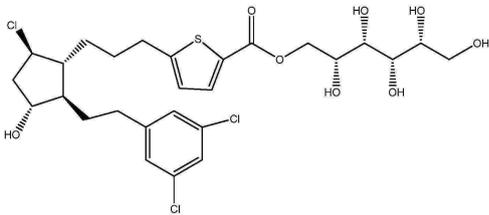
(VIg),



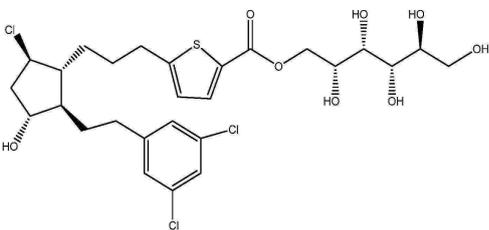
(VIh),



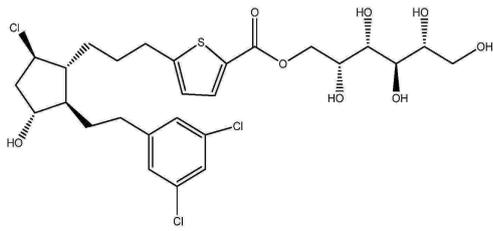
(VII),



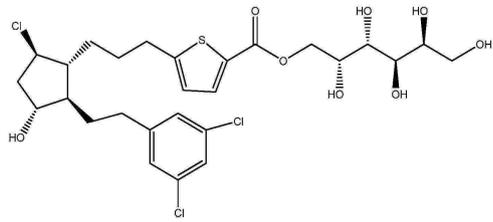
(VIIa),



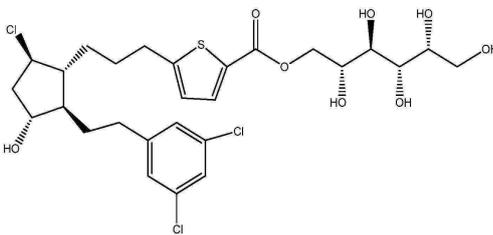
(VIIb),



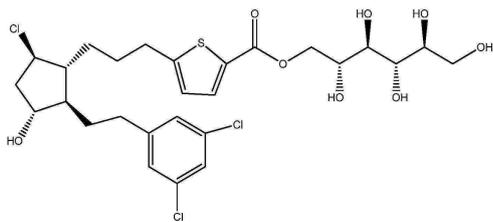
(VIIc),



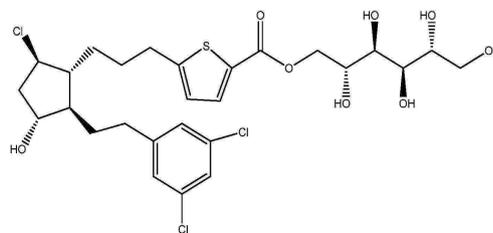
(VIId),



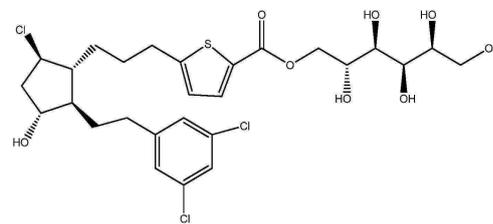
(VIIe),



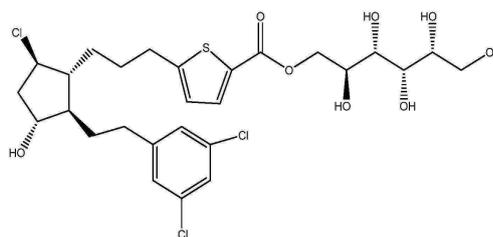
(VIIf),



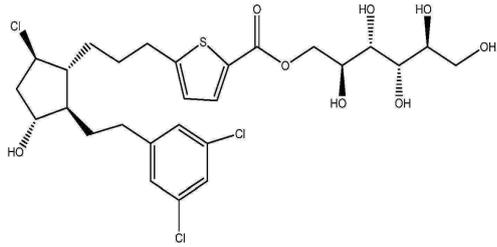
(VIIg),



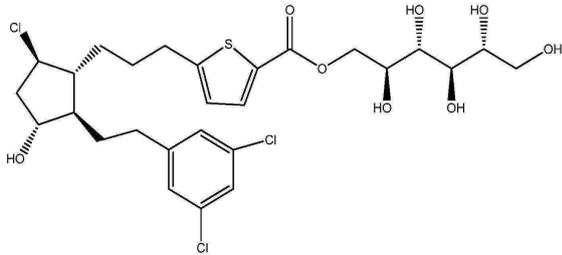
(VIIh),



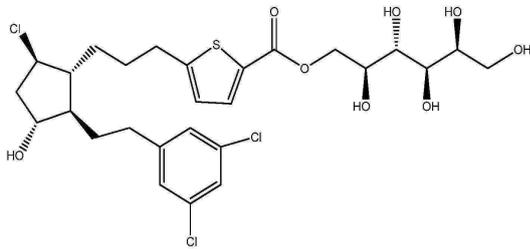
(VIIi),



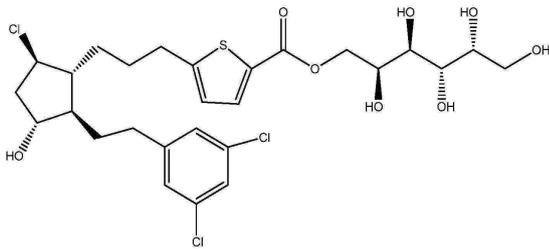
(VIIj),



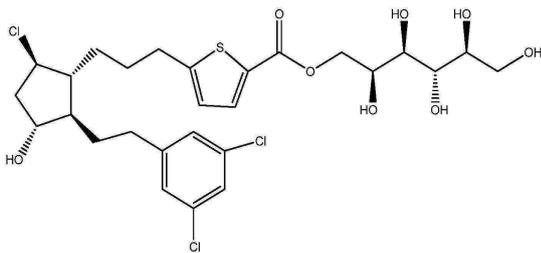
(VIIk),



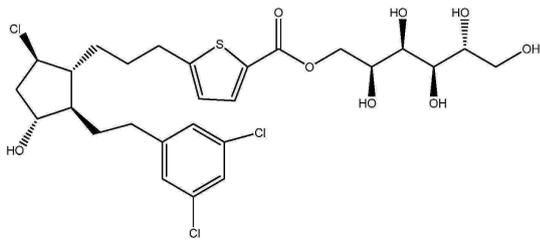
(VIIl),



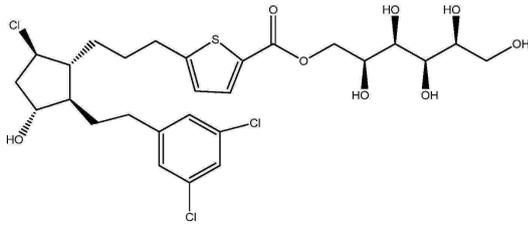
(VIIm),



(VIIn),



(VIIo), 또는



(VIIp).

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 개체는 녹내장을 앓는 것을 특징으로 하는 안과용 제약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 개체는 안내압항진을 앓는 것을 특징으로 하는 안과용 제약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명자: Wha Bin Im 및 Robert M. Burk

관련된 출원

[0003] 본 출원은 2012년 8월 27일자 제출된 U.S. 특허가출원 일련 번호 61/693,437에 우선권을 주장하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

배경 기술

발명의 배경

[0005] 녹내장은 전 세계에서 시각상실의 주도적인 원인 중에서 한 가지인데, 미국에서 2.5 백만 명 이상의 사람들이 상기 질환으로 고통받고 있고 수백만 명이 녹내장 발병의 위험에 처해있다. 개체군이 늙어감에 따라서, 녹내장으로 고통받는 개체의 숫자는 계속 증가할 것인데, 그 이유는 노인들이 불균형적으로 영향을 받기 때문이다.

[0006] 병인에 기초하여, 녹내장은 원발성과 이차성 녹내장으로 분류될 수 있다. 선천성 녹내장으로 알려져 있는 원발성 녹내장은 다른 안구 질환의 부재에서 일어날 수 있고, 그리고 이의 근원적인 원인은 알려져 있지 않다. 하지만, 원발성 녹내장에서 관찰된 증가된 안압 (IOP)은 눈의 외부로 방수 흐름의 폐쇄에 기인하는 것으로 알려져 있다. 이차성 녹내장은 다른 기존의 눈 질환, 예를 들면, 포도막염, 안구내 종양, 확대된 백내장, 중심 망막 정맥 폐색, 눈의 외상, 수술 절차 및 안구내 출혈로부터 발생한다. 일반적으로, 후방으로부터 전방 내로 및 차후에, 셀램 관 내로 방수의 외향류에서 임의의 간섭은 이차성 녹내장을 야기할 수 있다.

[0007] 녹내장에 대한 현재 치료는 기계적 수단을 이용함에 의해, 생산되는 방수의 양을 감소시킴으로써 또는 대안으로 눈의 외부로 유체의 흐름을 증강함으로써 눈에서 압력을 감소시키는 것을 목적으로 한다. 녹내장을 치료하는데 이용된 국소 적용을 위한 작용제에는 유체의 유출을 증가시키는 축동제 (가령, Isopto® Carpine, Ocusert®, Pilocar®, 그리고 Pilopine®) 및 에피네프린 (가령, Epifrin® 및 Propine®); 유체의 양을 감소시키는 베타 차단제 (가령, Betagan®, Betimol®, Betoptic®, Ocupress®, Timoptic®, Optipranalol®), 탄산탈수효소 저해제 및 알파 아드레날린성 효현제 (가령, Alphagan®, Iopidine®, Trusopt®); 그리고 이차성 배수 루트를 통해 유체의 유출을 증가시키는 프로스타글란딘 유사체 (가령, Lumigan®, Rescula®, Travatan®, Xalatan®)가 포함된다.

[0008] 녹내장의 치료를 위한 안구 조성물의 국소 적용은 각막을 통해 및 전방 내로 약물의 침투를 필요로 하고, 전방은 방수를 내포하고, 방수는 이후, 전통적인 유출 경로 내로 배수된다. 안압은 셀램 관 및 포도막-공막 경로에서 작용하는 약물에 의해 낮아진다. 각막을 통한 약물의 침투는 소수성과 친수성 특징의 균형을 필요로 한다. 각막 내로 확산하기 위해, 약물은 비극성 매체에서 충분히 가용성이어야 하고, 그리고 이것은 각막 외부에 방수 내로 확산하기 위해 수성 매체에서 충분히 가용성이어야 한다.

[0009] 녹내장의 치료를 위한 잠재적으로 유용한 약물은 전구약물 에스테르로서 전달될 수 있다. 효소적으로 개열되어

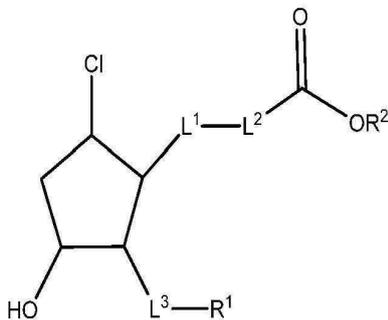
(가령, 각막에서) 활성 화합물을 재생하는 전구약물 에스테르의 이용은 각막을 통해 전방 내로 약물의 침투를 증강할 수 있다. 하지만, 많은 에스테르는 너무 소수성이어서 각막에서 가장 두꺼운 층인 고도 수성 극성 간질 외부로 및 방수 내로 확산하지 못한다. 게다가, 이런 화합물은 종종, 수용액에서 조제할 수 있을 만큼 충분히 가용성이 아니다. 각막을 통해 전방 내로 침투하는 능력을 갖는 안구 조성물이 당분야에서 필요하다. 이와 동시에, 이런 조성물은 수용액에서 조제하고 전방에서 가용성일 만큼 충분한 친수성 성질을 전시해야 한다. 당분야에서 이런 저런 요구를 해소하는 조성물과 방법이 본원에서 제공된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] **발명의 간단한 요약**

[0011] 한 양상에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0012] . 화학식 (I)에서, R¹은 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다. L¹은 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬렌이다. L²는 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴렌이다. L³은 결합 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. R²는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0013] 다른 양상에서, 본원에서 제공된 화합물과 이의 구체예 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 안구 제약학적 조성물이 제공된다.

[0014] 다른 양상에서, 인간에서 안구 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물과 이의 구체예의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 다른 양상에서, 각막 비후를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물과 이의 구체예의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

과제의 해결 수단

[0016] **발명의 상세한 설명**

[0017] **I. 정의**

[0018] 본원에서 이용된 약어는 화학 분야와 생물학 분야에서 그들의 전통적인 의미를 갖는다. 본원에서 진술된 화학적 구조 및 화학식은 화학 분야에서 공지된 화학적 원자가의 표준 규칙에 따라 구축된다.

[0019] 치환체 기가 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된 그들의 전통적인 화학식에 의해 특정되는 경우에, 이들은 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 기재함으로써 발생하는 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포괄한다, 가령, -CH₂O-는 -OCH₂-에 동등하다.

[0020] 용어 "알킬"은 그것만으로도 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않으면, 곧은 (즉, 분지되지 않은) 또

는 분지된 사슬, 또는 이들의 조합을 의미하고, 이것은 완전히 포화되거나 (본원에서 "포화된 알킬"로서 지칭됨), 단일불포화되거나 또는 다중불포화되고, 그리고 지정된 탄소 원자의 숫자를 갖는 이가와 다가 라디칼을 포함할 수 있다 (즉, C₁-C₁₀은 1개 내지 10개 탄소를 의미한다). 일부 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물의 치환체로서 진술된 모든 알킬은 포화된 알킬이다. 포화된 탄화수소 라디칼의 실례에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 예로서, n-펜틸의 동족체와 이성질체, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등과 같은 기가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 불포화된 알킬 기는 하나 또는 그 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. "알콕시"는 산소 링커 (-O-)를 거쳐 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다. "알킬티오"는 황 링커 (-S-)를 거쳐 분자의 나머지에 부착된 알킬이다. "할로알콕시"는 할로겐으로 치환된 알콕시이다. 할로겐이 플루오르일 때, 이것은 본원에서 "플루오르알콕시"로서 지칭된다. 용어 "알킬"은 포화된 알킬, 알케닐 및 알키닐을 포함한다. 포화된 알킬은 1개 내지 10개 또는 1개 내지 6개 탄소 원자를 가질 수 있다. 용어 "알케닐"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않으면, 하나 또는 그 이상의 이중 결합을 갖는 끝은 (즉, 분지되지 않은) 또는 분지된 탄화수소 사슬 (가령, 2개 내지 10개, 또는 2개 내지 6개 탄소 원자)을 의미한다. 불포화된 알킬 기의 실례에는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐) 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 용어 "알키닐"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않으면, 하나 또는 그 이상의 삼중 결합을 갖는 끝은 (즉, 분지되지 않은) 또는 분지된 탄화수소 사슬 (가령, 2개 내지 10개 또는 2개 내지 6개 탄소 원자)을 의미한다. 알키닐 기의 실례에는 에티닐, 1-과 3-프로피닐, 3-부티닐 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다.

[0021] 용어 "알킬렌", "알케닐렌, 그리고 "알키닐렌"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 메틸렌, 에틸렌, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, 비닐렌 등에 의해 예시된 바와 같은, 하지만 이들에 한정되지 않는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐로부터 유래된 이가 라디칼을 의미한다.

[0022] 용어 "아미노"는 본원에서 이용된 바와 같이, -NH₂를 의미한다. 용어 "카르복시"는 본원에서 이용된 바와 같이, -COOH (이의 제약학적으로 허용되는 염 포함)를 의미한다.

[0023] 용어 "헤테로알킬"은 그것만으로 또는 다른 용어와 합동으로, 달리 명시되지 않으면, 최소한 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 또는 S로 구성된 군에서 선택되는 최소한 하나의 헤테로원자로 구성되는 안정된 끝은 또는 분지된 사슬 또는 이들의 조합을 의미하고, 그리고 여기서 질소와 황 원자는 임의선택적으로 산화될 수 있고, 그리고 질소 헤테로원자는 임의선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P와 S 및 Si는 헤테로알킬 기의 임의의 내측 위치에서 또는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에서 배치될 수 있다. 실례에는 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃. 그리고 -CN이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 최대 2개의 헤테로원자가 연속적일 수 있다, 예를 들면, 예로서, -CH₂-NH-OCH₃. 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그것만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-에 의해 예시된 바와 같은, 하지만 이들에 한정되지 않는 헤테로알킬로부터 유래된 이가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌 기의 경우에, 헤테로원자는 또한, 사슬 말단의 한쪽 또는 양쪽을 점유할 수 있다 (가령, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 전술한 바와 같이, 헤테로알킬 기는 본원에서 이용된 바와 같이, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되는 기를 포함한다.

[0024] 용어 "시클로알킬"과 "헤테로시클로알킬"은 그들만으로 또는 다른 용어와 합동으로, 달리 명시되지 않으면, 각각 "알킬"과 "헤테로알킬"의 비방향족 환상 이형 (가령, 4개 내지 8개 고리 원자를 가짐)을 나타낸다. 부가적으로, 헤테로시클로알킬의 경우에, 헤테로원자는 헤테로환이 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 점유할 수 있다. 헤테로시클로알킬은 N, O, 또는 S(O)_n'에서 선택되는 1개 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함할 수 있고, 여기서 n'은 0 내지 2의 정수이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬 고리는 임의선택적으로, 본원에서 규정된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된다 (가령, 여기서 아릴과 헤테로아릴 고리는 단일환상이다). 단일환상 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 헤테로시클로알킬 또는 시클로알킬 고리는 본 출원에서, "이중환상 헤테로시클로알킬" 고리 또는 "이중환상 시클로알킬" 고리로서 지칭될 수 있다. 부가적으로, 헤테로시클로알킬 고리 내에 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -CO- 기에 의해 임의선택적으로 대체될 수 있다. 더욱 특정하게는, 용어 헤테로시클로알킬에는 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지노, 테트라히드로피라닐, 티오모르

폴리노, 디히드로인돌릴 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 헤테로시클로알킬 고리가 불포화될 때, 이것은 고리가 방향족이 아니라면 1개 또는 2개의 고리 이중 결합을 내포할 수 있다. 헤테로시클로알킬 기가 최소한 하나의 질소 원자를 내포할 때, 이것은 본원에서 헤테로시클로아미노로서 또한 지칭될 수 있고, 그리고 헤테로시클로알킬 기의 부분집합이다. 헤테로시클로알킬 기가 포화된 고리이고 앞서 언급된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합되지 않을 때, 이것은 본원에서 포화된 단일환상 헤테로시클로알킬로서 지칭될 수 있다. 시클로알킬의 실례에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 실례에는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딘), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. "시클로알킬렌"과 "헤테로시클로알킬렌"은 단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 각각 시클로알킬과 헤테로시클로알킬로부터 유래된 이가 라디칼을 의미한다.

[0025] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그들만으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않으면, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 부가적으로, 용어, 예를 들면, "할로알킬"은 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 의미된다. 예로서, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 플루오르메틸, 디플루오르메틸, 트리플루오르메틸, 2,2,2-트리플루오르에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 것으로 의미된다.

[0026] 용어 "아실"은 -C(O)R을 의미하고, 여기서 R은 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0027] 용어 "아릴"은 달리 명시되지 않으면, 함께 융합되거나 (즉, 융합된 고리 아릴) 또는 공유적으로 연결될 수 있는 단일 고리 또는 복수의 고리 (바람직하게는, 1개 내지 3개 고리)일 수 있는 방향족 치환체를 의미한다. 융합된 고리 아릴은 함께 융합된 복수의 고리를 지칭하고, 여기서 융합된 고리 중에서 최소한 하나는 아릴 고리 (가령, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 또는 4-비페닐)이다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 그리고 S에서 선택되는 하나 또는 그 이상 (가령, 4개)의 헤테로원자를 내포하는 아릴 기 (또는 고리)를 지칭하고, 여기서 질소와 황 원자는 임의선택적으로 산화되고, 그리고 질소 원자(들)은 임의선택적으로 사차화되고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴은 5개 내지 14개 (가령, 5개 내지 10개) 고리 원자의 일가 단일환상, 이중환상, 또는 삼환상 (가령, 단일환상 또는 이중환상) 방향족 라디칼일 수 있고, 여기서 하나 또는 그 이상 (가령, 1개, 2개, 또는 3개 또는 4개)의 고리 원자는 N, O, 또는 S에서 선택되는 헤테로원자이다. 실례에는 티에닐, 이소인돌릴, 벤족사졸릴, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 그리고 6-퀴놀릴이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합된 고리 헤테로아릴 기 (즉, 함께 융합된 복수의 고리, 여기서 융합된 고리 중에서 최소한 하나가 헤테로방향족 고리이다)를 포함한다. 5,6-융합된 고리 헤테로아릴은 함께 융합된 2개 고리를 지칭하고, 여기서 한쪽 고리는 5개 구성원을 갖고 다른 고리는 6개 구성원을 갖고, 그리고 여기서 최소한 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 유사하게, 6,6-융합된 고리 헤테로아릴은 함께 융합된 2개 고리를 지칭하고, 여기서 한쪽 고리는 6개 구성원을 갖고 다른 고리는 6개 구성원을 갖고, 그리고 여기서 최소한 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 그리고, 6,5-융합된 고리 헤테로아릴은 함께 융합된 2개 고리를 지칭하고, 여기서 한쪽 고리는 6개 구성원을 갖고 다른 고리는 5개 구성원을 갖고, 그리고 여기서 최소한 하나의 고리는 헤테로아릴 고리이다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. "아릴렌"과 "헤테로아릴렌"은 단독으로 또는 다른 치환체의 일부로서, 각각 아릴과 헤테로아릴로부터 유래된 이가 라디칼을 의미한다.

[0028] 용어 "아릴알킬"과 "헤테로아릴알킬"은 아릴 기 또는 헤테로아릴 기가 탄소 원자 (가령, 메틸렌 기)가 예로서, 산소 원자에 의해 대체된 알킬 기 (가령, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 비롯한 알킬 기에 부착되는 라디칼 (가령, 벤질, 페네틸, 피리디메틸 등)을 포함하는 것으로 의미된다.

[0029] 용어 "옥소"는 본원에서 이용된 바와 같이, 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다. 용어 "카르보닐"은 본원에서 이용된 바와 같이, -C(O)- 기를 지칭한다.

- [0030] 기호 " \sim "는 당분야에서 관례적으로, 치환체의 부착점을 지시한다.
- [0031] "임의선택적" 또는 "임의선택적으로"는 차후에 설명된 이벤트 또는 상황이 일어날 수 있지만 반드시 그러한 것은 아니고, 그리고 상기 설명이 이러한 이벤트 또는 상황이 일어나는 사례 및 그렇지 않은 사례를 포함한다는 것을 의미한다. 예로서, "알킬 기로 임의선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 기"는 알킬이 존재할 수 있지만 반드시 그러한 것은 아니고, 그리고 상기 설명이 헤테로시클로알킬 기가 알킬 기로 치환되는 상황 및 헤테로시클로알킬 기가 알킬로 치환되지 않는 상황을 포함한다는 것을 의미한다.
- [0032] 용어 "알킬술포닐"은 본원에서 이용된 바와 같이, 화학식 $-S(O_2)-R'$ 를 갖는 모이어티를 의미하고, 여기서 R' 은 상기 규정된 바와 같은 알킬 기이다. R' 은 특정된 숫자의 탄소를 가질 수 있다 (가령, " C_1-C_4 알킬술포닐").
- [0033] 상기 용어 (가령, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴") 각각은 달리 언급되지 않으면, 지시된 라디칼의 치환된 및 치환되지 않은 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의미된다.
- [0034] 알킬과 헤테로알킬 라디칼 (중중, 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 그리고 헤테로시클로알케닐로서 지칭된 기 포함)에 대한 치환체는 0 내지 $(2m'+1)$ 범위에서 변하는 숫자에서 $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$ 에서 선택되는, 하지만 이들에 한정되지 않는 다양한 기 중에서 하나 또는 그 이상일 수 있고, 여기서 m' 은 이런 라디칼 내에 탄소 원자의 총수이다. R' , R'' , R''' 및 R'''' 는 각각 독립적으로, 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 (가령, 1-3개 할로젠으로 치환된 아릴), 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R 기를 포함할 때, 예로서, 각 R 기는 각 R' , R'' , R''' 과 R'''' 기가 이들 기 중에서 하나 이상이 존재할 때 그러한 것처럼, 독립적으로 선택된다. R' 과 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이들은 질소 원자와 합동되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예로서, $-NR'R''$ 은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 것으로 의미된다. 치환체의 상기 토큰으로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들면, 할로알킬 (가령, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실 (가령, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)을 포함하는 것으로 의미된다고 이해할 것이다.
- [0035] 알킬 라디칼에 대해 설명된 치환체와 유사하게, 아릴과 헤테로아릴 기에 대한 치환체는 변화되고, 그리고 예로서, 0 내지 방향족 고리 시스템 상에서 개방성 원자의 총수의 범위에서 변하는 숫자에서 할로젠, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-할로젠$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'SO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오르(C_1-C_4)알콕시, 그리고 플루오르(C_1-C_4)알킬에서 선택될 수 있고; 그리고 여기서 R' , R'' , R''' 과 R'''' 는 바람직하게는, 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R 기를 포함할 때, 예로서, 각 R 기는 각 R' , R'' , R''' 과 R'''' 기가 이들 기 중에서 하나 이상이 존재할 때 그러한 것처럼, 독립적으로 선택된다.
- [0036] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에서 치환체 중에서 2개는 임의선택적으로, 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U$ 의 고리를 형성할 수 있는데, 여기서 T와 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, 그리고 q는 0 내지 3의 정수이다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에서 치환체 중에서 2개는 화학식 $-A-(CH_2)_r-B$ 의 치환체로 임의선택적으로 대체될 수 있는데, 여기서 A와 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, 그리고 r은 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중에서 하나는 이중 결합으로 임의선택적으로 대체될 수 있다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상에서 치환체 중에서 2개는 화학식 $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d$ 의 치환체로 임의선택적으로 대체될 수 있고, 여기서 s와 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 그리고 X' 는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$,

-S(O)-, -S(O)₂-, 또는 -S(O)₂NR'-이다. 치환체 R, R', R''와 R'''은 바람직하게는, 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 그리고 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다.

- [0037] 달리 명시되지 않으면, 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P), 그리고 실리콘 (Si)을 포함하는 것으로 의미된다.
- [0038] "치환체 기"는 본원에서 이용된 바와 같이, 다음 모이어티에서 선택되는 기를 의미한다:
- [0039] (A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 옥소, 할로젠, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 그리고
- [0040] (B) 다음에서 선택되는 최소한 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 그리고 헤테로아릴:
- [0041] (i) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 그리고
- [0042] (ii) 다음에서 선택되는 최소한 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 그리고 헤테로아릴:
- [0043] (a) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 그리고
- [0044] (b) 옥소, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, 할로젠, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 그리고 치환되지 않은 헤테로아릴에서 선택되는 최소한 하나의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴.
- [0045] "크기-제한된 치환체" 또는 " 크기-제한된 치환체 기"는 본원에서 이용된 바와 같이, "치환체 기"에 대해 앞서 설명된 모든 치환체에서 선택되는 기를 의미하고, 여기서 각 치환된 또는 치환되지 않은 알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₂₀ 알킬이고, 각 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 20 원자 헤테로알킬이고, 각 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 C₄-C₈ 시클로알킬 이고, 그리고 각 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 4 내지 8 원자 헤테로시클로알킬이다.
- [0046] "저급 치환체" 또는 "저급 치환체 기"는 본원에서 이용된 바와 같이, "치환체 기"에 대해 앞서 설명된 모든 치환체에서 선택되는 기를 의미하고, 여기서 각 치환된 또는 치환되지 않은 알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₈ 알킬이고, 각 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 8 원자 헤테로알킬 이고, 각 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 C₅-C₇ 시클로알킬이고, 그리고 각 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬은 치환된 또는 치환되지 않은 5 내지 7 원자 헤테로시클로알킬이다.
- [0047] 달리 명시되지 않으면, 본원에서 묘사된 구조는 상기 구조의 모든 입체화학적 형태; 가령, 각 비대칭 중심에 대한 R과 S 형상뿐만 아니라 시스 (cis)와 트랜스 (trans) 형상을 포함하는 것으로 또한 의미된다. 이런 이유로, 본 발명 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질성과 부분입체이성질성 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0048] 본 발명의 화합물은 비대칭 중심 및/또는 기하학적 이성질체를 가질 수 있다. 비대칭으로 치환된 원자를 내포하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예로서 물질의 분해에 의해 광학적으로 활성 형태를 제조하는 방법은 당분야에서 널리 공지되어 있다. 모든 키랄, 부분입체이성질성, 라세미 형태는 특정한 입체화학 또는 이성질성 형태가 구체적으로 지시되지 않으면, 본 발명의 범위 내에 있다. 개별 형태 및 이들의 혼합물로서 모든 가능한 호변체 및 시스 (cis)와 트랜스 (trans) 이성질체는 본 발명의 범위 내에 있다. 부가적으로, 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 알킬은 비록 단지 소수의 실례만 진술된다 하더라도, 알킬 기의 모든 가능한 이성질성 형태를 포함한다. 게다가, 환상 기, 예를 들면, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알

길이 치환될 때, 이들은 비록 단지 소수의 실례만 진술된다 하더라도, 모든 위치 이성질체를 포함한다. 게다가, 본원에서 개시된 화합물의 무정형 형태, 그리고 수화물을 비롯한 모든 다형성 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

- [0049] 본 발명의 일정한 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 소유한다; 라세미산염, 부분입체 이성질체, 호변체, 기하학적 이성질체 및 개별 이성질체는 거울상이성질체가 그러한 것처럼, 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 본 발명의 화합물은 합성하고 및/또는 단리하기에는 너무 불안정한 것으로 당분야에서 알려져 있는 것들을 포함하지 않는다.
- [0050] 달리 명시되지 않으면, 본원에서 묘사된 구조는 하나 또는 그 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것으로 또한 의미된다. 예로서, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축된 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외하고 현재 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0051] 본 발명의 화합물은 이런 화합물을 구성하는 원자 중에서 하나 또는 그 이상에서 비정상적인 비율의 원자 동위원소를 또한 내포할 수 있다. 예로서, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들면, 예로서 삼중수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 방사성표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이는 방사성인지의 여부에 상관없이, 본 발명의 범위 내에 포괄된다.
- [0052] 용어 하나("a", "an", 또는 "a(n)")는 본원에서 치환체의 기에 관하여 이용될 때, 최소한 하나를 의미한다. 예로서, 화합물이 "하나(an)"의 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우에, 상기 화합물은 최소한 하나의 알킬 및/또는 최소한 하나의 아릴로 임의선택적으로 치환된다.
- [0053] 달리 지시되지 않으면, 본원에서 개시된 화합물의 문맥에서 용어 "유도체"는 화학적 변형, 예를 들면, 본원에서 설명된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 치환체 기의 결합에 의해 제공된 화합물을 지칭한다.
- [0054] 모이어티가 R 치환체로 치환되는 경우에, 상기 기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R-치환된 경우에, 상기 모이어티는 최소한 하나의 R 치환체로 치환되고, 그리고 각 R 치환체는 임의선택적으로 상이하다. 예로서, 모이어티가 본원에서 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 알킬인 경우에, 복수의 R^{1A} 치환체가 알킬 모이어티에 부착될 수 있고, 여기서 각 R^{1A} 치환체는 임의선택적으로 상이하다. R-치환된 모이어티가 복수의 R 치환체로 치환되는 경우에, 각 R-치환체는 프라임 기호 ('), 예를 들면, R', R" 등을 이용하여 본원에서 식별될 수 있다. 예로서, 모이어티가 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 알킬이고, 그리고 상기 모이어티가 복수의 R^{1A} 치환체로 치환되는 경우에, 복수의 R^{1A} 치환체는 R^{1A}', R^{1A}", R^{1A}"' 등으로서 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, 복수의 R 치환체는 3이다. 일부 구체예에서, 복수의 R 치환체는 2이다.
- [0055] 본 발명의 화합물의 설명은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 기가 다수의 치환체 중에서 하나 또는 그 이상에 의해 치환될 수 있는 경우에, 이런 치환은 화학 결합의 원리를 준수하고, 그리고 내재적으로 불안정하지 않고 및/또는 주위 환경, 예를 들면, 수성, 중성, 그리고 여러 공지된 생리학적 조건 하에 아마도 불안정한 것으로 당업자에게 알려져 있는 화합물을 제공하도록 선택된다. 예로서, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로원자를 거쳐 분자의 나머지 부분에 부착되고, 따라서 내재적으로 불안정 화합물을 회피한다.
- [0056] 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 본원에서 설명된 화합물에서 발견된 특정 치환체에 따라, 상대적으로 비독성 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 의미된다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성 기능을 내포할 때, 염기 부가염은 이런 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 비활성 용매에서 원하는 염기의 충분한 양과 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 제약학적으로 허용되는 염기 부가염의 실례에는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 기능을 내포할 때, 산 부가염은 이런 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 비활성 용매에서 원하는 산의 충분한 양과 접촉시킴으로써 획득될 수 있다. 제약학적으로 허용되는 산 부가염의 실례에는 염화수소산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 젯산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 구연산, 주석산, 옥살산, 메탄술폰산 등과 같은 상대적으로 비독성 유기산으로부터 유래된 염이 포함된다. 아미노산의 염, 예를 들면, 아르기네이트 등, 그리고 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염 또한 포함

된다. 가령, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)를 참조한다. 적합한 제약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985에서 발견될 수 있고, 이것은 본원에서 참조로서 편입된다. 본 발명의 일정한 특정한 화합물은 이들 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있도록 허용하는 염기성과 산성 기능성 둘 모두를 내포한다.

[0057] 따라서, 본원에서 개시된 화합물은 염으로서 존재할 수 있다. 이런 염의 실례에는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄술폰산염, 질산염, 말레인산염, 아세트산염, 구연산염, 푸마르산염, 주석산염 (가령, (+)-주석산염, (-)-주석산염 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물), 숙신산염, 벤조산염 및 아미노산, 예를 들면, 글루탐산과의 염이 포함된다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0058] 화합물의 중성 형태는 바람직하게는, 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 그리고 부모 화합물을 전통적인 방식으로 단리함으로써 재생된다. 화합물의 부모 형태는 일정한 물리적 성질, 예를 들면, 극성 용매에서 용해도에서 다양한 염 형태와 상이하다.

[0059] 용어 "전구약물"은 통상적이고 일상적인 의미에 따라 이용되고, 그리고 약리학적 효과를 생산하기에 앞서, 활성 부모 약물을 생체내에서 방출하기 위해 화학적 또는 효소적 변형을 필요로 하는 화합물을 의미하는 것으로 의도된다.

[0060] "제약학적으로 허용되는 담체" 또는 "제약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이고, 생물학적으로 및 다른 모든 면에서 바람직한 제약학적 조성물을 제조하는데 유용한 담체 또는 부형제를 의미하고, 그리고 수의학적 이용뿐만 아니라 인간 제약학적 이용을 위해 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 명세서 및 특허청구범위에서 이용된 바와 같은 "제약학적으로 허용되는 담체/부형제"는 하나 및 하나 이상의 이런 부형제를 포함한다.

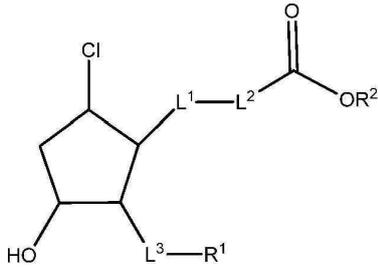
[0061] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 임의의 객관적인 또는 주관적인 파라미터, 예를 들면, 감소; 관해; 증상의 축소 또는 손상, 병리 또는 질환을 환자에 더욱 내약성으로 만듦; 변성 또는 쇠퇴의 속도에서 늦춤; 변성의 최종점을 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 물리적 또는 정신적 복지 향상을 비롯하여, 손상, 병리 또는 질환의 치료 또는 개선에서 성공의 임의의 증인을 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체검사, 신경정신병 검사, 및/또는 정신의학 평가의 결과를 비롯한 객관적인 또는 주관적인 파라미터에 기초될 수 있다. 예로서, 본원에서 제공된 일정한 방법은 암의 발생률을 감소시키고, 이의 성장을 저해하고 및/또는 암의 관해를 유발함으로써 암을 성공적으로 치료한다.

[0062] 화합물의 "효과량"은 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방, 또는 감소에 기여하는데 충분한 양이다. 질환 치료에 관하여 언급되는 경우에, "효과량"은 또한, "치료 효과량"으로서 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소" (및 이러한 관용구의 문법적 등가물)은 증상(들)의 심각도 또는 빈도의 감소, 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 효과량"은 개체에 투여될 때, 의도된 예방적 효과를 갖는, 예를 들면, 질환, 질병 또는 장애를 예방하거나 또는 이의 시작 (또는 재발)을 지연하고, 또는 질환, 질병 또는 장애 또는 이의 증상의 시작 (또는 재발)의 가능성을 감소시키는 약물의 양이다. 완전한 예방적 효과는 1회 분량의 투여에 의해 반드시 일어나는 것은 아니고, 그리고 일련의 분량의 투여 후에만 일어날 수도 있다. 따라서, 예방적 효과량은 1회 또는 그 이상의 투여에서 투여될 수 있다.

[0063] 본원에서 설명된 방법의 문맥에서 용어 "국소"는 관례적인 의미에서, 적합한 제약학적 담체 내로 통합되고 개체의 국소 치료 부위에서 투여되는 화합물 또는 제약학적 조성물의 투여에 관계한다. 따라서, 용어 "국소 제약학적 조성물"은 화합물이 국소 치료 부위, 예를 들면, 눈 또는 피부와의 직접적인 접촉에 의해 외부적으로 투여되는 제약학적 형태를 포함한다. 용어 "국소 안구 제약학적 조성물"은 눈에 직접적으로 투여하기에 적합한 제약학적 조성물을 지칭한다. 용어 "국소 표피 제약학적 조성물"은 피부, 예를 들면, 눈꺼풀, 눈썹, 두피, 또는 신체 의 표피 층에 직접적으로 투여하기에 적합한 제약학적 조성물을 지칭한다. 용어 "국소 투여"는 국소 치료 부위와의 직접적인 접촉에 의해 외부적으로 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "국소 표피 투여"은 표피와의 직접적인 접촉에 의해 외부적으로 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "국소 눈 투여"는 눈과의 직접적인 접촉에 의해 외부적으로 투여하는 것을 지칭한다.

[0064] **II. 조성물**

[0065] 한 양상에서, 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이 제공된다:



[0066] . 화학식 (I)에서, R¹은 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다. L¹은 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬렌이다. L²는 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴렌이다. L³은 결합 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. R²는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0067] L¹은 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ (가령, C₂-C₆) 알킬렌, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 (가령, 2 내지 6 원자) 헤테로알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L¹은 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환된 또는 치환되지 않은 C₂-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 C₂-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 프로필렌이다. 한 구체예에서, L¹은 결합이다.

[0068] L¹은 선형 또는 분지된 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L¹은 선형 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 분지된 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 C₂-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환된 또는 치환되지 않은 프로필렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 프로필렌이다. L¹은 포화된 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ (가령, C₂-C₆) 알킬렌일 수 있다. "포화된 알킬렌"은 본원에서 이용된 바와 같이, 단일 결합에 의해 배타적으로 결합되는 수소와 탄소 원자만으로 구성되는 알킬렌을 지칭한다. 따라서, 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 포화된 C₂-C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 6 원자 헤테로알킬렌이다. L¹은 선형 또는 분지된 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 6 원자 헤테로알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L¹은 선형 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 6 원자 헤테로알킬렌이다. 한 구체예에서, L¹은 분지된 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 6 원자 헤테로알킬렌이다. L¹은 포화된 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 (가령, 2 내지 6 원자) 헤테로알킬렌일 수 있다. "포화된 헤테로알킬렌"은 본원에서 이용된 바와 같이, 단일 결합에 의해 배타적으로 결합되는 수소 원자, 탄소 원자 및 헤테로원자 (가령, S, N, O)로 구성되는 헤테로알킬렌을 지칭한다. 따라서, 한 구체예에서, L¹은 치환되지 않은 포화된 2 내지 6 원자 헤테로알킬렌이다.

[0069] L¹은 치환된 또는 치환되지 않은 알킬렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L¹은 R^{L1}-치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ (가령, C₂-C₆) 알킬렌 또는 R^{L1}-치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 (가령, 2 내지 6 원자) 헤테로알킬렌이고, 여기서 각 발생에서 R^{L1}은 독립적으로 히드록실 또는 할로겐 (가령, 클로로, 플루오르)이다. 추가의 구체예에서, R^{L1}은 히드록실이다. 또 다른 추가의 구체예에서, R^{L1}은 플루오르이다.

[0070] 한 구체예에서, L^1 은 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 C_2-C_6 알킬렌이다. 추가의 구체예에서, R^{L1} 은 히드록실이다. 또 다른 구체예에서, R^{L1} 은 플루오르이다. 추가의 구체예에서, R^{L1} 은 클로로이다. 한 구체예에서, L^1 은 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬렌이다. 한 구체예에서, L^1 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬렌이다. 한 구체예에서, L^1 은 치환되지 않은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 , 또는 C_6 알킬렌이다. 한 구체예에서, L^1 은 치환된 또는 치환되지 않은 프로필렌이다.

[0071] 한 구체예에서, L^1 은 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 C_2-C_6 알킬렌이고, 여기서 R^{L1} 은 히드록실 또는 할로겐이다. L^1 이 R^{L1} -치환된 알킬렌 또는 R^{L1} -치환된 헤테로알킬렌인 경우에, L^1 은 최소한 하나의 R^{L1} -치환체로 치환될 수 있고, 그리고 각 R^{L1} -치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다. 예로서, L^1 이 화학식 (I)의 문맥에서 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬렌인 경우에, 단일 R^{L1} 치환체가 L^1 알킬렌에 부착될 수 있고 또는 복수의 R^{L1} 치환체가 L^1 알킬렌에 부착될 수 있고, 그리고 각 R^{L1} 치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다 (가령, 히드록실 또는 할로겐).

[0072] 그들의 구체예를 비롯하여 본원에서 제공된 화합물의 경우에, L^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 아틸렌, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아틸렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 C_5-C_{10} (가령, C_5) 아틸렌, 치환된 또는 치환되지 않은 5 내지 10 원자 (가령, 5 내지 6 원자) 헤테로아틸렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} (가령, C_2-C_6) 알킬렌이다. L^2 는 치환되지 않은 C_5-C_{10} (가령, C_5) 아틸렌, 치환되지 않은 5 내지 10 원자 (가령, 5 내지 6 원자) 헤테로아틸렌 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} (가령, C_2-C_6) 알킬렌일 수 있다. 따라서, 한 구체예에서, L^2 는 치환되지 않은 아틸렌, 치환되지 않은 헤테로아틸렌 또는 치환되지 않은 알킬렌이다. 일부 추가 구체예에서, L^2 는 치환되지 않은 헤테로아틸렌이다. 일부 다른 추가 구체예에서, L^2 는 피리디닐렌, 티오펜닐렌, 피리달렌 또는 푸라닐렌이다. 또 다른 추가 구체예에서, L^2 는 티오펜-2,5-디일이다. 다른 추가 구체예에서, L^2 는 프로필렌-1,3-디일이다. 용어 "피리디닐렌," "티오펜닐렌," "피롤릴렌"과 "푸라닐렌"은 당분야에서 관례적으로, 각각 피리딘, 티오펜, 피롤, 그리고 푸란의 이가 형태를 지칭한다.

[0073] 한 구체예에서, L^2 는 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 아틸렌, R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아틸렌 또는 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} (가령, C_2-C_6) 알킬렌이고, 여기서 R^{L2} 는 히드록실 또는 할로겐이다. 추가의 구체예에서, L^2 는 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아틸렌이다. 한 구체예에서, L^2 는 R^{L2} -치환된 아틸렌 (가령, C_5-C_{10} 아틸렌)이다. 한 구체예에서, L^2 는 R^{L2} -치환된 헤테로아틸렌 (가령, 5 내지 6 원자 헤테로아틸렌)이다. 한 구체예에서, L^2 는 R^{L2} -치환된 알킬렌 (가령, C_1-C_{10} 알킬렌)이다. L^2 가 R^{L2} -치환된 아틸렌, R^{L2} -치환된 헤테로아틸렌, 또는 R^{L2} -치환된 알킬렌인 경우에, L^2 는 최소한 하나의 R^{L2} -치환체로 치환될 수 있고, 그리고 각 R^{L2} -치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다. 예로서, L^2 가 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬렌인 경우에, 단일 R^{L2} 치환체가 L^2 알킬렌에 부착될 수 있고 또는 복수의 R^{L2} 치환체가 L^2 알킬렌에 부착될 수 있고, 그리고 각 R^{L2} 치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다 (가령, 히드록실 또는 할로겐).

[0074] 그들의 구체예를 비롯하여 본원에서 제공된 화합물의 경우에, R^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴일 수 있다. 한 구체예에서, R^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬

이다. 한 구체예에서, R^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이다. 한 구체예에서, R^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬이고, 여기서 각 발생에서 R^{2A} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이고; 각 발생에서 R^{2B} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이고; 각 발생에서 R^{2C} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0075] 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬, 또는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬이다. 각 발생에서 R^{2A} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 각 발생에서 R^{2B} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 R^{2C} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 각 발생에서 R^{2C} 는 독립적으로 할로겐, 히드록실, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0076] 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이다. 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬이다.

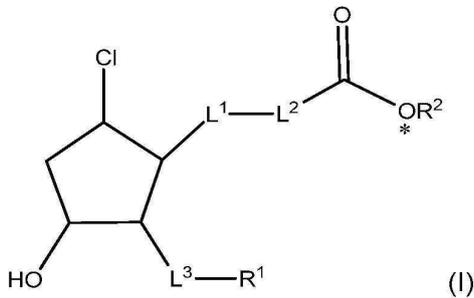
[0077] 한 구체예에서, R^{2A} 는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬 또는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬이다. 한 구체예에서, R^{2A} 는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬이다. 한 구체예에서, R^{2A} 는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬이다.

[0078] 한 구체예에서, R^{2A} 는 할로겐 또는 히드록실이다. 한 구체예에서, R^{2A} 는 할로겐이다. 한 구체예에서, R^{2A} 는 히드록실이다.

[0079] 한 구체예에서, R^2 는 단일 치환체 R^{2A} 또는 복수의 치환체 R^{2A} 로 치환되고, 여기서 각 발생에서 R^{2A} 는 독립적으로 선택된다. 한 구체예에서, 각 발생에서 R^{2A} 는 할로겐이다. 한 구체예에서, 각 발생에서 R^{2A} 는 히드록실이다.

[0080] R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} (가령, C_2-C_8) 알킬이고, 그리고 R^{2A} 는 히드록실이다. 따라서, 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이고, 그리고 R^{2A} 는 히드록실이다. 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_3-C_6 알킬이고, 그리고 R^{2A} 는 히드록실이다. R^2 가 R^{2A} -치환된 C_1-C_{10} (가령, C_2-C_8) 알킬이고 R^{2A} 가 히드록실인 경우에, R^2 는 최소한 하나 (가령, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개) R^{2A} -치환체로 치환된다. 예로서, R^2 는 R^{2A} -치환된 C_3 알킬일 수 있고, 여기서 R^{2A} 는 첫 번째 히드록실 및 두 번째 히드록실이고, 여기서 첫 번째 히드록실은 C_3 알킬의 C_2 (탄소 번호 2)에 부착되고, 그리고 두 번째 히드록실은 C_3 알킬의 C_3 (탄소 번호 3)에 부착된다. 한 구체예에서, R^2 는 R^{2A} -치환된 C_4 알킬이고, R^{2A} 는 첫 번째 히드록실, 두 번째 히드

록실 및 세 번째 히드록실이고, 여기서 첫 번째 히드록실은 C₄ 알킬의 C₂에 부착되고, 두 번째 히드록실은 C₄ 알킬의 C₃에 부착되고, 그리고 세 번째 히드록실은 C₄ 알킬의 C₄에 부착된다. 한 구체예에서, R²는 R^{2A}-치환된 C₅ 알킬이고, R^{2A}는 첫 번째 히드록실, 두 번째 히드록실, 세 번째 히드록실 및 네 번째 히드록실이고, 여기서 첫 번째 히드록실은 C₅ 알킬의 C₂에 부착되고, 두 번째 히드록실은 C₅ 알킬의 C₃에 부착되고, 세 번째 히드록실은 C₅ 알킬의 C₄에 부착되고, 그리고 네 번째 히드록실은 C₅ 알킬의 C₅에 부착된다. 한 구체예에서, R²는 R^{2A}-치환된 C₆ 알킬이고, R^{2A}는 첫 번째 히드록실, 두 번째 히드록실, 세 번째 히드록실, 네 번째 히드록실 및 다섯 번째 히드록실이고, 여기서 첫 번째 히드록실은 C₆ 알킬의 C₂에 부착되고, 두 번째 히드록실은 C₆ 알킬의 C₃에 부착되고, 세 번째 히드록실은 C₆ 알킬의 C₄에 부착되고, 네 번째 히드록실은 C₆ 알킬의 C₅에 부착되고, 그리고 다섯 번째 히드록실은 C₆ 알킬의 C₆에 부착된다. 본원에서 R^{2A}-치환된 (가령, C₅) 알킬의 C₃에 부착된 것으로 지칭되는 히드록실은 R^{2A}-치환된 알킬의 위치 3에서 탄소에 결합된 히드록실이다. 화학식 (I)의 화합물의 문맥에서, R^{2A}-치환된 알킬의 탄소 3은 화합물의 카르보닐 기와 결합을 형성하는 산소로부터 3개 결합에 의해 분리된 탄소이다. 화학식 (I)의 문맥에서, 카르보닐 기에 결합된 산소는 아래 구조에서 별표에 의해 표시된다:



[0081]

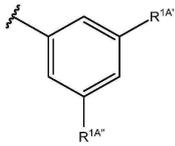
[0082]

그들의 구체예를 비롯하여 본원에서 제공된 화합물의 경우에, L³은 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬렌일 수 있다. 한 구체예에서, L³은 치환되지 않은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 또는 C₆ 알킬렌이다. 한 구체예에서, L³은 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬렌이다. 한 구체예에서, L³은 치환되지 않은 C₂-C₅ (가령, C₃-C₅) 알킬렌이다. 한 구체예에서, L³은 치환되지 않은 에틸렌이다.

[0083]

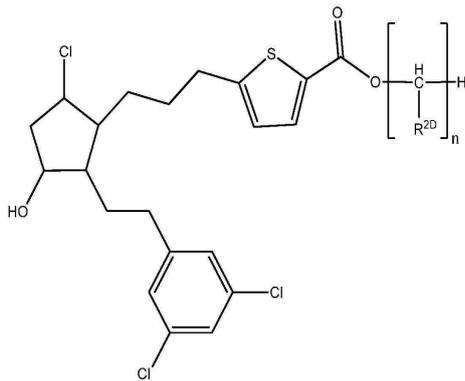
그들의 구체예를 비롯하여 본원에서 제공된 화합물의 경우에, R¹은 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴일 수 있고, 그리고 R^{1A}는 할로젠, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 그리고 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 아릴 (가령, C₅-C₁₀ 아릴) 또는 R^{1A}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴 (가령, 5 내지 10 원자 헤테로아릴)이고, 여기서 R^{1A}는 할로젠 (가령, 플루오르 또는 클로로), 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 (가령, C₅-C₁₀) 아릴 또는 R^{1A}-치환된 (가령, 5 내지 10 원자) 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1A}는 할로젠, 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬이다. R¹이 R^{1A}-치환된 아릴 (가령, C₅-C₁₀ 아릴) 또는 R^{1A}-치환된 (가령, 5 내지 10 원자 헤테로아릴) 인 경우에, R¹은 최소한 하나의 R^{1A}-치환체로 치환될 수 있고, 그리고 각 R^{1A}-치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다 (가령, 할로젠, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}). 예로서, R¹이 R^{1A}-치환된 아릴인 경우에, 단일 R^{1A} 치환체가 R¹ 아릴에 부착될 수 있고 또는 복수의 R^{1A} 치환체가 R¹ 아릴에 부착될 수 있고, 그리고

각 R^{1A} 치환체는 임의선택적으로 상이할 수 있다 (가령, 할로겐, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}). 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 5 내지 10 원자 헤테로아릴이고, 여기서 R^{1A}는 할로겐, 치환되지 않은 C₂-C₅ 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 C₅-C₁₀ 아릴이고, 여기서 R^{1A}는 할로겐, 치환되지 않은 C₂-C₅ 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 페닐이고, 여기서 R^{1A}는 할로겐, 치환되지 않은 C₂-C₅ 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ (가령, C₂-C₅) 알킬이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 페닐이고, 여기서 R^{1A}는 할로겐이다. 한 구체예에서, R¹은 R^{1A}-치환된 페닐이고, 여기서 R^{1A}는 클로로이다. 한 구체예에서, R¹은 화학식 (II)를 갖고:



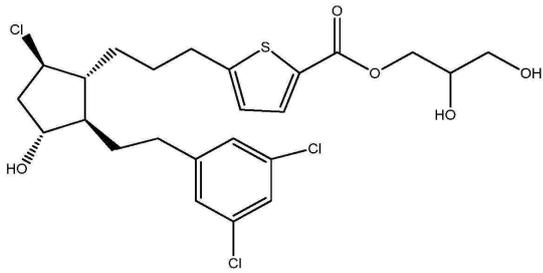
[0084] , 여기서 R^{1A'}와 R^{1A''}는 독립적으로 할로겐, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, -CF₃, -OCF₃, 또는 -OR^{1B}이고, 여기서 R^{1B}는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다.

[0085] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (III)의 구조를 갖는다:



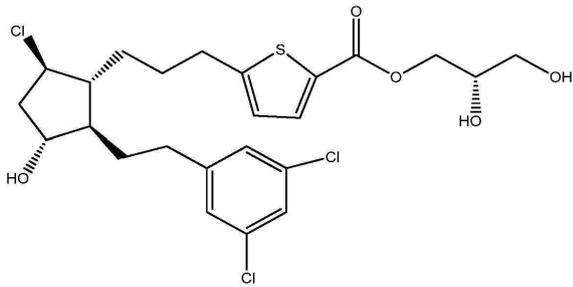
[0086] . 화합물이 화학식 (III)의 구조를 갖는 경우에, n은 1 내지 10이고, 그리고 각 발생에서 R^{2D}는 독립적으로 수소 또는 히드록실이다. 화학식 (III)에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. 한 구체예에서, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 2 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 3 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 4 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 5 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 6 R^{2D} 치환체는 수소가 아니다. 한 구체예에서, 1 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, 2 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, 3 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, 4 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, n은 1 보다 크다, 예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 한 구체예에서, n은 3이고, 그리고 2 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, n은 4이고, 그리고 3 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, n은 5이고, 그리고 4 R^{2D} 치환체는 히드록실이다. 한 구체예에서, R^{2D}는 히드록시에틸이 아니다.

[0087] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IV)의 구조를 갖는다:



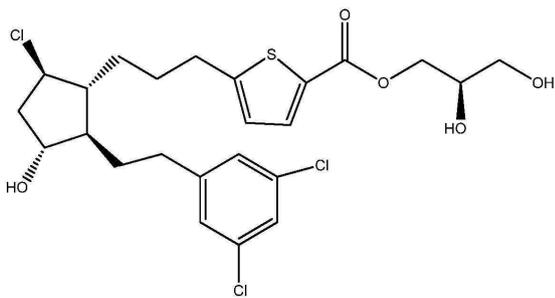
[0088]

[0089] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVa)의 구조를 갖는다:



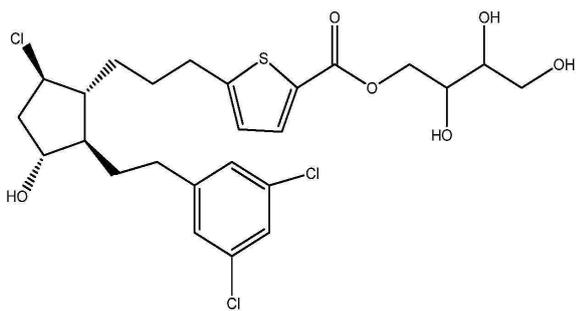
[0090]

[0091] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVb)의 구조를 갖는다:



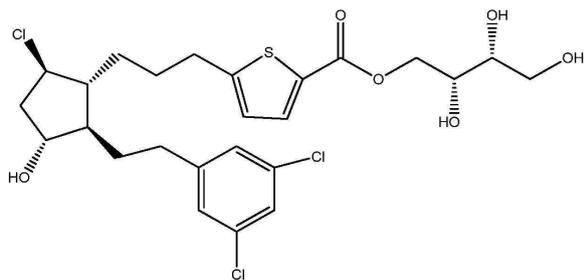
[0092]

[0093] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (V)의 구조를 갖는다:



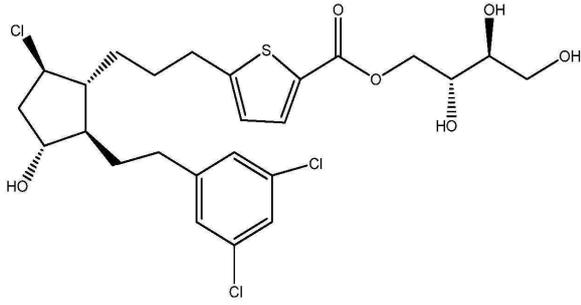
[0094]

[0095] 한 구체예에서, 화합물은 다음 화학식의 구조를 갖는다:

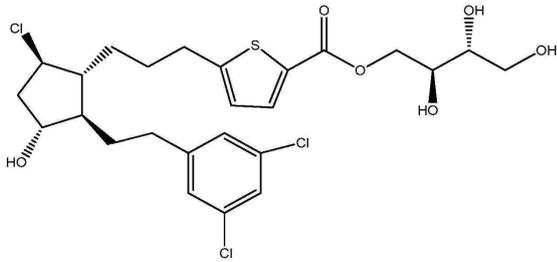


[0096]

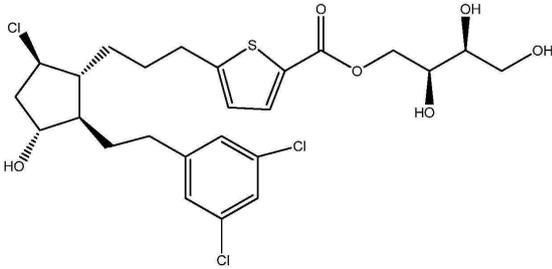
(Va),



[0097] (Vb),

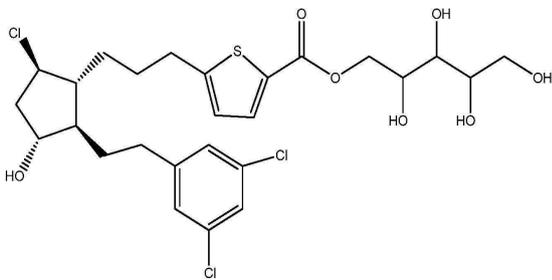


[0098] (Vc), 또는

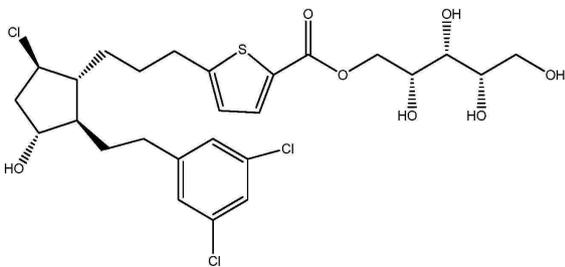


[0099] (Vd).

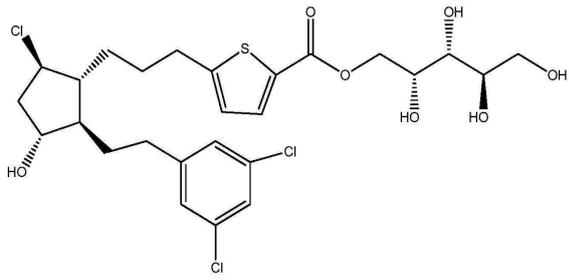
[0100] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VI)의 구조를 갖는다:



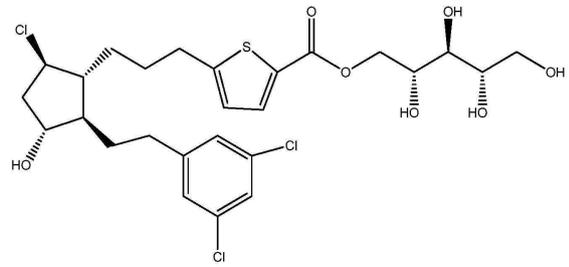
[0101] .
 [0102] 한 구체예에서, 화합물은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



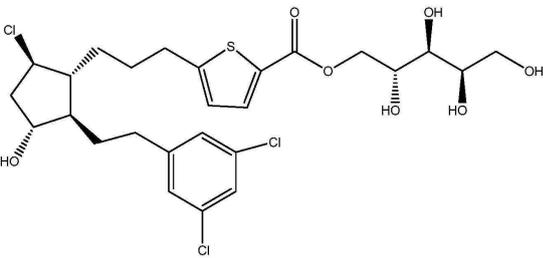
[0103] (VIa),



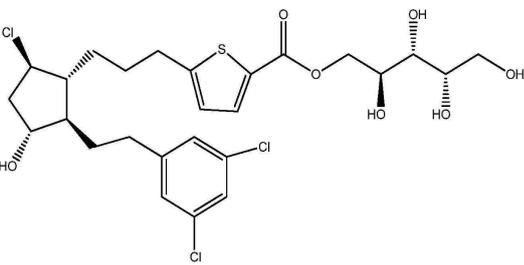
[0104] (VIb),



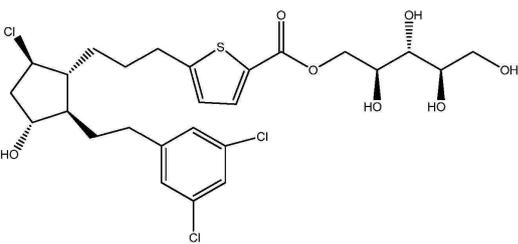
[0105] (VIc),



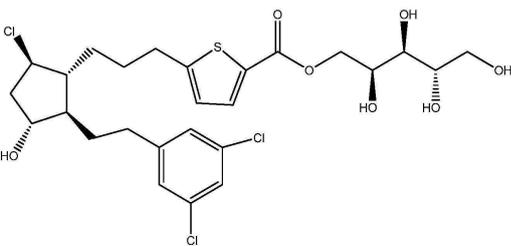
[0106] (VIId),



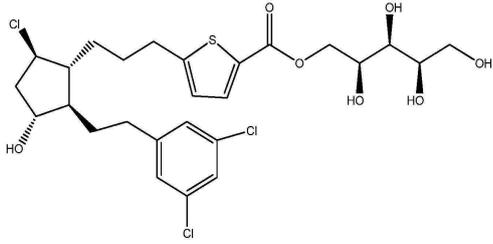
[0107] (VIe),



[0108] (VI f),

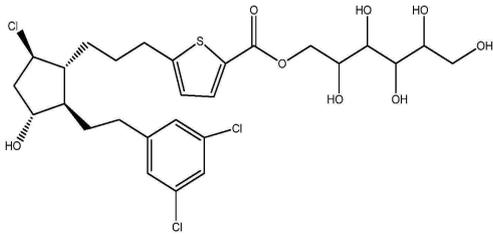


[0109] (VIg), 또는



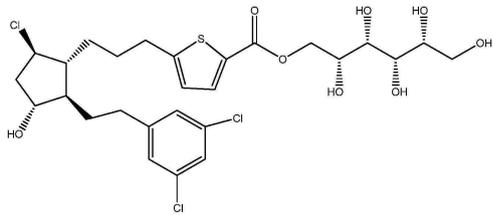
[0110] (VIh).

[0111] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VII)의 구조를 갖는다:

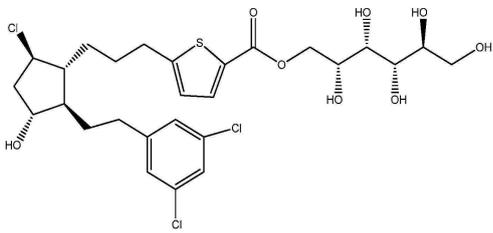


[0112]

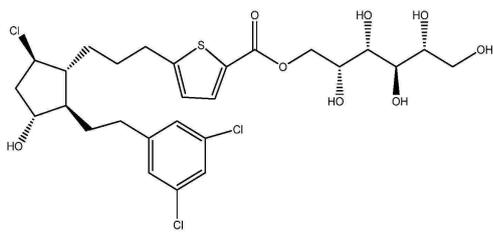
[0113] 한 구체예에서, 화합물은 다음 화학식의 구조를 갖는다:



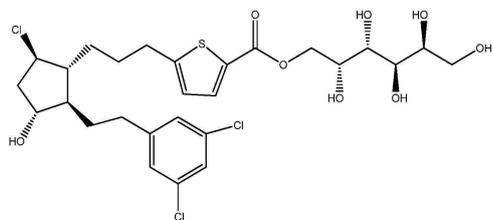
[0114] (VIIa),



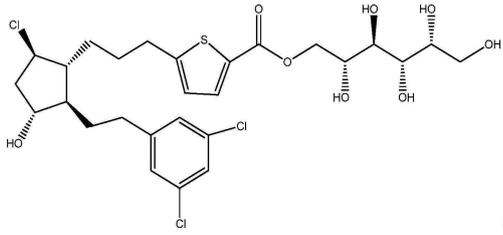
[0115] (VIIb),



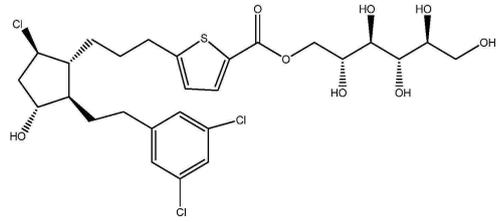
[0116] (VIIc),



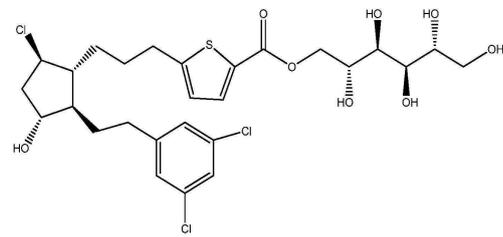
[0117] (VIId),



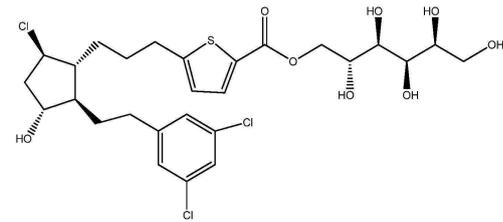
[0118] (VIIe),



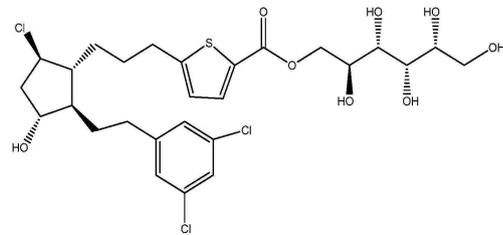
[0119] (VIIf),



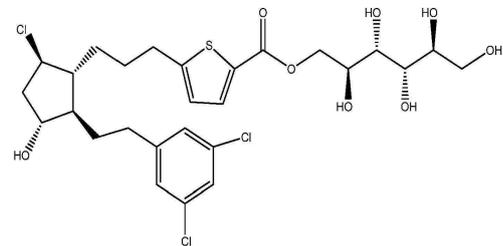
[0120] (VIIg),



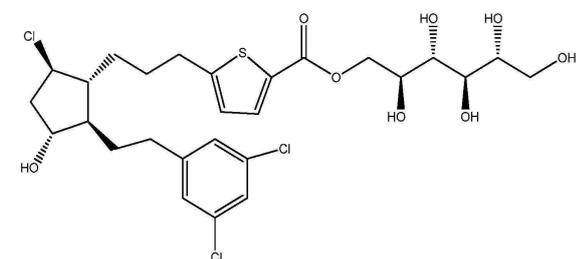
[0121] (VIIh),



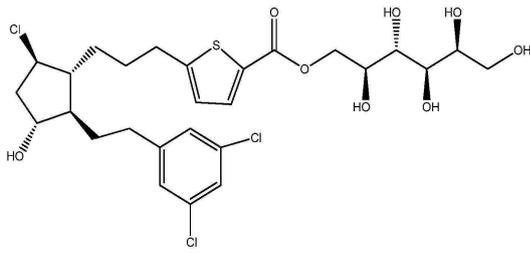
[0122] (VIIi),



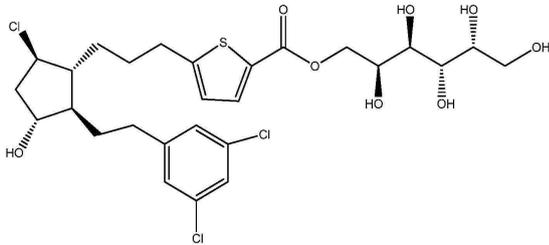
[0123] (VIIj),



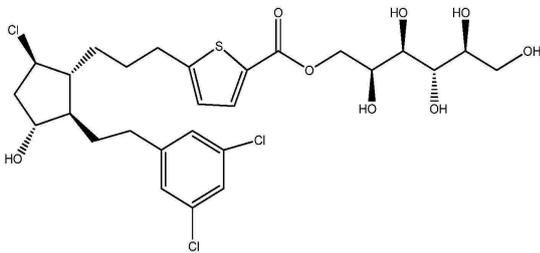
[0124] (VIIk),



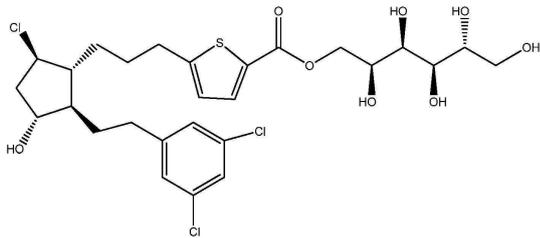
[0125] (VIIl),



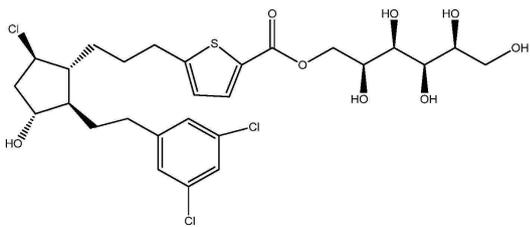
[0126] (VIIm),



[0127] (VIIn),



[0128] (VIIo), 또는



[0129] (VIIp).

[0130] 그들의 구체예 (가령, 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 중에서 임의의 한 가지의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 유도체, 이성질체 또는 거울상이성질체)를 비롯한 본원에서 설명된 화합물은 적용가능한 경우에, 본원에서 규정된 바와 같은 제약학적으로 허용되는 염으로서 제공될 수 있고, 여기서 상기 화합물은 제약학적으로 허용되는 염의 형성을 용인한다. 한 구체예에서, 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 중에서 임의의 한 가지의 구조를 갖는 화합물의 제약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체 또는 거울상이성질체가 본원에서 제공되고, 여기서 상기 화합물은 제약학적으로 허용되는 염의 형성을 용인한다.

[0131] **III. 제약학적 조성물**

[0132] 다른 양상에서, 본원에서 제공된 화합물 및 이의 구체예 (가령, 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII)의 화합물, 또는 이의 유도체, 이성질체 또는 거울상이성질체)를 포함하는 안구 제약학적 조성물이 제공된다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (I)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (III)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IV)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVa)-(IVb) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (V)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (Va)-(Vd) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VI)의 구조를 갖는다. 한

구체예에서, 화합물은 화학식 (VIa)-(VIh) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VII)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VIIa)-(VIIp) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다.

[0133] 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 용액, 유제, 겔 또는 거품이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 용액이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 유제이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 겔이다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 거품이다.

[0134] **A. 제제**

[0135] 본원에서 개시된 화합물과 제약학적 조성물은 용액, 유제, 겔 또는 거품을 비롯한 다양한 형태로 제조되고 투여될 수 있다. 따라서, 본원에서 예기된 제약학적 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 및 본원에서 설명된 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. "용액"은 관례적인 의미에서, 액체 제약학적 조성물을 지칭하고, 여기서 화합물 (가령, 본원에서 설명된 화합물)은 최소한 부분적으로 용해되고, 바람직하게는 완전히 용해되고, 그리고 액체로서 투여될 수 있다. "유제"는 관례적인 의미에서, 2가지 또는 그 이상의 비혼성 액체의 혼합물을 지칭하는데, 한 화합물 (가령, 본원에서 설명된 화합물 또는 이의 용액)이 다른 화합물 (가령, 본원에서 설명된 바와 같은 담체) 전역에 분산된다. "겔"은 관례적인 의미에서, 점성 반경성 유체를 유발하는 연속적 유체 상 내에 화합물의 고도로 점성 용액, 유제, 또는 콜로이드성 현탁액을 지칭한다. "콜로이드"는 관례적인 의미에서, 중력의 영향 하에 가라앉지 않는 작은 입자가 전역에 분포된 연속적 매체를 포함하는 조성물을 지칭한다. "거품"은 관례적인 의미에서, 가스 (가령, 공기)가 전역에 분산된 연속적 매체 (즉, 용액, 유제, 겔 등)을 포함하는 조성물을 지칭한다.

[0136] 본원에서 예기된 제약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 전통적인 제약학적으로 허용되는 부형제와 합동으로 활성 성분으로서 본원에서 설명된 바와 같은 최소한 하나의 화합물의 치료 효과량을 합동함으로써, 그리고 국소 이용에 적합한 단위 약형의 제조에 의해 제조될 수 있다. 치료적으로 효과적인 양은 전형적으로, 용액, 유제, 겔 및 거품을 포함하는 액체 제제에서 약 0.0001 내지 약 5% (w/v), 바람직하게는 약 0.001 내지 약 1.0% (w/v)이다. 본 발명에서 이용하기에 적합한 제약학적 혼합물은 예로서, PHARMACEUTICAL SCIENCES (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 및 WO 96/05309에서 설명된 것들을 포함하고, 이들 둘 모두의 교시는 본원에 참조로서 편입된다.

[0137] 제약학적 제제물은 바람직하게는 단위 약형이다. 이런 형태에서, 제제물은 적절한 양의 활성 성분을 내포하는 단위 분량으로 세분된다. 단위 약형은 포장된 제제물, 구별된 양의 제제물을 내포하는 패키지, 예를 들면, 패킷 정제, 캡슐, 그리고 바이알 또는 앰플에서 분말일 수 있다. 또한, 단위 약형은 캡슐, 정제, 교감, 또는 로젠지 그 자체일 수 있고, 또는 포장된 형태에서 이들 중에서 적절한 숫자의 한 가지일 수 있다.

[0138] 일부 화합물은 물에서 제한된 용해도를 가질 수 있고, 이런 이유로 조성물 내에 계면활성제 또는 다른 적절한 보조용매를 필요로 할 수 있다. 이런 보조용매는 다음을 포함한다: 폴리소르베이트 20, 60, 그리고 80; 플루로닉 F-68, F-84, 그리고 P-103; 시클로텍스트린; 그리고 폴리옥실 35 피마자 기름. 이런 보조용매는 전형적으로, 중량으로 약 0.01 % 내지 약 2%의 수준에서 이용된다.

[0139] 단순한 수용액의 것보다 큰 점성은 제제를 분배하는데 있어서 변이성을 감소시키고, 제제의 현탁액 또는 유제의 성분의 물리적 분리를 감소시키고, 및/또는 만약 그렇지 않으면, 제제를 향상시키는 것이 바람직할 수 있다. 이런 점성 구축 작용제에는 예로서, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리딘, 메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 그리고 이들의 조합이 포함된다. 이런 작용제는 전형적으로, 중량으로 약 0.01 %와 약 2% 사이의 수준에서 이용된다.

[0140] 본 발명의 조성물은 지속된 방출 및/또는 편안함을 제공하는 성분을 부가적으로 포함할 수 있다. 이런 성분에는 높은 분자량, 음이온성 점액모방성 중합체, 겔화 다당류, 그리고 미세하게 갈라진 약물 담체 기질이 포함된다. 이들 성분은 U.S. 특허 번호 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; 그리고 4,861,760에서 더욱 상세하게 논의된다. 이들 특허의 전체 내용은 전체적으로 모든 점에서 본원에서 참조로서 편입된다. US 특허 출원 일련 번호 12/940,711에 상응하는 US 특허 출원 공개 번호 US 2011-0124736 A1은 본원에 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0141] 안구 적용을 위해, 바람직하게는 용액은 생리 식염수 용액을 주요 운반체로서 이용하여 제조된다. 이런 안과 용액의 pH는 바람직하게는, 적절한 완충제로 4.5와 8.0 사이에 유지되어야 하는데, 중성 pH가 바람직하지만 필수적이지는 않다. 제제는 또한, 전통적인, 제약학적으로 허용되는 보존제, 안정제와 계면활성제를 내포할 수

있다.

- [0142] pH를 조정하기 위한 다양한 완충액과 수단은 결과의 제조물이 안과적으로 허용되지만 하면, 이용될 수 있다. 따라서, 완충액은 아세트산염 완충액, 구연산염 완충액, 인산염 완충액 및 붕산염 완충액을 포함한다. 산 또는 염기가 필요에 따라, 이들 제제의 pH를 조정하는데 이용될 수 있다.
- [0143] 본 발명의 제약학적 조성물에서 이용될 수 있는 바람직한 보존제에는 벤잘코늄 염화물, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은 아세트산염 및 페닐수은 질산염이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 계면활성제는 예로서, Tween 80이다. 유사하게, 다양한 바람직한 운반체가 본 발명의 안구 제조물에서 이용될 수 있다. 이들 운반제에는 폴리비닐 알코올, 포비돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 시클로텍스트린 및 정제수가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0144] 긴장성 작용제가 필요 또는 편의에 따라, 첨가될 수 있다. 이들에는 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과적으로 허용되는 긴장성 조정제가 포함되지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0145] 본 발명에서 이용을 위한 안과적으로 허용되는 항산화제에는 나트륨 메타중아황산염, 나트륨 티오황산염, 아세틸시스테인, 부틸화된 히드록시아니솔 및 부틸화된 히드록시톨루엔이 포함되지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0146] 안구 제조물에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트화제이다. 바람직한 킬레이트화제는 에텐트산 이나 트륨이고, 하지만 다른 킬레이트화제 역시 이것 대신에 또는 이것과 함께 이용될 수 있다.
- [0147] 본 발명의 안구 제제는 눈에 적용을 용이하게 하는, 계량된 적용에 적합한 형태, 예를 들면, 구멍이 구비된 용기에서 편의하게 포장된다. 단위 분량 적용에 적합한 바이알은 통상적으로, 적합한 비활성, 비독성 플라스틱 물질로 만들어지고, 그리고 일반적으로, 약 0.5 내지 약 15 ml 용액, 유제, 겔 또는 거품을 내포한다. 한 패키지는 1회 또는 그 이상의 단위 분량을 내포할 수 있다.
- [0148] 무보존제 용액은 종종, 최대 약 10회, 바람직하게는 최대 약 5회 단위 분량을 내포하는 비-재밀봉가능 용기에서 조제되고, 여기서 전형적인 단위 분량은 1 내지 약 8 방울, 바람직하게는 1 내지 약 3 방울이다.
- [0149] 전형적으로, 화합물은 치료되는 신체의 부분, 예를 들면, 눈에서 국소적으로 지속된 기간 동안 반복적으로 적용된다. 바람직한 투약 섭생은 일반적으로, 최소한 1 개월, 더욱 바람직하게는 최소한 3 개월, 그리고 가장 바람직하게는 최소한 6 개월의 치료 기간 동안 규칙적인 투여를 수반할 것이다. 규칙적인 투여는 하루에 1, 2, 3, 4 회 또는 심지어 더욱 많은 횟수일 수 있다.
- [0150] **IV. 치료 방법**
- [0151] 다른 양상에서, 인간에서 안구 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물 및 이의 구체예 (가령, 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII)의 화합물, 또는 이의 유도체, 이성질체 또는 거울상이성질체)의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 투여는 국소 투여이다. 한 구체예에서, 질환은 황반 변성이다. 한 구체예에서, 질환은 안압으로부터 발생한다. 한 구체예에서, 질환은 녹내장이다.
- [0152] 한 구체예에서, 카르테올롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤, 티몰롤 반수화물, 티몰롤 말레인산염, 1-선별적인 길항제, 예를 들면, 베타솔롤 등, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 비롯한 -차단제 (또는 -아드레날린성 길항제)와의 조합 치료가 제공된다.
- [0153] 한 구체예에서, 비-선별적인 아드레날린성 효현제, 예를 들면, 에피네프린 붕산염, 에피네프린 염산염, 그리고 디피베프린 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 그리고 2-선별적인 아드레날린성 효현제, 예를 들면, 아프라클로니딘, 브리모니딘 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 비롯한 아드레날린성 효현제와의 조합 치료가 제공된다.
- [0154] 한 구체예에서, 아세타졸라미드, 디클로르페나미드, 메타졸라미드, 브린졸라미드, 도르졸라미드 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 비롯한 탄산탈수효소 저해제와의 조합 치료가 제공된다.
- [0155] 한 구체예에서, 직접 작용 콜린성 효현제, 예를 들면, 카르바콜, 필로카르핀 염산염, 필로카르핀 질산염, 필로카르핀 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 비롯한 콜린성 효현제와의 조합 치료가 제공된다.
- [0156] 한 구체예에서, 콜린에스테라아제 저해제, 예를 들면, 데메카리움, 에코티오페이트, 피소스티그민 등 또는 이들

의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물과의 조합 치료가 제공된다.

[0157] 한 구체예에서, 글루탐산염 길항제 또는 다른 신경보호 작용제, 예를 들면, Ca^{2+} 통로 차단제, 예를 들면, 메만틴, 아만타딘, 리만타딘, 니트로글리세린, 텍스트로판, 데트로메토르판, CGS-19755, 디히드로피리딘, 베라파밀, 에모파밀, 벤조티아제핀, 베프리딜, 디페닐부틸피펜딘, 디페닐피페라진, HOE 166 및 관련된 약물, 플루스피릴렌, 엘리포로딜, 이펜프로딜, CP-1 01,606, 티발로신, 2309BT, 그리고 840S, 플루나리진, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 바르니디핀, 베라파밀, 리도플라진, 프레닐아민 젓산염, 아밀로리드 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물과의 조합 치료가 제공된다.

[0158] 한 구체예에서, 프로스타미드, 예를 들면, 비마토프로스트 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물과의 조합 치료가 제공된다.

[0159] 한 구체예에서, 트라보프로스트, UFO-21, 클로프로스테놀, 플루프로스테놀, 13,14-디히드로-클로프로스테놀, 이소프로필 우노프로스톤, 라타노프로스트 등을 비롯한 프로스타글란딘과의 조합 치료가 제공된다.

[0160] 한 구체예에서, CB1 효현제, 예를 들면, WIN-55212-2 및 CP-55940 등 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 비롯한 칸나비노이드와의 조합 치료가 제공된다.

[0161] 다른 양상에서, 각막 비후를 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 제공된 화합물 및 이의 구체예 (가령, 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), (VII)의 화합물, 또는 이의 유도체, 이성질체 또는 거울상이성질체)의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 개체는 녹내장을 앓는다. 한 구체예에서, 개체는 안내압항진을 앓는다.

[0162] 한 구체예에서, 녹내장 또는 안내압항진의 치료를 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 화합물을 이용하는 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (I), (III), (IV), (V), (VI), 또는 (VII) 중에서 임의의 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (I)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (III)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IV)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (IVa)-(IVb) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (V)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (Va)-(Vd) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VI)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VIa)-(VIh) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VII)의 구조를 갖는다. 한 구체예에서, 화합물은 화학식 (VIIa)-(VIIp) 중에서 한 가지의 구조를 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

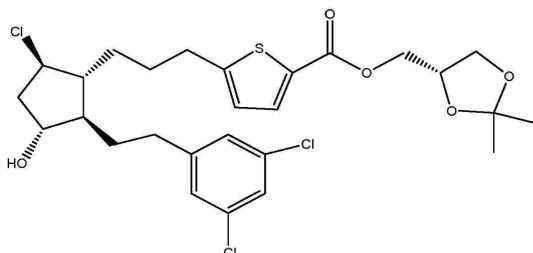
[0163] V. 실시예

[0164] 본원에서 이용된 약어는 화학 분야에서 관례적인 의미를 갖는다. 특정한 약어는 다음을 포함한다: TBDMSO: (tert-부틸디메틸실릴)옥시; DMF: 디메틸포름아미드; EDC: 1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카르보디이미드 염산염; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; THF: 테트라히드로푸란; Bu_4NF : 테트라부틸암모늄 플루오르화물.

[0165] **실시예 1.** (R)-2,3-디히드록시프로필 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로헥틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 3)의 합성.

[0166] 화합물 3의 예시적인 합성은 다음 반응식 1에서 제공된다.

[0167] ((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로헥틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 2).

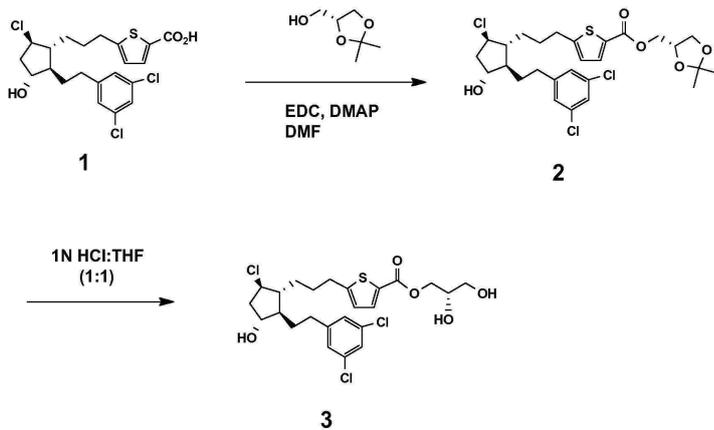


[0168] (R)-(-)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올 (572.2 mg, 4.33 mmol)은 DMF (3.0 mL)에서 화합물 1의 카르복실산

(200 mg, 0.433mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (55.3 mg, 0.453 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염산염 (91.3 mg, 0.476 mmol)의 용액에 23°C에서 첨가되었다. 16 시간 동안 교반 후, 반응 용액은 EtOAc로 희석되고, 그리고 1 N HCl, 포화된 수성 NaHCO₃, 그 다음 염수로 세척되었다. 유기 부분은 건조되고 (MgSO₄), 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 2:1 hex/EtOAc)에 의한 잔류물의 정제는 211.7 mg (85%)의 아세트니드 보호된 에스테르 2를 투명한, 점성 오일로서 제공하였다. 에스테르 2 (249.0 mg, 0.433 mmol)는 1 N HCl:THF의 혼합물 (1:1, 3.0 mL)에서 23°C에서 24 시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 이후, EtOAc로 희석되고, 그리고 물, 포화된 수성 NaHCO₃, 그 다음 염수로 세척되었다. 유기 부분은 건조되고 (MgSO₄), 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 1:1 hex/EtOAc, 그 이후에 100% EtOAc)에 의해 정제되어 158.8 mg (68%)의 비스히드록시 에스테르 화합물 3이 투명한, 점성 오일로서 제공되었다.

[0170]

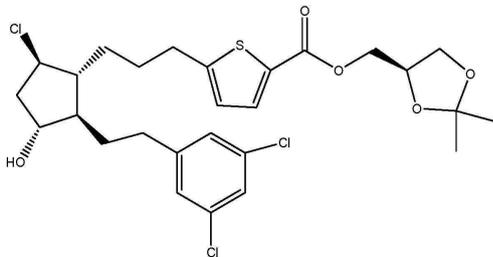
<반응식 1>



[0171]

[0172]

실시예 2. ((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 4)의 합성.



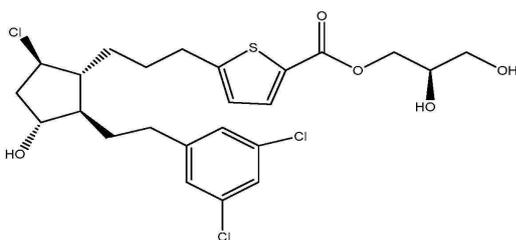
[0173]

[0174]

상기 화합물 2의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 100 mg (0.216 mmol)의 화합물 1의 카르복실산 및 42.8 mg (0.324 mmol)의 (S)-(+)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올의 이용은 72.3 mg (58%)의 아세트니드 보호된 에스테르 화합물 4를 제공하였다.

[0175]

실시예 3. (S)-2,3-디히드록시프로필 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 5)의 합성.



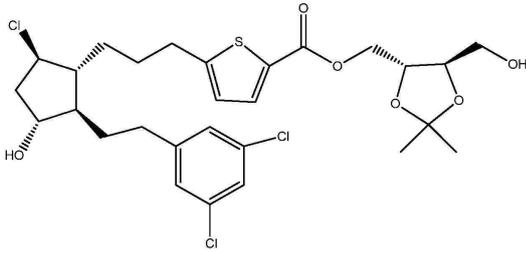
[0176]

[0177]

상기 화합물 3의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 72.3 mg (0.125 mmol)의 에스테르 4의 이용은 43.5 mg

(65%)의 비스히드록시 에스테르 화합물 5를 투명한, 점성 오일로서 제공하였다.

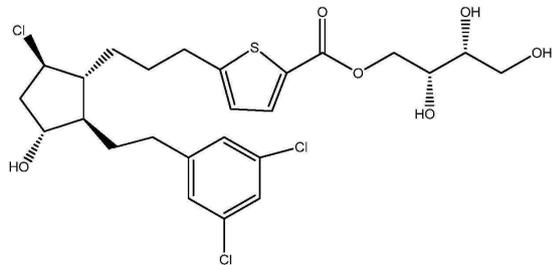
[0178] **실시예 4.** ((4R,5R)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 6)의 합성.



[0179]

[0180] 상기 화합물 2의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 100 mg (0.216 mmol)의 카르복실산 1 및 52.5 mg (0.324 mmol)의 (4R,5R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디메탄올의 이용은 41.5 mg (31 %)의 아세트니드 보호된 에스테르 화합물 6을 제공하였다.

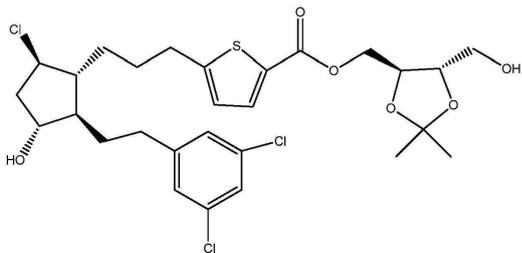
[0181] **실시예 5.** (2R,3R)-2,3,4-트리히드록시부틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 7)의 합성.



[0182]

[0183] 상기 화합물 3의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 41.5 mg (0.069 mmol)의 에스테르 6의 이용은 27.6 mg (71 %)의 트리히드록시 에스테르 화합물 7을 투명한, 점성 오일로서 제공하였다.

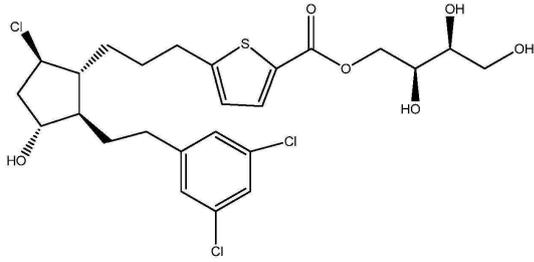
[0184] **실시예 6.** ((4S,5S)-5-(히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 8)의 합성.



[0185]

[0186] 상기 화합물 2의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 100 mg (0.216 mmol)의 카르복실산 1 및 52.5 mg (0.324 mmol)의 ((4S,5S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디메탄올의 이용은 71.9 mg (55%)의 아세트니드 보호된 에스테르 화합물 8을 제공하였다.

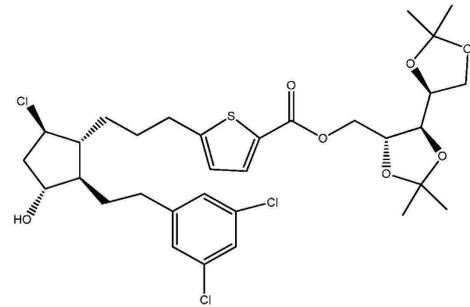
[0187] **실시예 7.** (2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 9)의 합성.



[0188]

[0189] 상기 화합물 3의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 71.9 mg (0.118 mmol)의 에스테르 8의 이용은 39.2 mg (59%)의 트리히드록시 에스테르 화합물 9를 투명한, 점성 오일로서 제공하였다.

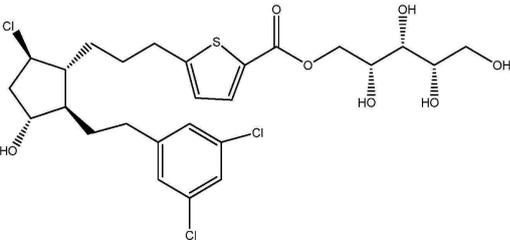
[0190] **실시예 8.** ((4R,4'S,5R)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-일)메틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 10)의 합성.



[0191]

[0192] 상기 화합물 2의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 100 mg (0.216 mmol)의 카르복실산 1 및 60.1 mg (0.259 mmol)의 ((4S,4'S,5R)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-일)메탄올의 이용은 79.2 mg (52%)의 비스아세토니드 보호된 에스테르 화합물 10을 제공하였다.

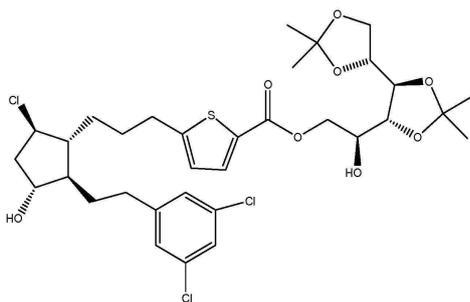
[0193] **실시예 9.** (2R,3R,4S)-2,3,4,5-테트라히드록시펜틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (11)의 합성.



[0194]

[0195] 상기 화합물 3의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 79.2 mg (0.117 mmol)의 에스테르 10의 이용은 11.8 mg (17%)의 에스테르 화합물 11을 투명한, 점성 오일로서 제공하였다.

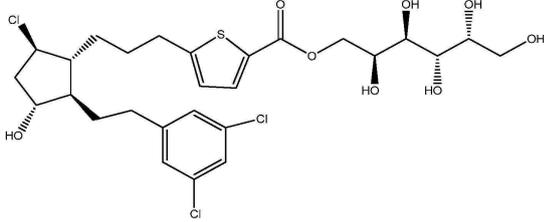
[0196] **실시예 10.** (S)-2-히드록시-2-((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-일)에틸 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 12)의 합성.



[0197]

[0198] 상기 화합물 2의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 100 mg (0.216 mmol)의 카르복실산 1 및 67.9 mg (0.259 mmol)의 (S)-1-((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-일)에탄-1,2-디올의 이용은 90.1 mg (59%)의 비스아세토니드 보호된 에스테르 화합물 12를 제공하였다.

[0199] **실시예 11.** 2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-(3,5-디클로로페네틸)-3-히드록시시클로펜틸)프로필)티오펜-2-카르복실산염 (화합물 13)의 합성.

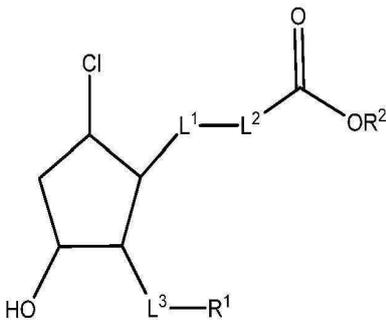


[0200]

[0201] 상기 화합물 3의 제조에 대해 설명된 절차에 따라, 65.8 mg (0.093 mmol)의 에스테르 12의 이용은 43.5 mg (75%)의 에스테르 13을 투명한, 점성 오일로서 제공하였다.

[0202] **VI. 구체예**

[0203] 구체예 1. 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염:



[0204]

[0205] 여기서, R¹은 치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이고; L¹은 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬렌이고; L²는 결합, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴렌이고; L³은 결합 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌이고; 그리고 R²는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

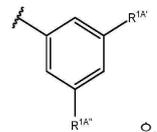
[0206] 구체예 2. 구체예 1의 화합물, 여기서 R²는 R^{2A}-치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬, 또는 R^{2A}-치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬이고, 여기서 각 발생에서 R^{2A}는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 아릴 또는 R^{2B}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이고; 각 발생에서 R^{2B}는 독립적으로 할로겐, 히드록실, R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 알킬, R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬, R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 시클로알킬, R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 또는 R^{2C}-치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴이고; 각 발생에서 R^{2C}는 독립적으로 할로겐, 히드록실, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴 또는 치환되지 않은

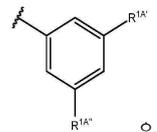
헤테로아릴이다.

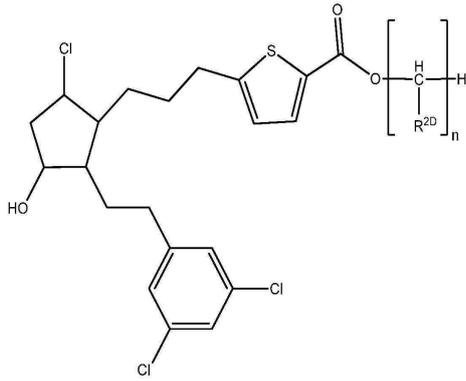
- [0207] 구체예 3. 구체예 2의 화합물, 여기서 R^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬이다.
- [0208] 구체예 4. 구체예 2 또는 3중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^{2A} 는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬 또는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로알킬이다.
- [0209] 구체예 5. 구체예 2 내지 4 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^{2A} 는 R^{2B} -치환된 또는 치환되지 않은 알킬이다.
- [0210] 구체예 6. 구체예 2 내지 5 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^{2A} 는 할로겐 또는 히드록실이다.
- [0211] 구체예 7. 구체예 6의 화합물, 여기서 R^{2A} 는 히드록실이다.
- [0212] 구체예 8. 구체예 1 내지 7 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^1 은 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬렌이다.
- [0213] 구체예 9. 구체예 1 내지 8 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^1 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬렌이다.
- [0214] 구체예 10. 구체예 1 내지 8 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^1 은 치환된 또는 치환되지 않은 프로필렌이다.
- [0215] 구체예 11. 구체예 1의 화합물, 여기서 L^1 은 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬렌, 또는 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 2 내지 10 원자 헤테로알킬렌이고, 여기서 각 발생에서 R^{L1} 은 독립적으로 할로겐 또는 히드록실이다.
- [0216] 구체예 12. 구체예 11의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 히드록실이다.
- [0217] 구체예 13. 구체예 11의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 플루오르이다.
- [0218] 구체예 14. 구체예 11의 화합물, 여기서 L^1 은 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬렌이다.
- [0219] 구체예 15. 구체예 14의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 히드록실이다.
- [0220] 구체예 16. 구체예 14의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 플루오르이다.
- [0221] 구체예 17. 구체예 11의 화합물, 여기서 L^1 은 R^{L1} -치환된 또는 치환되지 않은 C_2-C_6 알킬렌이다.
- [0222] 구체예 18. 구체예 17의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 히드록실이다.
- [0223] 구체예 19. 구체예 17의 화합물, 여기서 R^{L1} 은 플루오르이다.
- [0224] 구체예 20. 구체예 11의 화합물, 여기서 L^1 은 치환되지 않은 C_2-C_6 알킬렌이다.
- [0225] 구체예 21. 구체예 11의 화합물, 여기서 L^1 은 치환되지 않은 프로필렌이다.
- [0226] 구체예 22. 구체예 1 내지 21 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^2 는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴렌, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴렌 또는 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬렌이다.
- [0227] 구체예 23. 구체예 1 내지 21 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^2 는 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 아릴렌, R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴렌 또는 R^{L2} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기

서 R^{12} 는 히드록실 또는 할로겐이다.

- [0228] 구체예 24. 구체예 1의 화합물, 여기서 L^2 는 R^{12} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아틸렌이다.
- [0229] 구체예 25. 구체예 1 내지 24 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^2 는 치환되지 않은 아틸렌, 치환되지 않은 헤테로아틸렌 또는 치환되지 않은 알킬렌이다.
- [0230] 구체예 26. 구체예 25의 화합물, 여기서 L^2 는 치환되지 않은 헤테로아틸렌이다.
- [0231] 구체예 27. 구체예 25의 화합물, 여기서 L^2 는 치환되지 않은 피리디닐렌, 치환되지 않은 티오펜닐렌, 치환되지 않은 피리딜렌 또는 치환되지 않은 푸라닐렌이다.
- [0232] 구체예 28. 구체예 25의 화합물, 여기서 L^2 는 티오펜-2,5-디일이다.
- [0233] 구체예 29. 구체예 25의 화합물, 여기서 L^2 는 프로필렌-1,3-디일이다.
- [0234] 구체예 30. 구체예 1 내지 29 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^2 는 R^{2A} -치환된 또는 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬이고, 여기서 R^{2A} 는 히드록실이다.
- [0235] 구체예 31. 구체예 1 내지 30 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^2 는 R^{2A} -치환된 C_3 - C_5 알킬이고, 여기서 R^{2A} 는 히드록실이다.
- [0236] 구체예 32. 구체예 1 내지 31 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^3 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬렌이다.
- [0237] 구체예 33. 구체예 1 내지 32 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 L^3 는 치환되지 않은 에틸렌이다.
- [0238] 구체예 34. 구체예 1 내지 33 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^1 은 R^{1A} -치환된 또는 치환되지 않은 아틸 또는 R^{1A} -치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아틸이고, 여기서 R^{1A} 는 할로겐, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OR^{1B}$ 이고, 여기서 R^{1B} 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0239] 구체예 35. 구체예 1 내지 34 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^1 은 R^{1A} -치환된 페닐이고, 여기서 R^{1A} 는 할로겐, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OR^{1B}$ 이고, 여기서 R^{1B} 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다.



- [0240] 구체예 36. 구체예 1 내지 35 중에서 임의의 한 가지의 화합물, 여기서 R^1 은 화학식(II):  을 갖고, 여기서 $R^{1A'}$ 와 $R^{1A''}$ 는 독립적으로 할로겐, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 $-OR^{1B}$ 이고, 여기서 R^{1B} 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0241] 구체예 37. 화학식 (III)의 구조를 갖는 구체예 1의 화합물:



[0242]

;

[0243]

여기서 n은 1 내지 10이고; 그리고

[0244]

각 발생에서 R^{2D}는 독립적으로 수소 또는 히드록실이다.

[0245]

구체예 38. 구체예 1 내지 37 중에서 임의의 한 가지의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 안구 제약학적 조성물.

[0246]

구체예 39. 인간에서 안구 질환을 치료하는 방법, 상기 방법은 구체예 1 내지 37 중에서 임의의 한 가지의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0247]

구체예 40. 구체예 39의 방법, 여기서 상기 투여는 국소 투여이다.

[0248]

구체예 41. 구체예 39의 방법, 여기서 상기 질환은 녹내장이다.

[0249]

구체예 42. 구체예 39의 방법, 여기서 상기 질환은 황반 변성이다.

[0250]

구체예 43. 구체예 39의 방법, 여기서 상기 질환은 안압으로부터 발생한다.

[0251]

구체예 44. 각막 비후를 감소시키는 방법, 상기 방법은 구체예 1 내지 37 중에서 임의의 한 가지의 화합물의 치료 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0252]

구체예 45. 구체예 44의 방법, 여기서 상기 개체는 녹내장을 앓는다.

[0253]

구체예 46. 구체예 44의 방법, 여기서 상기 개체는 안내압항진을 앓는다.