



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165382
(43) 공개일자 2024년11월22일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07C 271/28</i> (2006.01) <i>A61K 31/325</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/357</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/5375</i> (2006.01) <i>A61P 9/12</i> (2006.01)
 <i>C07C 311/51</i> (2006.01) <i>C07D 211/58</i> (2006.01)
 <i>C07D 295/185</i> (2006.01) <i>C07D 317/40</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07C 271/28</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/325</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7034077
 (22) 출원일자(국제) 2023년03월17일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2023/015518
 (87) 국제공개번호 WO 2023/177877
 국제공개일자 2023년09월21일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/321,032 2022년03월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 유나이티드 세러퓨틱스 코오폰레이션
 미국 메릴랜드 20910 실버 스프링 스프링 스트리트 1040</p> <p>(72) 발명자
 바트라, 히데쉬
 미국 20910 메릴랜드 실버 스프링 스프링 스트리트 1040
 푸아송, 패트릭
 미국 20910 메릴랜드 실버 스프링 스프링 스트리트 1040
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 김영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **랄리네팍 전구약물 및 그의 용도**

(57) 요약

랄리네팍 전구약물, 뿐만 아니라 그의 제약 조성물 및 프로스타시클린 (IP) 수용체 효능제 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 질환 또는 상태, 예컨대 비제한적으로 폐고혈압 (PH) 질환의 치료에서의 그의 사용 방법이 본원에 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/357 (2013.01)

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/5375 (2013.01)

A61P 9/12 (2018.01)

C07C 311/51 (2013.01)

C07D 211/58 (2013.01)

C07D 295/185 (2013.01)

C07D 317/40 (2013.01)

C07B 2200/07 (2013.01)

(72) 발명자

구오, 랑

미국 20910 메릴랜드 실버 스프링 스프링 스트리트
1040

자나, 수소반

미국 20910 메릴랜드 실버 스프링 스프링 스트리트
1040

툼말라, 스리 하르샤

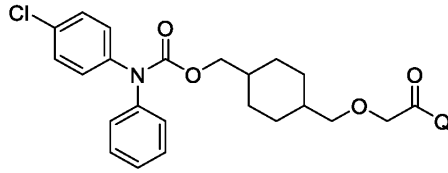
미국 20910 메릴랜드 실버 스프링 스프링 스트리트
1040

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (I)

여기서:

Q는 $-NR^6-S(=O)_2R^7$ 이며;

R^6 은 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

R^7 은 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

L^2 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되거나;

또는 Q는 $-OR^8$ 이며;

R^8 은 $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, C_5-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^3-O-P(=O)(OH)_2$, $-L^3$ -시클로알킬, $-L^3$ -헤테로시클로알킬, 또는 $-L^3$ -아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고;

L^3 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 치환되거나;

또는 Q는 $-NR^4R^5$ 이며;

R^4 는 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

R^5 는 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시

클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되거나; 또는

R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

L^5 는 부재하거나, C_1 - C_6 알킬렌, C_1 - C_6 헤테로알킬렌, C_2 - C_6 알케닐렌, 또는 C_2 - C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

R^{5a} 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

R^{8a} 는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되거나; 또는

R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 하나 이상의 R 로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

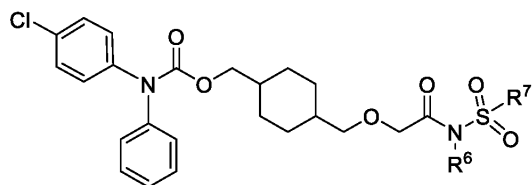
각각의 R 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, 옥소, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이거나;

또는 Q 는 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노

노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이트프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노이다.

청구항 2

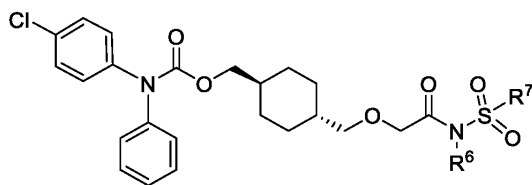
제1항에 있어서, 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (III)

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIIa)

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, R^6 이 H 또는 C_1 - C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^6 이 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

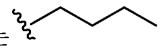
청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬 또는 C_1 - C_{24} 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 임의로 치환된 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 메틸, , 또는 인 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

R^{7a} 가 할로젠, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R 로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

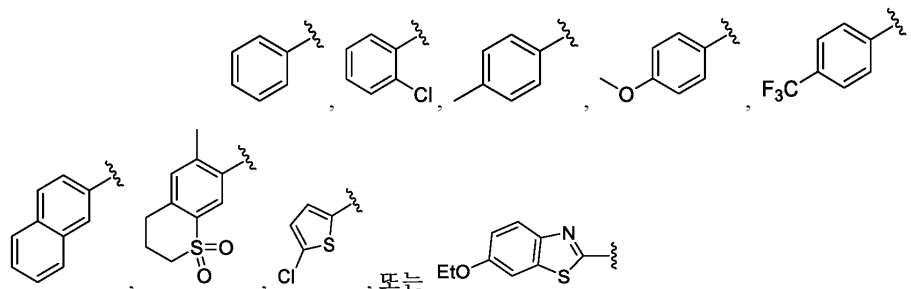
제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이 $-L^2$ -페닐 또는 $-L^2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

L^2 가 부재하거나, $-CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고;

R^{7a} 가 할로젠, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

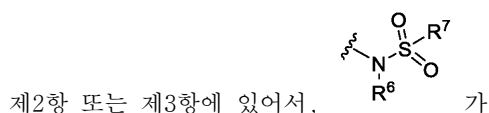
제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 이

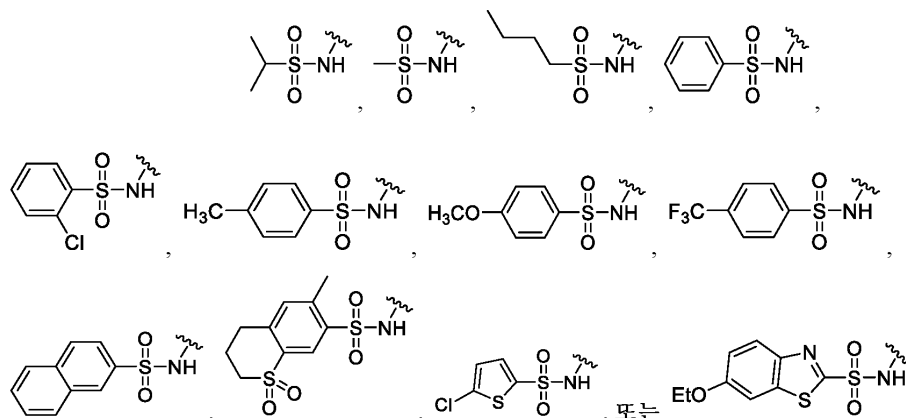


인 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12



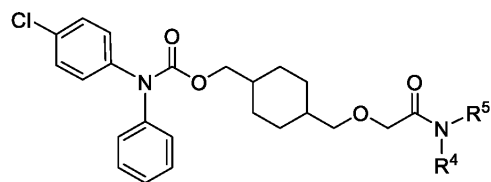


인 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 13

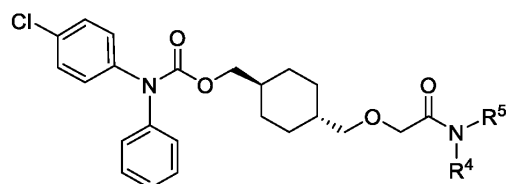
제1항에 있어서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (II)

청구항 14

제13항에 있어서, 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IIa)

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, R^4 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 16

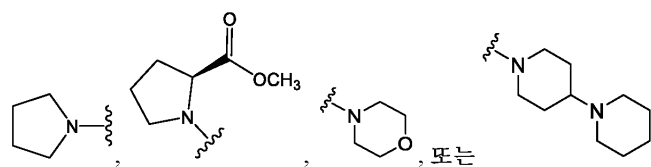
제15항에 있어서, R^4 및 R^5 가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,



가



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물.

청구항 18

제13항 또는 제14항에 있어서, R^4 가 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^4 가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 20

제18항에 있어서, R^4 가 C_1-C_6 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

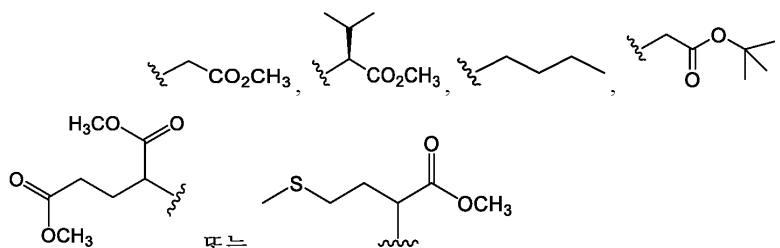
청구항 21

제13항 또는 제14항에 있어서, R^5 가 C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 할로알킬, C_1-C_{12} 히드록시알킬, C_1-C_{12} 아미노알킬, C_1-C_{12} 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^5 가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 23



제13항 또는 제14항에 있어서, R^5 가 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 24

제13항 또는 제14항에 있어서, R^5 가 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

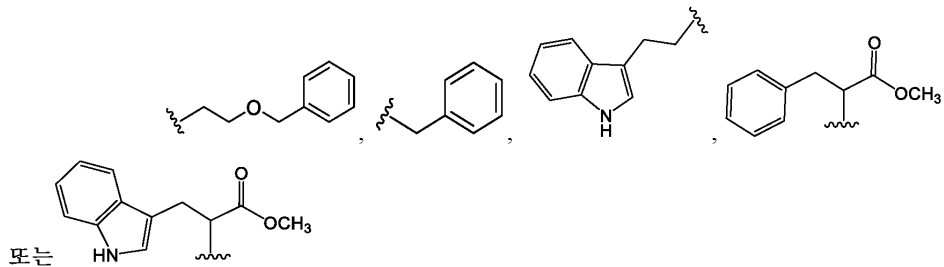
청구항 25

제24항에 있어서, L^5 가 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환

된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 26

제13항 또는 제14항에 있어서, R^5 가



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 27

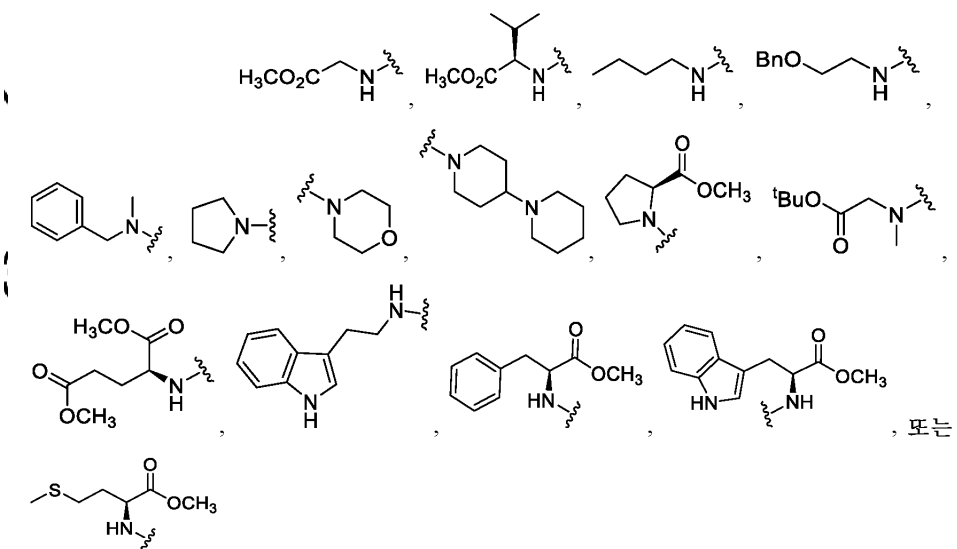
제13항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 28

제13항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 할로젠, 옥소, $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 29

제13항 또는 제14항에 있어서, R^4 가



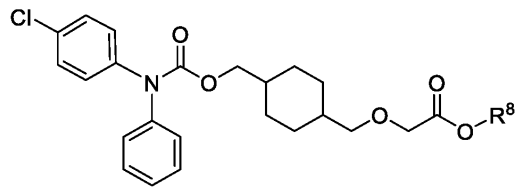
인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 30

제1항에 있어서, Q가 (S)-1-카르복시에틸아미노, (S)-1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, (S)-3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, (S)-1,2-디카르복시에틸아미노, (S)-1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, (S)-4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, (S)-3-카르복시-1-카르복실레이트프로필아미노, (S)-1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, (1S,2S)-1-카르복시-2-메틸부틸아미노, (S)-1-카르복시-3-메틸부틸아미노, (S)-5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, (S)-1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, (S)-1-카르복시-2-페닐에틸아미노, (S)-2-카르복시피롤리딘-1-일, (S)-1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, (1S,2R)-1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, (S)-1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, (S)-1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 또는 (S)-1-카르복시-2-메틸프로필아미노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 31

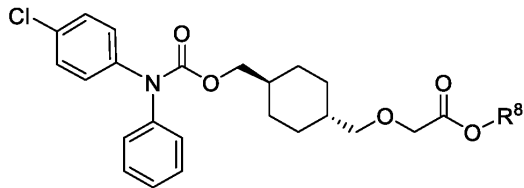
제1항에 있어서, 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



화학식 (IV)

청구항 32

제31항에 있어서, 화학식 (IVa)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



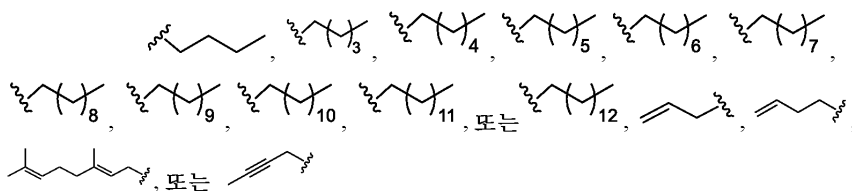
화학식 (IVa)

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, R⁸이 -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, C₅-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 또는 C₂-C₁₂알키닐이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{8a}로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

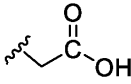
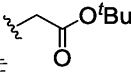
청구항 34

제31항 또는 제32항에 있어서, R⁸이



인 화합물 또는 그의 제약상 허용

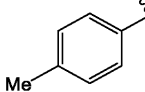
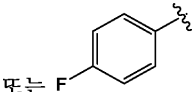
청구항 35

제31항 또는 제32항에 있어서, R^8 이  또는  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

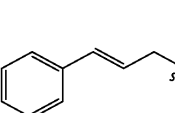
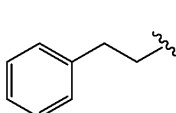
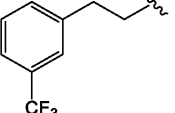
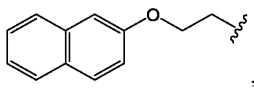
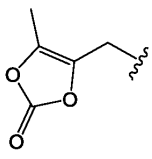
청구항 36

제31항 또는 제32항에 있어서, R^8 이 $-L^3$ -(5 또는 6-원 시클로알킬), $-L^3$ -(5 또는 6-원 헤테로시클로알킬), $-L^3$ -페닐, $-L^3$ -나프틸 또는 $-L^3$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고; L^3 이 부재하거나, C_2 - C_6 알케닐렌, C_1 - C_6 알킬렌 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 37

제31항 또는 제32항에 있어서, R^8 이 , ,  또는  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

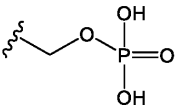
청구항 38

제31항 또는 제32항에 있어서, R^8 이 , , , , 또는  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 39

제31항 또는 제32항에 있어서, R^8 이 $-L^3$ -O-P(=O)(OH)₂인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 40

제29항 또는 제30항에 있어서, R^8 이  인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 41

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8a} 가 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 42

제31항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^{8a}가 할로젠, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬 또는 C₁-C₆ 알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 43

제1항에 있어서, 표 1의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 고체 투여 형태인 제약 조성물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 정제 또는 캡슐인 제약 조성물.

청구항 47

폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 폐동맥 고혈압 (PAH)을 치료하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 대상체가 하나 이상의 세계 보건 기구 (WHO)/뉴욕 심장 학회 (NYHA) 기능적 부류 (FC) II 내지 III 증상을 갖는 것인 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, PAH가

특발성 PAH;

가족성 PAH;

경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발근염 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH;

개체에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH;

문맥 고혈압과 연관된 PAH;

HIV 감염과 연관된 PAH;

약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH;

유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH;

비장절제술과 연관된 PAH;

유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH;

폐 정맥-폐쇄성 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및

개체에서 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된 것인 방법.

청구항 50

제47항 또는 제48항에 있어서, PAH가 가족성 원발성 폐고혈압인 방법.

청구항 51

프로스타시클린 (PGI₂) 수용체의 조절을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체를 조절하는 방법.

청구항 52

프로스타시클린 (PGI₂) 수용체와 연관된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체와 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 질환 또는 상태가 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 고혈압, 결함 조직 질환, 혈관 질환, 심혈관 질환, 폐 질환 및 호흡기도 질환으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 54

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 적정 계획을 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 56

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 57

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하루에 약 0.01 mg 내지 약 2 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 하루에 약 0.05 mg 내지 약 1.2 mg의 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 59

폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항의 제약 조성물의 용도.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2022년 3월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 63/321,032를 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

프로스타시클린 (IP) 수용체의 효능제인 랄리네팍 전구약물, 뿐만 아니라 그의 제약 조성물 및 랄리네팍을 사용

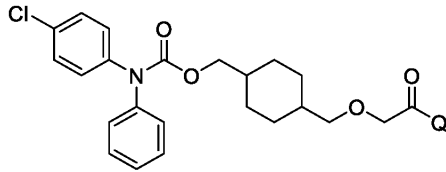
한 치료로부터 이익을 얻을 질환 또는 상태의 치료에서의 그의 사용 방법이 본원에 기재된다.

배경 기술

- [0005] 프로스타사이클린 (IP) 수용체는 혈소판, 및 폐, 심장, 대동맥, 간, 신장, 및 혈관을 포함한 여러 조직의 평활근 세포에서 발현된다. IP 수용체의 활성화는 증가된 세포 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)를 초래하고 이는 동맥에서의 혈관확장 및 혈소판에서의 응집 억제에 이끈다. 개선된 혈류역학, 운동 능력 및 생존은, 예를 들어 폐고혈압 (PH) 및 폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 위한 PGI₂ 대체 요법에 대해 명백하게 입증되었다.

발명의 내용

- [0006] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식 (I)

- [0007]
- [0008] 여기서
- [0009] Q는 $-NR^6-S(=O)_2R^7$ 이며;
- [0010] R⁶은 H, C₁-C₂₄ 알킬, C₁-C₂₄ 할로알킬, C₁-C₂₄ 헤테로알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알키닐, -L²-시클로알킬, -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고;
- [0011] R⁷은 C₁-C₂₄ 알킬, C₁-C₂₄ 할로알킬, C₁-C₂₄ 헤테로알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알키닐, -L²-시클로알킬, -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고;
- [0012] L²는 부재하거나, C₁-C₆ 알킬렌, C₁-C₆ 헤테로알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₆ 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되거나;
- [0013] 또는 Q는 -OR⁸이며;
- [0014] R⁸은 -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, C₅-C₂₄ 알킬, C₁-C₂₄ 할로알킬, C₁-C₂₄ 헤테로알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알키닐, -L³-O-P(=O)(OH)₂, -L³-시클로알킬, -L³-헤테로시클로알킬, 또는 -L³-아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a}로 임의로 치환되고;
- [0015] L³는 부재하거나, C₁-C₆ 알킬렌, C₁-C₆ 헤테로알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, 또는 C₂-C₂₄ 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{8a}로 임의로 치환되거나;
- [0016] 또는 Q는 -NR⁴R⁵이며;
- [0017] R⁴은 H, C₁-C₂₄ 알킬, C₁-C₂₄ 할로알킬, C₁-C₂₄ 헤테로알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알키닐, -L⁵-시클로알킬, -L⁵-헤테로시클로알킬, -L⁵-아릴, 또는 -L⁵-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알

킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

- [0018] R^5 는 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0019] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;
- [0020] L^5 는 부재하거나, C_1 - C_6 알킬렌, C_1 - C_6 헤테로알킬렌, C_2 - C_6 알케닐렌, 또는 C_2 - C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;
- [0021] R^{5a} 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0022] R^{8a} 는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0023] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0024] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0025] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0026] R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 하나 이상의 R 로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0027] 각각의 R 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, 옥소, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬

테로알킬이거나;

[0028] 또는 Q는 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이트프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시헵틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노이다.

[0029] 또한 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다.

[0030] 또한 폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 폐동맥 고혈압 (PAH)을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

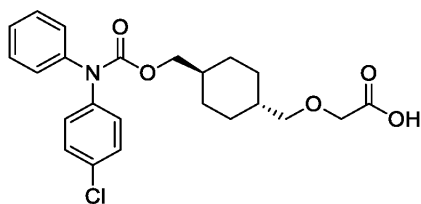
[0031] 또한 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체의 조절을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체를 조절하는 방법이 본원에 기재된다.

[0032] 또한 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체와 연관된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI₂) 수용체와 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0033] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특색 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적 예가 구체적 실시양태를 나타내지만, 단지 예시로서 제공된다는 것이 이해되어야 하는데, 이는 본 개시내용의 취지 및 범주 내의 다양한 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이기 때문이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 프로스타시클린 (IP) 수용체 효능제로서 사용하기에 적합한 화합물 및 그의 사용 방법이 본원에 기재된다. 한 측면에서, 칼리네팍의 전구약물 및 그의 사용 방법이 본원에 기재된다. 칼리네팍은 경구 IP 수용체 효능제이다. 칼리네팍은 또한 2-(((1r,4r)-4-(((4-클로로페닐)(페닐)카르바모일옥시)메틸)시클로헥실)메톡시)아세트산으로 명명되고 하기 구조를 갖는다:



(칼리네팍, 또는 화합물 1)

[0035]

[0036] 정의

[0037] 하기 설명에서, 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 구체적 세부사항이 제시된다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용이 이들 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우에, 실시양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 널리 공지된 구조는 상세히 제시되거나 기재되지 않았다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 하기 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 그의 변형, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하나 이에 제한되지는 않는" 것으로 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범주 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0038] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일부 실시양태" 또는 "실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특

색, 구조 또는 특징이 적어도 하나의 실시양태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서의 어구 "한 실시양태에서" 또는 "실시양태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 게다가, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다는 것을 유의해야 한다.

[0039] 본원에 사용된 하기 용어는 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다:

[0040] "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0041] "카르복실"은 -COOH를 지칭한다.

[0042] "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0043] "알킬"은 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 및 보다 긴 알킬 기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁-₆알킬"과 같은 수치 범위는 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 출현도 포괄한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁-₁₀알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁-₆알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁-₅알킬이다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C₁-₃알킬이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0044] "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 입체형태일 수 있고, 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예는 에테닐 (-CH=CH₂), 1-프로페닐 (-CH₂CH=CH₂), 이소프로페닐 [-C(CH₃)=CH₂], 부테닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₂-C₆ 알케닐" 또는 "C₂-₆알케닐"과 같은 수치 범위는 알케닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알케닐"의 출현도 포괄한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 옥소, 할로젠, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0045] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중-결합을 갖고 2 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 예는 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 나타난 모든 경우에, "C₂-C₆ 알키닐" 또는 "C₂-₆알키닐"과 같은 수치 범위는 알키닐 기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알키닐"의 출현도 포괄한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알키닐 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 옥소, 할로

젠, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬닐은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0046] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소쇄를 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 옥소, 할로젠, -CN, -CO₂H, CO₂Me, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠, -CN, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0047] "알콕시"는 화학식 -OR_a의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a는 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -CO₂H, -CO₂Me, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠, -CN, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알콕시는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0048] "아릴"은 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우에, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6- 내지 10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 6-원 아릴 (페닐)이다. 아릴 라디칼은 안트라렌, 나프틸렌, 페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CO₂H, -CO₂Me, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0049] "시클로알킬"은 부분 또는 완전 포화, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카르보시클릭 고리를 지칭하고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우에, 시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 완전 포화이다. 대표적인 시클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자 (C₃-C₁₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₅ 시클로알케닐), 3 내지 10개의 탄소 원자 (C₃-C₁₀ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알케닐), 3 내지 8개의 탄소 원자 (C₃-C₈ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₈ 시클로알케닐), 3 내지 6개의 탄소 원자 (C₃-C₆ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알케닐), 3 내지 5개의 탄소 원자 (C₃-C₅ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₅ 시클로알케닐), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자 (C₃-C₄ 완전 포화 시클로알킬 또는 C₃-C₄ 시클로알케닐)를 갖는 시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 10-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 10-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 5- 내지 6-원 완전 포화 시클로알킬 또는 5- 내지 6-원 시클로알케닐이다. 모노시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다. 부분 포화 시클로알킬은, 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 시클로알킬은, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알

킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CO₂H, CO₂Me, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0050] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할로젠은 플루오로이다.

[0051] "할로알킬"은, 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다.

[0052] "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록실에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 히드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 히드록실로 치환된다. 히드록시알킬은, 예를 들어 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 또는 히드록시펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드록시알킬은 히드록시메틸이다.

[0053] "아미노알킬"은 하나 이상의 아민에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1개의 아민으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 1, 2 또는 3개의 아민으로 치환된다. 아미노알킬은, 예를 들어 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 또는 아미노펜틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬은 아미노메틸이다.

[0054] "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로부터 선택된 것인 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 탄소 이외의 하나 이상의 원자, 예를 들어 산소, 질소 (예를 들어, -NH-, -N(알킬)-), 황, 인 또는 그의 조합으로 구성되고, 여기서 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어 -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCH₃, 또는 -CH₂CH₂N(CH₃)₂이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬은 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0055] "헤테로시클로알킬"은 2 내지 23개의 탄소 원자, 및 질소, 산소, 인, 규소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 24-원 부분 또는 완전 포화 고리 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 완전 포화이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 1개의 질소 및 1개의 산소를 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합된 경우에, 헤테로시클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 스피로 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로시클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자 (C₂-C₁₅ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₅ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (C₂-C₁₀ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₁₀ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (C₂-C₈ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₈ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 7개의 탄소 원자 (C₂-C₇ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₇ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (C₂-C₆ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₆ 헤테로시클로알케닐), 2 내지 5개의 탄소 원자 (C₂-C₅ 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C₂-C₅ 헤테로시클로알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소

원자 (C_2-C_4 완전 포화 헤테로시클로알킬 또는 C_2-C_4 헤테로시클로알케닐)를 갖는 헤테로시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 3-옥소-1,3-디히드로이소벤조푸란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일 및 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 고리 내에 2 내지 10개의 탄소를 갖는다. 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수를 지칭하는 경우, 헤테로시클로알킬 내의 탄소 원자의 수는 헤테로시클로알킬 (즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 원자의 총 수 (헤테로원자 포함)와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 완전 포화 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 8-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 7-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 3- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 4- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 5- 내지 6-원 헤테로시클로알케닐이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 하기 기재된 바와 같이, 예를 들어 옥소, 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 옥소, 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -COOH, -COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0056]

"헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리계 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 질소 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 내지 3개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1 또는 2개의 질소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 1개의 질소를 포함한다. 헤테로아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합된 (시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리와 융합된 경우에, 헤테로아릴은 방향족 고리 원자를 통해 결합됨) 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4 급화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐 (즉, 티에닐)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴은, 예를 들어 할로젠, 아미노, 니트릴, 니트로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알콕시, 카르복실, 카르복실레이트, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테

테로아릴 등으로 임의로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CO₂H, CO₂Me, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, 또는 -NO₂로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠, 메틸, 에틸, -CN, -CF₃, -OH 또는 -OMe로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0057] 용어 "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 설명이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 추가로, 임의로 치환된 기는 비치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₃), 완전 치환될 수 있거나 (예를 들어, -CF₂CF₃), 일치환될 수 있거나 (예를 들어, -CH₂CH₂F), 또는 완전 치환 및 일치환 사이의 임의의 수준으로 치환될 수 있다 (예를 들어, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂ 등). 관련 기술분야의 통상의 기술자는 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 관하여 이러한 기가 입체적으로 비실시가능하고/거나 합성적으로 비-실현가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 보다 전형적으로 약 500 달톤까지의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0058] 임의적인 치환기를 지칭하는 경우 용어 "하나 이상"은 대상 기가 1, 2, 3, 4개, 또는 그 초과와 치환기로 임의로 치환되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 1개의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 대상 기는 2개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0059] "유효량" 또는 "치료 유효량"은 목적하는 치료 효과를 생성하는 데 효과적인, 단일 용량으로서 또는 일련의 용량의 일부로서 포유동물 대상체에게 투여되는 화합물의 양을 지칭한다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태의 적어도 하나의 증상을 완화, 약화 또는 호전시키거나, 추가의 증상을 예방하거나, 질환 또는 상태를 억제하거나, 예를 들어 질환 또는 상태의 발생을 정지시키거나, 질환 또는 상태를 완화시키거나, 질환 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 정지시키는 것을 포함한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "조정제"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 효능제, 부분 효능제, 역 효능제, 길항제, 분해제, 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조정제는 효능제이다.

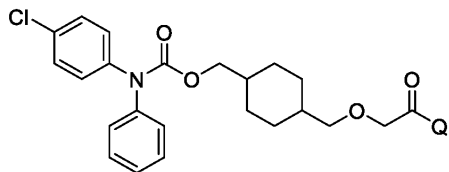
[0062] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 목적 부위로의 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술에 친숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구로 투여된다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제를 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동시에 또는 상이한 시간에 투여하는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0064] 화합물

[0065] 폐고혈압 (PH), 폐 혈관 저항 (PVR), 폐동맥 고혈압 (PAH), 간질성 폐 질환과 연관된 폐고혈압 (PH-ILD) 또는 그의 조합과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체가 본원에 기재된다.

[0066] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식 (I)

[0067]

[0068] 여기서

[0069] Q는 $-NR^6-S(=O)_2R^7$ 이며;

[0070] R^6 은 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

[0071] R^7 은 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

[0072] L^2 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되거나;

[0073] 또는 Q는 $-OR^8$ 이며;

[0074] R^8 은 $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, C_5-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^3-O-P(=O)(OH)_2$, $-L^3$ -시클로알킬, $-L^3$ -헤테로시클로알킬, 또는 $-L^3$ -아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고;

[0075] L^3 은 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되거나;

[0076] 또는 Q는 $-NR^4R^5$ 이며;

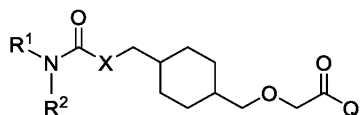
[0077] R^4 는 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

[0078] R^5 는 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0079] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

- [0080] L^5 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_{24} 알킬닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;
- [0081] R^{5a} 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0082] R^{8a} 는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0083] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0084] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;
- [0085] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬(시클로알킬), C_1-C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1-C_6 알킬(아릴), 또는 C_1-C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되거나; 또는
- [0086] R^c 및 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 하나 이상의 R 로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0087] 각각의 R 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, 옥소, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이거나;
- [0088] 또는 Q 는 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이트프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시헥실아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노이다.

[0089] 화학식 (V)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체가 본원에 개시된다:



화학식 (V)

[0090]

[0091] 여기서

[0092] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 페닐 및 모노시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, 아릴, C_1-C_6 할로알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_1-C_6 아미노알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 및 할로젠으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0093] X는 O 또는 NR^3 이며;

[0094] R^3 은 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0095] Q는 $-NR^6-S(=O)_2R^7$ 이며;

[0096] R^6 은 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

[0097] R^7 은 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고;

[0098] L^2 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되거나;

[0099] 또는 Q는 $-OR^8$ 이며;

[0100] R^8 은 $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, C_5-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^3-O-P(=O)(OH)_2$, $-L^3$ -시클로알킬, $-L^3$ -헤테로시클로알킬, 또는 $-L^3$ -아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고;

[0101] L^3 은 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되거나;

[0102] 또는 Q는 $-NR^4R^5$ 이며;

[0103] R^4 은 H, C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

[0104] R^5 은 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시

클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되거나; 또는

[0105] R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

[0106] L^5 는 부재하거나, C_1 - C_6 알킬렌, C_1 - C_6 헤테로알킬렌, C_2 - C_6 알케닐렌, 또는 C_2 - C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고;

[0107] R^{5a} 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

[0108] R^{8a} 는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

[0109] 각각의 R^a 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

[0110] 각각의 R^b 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되고;

[0111] 각각의 R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1 - C_6 알킬(시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(헤테로시클로알킬), C_1 - C_6 알킬(아릴), 또는 C_1 - C_6 알킬(헤테로아릴)이고; 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 하나 이상의 R 로 임의로 치환되거나; 또는

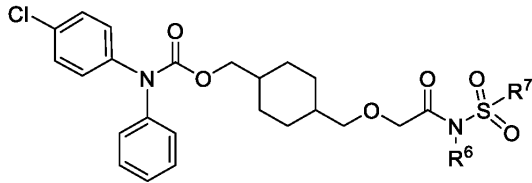
[0112] R^c 및 R^d 는 이들이 부착 되어 있는 원자와 함께 하나 이상의 R 로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0113] 각각의 R 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, $-OH$, 옥소, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC_1-C_6$ 알킬, $-S(=O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬이거나;

[0114] 또는 Q 는 1-카르복시에틸아미노, 1-카르복시-4-구아니디노부틸아미노, 3-아미노-1-카르복시-3-옥소프로필아미노, 1,2-디카르복시에틸아미노, 1-카르복시-2-머캅토에틸아미노, 4-아미노

노-1-카르복시-4-옥소부틸아미노, 3-카르복시-1-카르복실레이트프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-이미다졸-4-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-메틸부틸아미노, 1-카르복시-3-메틸부틸아미노, 5-아미노-1-카르복시펜틸아미노, 1-카르복시-3-(메틸티오)프로필아미노, 1-카르복시-2-페닐에틸아미노, 2-카르복시피롤리딘-1-일, 1-카르복시-2-히드록시에틸아미노, 1-카르복시-2-히드록시프로필아미노, 1-카르복시-2-(1H-인돌-3-일)에틸아미노, 1-카르복시-2-(4-히드록시페닐)에틸아미노 및 1-카르복시-2-메틸프로필아미노로부터 선택된다.

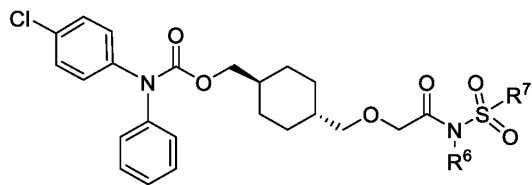
[0115] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 화학식 (IIIa)의 구조 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 갖는다:



화학식 (III)

[0116]

[0117] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는다:



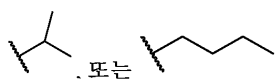
화학식 (IIIa)

[0118]

[0119] R^6 은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H, C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H, C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬 또는 C_2 - C_{24} 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H, C_1 - C_{24} 알킬 또는 C_1 - C_{24} 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H 또는 C_1 - C_{24} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H 또는 C_1 - C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H 또는 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H이다.

[0120] R^7 은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 할로알킬, C_1 - C_{12} 헤테로알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, $-L^2$ -시클로알킬, $-L^2$ -헤테로시클로알킬, $-L^2$ -아릴, 또는 $-L^2$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 할로알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, 또는

C₂-C₂₄ 알케닐이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₂₄ 알킬, C₁-C₂₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₂₄ 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 할로알킬, C₁-C₁₂ 헤테로알킬, 또는 C₂-C₁₂ 알케닐이고, 여기서 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 할로알킬, 또는 C₁-C₁₂ 헤테로알킬이고, 여기서 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 임의로 치환된 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 메틸,



이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 메틸이다.

[0121]

일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-시클로알킬, -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고; R^{7a}는 할로젠, -CN, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-시클로알킬, -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고; R^{7a}는 할로젠, -OH, -OR^a, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-시클로알킬, -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고; R^{7a}는 할로젠, -OH, -OR^a, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고; R^{7a}는 할로젠, -OH, -OR^a, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-헤테로시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{7a}로 임의로 치환되고; R^{7a}는 할로젠, -OH, -OR^a, 옥소, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 -L²-티오크로마닐, -L²-페닐, L²-나프틸, -L²-티오펜-2-일, 또는 -L²-벤조티아졸릴이고, 여기서 각각의 티오크로마닐, 페닐, 나프틸, 티오펜-2-일, 또는 벤조티아졸릴은 하나 이상의 R^{7a}

로 임의로 치환되고; R^{7a} 는 할로젠, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -티오크로마닐, $-L^2$ -페닐, L^2 -나프틸, $-L^2$ -티오펜-2-일, 또는 $-L^2$ -벤조티아졸릴이고, 여기서 각각의 티오크로마닐, 페닐, 나프틸, 티오펜-2-일, 또는 벤조티아졸릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; R^{7a} 는 클로로, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 옥소, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -페닐 또는 $-L^2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; L^2 는 부재하거나, $-CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이고; R^{7a} 는 할로젠, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -페닐 또는 $-L^2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -페닐 또는 $-L^2$ -나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; L^2 는 부재하고, R^{7a} 는 할로젠, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-$ 페닐 또는 $-$ 나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; R^{7a} 는 할로젠, 옥소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-$ 페닐 또는 $-$ 나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-$ 페닐 또는 $-$ 나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; R^{7a} 는 클로로, 옥소, $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -헥테로아릴이고, 여기서 헥테로아릴은 비시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -헥테로아릴이고, 여기서 헥테로아릴은 모노시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 비시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 모노시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -헥테로시클로알킬이고, 여기서 헥테로시클로알킬은 비시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -헥테로시클로알킬이고, 여기서 헥테로시클로알킬은 모노시클릭이고 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^7 은 $-L^2$ -나프틸이고, 여기서 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다.

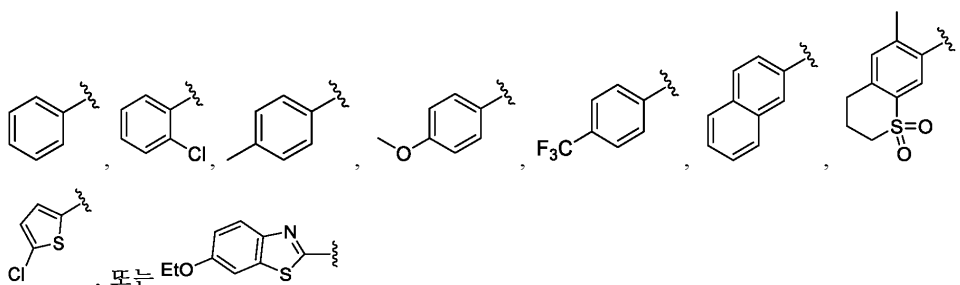
[0122] L^2 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 링커일 수 있다. 일부 실시양태에서, L^2 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헥테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 부재하거나, $-CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헥테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_6 알키닐렌이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 부재하거나, 또는 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 부재한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헥테로알킬렌이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^2 는 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 C_1-C_3 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 C_1-C_3 헥테로알킬렌이다.

[0123] R^{7a} 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, 옥소, $-OC(=O)R^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헥테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 시클로알킬, 헥테로시클로알킬, 아릴, 또는 헥테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헥테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헥테로시클로알킬, 아릴, 또는 헥테로아릴은 하나 이상의 R 로 임의로 치

환된다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, -OR^a, 옥소, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, -OC₁-C₃알킬, 옥소, -C(=O)OC₁-C₃알킬, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, -OC₁-C₃알킬, 옥소, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 할로젠, -OC₁-C₃알킬, 옥소, C₁-C₃ 알킬, 또는 C₁-C₃ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{7a} 는 클로로, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 옥소, -CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0124]

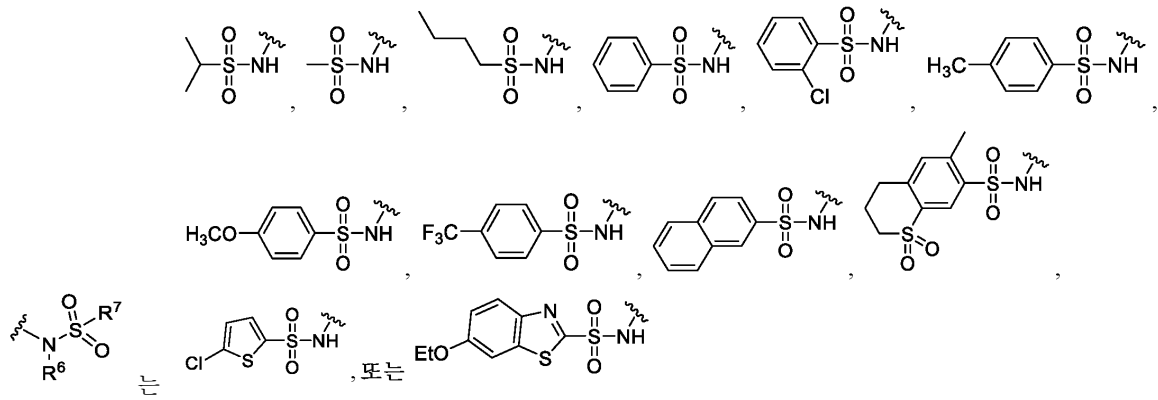
일부 실시양태에서, R^7 은 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시



양태에서, R^7 은 이다.

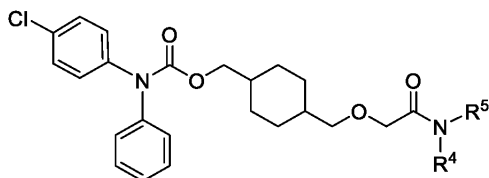
[0125]

일부 실시양태에서, R^6 은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, R^7 은 C₁-C₂₄ 알킬, -L²-시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, -OH, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 -OC₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고, R^7 은 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, -L²-시클로알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 C₁-C₆ 알킬, -L²-아릴, 또는 -L²-헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 할로젠, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 -OC₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 -L²-티오크로마닐, -L²-페닐, L²-나프틸, -L²-티오펜-2-일, 또는 -L²-벤조티아졸릴이고, 여기서 각각의 티오크로마닐, 페닐, 나프틸, 티오펜-2-일, 또는 벤조티아졸릴은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고; R^{7a} 는 클로로, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 옥소, -CH₃, 또는 -CF₃이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 -페닐 또는 -나프틸이고, 여기서 각각의 페닐 또는 나프틸은 하나 이상의 R^{7a} 로 임의로 치환되고, R^{7a} 는 클로로, 옥소, -CH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 메틸이다. 일부 실시양태에서, 구조



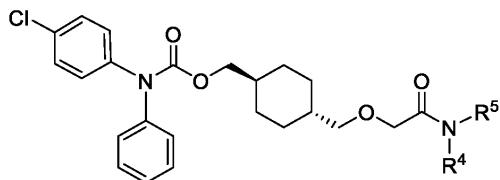
[0126] 일부 실시양태에서, 구조 는 이다.

[0127] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 화학식 (II)의 구조를 갖는다:



[0128] 화학식 (II)

[0129] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 화학식 (IIa)의 구조를 갖는다:

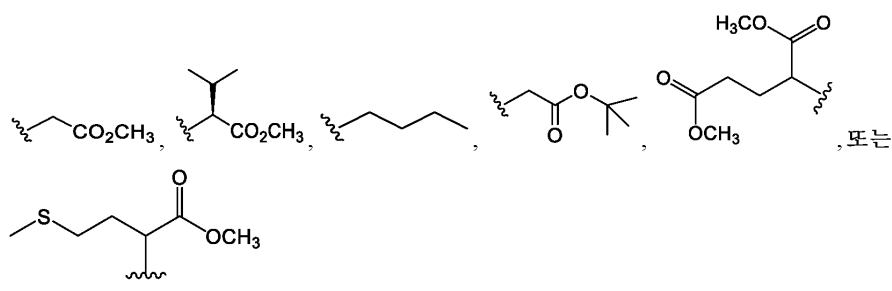


[0130] 화학식 (IIa)

[0131] R^4 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H , C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H , C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, 또는 C_1-C_{24} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H , C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 할로알킬, 또는 C_1-C_{12} 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 H 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_3 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-CH_3$ 이다.

[0132] R^5 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1-C_{24} 알킬, C_1-C_{24} 할로알킬, C_1-C_{24} 헤테로알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테

로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_{24} 알킬, C_1 - C_{24} 헤테로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 할로알킬, C_1 - C_{12} 히드록시알킬, C_1 - C_{12} 아미노알킬, C_1 - C_{12} 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 히드록시알킬, C_1 - C_6 아미노알킬, C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_{12} 알킬, 또는 C_1 - C_{12} 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_{12} 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_{12} 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 할로젠, 옥소, 또는 $-C(=O)O-C_1-3$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-C_1-3$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬이고, 여기서 알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-CH_3$, 또는 $-C(=O)O-C(CH_3)_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 할로젠, 옥소, 또는 $-C(=O)O-C_1-3$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-C_1-3$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 C_1 - C_6 헤테로알킬이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-(CH_2)_3-S-CH_3$ 이고, 여기서 헤테로알킬은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다.

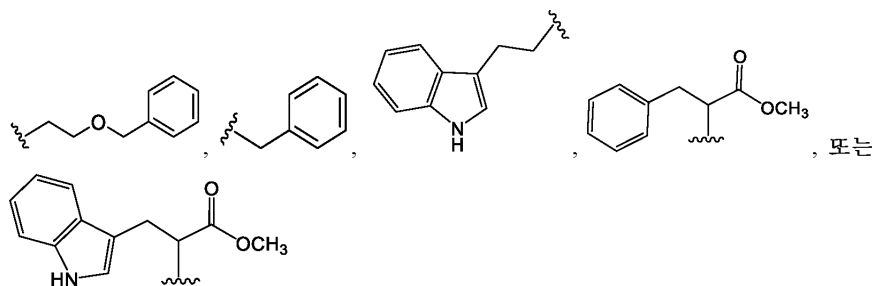


이다.

[0133] 일부 실시양태에서, R^5 는 $CH_3CO_2CH_3$ 또는 $CH_3CO_2CH_2CH_3$ 이다.

[0134] 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-OH$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로

시클로알킬, $-L^5$ -아릴, 또는 $-L^5$ -헤테로아릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, 옥소, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -페닐, 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 인돌릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -페닐, 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 인돌릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, L^5 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -시클로알킬, $-L^5$ -헤테로시클로알킬, $-L^5$ -페닐, 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐 또는 인돌릴은 할로젠, 옥소, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, L^5 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 이들 각각은 할로젠, 옥소, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 할로젠, 옥소, $-OH$, 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 할로젠, $-OH$, 또는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 페닐 또는 인돌릴은 각각 비치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 페닐 또는 인돌릴은 각각 비치환되고, L^5 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 페닐 또는 인돌릴은 각각 비치환되고, L^5 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 $-L^5$ -페닐 또는 $-L^5$ -인돌릴이고, 여기서 페닐 또는 인돌릴은 각각 비치환되고, L^5 는 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$ 이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, R^{5a} 는 $-C(=O)O-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는



[0135]

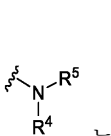
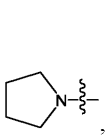
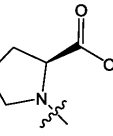
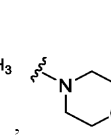
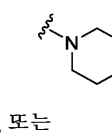
L^5 는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 링커이다. 일부 실시양태에서, L^5 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌, 또는 C_2-C_{24} 알키닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^5 는 부재하거나, C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, 또는 C_2-C_6 알케닐렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L^5 는 C_1-C_6 알킬렌 또는 C_1-

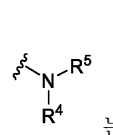
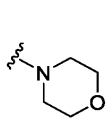
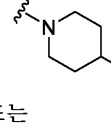
C₆ 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, L⁵는 C₁-C₆ 알킬렌 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a}는 -C(=O)OR^a이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌이며, 여기서 R^{5a}는 -C(=O)OR^a이다. 일부 실시양태에서 L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌이며, 여기서 R^{5a}는 -C(=O)O-CH₃이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 C₁-C₆ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 C₁-C₃ 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이고, 여기서 R^{5a}는 -C(=O)OR^a이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이고, 여기서 R^{5a}는 -C(=O)O-CH₃이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 C₁-C₆ 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L⁵는 C₁-C₃ 헤테로알킬렌이다.

[0136] R^{5a}는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{5a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{5a}는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 아미노알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 할로젠, -OR^a, 옥소, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 헤테로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 헤테로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 할로젠, 옥소, -C(=O)O-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₂-C₅ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 할로젠, 옥소, -C(=O)O-C₁-C₃ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, 또는 C₂-C₅ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 옥소, -C(=O)O-CH₃, -C(=O)O-C(CH₃)₃ 또는 C₅ 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^{5a}는 -C(=O)O-CH₃, -C(=O)O-C(CH₃)₃ 또는 피페라디닐이다.

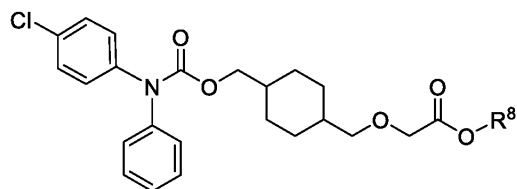
[0137] 일부 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성한다. 일부 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a}로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성한다.

다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 할로젠, 옥소, $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 8원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 8원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 할로젠, 옥소, $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 임의로 치환되고 1 또는 2개의 질소 및 0-1개의 산소를 포함한다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 임의로 치환되고 1 또는 2개의 질소 및 0-1개의 산소를 포함한다. R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 할로젠, 옥소, $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 $-C(=O)O-C_{1-3}$ 알킬 또는 C_2-C_5 헤테로시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 $-C(=O)O-CH_3$ 또는 피페리디닐이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 모르폴리닐 또는 피페리디닐을 형성하고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{5a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{5a} 는 피페리디닐이다. 일부

실시양태에서, 구조  는 , , , 또는  이다.

일부 실시양태에서, 구조  는  또는  이다.

[0138]

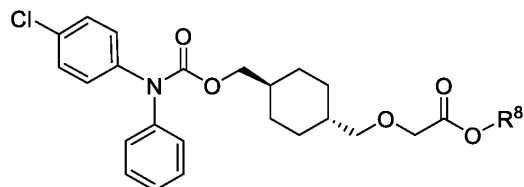


화학식 (IV)

[0144]

[0145]

일부 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 화학식 (IVa)의 구조를 갖는다:



화학식 (IVa)

[0146]

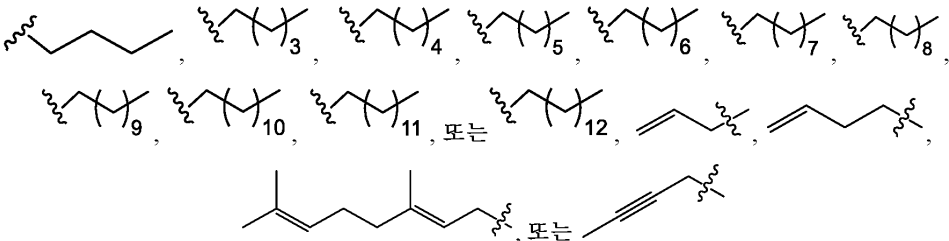
[0147]

R^8 은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알키닐, $-\text{L}^3\text{-O-P(=O)(OH)}_2$, $-\text{L}^3\text{-시클로알킬}$, $-\text{L}^3\text{-헤테로시클로알킬}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-아릴}$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알키닐, $-\text{L}^3\text{-O-P(=O)(OH)}_2$, $-\text{L}^3\text{-시클로알킬}$, $-\text{L}^3\text{-헤테로시클로알킬}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-아릴}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알키닐, $-\text{L}^3\text{-O-P(=O)(OH)}_2$, 또는 $-\text{L}^3\text{-아릴}$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $\text{C}_5\text{-C}_{24}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{24}$ 알키닐, $-\text{L}^3\text{-O-P(=O)(OH)}_2$, 또는 $-\text{L}^3\text{-아릴}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐, $\text{L}^3\text{-(5 또는 6-원 시클로알킬)}$, $-\text{L}^3\text{-(5 또는 6-원 헤테로시클로알킬)}$, $-\text{L}^3\text{-페닐}$, $-\text{L}^3\text{-나프틸}$, 또는 $-\text{L}^3\text{-헤테로아릴}$ 이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다.

[0148]

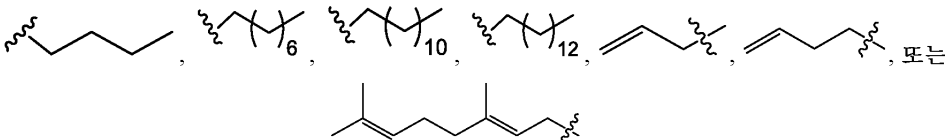
일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐, 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐, 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐, 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알케닐, 또는 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알키닐이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 또는 알키닐은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고, R^{8a} 는 옥소이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고, R^{8a} 는 옥소이다.

[0149] 일부 실시양태에서, R^8 은



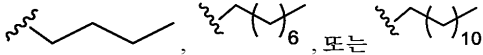
이다.

[0150] 일부 실시양태에서, R^8 은



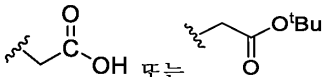
이다.

[0151] 일부 실시양태에서, R^8 은



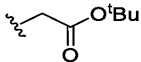
이다.

[0152] 일부 실시양태에서, R^8 은



이다.

[0153] 일부 실시양태에서, R^8 은



이다.

[0154] 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -(5 또는 6-원 시클로알킬), $-L^3$ -(5 또는 6-원 헤테로시클로알킬), $-L^3$ -페닐, $-L^3$ -나프틸, 또는 $-L^3$ -헤테로아릴이고, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -(5 또는 6-원 시클로알킬), $-L^3$ -(5 또는 6-원 헤테로시클로알킬), $-L^3$ -페닐, $-L^3$ -나프틸, 또는 $-L^3$ -헤테로아릴이고, 각각의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고; L^3 은 부재하거나, C_2 - C_6 알케닐렌, C_1 - C_6 알킬렌 또는 C_1 - C_6 헤테로알킬렌이고, 이들 각각은 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -(5 또는 6-원 시클로알킬), $-L^3$ -페닐, $-L^3$ -나프틸, 또는 $-L^3$ -헤테로아릴이고, 각각의 시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -(5 또는 6-원 시클로알킬), $-L^3$ -(5 또는 6-원 헤테로시클로알킬), $-L^3$ -페닐, $-L^3$ -나프틸, 또는 $-L^3$ -헤테로아릴이고, 각각의 시클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{8a} 는 할로젠, 옥소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고, L^3 은 부재하거나 C_1 - C_6 알킬렌, C_1 - C_3 헤테로알킬렌, 또는 C_2 - C_3 알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -시클로헥실, $-L^3$ -(1,3-디옥솔릴), $-L^3$ -페닐, 또는 $-L^3$ -나프틸이고, 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -시클로헥실, $-L^3$ -(1,3-디옥솔릴), $-L^3$ -페닐, 또는 $-L^3$ -나프틸이고, 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{8a} 는 할로젠, 옥소, C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 할로알킬이고, L^3 은 부재하거나 C_1 - C_6 알킬렌, C_1 - C_3 헤테로알킬렌, 또는 C_2 - C_3 알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -시클로헥실, $-L^3$ -(1,3-디옥솔릴), $-L^3$ -페닐, 또는 $-L^3$ -나프틸이고, 각각은 하나 이상의 R^{8a} 로 임의로 치환되고, 여기서 R^{8a} 는 플루오로, 옥소, $-CH_3$, 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^8 은 $-L^3$ -시클로헥실, $-L^3$ -(1,3-디옥솔릴), $-L^3$ -페닐, 또

알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 할로젠, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, 옥소, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 할로젠, -OR^a, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 할로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 할로젠, -OR^a, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 할로알킬이고, 여기서 각각의 알킬 또는 할로알킬은 하나 이상의 R로 임의로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 할로젠, 옥소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 또는 C₁-C₆ 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 플루오로, 옥소, -CH₃, -CF₃, 또는 C₁-C₃ 알콕시이다. 일부 실시양태에서, R^{8a}는 플루오로, 옥소, -CH₃, 또는 -CF₃이다.

[0163] R은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 옥소, -OC₁-C₆알킬, -S(=O)C₁-C₆알킬, -S(=O)₂C₁-C₆알킬, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHC₁-C₆알킬, -S(=O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -NH₂, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -C(=O)C₁-C₆알킬, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₆알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(=O)NHC₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 옥소, -OC₁-C₆알킬, -NH₂, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)OC₁-C₆알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 할로젠, -OH, 옥소, -OC₁-C₆알킬, -C(=O)OH, 또는 -C(=O)OC₁-C₆알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 옥소이다.

[0164] R은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 관능기일 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 옥소, -OC₁-C₆알킬, -S(=O)C₁-C₆알킬, -S(=O)₂C₁-C₆알킬, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHC₁-C₆알킬, -S(=O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -NH₂, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -C(=O)C₁-C₆알킬, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₆알킬, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(=O)NHC₁-C₆알킬, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, 또는 C₁-C₆헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 옥소, 또는 -OC₁-C₆알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 할로젠, -CN, -OH, 또는 옥소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R은 독립적으로 옥소이다.

[0165] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R^a, R^b, R^c, 및 R^d 중 하나 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다.

[0166] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 ¹H는 하기 기 R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R^a, R^b, R^c, 및 R^d 중 하나 이상에서 하나 이상의 중수소로 대체된다.

[0167] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R^{8a}, R^a, R^b, R^c, 및/또는 R^d에서 중수소의 존재비는 독립적으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% (몰 기준)이다.

[0168] 본원에 개시된 화합물의 일부 실시양태에서, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 ¹H는 하나 이상의 중수소로 대체된다.

[0169] 다양한 가변기에 대해 상기 기재된 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체는 표 1의 화합물 중 하나이다.

[0171] 표 1: 랄리네팍 전구약물

화합물 번호	화합물 구조	분자량	HPLC 순도 (%)
2a		488.02	99.14
2b		600.24	96.68
2c		544.00	96.29
4a		544.13	99.16
4b		546.06	99.17
6		509.01	98.43
8a		502.99	99.51
8b		545.07	98.20

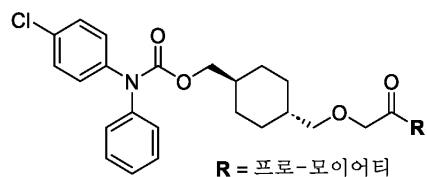
[0172]

화합물 번호	화합물 구조	분자량	HPLC 순도 (%)
8c		582.18	98.27
9		501.02	99.62

[0173]

[0174] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체는 표 2의 화합물 중 하나이다.

[0175] 표 2: 다른 전구약물 모이어티



[0176]

R		
술폰아미드 프로-모이어티	아미드 프로-모이어티	에스테르 프로-모이어티

[0177]

[0178] 본원에 개시된 화합물의 추가의 형태

[0179] 이성질체/입체이성질체

- [0180] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 보유한다. 본원에 제시된 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐 (E), 및 주잠멘 (Z) 이성질체 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 일부 상황에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 배위 또는 S 배위로 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 화합물 및 방법의 추가의 실시양태에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호전환으로부터 생성된 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물이 본원에 기재된 적용에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 해리가능한 복합체가 바람직하다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 별개의 물리적 특성 (예를 들어, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 갖고, 이들 비유사성을 이용함으로써 분리된다. 일부 실시양태에서, 부분입체이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도에서의 차이에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 이어서 라세미화를 유발하지 않을 임의의 실용적 수단에 의해 분해제와 함께 회수된다.
- [0181] 표지된 화합물
- [0182] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물로서 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 클로라이드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H (D), ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 본 개시내용의 범주 내에 있다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 특히 그의 제조의 용이성 및 검출감도로 인해 바람직하다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 각각의 치환기에서 중수소의 존재비는 독립적으로 적어도 1%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 100% (몰 기준)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치환기 중 하나 이상은 중수소의 천연 존재비보다 더 높은 백분율로 중수소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 ^1H 는 본원에 개시된 치환기 중 하나 이상에서 하나 이상의 중수소로 대체된다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 수단에 의해 표지된다.
- [0185] 제약상 허용되는 염
- [0186] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물로서 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본원에 개시된 화합물, 또는 그의 용매화물, 또는 입체이성질체의 최종 단리 및 정제 동안 계내에서, 또는 그의 유리 형태의 정제된 화합물을 적합한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 단리함으로써 제조된다.
- [0188] 제약상 허용되는 염의 예는 본원에 기재된 화합물과 미네랄, 유기 산 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염을 포함하며, 이러한 염은 아세테이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트,

벤젠술포네이트, 비술포이트, 비술포아이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프로에이트, 카프틸레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 테카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 아이오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만텔레이트 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로술포네이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판술포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포아이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트운데코네이트 및 크실렌술포네이트를 포함한다.

[0189] 추가로, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 유리 염기 형태를 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 메타인산 등; 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레인산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만텔산, 아릴술포산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-히드록시에탄술포산, 벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산과 mykon산 을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 형성된 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 산, 예컨대 옥살산은 그 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본원에 개시된 화합물, 그의 용매화물 또는 입체이성질체 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용된다.

[0190] 일부 실시양태에서, 유리 산 기를 포함하는 본원에 기재된 화합물은 적합한 염기, 예컨대 제약상 허용되는 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 술포이트와, 암모니아와, 또는 제약상 허용되는 유기 1급, 2급, 3급 또는 4급 아민과 반응한다. 대표적인 염은 알칼리 또는 알칼리 토류 염, 예컨대 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘 및 마그네슘, 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 소듐 히드록시드, 포타슘 히드록시드, 콜린 히드록시드, 소듐 카르보네이트, $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 등을 포함한다.

[0191] 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은 또한 이들이 함유하는 임의의 염기성 질소-함유 기의 4 급화를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4급화에 의해 수득된다.

[0192] 용매화물

[0193] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 개시내용은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 제약 조성물로서 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0194] 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 사용한 결정화 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 또는 알콜레이트는 용매가 알콜인 경우에 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 공정 동안 편리하게 제조 또는 형성될 수 있다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유기 용매를 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위해 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0195] 호변이성질체

[0196] 일부 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 화학식 내의 모

든 가능한 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환을 동반하는, 수소 원자의 이동에 의해 상호전환가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 고려된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 따라 달라진다.

[0197]

폐동맥 고혈압 (PAH), PGI_2 , 및 IP 수용체 효능제

[0198]

폐고혈압 (PH)는 우심실 확장, 비대, 부전 및 궁극적으로 사망으로 이어질 수 있는 상승된 폐 혈관 저항 (PVR)을 특징으로 하는 희귀한 진행성 질환이다. 현재 세계 보건 기구 (WHO) 분류에 따르면 상이한 원인에 기초한 5개의 상이한 군의 PH가 있다. 이들은 PH WHO 군으로서 지칭된다. 군 1은 폐동맥 고혈압 (PAH)이며, 이는 폐 혈관계의 비후화 및 강직화를 특징으로 한다. 지난 15년 동안 PAH의 관리는 유의하게 개선되었지만, 진단 후 중앙 기대 수명이 7년으로 사망률은 여전히 허용될 수 없을 정도로 높다. WHO 군 2는 좌심장 질환으로 인한 PH를 포함한다. 이들 환자에서, 폐 혈관계보다는 심장의 문제가 주로 질환 상태의 원인이다. WHO 군 3은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증 (낮은 산소 수준)로 인한 PH를 포함한다. 군 3은 간질성 폐 질환과 연관된 폐고혈압 (PH-ILD) 및 폐 섬유증과 연관된 PH를 포함한다. WHO 군 4는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH)으로 불린다. WHO 군 5는 잘 이해되지 않은 방식으로 다른 질환에 속발성인 PH이다. 치료는 PH의 형태에 따라 달라진다. 예를 들어, PAH는 빈번하게 프로스타시클린으로 치료된다. 분류에 상관없이 PH는 심각하고 종종 치명적인 질환이다.

[0199]

PAH를 포함하는 PH의 중증도는 뉴욕 심장 학회 (NYHA)에 의해 원래 심부전을 위해 개발되고 이후 PAH를 갖는 환자를 위해 WHO에 의해 변형된 시스템에 따라 4개의 기능적 부류로 등급화된다. 환자는 통상적으로 질환의 가장 초기 단계에서는 무증상이나 (즉, 기능적 부류 I), 질환이 진행됨에 따라 운동성 호흡곤란, 피로, 말초 부종 및 실신을 포함하는 그들의 증상은 다른 심호흡 질환으로부터 구별되지 않을 수 있다. 많은 환자는 그들이 WHO/NYHA 기능적 부류 II 또는 III의 증상이 발생할 때까지 진단되지 않는다.

[0200]

폐동맥 고혈압 (PAH)은 다인성 병리생물학을 갖는다. 혈관수축, 폐 혈관벽의 재형성, 및 혈전증이 PAH에서 증가된 폐 혈관 저항에 기여한다 (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13 S-24S.).

[0201]

본원에 개시된 화합물은 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 그의 증상의 치료에 유용할 수 있다. PAH는 폐동맥 고혈압의 2003 세계 보건 기구 (WHO) 임상 분류에 기재된 폐동맥 고혈압의 모든 형태를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 이들 형태는 특발성 PAH (IPAH); 가족성 PAH (FPAH); 다른 상태와 연관된 PAH (APAH), 에컨대 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH, 선천성 전신-폐 단락과 연관된 PAH, 문맥 고혈압과 연관된 PAH, HIV 감염과 연관된 PAH, 약물 또는 독소와 연관된 PAH, 또는 다른 것과 연관된 PAH; 및 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH를 포함한다.

[0202]

특발성 PAH는 원인 불명의 PAH를 지칭한다.

[0203]

가족성 PAH는 유전성 전달이 의심되거나 입증된 PAH를 지칭한다.

[0204]

콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH는 경피증과 연관된 PAH, CREST (피부 석회증, 레이노 현상, 식도 기능장애, 수지경화증), 및 모세혈관확장증) 증후군과 연관된 PAH, 전신 홍반성 루푸스 (SLE)와 연관된 PAH, 류마티스 관절염과 연관된 PAH, 다카야스 동맥염과 연관된 PAH, 다발근염과 연관된 PAH, 및 피부근염과 연관된 PAH를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0205]

선천성 전신-폐 단락과 연관된 PAH는 심방 중격 결손 (ASD)과 연관된 PAH, 심실 중격 결손 (VSD)과 연관된 PAH 및 동맥관 개존증과 연관된 PAH를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0206]

약물 또는 독소와 연관된 PAH는 아미노렉스의 섭취와 연관된 PAH, 펜플루라민 화합물의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH 또는 텍스펜플루라민의 섭취와 연관된 PAH), 특정 독성 오일의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 평지씨 오일의 섭취와 연관된 PAH), 피롤리지딘 알칼로이드의 섭취와 연관된 PAH (예를 들어, 부쉬 티의 섭취와 연관된 PAH) 및 모노크로탈린의 섭취와 연관된 PAH를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

[0207]

다른 것과 연관된 PAH는 갑상선 장애와 연관된 PAH, 글리코젠 축적 질환과 연관된 PAH, 고셔병과 연관된 PAH, 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH, 혈색소병증과 연관된 PAH, 골수증식성 장애와 연관된 PAH, 및 비장절제술과 연관된 PAH를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0208] 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH는 폐 정맥-폐쇄 질환 (PVOD)과 연관된 PAH 및 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0209] PAH와 경피증의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 바데쉬(Badesch) 등의 문헌 [Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434]에 제공되어 있다. PAH와 콜라겐 혈관 질환 혼합 결합 조직 질환 (MCTD), 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 쇼그렌 증후군 및 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 훔버트(Humbert) 등의 문헌 [Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356]에 제공되어 있다. PAH와 CREST 증후군의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 미와(Miwa) 등의 문헌 [Int. Heart J., 2007, 48:417-422]에 제공되어 있다. PAH와 SLE의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 로빈스(Robbins) 등의 문헌 [Chest, 2000, 117:14-18]에 제공되어 있다. PAH와 HIV 감염의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 아길라(Aguilar) 등의 문헌 [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850]에 제공되어 있다. PAH와 선천성 심장 결손 (ASD, VSD 및 동맥관 개존증을 포함함)의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 로젠즈바이크(Rosenzweig) 등의 문헌 [Circulation, 1999, 99:1858-1865]에 제공되어 있다. PAH와 펜플루라민의 및 텍스펜플루라민, 아미노렉스의 연관성에 대한 증거는 아르처(Archer) 등의 문헌 [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067]에 제공되어 있다. PAH와 유전성 출혈성 모세혈관확장증의 연관성에 대한 증거는 맥군(McGoan) 등의 문헌 [Chest, 2004, 126:14-34]에 제공되어 있다. PAH와 비장절제술의 연관성에 대한 증거는 호퍼(Hoeper) 등의 문헌 [Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509]에 제공되어 있다. PAH와 문맥 고혈압의 연관성 및 PAH에 대한 PGI₂ 수용체의 효능제의 유의한 효과에 대한 증거는 호퍼 등의 문헌 [Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508]에 제공되어 있다.
- [0210] PAH의 증상은 호흡곤란, 협심증, 실신 및 부종을 포함한다 (McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431). 본원에 개시된 화합물은 PAH의 증상 치료에 유용하다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 폐동맥 고혈압 (PAH)은 특발성 PAH; 가족성 PAH; 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발근염 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH; 환자에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH; 문맥 고혈압과 연관된 PAH; HIV 감염과 연관된 PAH; 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH; 유전성 출혈성 모세혈관확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐쇄 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 및 환자에서 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된다.
- [0212] 연구는 PAH를 갖는 환자가 프로스타시클린 및 트롬복산 A2 활성의 변경, 증가된 엔도텔린 합성, 및 폐 동맥계에서 산화질소 신타제의 발현의 감소를 갖고, 이들 모두는 혈관수축/혈관확장 불균형, 혈전증, 세포 증식 및 폐 동맥벽의 재형성에 기여한다는 것을 나타낸다. 현재 PAH에 대한 이용가능한 약물요법은 프로스타시클린 (또한 프로스타글란딘 I₂ [PGI₂]로 명명됨), 엔도텔린 및 산화질소 경로를 표적화한다.
- [0213] PAH에 대한 치료 가이드라인은 WHO/NHYA 기능적 부류 III을 갖는 PAH 환자에서 단독요법으로서 또는 조합으로서 경구 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA), 포스포디에스테라제 유형 5 억제제 (PDE5-I), 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC) 자극제의 사용을 지지한다. ERA는 엔도텔린 경로를 표적화하는 반면, PDE5-Is 및 sGC 자극제는 산화질소 경로를 표적화한다. 3개의 상업적으로 입수가 가능한 ERA, 암브리센탄, 보센탄 및 마시텐탄이 있고; 2개의 상업적으로 입수가 가능한 PDE5-Is, 실테나필 및 타달라필이 있고; 1개의 sGC 자극제, 리오시구아트가 있고, 이들은 PAH의 치료를 위해 승인되었다. 이들 의약은 증후성 PAH를 갖는 환자에서 운동 능력, 증상 및/또는 심폐 혈류역학 변수를 개선시킬 수 있다.
- [0214] PGI₂는 아라키돈산의 대사물이고, 시클로-옥시게나제 경로를 통해 형성된다. 내피 세포는 PGI₂의 주요 공급원이다. PGI₂와 그의 모방체의 혈관 효과는 주로 PGI₂ (IP) 수용체의 활성화에 의해 매개되고, 혈관확장, 평활근 세포 증식의 억제 및 혈소판 응집의 억제를 포함한다. IP 수용체는 혈소판, 및 폐, 심장, 대동맥, 간, 신장, 및 혈관을 포함한 여러 조직의 평활근 세포에서 발현된다. IP 수용체의 활성화는 증가된 세포 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)를 초래하고 이는 동맥에서의 혈관확장 및 혈소판에서의 응집 억제로 이어진다. 개선된 혈류역학, 운동 능력 및 생존은 PGI₂ 대체 요법에 대해 명백하게 입증되었다.
- [0215] 합성 PGI₂ 유사체인 에포프로스테놀은 강력한 혈관확장제 및 혈소판 응집의 억제제이고, 승인될 첫번째 표적화

된 PAH 요법이었다. 에포프로스테놀은 PAH 요법에 대한 표적으로서 IP 수용체의 유용성을 지지하면서 통상적인 요법과 비교하여 PAH를 갖는 환자에 대한 예후를 개선시킨다. 그러나, 에포프로스테놀은 휴대용 펌프를 통해 연속 주입을 필요로 하고, 실온에 불안정하고, 정맥내 카테터-관련 감염 및 혈전증과 연관된다. 제5회 세계 심포지엄 뿐만 아니라 유럽 심장 학회/유럽 호흡기 학회 (ESC/ERS) 가이드라인 의해 제안된 치료 알고리즘에 따라, 주사가 가능한 프로스타시클린 유사체는 PAH 중증도가 WHO/NYHA 기능적 부류 III 내지 IV로 카테고리화된 환자에게 투여되어야 한다.

[0216] 후속 PGI₂ 유사체, 예컨대 트레프로스티닐 (연속 피하 및 정맥내 주입, 간헐적 흡입 및 경구) 및 일로프로스트 (간헐적 흡입)는 개선된 운동 능력 및/또는 임상적 악화의 지연을 통해 효능을 입증하였다. 이들 프로스타시클린은 WHO/NYHA 기능적 부류 II 내지 IV PAH를 갖는 환자에게 처방된다. 이들 프로스타시클린 유사체는 에포프로스테놀과 연관된 한계의 일부를 다루지만, 그들은 또한 전형적인 프로스타시클린-연관 부작용, 예컨대 두통, 오심, 홍조, 설사, 및 악통 이외에도, 빈번한 투여 (일로프로스트) 및 주사 부위 통증 (피하 트레프로스티닐)과 관련하여 결점을 갖는다.

[0217] 셀렉시팍은 질환 진행을 지연시키고 PAH로 인한 입원 위험을 감소시키기 위해 미국 및 다른 곳에서 PAH의 치료에 대해 승인된 경구, 선택적 IP 수용체 효능제이다. ESC/ERS 가이드라인은 중증도가 WHO/NYHA 기능적 부류 II 내지 III인 PAH를 갖는 환자를 치료하는 데 셀렉시팍을 사용하는 것을 권고한다. 셀렉시팍 및 그의 활성 대사물은 내인성 프로스타시클린 (IP 수용체 효능작용)과 유사한 작용 방식을 갖지만, 이들은 상이한 약리학적 특성을 갖는 프로스타시클린 유사체와 화학적으로 구별된다. 셀렉시팍은 치료 17주 후에 PVR을 감소시키는 것으로 나타났고, 복합 이환율 및 사망률 종점에서 40%의 감소를 입증하였다. 그러나, 셀렉시팍의 활성 대사물의 짧은 유효 반감기 (3 내지 4시간)는 BID 투여 후 최고 및 최저 혈장 농도 사이의 상대적으로 큰 변동으로 이어진다.

[0218] 이용가능한 치료의 횟수에도 불구하고, PAH를 갖는 환자의 기능적인 제한 및 생존은 만족스럽지 않게 남아있다. 질환 진행을 지연시키고 PAH로 인한 입원 위험을 감소시키는 것에서 셀렉시팍의 성공은 경구 프로스타시클린 요법의 유용성을 지지하고 비프로스타노이드 IP 수용체 효능제의 추가의 최적화를 위한 길을 연다. 연구 노력은 비경구 프로스타시클린과 유사한 임상 효능을 제공하는 경구 제제와의 지속적이고 강력한 표적 결속을 제공하는 것을 목표로 비프로스타노이드 IP 수용체 활성화, 생체이용률, 및 PK의 최적화에 중점을 둔다.

[0219] 본원에 기재된 바와 같이, 본원의 화합물은 PAH를 치료하는 데 현재 승인된 경구 프로스타시클린 유사체 및 비프로스타노이드 IP 수용체 효능제에 대한 매력적인 경구 대안일 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 PAH 이외의 PH 치료에 유용하다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물은 군 3 PH의 형태, 예컨대 PH-ILD 또는 폐 섬유증과 연관된 PH를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0221] 본 개시내용의 방법 및 조성물은 또한 다른 상태, 예컨대 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색; 일과성 허혈 발작; 협심증; 졸증; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방 세동; 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체 또는 심방 세동으로 고통받는 개체에서의 혈병 형성; 아테롬성혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증 또는 당뇨병성 망막병증; 녹내장 또는 비정상적인 안내압을 갖는 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스 관절염; 크론병; 이식 거부; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 결장염; 아테롬성동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 폐혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)를 치료하는 데 적합할 수 있다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법 및 조성물은 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH)를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 외과적 치료 후에 지속성/재발성 CTEPH (WHO 군 4)를 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 운동 능력 및/또는 WHO 기능적 부류를 개선시키기 위해 수술불가능한 CTEPH를 치료하는 데 유용하다.

[0223] 다른 PGI₂ 관련 질환 및 상태

[0224] 다른 PGI₂ 관련 질환 및 상태는 항혈소판 요법, 아테롬성동맥경화증, 천식, 당뇨병성-관련 병리상태, 녹내장, 고혈압 및 항-염증 요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0225] 항혈소판 요법 (혈소판 응집과 관련된 상태)

[0226] 항혈소판 작용제 (항혈소판제)는 다양한 상태에 대해 처방된다. 예를 들어 관상 동맥 질환에서 이들을 사용하여, 폐쇄성 혈병 (예를 들어, 관상동맥 혈전증) 발생 위험이 있는 환자에서 심근경색 또는 졸증을 예방하는 것을 돕는다.

- [0227] 심근경색 ("MI" 또는 "심장 발작")에서, 심장 근육은 관상 동맥 혈관 차단 결과로서 충분한 산소-풍부 혈액을 공급받지 못한다. 항혈소판제를 발작이 진행 중일 때나 그 직후에 (바람직하게는 30분 내에) 복용하면, 심장 손상을 감소시킬 수 있다.
- [0228] 일과성 허혈 발작 ("TIA" 또는 "미니-졸중")은 보통 혈병 폐쇄로 인한 동맥을 통한 혈류 감소 때문에 뇌의 산소 유동이 잠시 방해되는 것이다. 항혈소판 약물은 TIA를 예방하는 데 유효한 것으로 나타났다.
- [0229] 협심증은 심장의 일부로의 불충분한 산소-풍부 혈류 (허혈)에 의해 초래되는 일시적인, 종종 재발성인 흉통, 압박 또는 불편함이다. 협심증을 갖는 환자에서, 항혈소판 요법은 협심증의 영향 및 심근경색의 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0230] 졸중은 통상적으로 혈병에 의한 뇌 혈관의 차단으로 인해 충분한 산소-풍부 혈액을 뇌가 공급받지 못하는 사건이다. 고위험 환자에서, 항혈소판제의 규칙적인 복용이 1차 또는 2차 졸중을 초래하는 혈병의 형성을 방지하는 것으로 나타났다.
- [0231] 혈관성형술은 혈병에 의해 폐쇄된 동맥을 개방시키는데 사용되는 카테터 기반 기술이다. 동맥을 개방된 채로 유지하기 위해 이 절차 직후에 스텐팅이 수행되든 아니든, 항혈소판제는 절차(들) 후에 추가의 혈병 형성의 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0232] 관상동맥 우회 수술은, 동맥 또는 정맥을 신체의 다른 곳으로부터 취하고, 차단된 관상동맥에 이식하여, 혈액을 차단부를 돌아 새로 부착된 혈관을 통해 재수송하는 외과적 절차이다. 절차 후, 항혈소판제는 2차 혈병의 위험을 감소시킬 수 있다.
- [0233] 심방 세동은 가장 흔한 유형의 지속적인 불규칙한 심장 리듬 (부정맥)이다. 심방 세동은 매년 약 2백만명의 미국인에게 영향을 미친다. 심방 세동에서, 심방 (심장의 상부 챔버)은 전기 신호를 급속히 발화시켜, 이들을 정상적으로 수축할 때보다 더 빨리 유발시킨다. 그 결과는 비정상적으로 빠르고 매우 불규칙한 심박동이다. 심방 세동 에피소드 이후에 항혈소판제를 복용하면, 심장에서 형성되어 뇌로 이동하는 혈병의 위험 (색전증)을 감소시킬 수 있다.
- [0234] PGI2 수용체 효능제가 혈소판 응집을 억제하여, 항혈소판 요법으로서의 잠재적인 치료제일 것이라는 증거가 있다 (예를 들어, 문헌 [Moncada et al., Lancet, 1977, 1:18-20] 참조). 마우스에서 PGI2 수용체의 유전적 결함이 혈전증에 대한 증가된 경향을 유도하는 것으로 나타났다 (Murata et al., Nature, 1997, 388:678-682).
- [0235] PGI2 수용체 효능제는 예를 들어, 파행 또는 말초 동맥 질환 뿐만 아니라 심혈관 합병증, 동맥 혈전증, 아테롬성동맥경화증, 세로토닌에 의해 초래된 혈관수축, 허혈-재관류 손상, 및 혈관성형술 또는 스텐트 배치 이후 동맥의 재협착을 치료하는데 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Fetalvero et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:109-118; Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Davi et al., N. Engl. J. Med., 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al., Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al., Nature, 1997, 388:678-682; Wang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al., Circulation, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al., Biochem. Soc. Trans., 2007, 35:910-911; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar. 6 Epub ahead of print.]).
- [0236] PGI2 수용체 효능제는 또한 단독으로 또는 혈전용해 요법, 예를 들어 조직-유형 플라스미노겐 활성화제 (t-PA)와의 조합으로 사용되어, MI 이후 또는 허혈후 심근 기능장애로부터의 심장보호 또는 경피 관상동맥 개입 동안 허혈성 손상 등 (그로부터 발생한 합병증 포함)으로부터의 보호를 제공할 수 있다. PGI2 수용체 효능제는 또한, 예를 들어, 알파-토코페롤 (비타민 E), 에키스타틴 (디스인테그린) 또는, 응고항진 상태에서, 헤파린과 조합하여 항혈소판 요법에 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Chan., J. Nutr., 1998, 128:1593-1596; Mardla et al., Platelets, 2004, 15:319-324; Bernabei et al., Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza et al., J. Nephrol., 2006, 19:648-655.] 참조).
- [0237] 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제는, 예를 들어 및 비제한적으로 상기 기재된 적응증에서 응집 혈소판의 혈관 수축성 생성물을 길항시킴으로써 항혈소판 요법을 필요로 하는 환자에게 미세순환의 유익한 개선을 제공할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 혈소판 응집의 감소가 필요한 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈소판 응집을 감소시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본 개시내용은 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 심방 세동, 또는 상기의 임의의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함

하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 관상 동맥 질환, 심근경색, 일과성 허혈 발작, 협심증, 졸중, 심방 세동, 또는 상기의 임의의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0238] 추가의 실시양태에서, 본 개시내용은 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 환자, 또는 심방 세동으로 고통받는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 혈병 형성의 위험이 존재하는 시간에 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 혈병 형성의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0239] 아테롬성동맥경화증
- [0240] 아테롬성동맥경화증은 염증, 지질 축적, 세포 사멸 및 섬유증을 특징으로 하는 복합 질환이다. 이는 미국을 포함한 많은 국가에서 주요 사망 원인이다. 본원에 사용된 용어 아테롬성동맥경화증은 평활근 세포 및 지질의 내막 내의 진행성 축적을 일으키는 큰 및 중간 크기의 동맥의 장애를 포괄하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0241] PGI2 수용체의 효능제가 아테롬성동맥경화증으로부터, 예컨대 아테롬성혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 나타났다 (Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al., Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart et al., Circ. Res., 2008 Mar. 6 Epub ahead of print).
- [0242] 결합있는 PGI2 수용체 신호전달은 인간에서 아테롬성혈전증을 가속화하는 것으로 나타났으며, 즉 PGI2 수용체의 효능제가 인간에서 아테롬성혈전증으로부터의 보호를 부여할 수 있는 것으로 나타났다 (Arehart et al., Circ. Res., 2008 Mar. 6 Epub ahead of print).
- [0243] 본 개시내용의 화합물은 아테롬성동맥경화증의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 아테롬성동맥경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성동맥경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 아테롬성동맥경화증의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 아테롬성동맥경화증의 증상을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0244] 천식
- [0245] 천식은 기도 호산구증가증, 배상 세포에 의한 증가된 점액 생산, 및 기도벽의 구조적 재형성을 특징으로 하는 림프구-매개 염증성 기도 장애이다. 천식의 유병률은 최근 수십 년 동안 전세계적으로 극적으로 증가하였다. 마우스에서 PGI2 수용체의 유전적 결핍이 알레르기성 기도 염증을 증가시키는 것으로 나타났다 (Takahashi et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). PGI2 수용체의 효능제는 적어도 부분적으로 기도 내 항원-제시 수지상 세포의 기능을 현저하게 방해하는 것을 통해 (문헌 [Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Thou et Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878]), 감각화 단계 동안 주어지는 경우 천식의 발생뿐만 아니라 켈린지 단계 동안 주어지는 경우 실험적 천식의 주요 특색을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (문헌 [Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320]).
- [0246] 감각화된 마우스에서 2차 켈린지 동안에 기도 수지상 세포의 결핍이 야생형 수지상 세포의 입양 전달에 의해 완전히 회복될 수 있는 효과로서 천식의 모든 특징적인 특색을 제거하기 때문에, 이들 세포는 알레르기성 천식의 개시 및 유지 단계 둘 다에서 중요하다 (van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). 또한, PGI2 수용체의 효능제는 인간 폐포 대식세포에 의한 염증유발 시토카인 분비를 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). 본 개시내용의 화합물은 천식의 치료 및 그의 증상의 치료에 유용하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 천식의 치료의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식을 치료하는 방법이 제공된다. 추가의 실시양태에서, 천식 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 천식 증상을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0247] 당뇨병성 관련 병리상태
- [0248] 고혈당증이 당뇨병성 합병증, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증 (DPN), 당뇨병성 신병증 (DN) 및 당뇨병성 망막병

증 (DR)의 발병기전의 주요 원인이지만, 당뇨병 환자에서 증진된 혈관수축 및 혈소판 응집은 또한 질환 진행에 소정의 역할을 하는 것으로 연관되었다 (Cameron et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). PGI2 수용체의 효능제는 혈관확장을 촉진시키고, 혈소판 응집을 억제한다. 미세혈관 혈류의 개선은 당뇨병성 합병증에 유익할 수 있다 (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

[0249] PGI2 수용체의 효능제가 스트렙토조토신-당뇨병 래트에서 운동 및 감각 말초 신경 전도 이상을 예방 및 역전시킬 수 있는 것으로 나타났다 (Cotter et Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). 당뇨병성 말초 신경병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 추가의 증거는 문헌 [Hotta et al., Diabetes, 1996, 45:361-366; Ueno et al., Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182; Ueno et al., Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110; Hotta et al., Prostaglandins, 1995, 49:339-349; Shindo et al., Prostaglandins, 1991, 41:85-96; Okuda et al., Prostaglandins, 1996, 52:375-384; and Koike et al., FASEB J., 2003, 17:779-781]에 제공되어 있다. 당뇨병성 신병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Owada et al., Nephron, 2002, 92:788-796; and Yamashita et al., Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161]에 제공되어 있다. 당뇨병성 망막병증의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 문헌 [Yamagishi et al., Mol. Med., 2002, 8:546-550; Burnette et al., Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365; and Hotta et al., Diabetes, 1996, 45:361-366]에 제공되어 있다. PGI2 수용체의 효능제가 당뇨병 환자에서 증가된 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 수준을 감소시킬 수 있다는 것으로 나타났고, 이는 PGI2 수용체의 효능제가 당뇨병성 합병증에서의 진행의 예방에 기여할 수 있음을 시사한다 (Fujiwara et al., Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

[0250] 녹내장

[0251] PGI2 수용체의 효능제의 국소 투여가 토끼 및 개에서 안내압 (IOP)의 감소를 발생시킬 수 있고, 이에 의해 녹내장의 치료에 유익한 효과를 가질 수 있다는 증거는 형(Hoyng) 등의 문헌 [Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476]에 제공되어 있다.

[0252] 고혈압

[0253] PGI2 수용체의 효능제는 혈관 긴장도의 조절, 혈관확장, 및 폐고혈압의 호전에 대한 활성을 갖는 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Strauss et al., Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81] 참조). 고혈압의 치료에서 PGI2 수용체의 효능제의 유익한 효과에 대한 증거는 야마다(Yamada) 등의 문헌 [Peptides, 2008, 29:412-418]에 제공되어 있다. PGI2 수용체의 효능제가 뇌 허혈에 대해 보호할 수 있다는 증거는 문헌 [Dogan et al. Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166, and Fang et al., J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501]에 제공되어 있다.

[0254] 항염증 요법

[0255] 항염증제는 다양한 상태에 대해 처방된다. 예를 들어, 염증성 질환에서 이들을 사용하여, 기저 유해 방해하여 따라서 감소시킨다. PGI2 수용체 효능제는 염증을 억제할 수 있고, 따라서 항-염증 요법으로서 잠재적인 치료가 될 수 있다는 증거가 있다. PGI2 수용체의 효능제는 염증유발 시토카인 및 케모카인 (인터류킨-12 (IL-12), 종양 괴사 인자- α (TNF- α), IL-1 α , IL-6, 대식세포 염증성 단백질-1 α 와 (MIP-1 α), 단백질 화학유인물질 단백질-1 (MCP-1)) 생산 및 수지상 세포의 T 세포 자극 기능을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Thou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320; Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472). PGI2 수용체의 효능제는 대식세포에 의한 염증유발 시토카인 (TNF- α , IL-1 β , IL-6, 과립구 대식세포 자극 인자 (GM-CSF)) 생산을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al., Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al., Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). PGI2 수용체의 효능제는 수지상 세포에 의한 항염증 시토카인 (IL-10) 생산을 자극할 수 있는 것으로 나타났다 (Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710). PGI2 수용체의 효능제는 대식세포에 의한 항염증 시토카인 (IL-10) 생산을 자극할 수 있는 것으로 나타났다 (Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). PGI2 수용체의 효능제는 백혈구 (CD4+ Th2 T 세포)의 케모카인 (CCL17)-유발 화학주성을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). PGI2 수용체의 효능제는 아테롬성동맥경화증, 예컨대 아테롬성혈전증으로부터 보호를 부여할 수 있는 것으로 나타났다 (Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007,

14:2161-2169; Stitham et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al., Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart et al., Circ. Res., 2008 Mar. 6 Epub ahead of print). PGI2 수용체의 효능제는 천식을 약화시킬 수 있는 것으로 나타났다 (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320). PGI2 수용체의 효능제는 제2형 당뇨병 환자에서 TNF- α 생산을 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다 (Fujiwara et al., Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya et al., Metabolism, 2003, 52:192-198). PGI2 수용체의 효능제는 허혈-재관류 손상을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Xiao et al., Circulation, 2001, 104:2210-2215). PGI2 수용체의 효능제는 재협착을 억제할 수 있는 것으로 나타났다 (Cheng et al., Science, 2002, 296:539-541). PGI2 수용체의 효능제는 패혈성 쇼크의 래트 모델에서 폐 혈관 손상 및 쇼크를 약화시킬 수 있는 것으로 나타났다 (Harada et al., Shock, 2008 Feb. 21 Epub ahead of print). PGI2 수용체의 효능제는 류마티스 관절염을 갖는 환자에서 생체내 TNF- α 혈청 수준을 감소시킬 수 있고, 이는 질환의 임상 경과에서 개선과 연관이 있는 것으로 나타났다 (Gao et al., Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al., Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

[0256]

본 개시내용의 화합물은 염증의 유익한 감소를 제공할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 염증성 질환과 연관된 유해한 염증 반응의 유익한 감소를 제공할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 염증의 감소를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α 또는 MCP-1 생산의 감소를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, MIP-1 α 또는 MCP-1 생산을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 TNF- α 생산의 감소를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 TNF- α 생산을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 IL-10 생산의 증가를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 IL-10 생산을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 염증성 질환과 연관된 유해한 염증 반응의 감소를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환과 연관된 유해한 염증성 반응을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 궤양성 결장염, 허혈-재관류 손상, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 여드름, 당뇨병 (제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병 포함), 패혈증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택된 염증성 질환 또는 그의 증상의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에 개시된 PGI2 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 상기 염증성 질환 또는 그의 증상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0257]

한 측면에서, PGI2 수용체와 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 PAH이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 폐동맥 고혈압 (PAH); 특발성 PAH; 가족성 PAH; 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 문맥 고혈압, HIV 감염, 약물 또는 독소의 섭취, 유전성 출혈성 모세혈관확장증, 비장절제술, 폐 정맥-폐쇄 질환 (PVOD) 또는 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입을 동반한 PAH; 혈소판 응집; 관상 동맥 질환; 심근경색; 일과성 허혈 발작; 협심증; 졸증; 허혈-재관류 손상; 재협착; 심방 세동; 혈관성형술 또는 관상동맥 우회 수술 개체 또는 심방 세동으로 고통받는 개체에서의 혈병 형성; 아테롬성동맥경화증; 아테롬성혈전증; 천식 또는 그의 증상; 당뇨병성-관련 장애, 예컨대 당뇨병성 말초 신경병증, 당뇨병성 신병증 또는 당뇨병성 망막병증; 녹내장 또는 비정상적 안내압을 갖는 눈의 다른 질환; 고혈압; 염증; 건선; 건선성 관절염; 류마티스 관절염; 크론병; 이식 거부; 다발성 경화증; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 궤양성 결장염; 허혈-재관류 손상; 재협착; 아테롬성동맥경화증; 여드름; 제1형 당뇨병; 제2형 당뇨병; 패혈증; 및 만성 폐쇄성 폐 장애 (COPD)로부터 선택된다.

[0258]

폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 개시된 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것 포함하는, 상기 대상체에서 폐동맥

고혈압 (PAH)을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

- [0259] 본원에 기재된 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 적합한 증상을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 세계 보건 기구 (WHO)/뉴욕 심장 학회 (NYHA) 기능적 부류 (FC) II 내지 III 증상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 증상은 휴식 시 편안한, 신체 활동의 경미한 제한, 및/또는 통상의 신체 활동으로부터 유발된 과도한 호흡곤란 또는 피로, 흉통, 또는 전실신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 증상은 휴식 시 편안한, 신체 활동의 뚜렷한 제한, 및/또는 통상의 신체 활동으로부터 유발된 과도한 호흡곤란 또는 피로, 흉통, 또는 전실신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0260] 폐동맥 고혈압 (PAH)은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 폐동맥 고혈압일 수 있다. 일부 실시양태에서, PAH는 특발성 PAH; 가족성 PAH; 경피증, CREST 증후군, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 다카야스 동맥염, 다발근염 및 피부근염으로부터 선택된 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PAH; 개체에서 심방 중격 결손 (ASD), 심실 중격 결손 (VSD) 및 동맥관 개존증으로부터 선택된 선천성 심장 질환과 연관된 PAH; 문맥 고혈압과 연관된 PAH; HIV 감염과 연관된 PAH; 약물 또는 독소의 섭취와 연관된 PAH; 유전성 출혈성 모세혈관 확장증과 연관된 PAH; 비장절제술과 연관된 PAH; 유의한 정맥 또는 모세혈관 개입과 연관된 PAH; 폐 정맥-폐쇄 질환 (PVOD)과 연관된 PAH; 개체에서 폐 모세혈관종증 (PCH)과 연관된 PAH로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PAH는 유전성 폐동맥 고혈압 (HPAH), 가족성 PAH, 단순 PAH, 또는 가족성 원발성 폐고혈압이다. 일부 실시양태에서, PAH는 가족성 원발성 폐고혈압이다.
- [0261] 한 측면에서, 프로스타시클린 (PGI2) 수용체 조절을 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 개시된 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI2) 수용체를 조정하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0262] 한 측면에서, 프로스타시클린 (PGI2) 수용체와 연관된 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본원에 개시된 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 프로스타시클린 (PGI2) 수용체와 연관된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0263] PGI2 수용체와 연관된 질환 또는 상태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 질환일 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 염증성 질환으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 알레르기성 염증, 시토키인-매개 염증, 기종, 섬유증, 협심증 경색, 심근경색, 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 고혈압, 결합 조직 질환, 혈관 질환, 심혈관 질환, 폐 질환 및 호흡기도 질환으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 협심증 경색, 심근경색, 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 고혈압, 결합 조직 질환, 혈관 질환, 심혈관 질환, 폐 질환, 및 호흡기도 질환으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 고혈압, 결합 조직 질환, 혈관 질환, 심혈관 질환, 폐 질환, 및 호흡기도 질환으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 폐동맥 고혈압 (PAH), 폐고혈압, 고혈압 또는 심혈관 질환으로부터 선택된다.
- [0264] 본원에 기재된 방법에서 투여되는 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적정 계획을 통해 투여된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 본원에 기재된 바와 같은 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하루에 약 0.01 mg 내지 약 10 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하루에 약 0.01 mg 내지 약 5 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하루에 약 0.01 mg 내지 약 2 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하루에 약 0.05 mg 내지 약 1.5 mg의 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하루에 약 0.05 mg 내지 약 1.2 mg의 양으로 투여된다.
- [0266] 한 측면에서, 폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 또는 본원에 기재된 제약 조성물의 용도가 본원에 개시된다.
- [0267] 투여
- [0268] 특정 실시 양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료하는 의사의 판단

에 따라 달라진다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위설정 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0269] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 의사의 판단에 따라, 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나 또는 달리 제어하거나 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자의 삶의 지속기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다. 환자의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지된다 (즉, "휴약기").

[0270] 환자의 상태의 개선이 일어나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 구체적 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도는, 또는 둘 다는 증상에 따라 감소된다.

[0271] 이러한 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체성 (예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 구체적 작용제, 투여 경로, 치료되는 상태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함한 경우를 둘러싼 특정한 상황에 따라 결정된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 하루에 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료될 질환 또는 상태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료될 질환 또는 상태의 중증도, 및 진료의 판단을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0273] 본 개시내용의 화합물을 사용하는 경우에 용량은 광범위한 한계 내에서 통상적으로 의사에게 공지된 바와 같이 달라질 수 있으며, 이는 각각의 개별 사례에서 개별 상태에 맞게 조정된다. 예를 들어, 이는 치료될 질병의 성질 및 중증도, 환자의 상태, 사용되는 화합물, 또는 급성 또는 만성 질환 상태를 치료하는지 또는 그의 예방이 수행되는지, 또는 본 개시내용의 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부에 따라 달라진다. 본 개시내용의 대표적인 용량은 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 2500 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 0.001 mg 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg to 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 하루 동안 다중 용량이 투여될 수 있으며, 특히 상대적으로 많은 양이 필요한 것으로 간주될 때, 예를 들어 2, 3, 또는 4회 용량으로 투여될 수 있다. 개체에 따라, 및 환자의 의사 또는 보호자에 의해 적절한 것으로 간주되는 경우에, 본원에 기재된 용량보다 상향 또는 하향으로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0274] 치료에 사용하기 위해 필요한 활성 성분, 또는 그의 활성 염 또는 유도체의 양은 선택된 특정한 염 뿐만 아니라, 투여 경로, 치료되는 상태의 성질 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로 담당의 또는 임상사의 판단을 따를 것이다. 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 모델 시스템, 전형적으로 동물 모델에서 수득된 생체내 데이터를 또 다른, 예컨대 인간의 것으로 외삽하는 방법을 이해한다. 일부 환경에서, 이들 외삽은 단지 또 다른, 예컨대 포유동물, 바람직하게는 인간과의 비교로 동물 모델의 체중에 기초할 수 있지만, 보다 빈번하게는 이들 외삽은 단순히 체중에 기초한다기 보다는 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자는 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려사항, 예컨대 사용되는 특정한 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성학 프로파일, 약물 전달 시스템이 이용되는지 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지 또는 예방이 수행되는지, 또는 본 개시내용의 화합물 이외에 약물 조합물의 일부로서 추가의 활성 화합물이 투여되는지 여부를 포함한다. 본 개시내용의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위한 투여 요법은 상기 인용된 바와 같은 다양한 인자에 따라 선택된다. 따라서, 사용되는 실제 투여 요법은 광범위하게 달라질 수 있으므로, 바람직한 투여 요법으로부터 벗어날 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 전형적인 범위 밖의 투여량 및 투여 요법을 시험할 수 있고, 적절한 경우, 본 개시내용의 방법에서 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0275] 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로서, 예를 들어 하루에 2, 3, 4회 또는 그 초과/하위-용량으로서 편리하게 제공될 수 있다. 하위-용량 자체는, 예를 들어 다수의 별개의 느슨한 간격의 투여로 추가로 분할될 수 있다. 1일 용량은 특히 적절한 것으로 간주되는 바에 따라 상대적으로 많은 양이 투여되는 경우에는 수회, 예를 들어 2, 3 또는 4회부 투여로 분할될 수 있다. 적절한 경우에, 개체 행동에 따라, 지시된 1일 용량으로부터 상향 또는 하향으로 벗어날 필요가 있을 수 있다.

[0276] 본 개시내용의 화합물은 매우 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 활성 성

분으로서 본 개시내용의 화합물, 또는 본 개시내용의 화합물의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0277] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 고체 상태 형태를 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 상태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료하는 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위설정 임상 시험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 방법에 의해 임의로 결정된다.

[0278] 이러한 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 정체성 (예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 구체적 작용제, 투여 경로, 치료되는 상태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함한 경우를 둘러싼 특정한 상황에 따라 결정된다.

[0279] 그러나, 일반적으로, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 하루에 0.01 mg-0.6 mg의 범위이다. 한 실시양태에서, 목적하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로서, 예를 들어 하루에 2회 또는 그 초과 하위-용량으로서 편리하게 제공된다. 일부 실시양태에서, 1일 투여량 또는 투여 형태 중 활성제의 양은 개별 치료 요법과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 나타난 범위보다 낮거나 높다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 상태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 상태의 중증도, 및 진료의 판단을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0280] 상기 언급된 임의의 측면에서 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 (a) 포유동물에게 전신 투여하고/거나 (b) 포유동물에게 경구로 투여하는 추가의 실시양태가 있다.

[0281] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.12 mg, 약 0.13 mg, 약 0.14 mg, 약 0.15 mg, 약 0.16 mg, 약 0.17 mg, 약 0.18 mg, 약 0.19 mg, 약 0.2 mg, 약 0.21 mg, 약 0.22 mg, 약 0.23 mg, 약 0.24 mg, 약 0.25 mg, 약 0.26 mg, 약 0.27 mg, 약 0.28 mg, 약 0.29 mg, 약 0.3 mg, 약 0.31 mg, 약 0.32 mg, 약 0.33 mg, 약 0.34 mg, 약 0.35 mg, 약 0.36 mg, 약 0.37 mg, 약 0.38 mg, 약 0.39 mg, 약 0.4 mg, 약 0.41 mg, 약 0.42 mg, 약 0.43 mg, 약 0.44 mg, 약 0.45 mg, 약 0.46 mg, 약 0.47 mg, 약 0.48 mg, 약 0.49 mg, 약 0.5 mg, 약 0.51 mg, 약 0.52 mg, 약 0.53 mg, 약 0.54 mg, 약 0.55 mg, 약 0.56 mg, 약 0.57 mg, 약 0.58 mg, 약 0.59 mg, 약 0.6 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg, 약 2.0 mg, 약 2.5 mg 또는 약 3 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화합물 1의 약 0.01 mg, 약 0.02 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.12 mg, 약 0.13 mg, 약 0.14 mg, 약 0.15 mg, 약 0.16 mg, 약 0.17 mg, 약 0.18 mg, 약 0.19 mg, 약 0.2 mg, 약 0.21 mg, 약 0.22 mg, 약 0.23 mg, 약 0.24 mg, 약 0.25 mg, 약 0.26 mg, 약 0.27 mg, 약 0.28 mg, 약 0.29 mg, 약 0.3 mg, 약 0.31 mg, 약 0.32 mg, 약 0.33 mg, 약 0.34 mg, 약 0.35 mg, 약 0.36 mg, 약 0.37 mg, 약 0.38 mg, 약 0.39 mg, 약 0.4 mg, 약 0.41 mg, 약 0.42 mg, 약 0.43 mg, 약 0.44 mg, 약 0.45 mg, 약 0.46 mg, 약 0.47 mg, 약 0.48 mg, 약 0.49 mg, 약 0.5 mg, 약 0.51 mg, 약 0.52 mg, 약 0.53 mg, 약 0.54 mg, 약 0.55 mg, 약 0.56 mg, 약 0.57 mg, 약 0.58 mg, 약 0.59 mg, 약 0.6 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg, 약 2.0 mg, 약 2.5 mg 또는 약 3 mg에 등가인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 2회 투여된다.

[0282] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 0.1 mg, 약 0.12 mg, 약 0.13 mg, 약 0.14 mg, 약 0.15 mg, 약 0.16 mg, 약 0.17 mg, 약 0.18 mg, 약 0.19 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.40 mg, 약 0.42 mg, 약 0.45 mg, 약 0.48 mg, 약 0.5 mg, 약 0.53 mg, 약 0.55 mg, 약 0.58 mg, 약 0.6 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg, 약 2.0 mg, 약 2.5 mg, 또는 약 3 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화합물 1의 약 0.1 mg, 약 0.12 mg, 약 0.13 mg, 약 0.14 mg, 약 0.15 mg, 약 0.16 mg, 약 0.17 mg, 약 0.18 mg, 약 0.19 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.40 mg, 약 0.42 mg, 약 0.45 mg, 약 0.48 mg, 약 0.5 mg, 약 0.53 mg, 약 0.55 mg, 약 0.58 mg, 약 0.6 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg, 약

2.0 mg, 약 2.5 mg, 또는 약 3 mg에 등가인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg 또는 약 2.0 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 화합물 1의 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 1.0 mg, 약 1.2 mg, 약 1.4 mg, 약 1.6 mg, 약 1.8 mg 또는 약 2.0 mg에 등가인 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 2회 투여된다.

[illegible]

[0284] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 0.05 mg, 하루에 0.10 mg, 하루에 0.15 mg, 하루에 0.20 mg, 하루에 0.25 mg, 하루에 0.30 mg, 하루에 0.35 mg, 하루에 0.40 mg, 하루에 0.45 mg, 하루에 0.5 mg, 하루에 0.55 mg, 하루에 0.60 mg, 하루에 0.65 mg, 하루에 0.70 mg, 하루에 0.75 mg, 하루에 0.80 mg, 하루에 0.85 mg, 하루에 0.9 mg, 하루에 0.95 mg, 하루에 1 mg, 하루에 1.2 mg, 하루에 1.5 mg, 하루에 2.0 mg, 하루에 2.5 mg, 또는 하루에 3.0 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 0.5 mg, 하루에 0.55 mg, 하루에 0.60 mg, 하루에 0.65 mg, 하루에 0.70 mg, 하루에 0.75 mg, 하루에 0.80 mg, 하루에 0.85 mg, 하루에 0.9 mg, 하루에 0.95 mg, 하루에 1 mg, 하루에 1.2 mg, 하루에 1.5 mg, 하루에 2.0 mg, 하루에 2.5 mg, 또는 하루에 3.0 mg으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 0.9 mg, 하루에 0.95 mg, 하루에 1 mg, 하루에 1.2 mg, 하루에 1.5 mg, 하루에 2.0 mg, 하루에 2.5 mg, 또는 하루에 3.0 mg으로 투여된다.

[0285] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.05 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.1 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.15 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.2 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.25 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.3 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.35 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.4 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.45 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.5 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합

물 1의 약 0.55 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.6 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.65 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.7 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.75 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.8 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.85 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.9 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.95 mg에 등가인 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 화합물 1의 약 0.1 mg에 등가인 양으로 투여된다.

[0286] 일부 실시양태에서, 용량은 하루에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 하루에 2회 투여된다.

[0287] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하루에 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 주 1회 또는 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 격일로 투여된다.

[0288] 투여 경로

[0289] 투여의 적합한 경로는 경구, 정맥내, 에어로졸, 비경구, 폐, 경점막, 경피 및 국소 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1일 1회 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1일 2회 경구로 투여된다.

[0291] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 전신 방식보다는 국부로, 예를 들어 기관 내로의 화합물의 직접 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 투여된다. 구체적 실시양태에서, 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관을 표적으로 하고 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 급속 방출 제제의 형태, 연장 방출 제제의 형태, 또는 중간 방출 제제의 형태로 제공된다.

[0292] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 현탁액 또는 액체의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 통상적인 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제, 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘을 갖는 캡슐, 정제, 분말, 과립 또는 현탁액이다. 활성 성분은, 또한 예를 들어 염수, 텍스트로스 또는 물이 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0293] 제제는 임의의 적합한 방법, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 요구되는 비율로 균일하게 혼합한 후, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 원하는 형상으로 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0294] 통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용되는 습윤제, 정제화 윤활제 및 붕해제는 경구 투여를 위한 정제 및 캡슐에 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 용액, 에멀전, 수성 또는 유성 현탁액 및 시럽의 형태일 수 있다. 대안적으로, 경구 제제는 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액체 비히클로 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 추가의 첨가제, 예컨대 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클(식용 오일 포함), 보존제 및 향미제 및 착색제는 액체 제제에 첨가될 수 있다. 비경구 투여 형태는 본 개시내용의 화합물을 적합한 액체 비히클에 용해시키고, 용액을 멸균 여과한 후에 적절한 바이알 또는 앰플을 충전 및 밀봉함으로써 제조될 수 있다. 이는 단지 관련 기술분야에 널리 공지된, 투여 형태를 제조하는 다수의 적절한 방법의 몇 가지 예이다.

- [0295] 제약 제제는 경구, 국소 (협측 및 설하 포함), 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것 또는 흡입, 취입에 의한, 또는 경피용 패치에 의한 투여에 적합한 형태의 것을 포함한다.
- [0296] 따라서, 본 개시내용의 화합물은 통상적인 아주반트, 담체, 또는 희석제와 함께 제약 제제 및 그의 단위 투여 형태에 배치될 수 있으며, 이러한 형태에서 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐, 또는 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르, 겔 또는 그로 충전된 캡슐 (모두 경구 사용을 위한 것임)로서, 직장 투여를 위한 좌제의 형태로, 또는 비경구 (피하 포함) 사용을 위한 멸균 주사가 가능한 용액의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 통상적인 성분을 통상적인 비율로, 추가의 활성 화합물 또는 성분과 함께 또는 이들 없이 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용될 의도된 1일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0297] 제약 조성물/제제
- [0298] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 고체 투여 형태이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 정제 또는 캡슐이다.
- [0299] 본원에 기재된 화합물은 표준 제약 실시예에 따라, 그를 필요로 하는 대상체에게 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합되어 제약 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동물에게 투여된다.
- [0300] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 제약 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 제약 조성물의 요약은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾아볼 수 있고, 이러한 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함된다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 및 그의 임의의 조합으로부터 선택된다.
- [0302] 본원에 기재된 제약 제제는 수성 액체 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 자기-유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 경구 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용용 제제, 정제, 캡슐, 환제, 분말, 당의정, 발포성 제제, 동결건조 제제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 펄스형 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0303] 본 개시내용의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위해, 적합한 제약상 허용되는 담체의 선택은 고체, 액체 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세, 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 하나 이상의 물질일 수 있고, 이것은 또한 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다.
- [0304] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합되어 있는 미분된 고체이다.
- [0305] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 형상 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 분말 또는 정제 중에서 대표적인 양은 0.5 내지 약 90%의 활성 화합물을 함유할 수 있으나, 통상의 기술자는 이러한 범위를 벗어나는 양이 필요한 경우를 알 것이다. 분말 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 담체를 포함하거나 포함하지 않는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 그와 회합되는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제제를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

- [0306] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액에서 용액으로서 제제화될 수 있다. 주사가 가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중 용액으로서, 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 추가로, 멸균, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [0307] 따라서, 본 개시내용에 따른 화합물은 비경구 투여 (예를 들어 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의함)를 위해 제제화될 수 있으며, 보존제가 첨가된 앰플, 사전-충전된 시린지, 작은 부피 주입 또는 다중-용량 용기 내의 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제제화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원-무함유 물로 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 분말 형태일 수 있다.
- [0308] 경구 사용에 적합한 수성 제제는 물에 활성 성분을 용해시키거나 현탁시키고, 필요에 따라 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다.
- [0309] 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 또는 다른 널리 공지된 현탁화제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0310] 또한, 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에도 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0311] 표피에의 국소 투여를 위해, 본 개시내용에 따른 화합물은 연고, 크림 또는 로션으로서 또는 경피 패치로서 제제화될 수 있다.
- [0312] 용액 또는 현탁액은 통상의 수단에 의해, 예를 들어 점적기, 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용된다. 제제는 단일 또는 다중-용량 형태로 제공될 수 있다. 후자의 경우의 점적기 또는 피펫에서, 이는 환자가 적절한 미리 결정된 부피의 용액 또는 현탁액을 투여함으로써 달성될 수 있다. 스프레이의 경우에, 이는 예를 들어 계량 분무화 스프레이 펌프에 의해 달성될 수 있다.
- [0313] 기도로의 투여는 또한 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있고, 여기서 활성 성분은 적합한 추진제를 갖는 가압 팩으로 제공된다. 본 개시내용의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물이 에어로졸로서, 예를 들어, 비강 에어로졸로서 또는 흡입에 의해, 투여되는 경우, 이것은 스프레이, 네블라이저, 펌프 네블라이저, 흡입 장치, 계량 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 사용하여 수행될 수 있다. 본 개시내용의 화합물을 에어로졸로서 투여하기 위한 제약 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 그의 제조를 위해, 예를 들어, 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중 본 개시내용의 화합물의 용액 또는 분산액은 통상의 첨가제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가시키기 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산제 등을 사용하여 이용될 수 있고, 적절한 경우, 예를 들어, 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 또는 디클로로테트라플루오로에탄 등을 포함하는 통상의 추진제를 사용하여 이용될 수 있다. 또한, 에어로졸은 편리하게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.
- [0314] 비강내 제제를 포함한, 기도로의 투여를 위해 의도된 제제에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 대략 10 μm 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 관련 기술분야에 공지된 수단, 예를 들어 마이크로화에 의해 얻어질 수 있다. 원하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 제공하기 위해 적합한 제제가 이용될 수 있다.
- [0315] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는, 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 분말 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 젤라틴의,

예를 들어 캡슐 또는 카트리지, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩으로 제공될 수 있다.

[0316] 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있고, 분리된 양의 제제를 함유하는 포장, 예컨대 패킷된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체일 수 있거나 또는 포장된 형태의 이들 중 적절한 수의 임의의 것 일 수 있다.

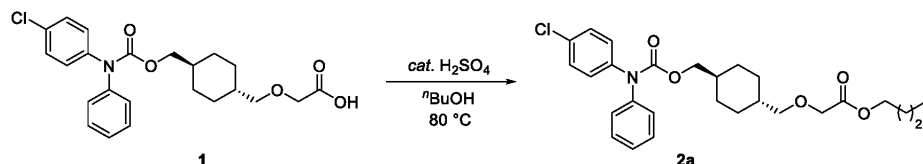
[0317] 조합

[0318] 폐고혈압 (PH), 폐 혈관 저항 (PVR), 폐동맥 고혈압 (PAH), 간질성 폐 질환과 연관된 폐고혈압 (PH-ILD), 또는 그의 조합과 연관된 질환 또는 장애를 추가의 치료제와 조합된 본원에 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 사용하여 치료하는 방법을 본원에 개시한다.

[0319] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제 및 본원에 개시된 화합물은 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 덜 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물보다 더 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 투여된다.

[0320] 실시예

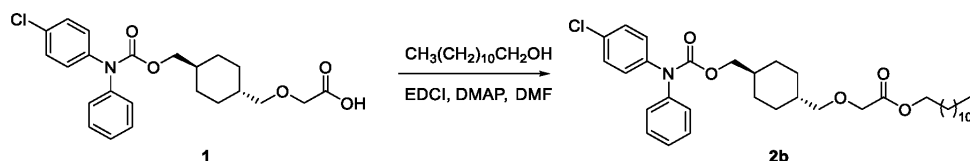
[0321] 실시예 1: 칼리네팅 n-부틸 에스테르 (2a)의 합성



[0322]

[0323] n-부탄올 (5.0 mL) 중 칼리네팅 산 (1) (0.21 g, 0.486 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 실온에서 진한 황산 (25 μ L)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 80 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 3시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 용매를 50 °C에서 진공 하에 제거하고, EtOAc (30 mL)로 희석하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 칼리네팅 n-부틸 에스테르 (2a) (0.31 g)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 칼리네팅 n-부틸 에스테르 (2a) (0.23 g)를 무색 점성 오일로서 96.2% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 99.14%이고, 임의의 칼리네팅 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

[0324] 실시예 2: 칼리네팅 n-도데실 에스테르 (2b)의 합성

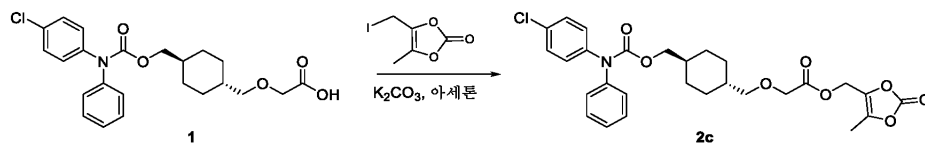


[0325]

[0326] 무수 DMF (2.0 mL) 중 칼리네팅 산 (1) (0.214 g, 0.495 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 1-도데칸올 (0.093 g, 0.499 mmol)에 이어서 EDCI · HCl (0.142 g, 0.741 mmol) 및 DMAP (0.181 g, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 22시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 EtOAc (15 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH₄Cl (15 mL)로 처리하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NH₄Cl (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 칼리네팅 n-도데실 에스테르 (2b) (0.18 g)를 수득하였다. 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 칼리네팅 n-도데실 에스테르 (2b) (0.11 g)를 왁스상 고체로서 35.7% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 96.68%이고, 임의의 칼리네팅 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

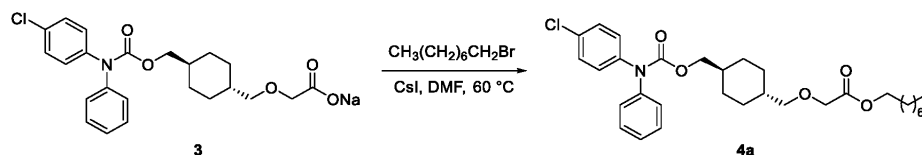
로 확인되었다.

[0327] 실시예 3: 랄리네팍 시클릭 카르보네이트 에스테르 (2c)의 합성



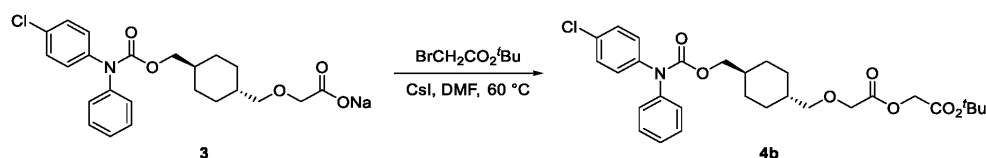
[0328] 아세톤 (5.0 mL) 중 랄리네팍 산 (1) (0.208 g, 0.48 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 아세톤 (1.0 mL) 중 4-(아이오도메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (0.138 g, 0.58 mmol)의 용액에 이어서 K_2CO_3 (0.200 g, 1.44 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 23시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 랄리네팍 시클릭 카르보네이트 에스테르 (2c) (0.468 g)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 랄리네팍 시클릭 카르보네이트 에스테르 (2c) (0.23 g)을 투명한 점성 오일로서 88.1% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, 1H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 96.29%이고, 임의의 랄리네팍 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

[0330] 실시예 4: 랄리네팍 n-옥틸 에스테르 (4a)의 합성



[0331] 무수 DMF (3.0 mL) 중 랄리네팍 소듐 염 (3) (0.251 g, 0.522 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 세슘 아이오다이드 (0.173 g, 0.666 mmol)에 이어서 1-브로모옥탄 (0.19 mL, 1.103 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 두었다. 3시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)로 처리하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL), 물 (20 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 랄리네팍 n-옥틸 에스테르 (4a) (0.90 g; 이전 배치와 합함)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 랄리네팍 n-옥틸 에스테르 (4a) (0.21 g)를 점성 오일로서 49.8% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, 1H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 99.16%이고, 임의의 랄리네팍 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

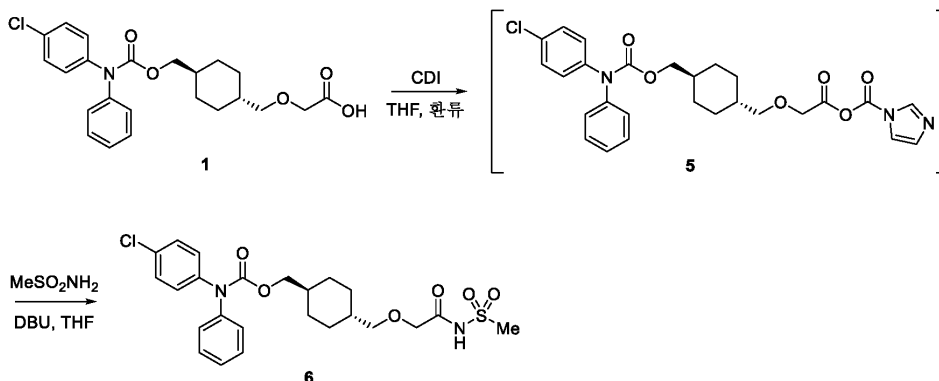
[0333] 실시예 5: 랄리네팍 tert-부틸 글리콜레이트 에스테르 (4b)의 합성



[0334] 무수 DMF (10.0 mL) 중 랄리네팍 소듐 염 (3) (0.50 g, 1.10 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 세슘 아이오다이드 (0.34 g, 1.32 mmol)에 이어서 tert-부틸 브로모아세테이트 (0.82 mL, 5.50 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 6시간 동안 두었다. 6시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl (30 mL)로 처리하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 랄리네팍 tert-부틸 글리콜레이트 에스테르 (4b) (5.3 g; 이전 배치에 합함)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 랄리네팍 tert-부틸 글리콜레이트 에스테르 (4b) (0.56 g)를 점성 오일로서 77.8% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR,

^1H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 99.17%이고, 임의의 락티네팍 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

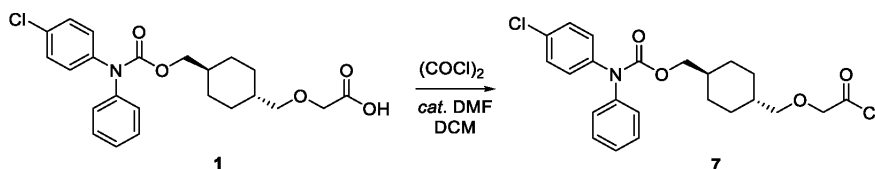
[0336] 실시예 6: 락티네팍 메탄술폰아미드 (6)의 합성



[0337]

[0338] THF (3.0 mL) 중 락티네팍 산 (1) (0.20 g, 0.46 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 CDI (0.11 g, 0.69 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 아르곤 하에 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄술폰아미드 (0.13 g, 1.39 mmol)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. THF (2.0 mL) 중 DBU (0.35 mL, 2.32 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고 아르곤 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 24시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 완결은 LCMS에 의해 확인되었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 포화 수성 NH_4Cl (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 락티네팍 메탄술폰아미드 (6) (0.33 g)을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 락티네팍 메탄술폰아미드 (6) (0.125 g)을 백색 고체로서 54.3% 수율로 수득하였다. 융점은 117.2-119.2°C인 것으로 확인되었다. 순수한 생성물을 IR, ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 98.43%이고, 임의의 락티네팍 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

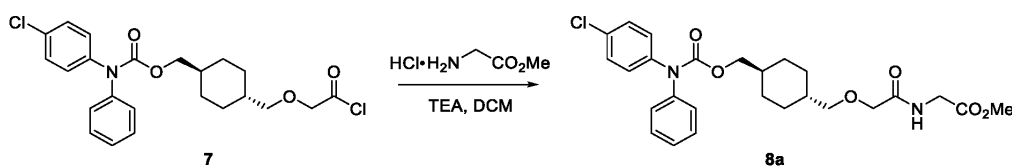
[0339] 실시예 7: 락티네팍 산 클로라이드 (7)의 합성



[0340]

[0341] DCM (10.0 mL) 중 락티네팍 산 (1) (1.0 g, 2.32 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 옥살릴 클로라이드 (0.60 mL, 6.95 mmol)를 적가하고, 이어서 촉매량의 DMF (50 μL)를 첨가하였다 (발포 형성이 관찰됨). 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 반응은 ^1H NMR에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 용매를 진공 하에 제거하고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 락티네팍 산 클로라이드 (7) (1.06 g)을 황색빛 고체로서 100% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 화합물은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되기에 충분히 순수하다.

[0342] 실시예 8: 락티네팍 글리신아미드 메틸 에스테르 (8a)의 합성



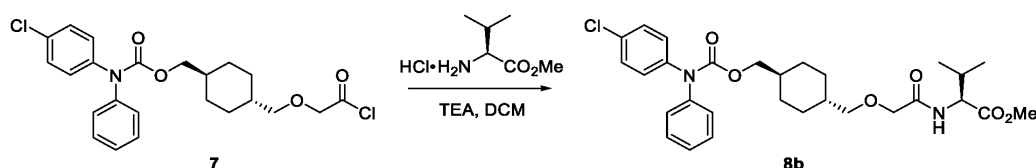
[0343]

[0344]

DCM (5.0 mL) 중 락리네팩 산 클로라이드 (7) (0.20 g, 0.44 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 0℃에서 트릴에틸아민 (TEA) (0.15 mL, 1.11 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 글리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (0.08 g, 0.67 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)로 희석하고, 물 (2 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 락리네팩 글리신아미드 메틸 에스테르 (8a) (0.215 g)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 락리네팩 글리신아미드 메틸 에스테르 (8a) (0.13 g)을 백색 고체로서 60.9% 수율로 수득하였다. 융점은 78.3-80.3℃인 것으로 확인되었다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 99.51%이고, 임의의 락리네팩 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

[0345]

실시예 9: 락리네팩 L-발린아미드 메틸 에스테르 (8b)의 합성



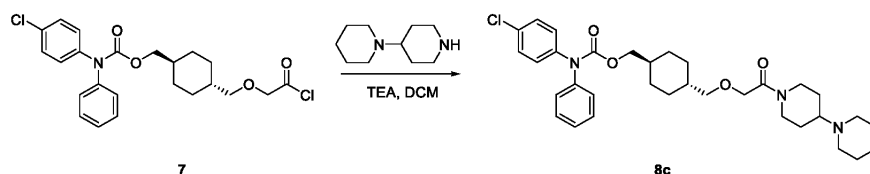
[0346]

[0347]

DCM (5.0 mL) 중 락리네팩 산 클로라이드 (7) (0.20 g, 0.44 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 0℃에서 트릴에틸아민 (TEA) (0.15 mL, 1.11 mmol)을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 이어서 L-발린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (0.11 g, 0.67 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. 2시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (5 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 층을 분리하고, DCM 층을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 락리네팩 L-발린아미드 메틸 에스테르 (8b) (0.34 g)을 수득하였다. 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 락리네팩 L-발린아미드 메틸 에스테르 (8b) (0.19 g)을 투명한 점성 오일로서 77.9% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 98.20%이고, 임의의 락리네팩 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

[0348]

실시예 10: 락리네팩 비피페리딘아마이드 (8c)의 합성



[0349]

[0350]

DCM (5.0 mL) 중 락리네팩 산 클로라이드 (7) (0.20 g, 0.44 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 0℃ 트릴에틸아민 (TEA) (0.15 mL, 1.11 mmol)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 4-피페리디노피페리딘 (0.11 g, 0.67 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 아르곤 하에 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. 1시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 ~90% 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (5 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 15 mL)으로 추출하였다. 층을 분리하고, DCM 층을 물 (2 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 락리네팩 비피페리딘아마이드 (8c) (0.30 g)를 수득하였다. 이를 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 락리네팩 비피페리딘아마이드 (8c) (0.17 g)를 왁스상 고체로서 67.3% 수율로 수득하였다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 98.27%이고, 임의의 락리네팩 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.

[0351] 실시예 11: 칼리네팍 모르폴린아마이드 (9)의 합성



[0352]

[0353]

무수 DMF (2.5 mL) 중 칼리네팍 산 (1) (0.20 g, 0.46 mmol)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 모르폴린 (0.044 mL, 0.51 mmol)에 이어서 EDCI · HCl (0.13 g, 0.69 mmol) 및 DMAP (0.17 g, 1.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 19시간 후, 반응은 TLC에 기초하여 완결된 것으로 확인되었다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (2 mL)로 처리하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (2 x 10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 칼리네팍 모르폴린아마이드 (9) (0.34 g)를 수득하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 순수한 칼리네팍 모르폴린아마이드 (9) (0.19 g)를 점성 오일로서 82.6% 수율로 수득하였고, 이는 시간이 경과하면서 천천히 왁스상 고체가 되었다. 순수한 생성물을 IR, ¹H NMR 및 LC-MS에 의해 특징화하였다. 생성물의 HPLC 순도는 99.62%이고, 임의의 칼리네팍 산 (1)을 함유하지 않은 것으로 확인되었다.