



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0029480
(43) 공개일자 2012년03월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/42 (2006.01) C07D 213/24 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7003399(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년06월12일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2010-7000675
원출원일자(국제) 2008년06월12일
심사청구일자 2010년01월12일
- (85) 번역문제출일자 2012년02월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/007331
- (87) 국제공개번호 WO 2008/156632
국제공개일자 2008년12월24일
- (30) 우선권주장
60/934,201 2007년06월12일 미국(US)
61/067,627 2008년02월29일 미국(US)

- (71) 출원인
콘서트 파마슈티컬즈, 잉크.
미국 매사추세츠 렉싱턴 스위트 500 헤이든 애비뉴 99 (우: 02421)
- (72) 발명자
하베슨, 스코트, 엘.
미국 02140 매사추세츠 캠브리지 웨버튼 스트리트 203 아파트먼트 5
텅, 로저, 디.
미국 02420 매사추세츠 렉싱تون 번햄 로드 3
- (74) 대리인
남상선

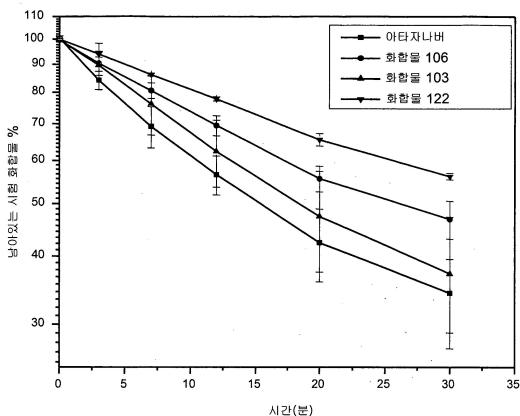
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 아자펩티드 유도체

(57) 요약

본 발명은 아자펩티드인 신규한 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 HIV 프로테아제 억제제인 아타자나버 술페이트의 유도체인 신규한 아자펩티드 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 단체를 포함하는 발열원을 함유하지 않는 조성물, 및 HIV 프로테아제 억제제를 투여함으로써 치료되는 질병 및 질환을 치료하는 방법에서의 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 아타자나버와 관련된 분석 연구에서 시약으로서 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상의 용도에 관한 것이다.

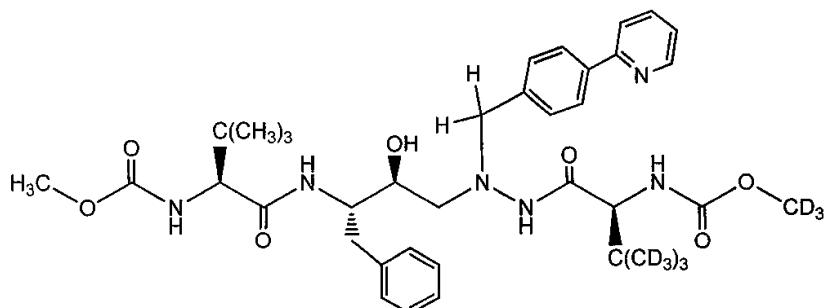
대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

중수소로 지정되지 않은 임의의 원자가 이의 자연 동위원소 존재비(isotopic abundance)로 존재하는 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



청구항 2

제 1항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 제 2 HIV 프로테아제 억제제, 비-누클레오시드 역전사효소 억제제, 누클레오시드/누클레오타드 역전사효소 억제제, 바이러스 침입 억제제(viral entry inhibitor), 인테그라아제(integrase) 억제제, 면역기반 항레트로바이러스 작용제, 바이러스 성숙 억제제, 세포 억제제(cellular inhibitor) 또는 이의 2개 이상의 조합물로부터 선택된 제 2 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 리토나버(ritonavir), 에파비렌즈(efavirenz), 디다노신(didanosine), 테노포버 디소프록실(tenofovir disoproxil), 넬피나버 메실레이트(nelfinavir mesilate), 암프레나버(amprenavir), 랄테그라버 포타슘(raltegravir potassium), 사퀴나버(saquinavir), 로피나버(lopinavir), 네비라핀(nevirapine), 엠트리시타빈(emtricitabine), 아바카버(abacavir), 라미부딘(lamivudine), 지도부딘(zidovudine), 마라비록(maraviroc), 스타부딘(stavudine), 다루나버(darunavir), 포삼프레나버(fosamprenavir), 비크리비록(vicriviroc) 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 랄테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 랄테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 추가의 제 2 치료제를 포함하는 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 랄테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 독립적으로 선택된 2개의 추가의 제 2 치료제를 포함하는 조성물.

청구항 8

환자의 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 제 1항에 따른 화합물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 제 2 HIV 프로테아제 억제제, 비-누클레오시드 역전사효소 억제제, 누클레오시드/누클레오티드 역전사효소 억제제, 바이러스 침입 억제제, 인테그라아제 억제제, 면역 기반 항레트로바이러스 작용제, 바이러스 성숙 억제제, 세포 억제제 또는 이의 2개 이상의 조합물로부터 선택된 제 2 치료제와 함께 투여하기 위한 화합물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 제 2 치료제가 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 테노포버 디소프록실, 렐피나버 메실레이트, 암프레나버, 란테그라버 포타슘, 사퀴나버, 로피나버, 네비라핀, 엠프리시타빈, 아바카버, 라미부딘, 지도부딘, 마라비록, 스타부딘, 다루나버, 포삼프레나버, 비크리비록 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 제 2 치료제가 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 란테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠프리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된 화합물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 란테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠프리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 독립적으로 선택된 2개 또는 3개의 추가의 제 2 치료제와 함께 투여하기 위한 화합물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 란테그라버, 테노포버 디소프록실, 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠프리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로부터 독립적으로 선택된 2개의 추가의 제 2 작용제와 함께 투여하기 위한 화합물.

청구항 14

약물로 사용하기 위한 제 1항에 따른 화합물.

명세서**기술 분야**

[0001]

관련 출원

[0002] 본 출원은 2007년 6월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 60/934,201호 및 2008년 2월 29일에 출원된 미국 가출원 번호 61/067,627호를 우선권으로 주장한다. 상기 출원의 전체 교시내용은 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003]

발명의 배경

[0004] (3S,SS,9S,12S)-3,12-비스(1,1-디메틸에틸)-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-피리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오산 디메틸 에스테르, 술페이트로도 공지된 아타자나버(Atazanavir) 술페이트는 특정 다단백질(바이러스 Gag 및 Gag-Pol)의 바이러스 특이적 가공을 선택적으로 억제함으로써 HIV-1 감염 세포에서 성숙 HIV 비리온의 형성을 방지한다. 아타자나버 술페이트는 HIV 감염의 치료에 대해 현재 승인되어 있다.

[0005] 아타자나버는 청소에 대해 CYP3A에 대해 매우 의존적인 약물과의 공동투여 및 상승된 혈장 농도가 심각하고/하

거나 생명을 위협하는 사건과 관련되는 경우에 금지된다. CYP3A, CYP2C8 및 UGT1A1에 대한 아타자나버의 억제 효과로 인해, 아타자나버를 투여받는 환자에 대해 CYP3A, CYP2C8 또는 UGT1A1에 의해 주로 대사되는 약물을 처방하는 경우에 주의해야 한다. 아타자나버와 관련된 공통의 유해 사례는 고빌리루빈혈증, 발진, 구역, 두통 및 황달/공막 황달(scleral icterus)과 관련된다. 일부 환자가 겪고, 인과 관계가 확립되지 않은 유해 사례는 당뇨병/고혈당증, PR 간격 연장(PR interval prolongation), 혈우병 및 지방 재분포를 포함한다.

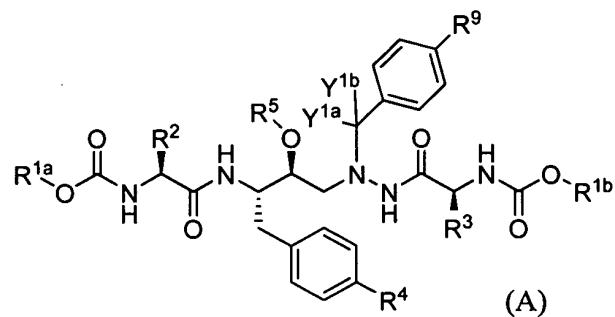
[0006] 아타자나버의 이로운 활성에도 불구하고, 상기 언급된 질병 및 질환을 치료하기 위한 신규한 화합물이 지속적으로 필요하다.

발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명은 아자펩티드인 신규한 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 HIV 프로테아제 억제제 아타자나버 슬레이트의 유도체인 신규한 아자펩티드 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 단체를 포함하는 발열원 비함유 조성물, 및 HIV 프로테아제 억제제를 투여함으로써 치료되는 질병 및 질환을 치료하는 방법에서의 상기 화합물 및 조성물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 아타자나버를 포함하는 분석 연구에서의 시약으로서 상기 화합물 중 하나 이상의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물이다:



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R^{1a} 및 R^{1b} 각각은 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬 내의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체되고;

[0013] R² 및 R³ 각각은 이소프로필, 세크-부틸 및 터트-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 이소프로필, 세크-부틸 및 터트-부틸 내의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체되고;

[0014] R⁴는 H, OH 및 -O-(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸로부터 선택되고;

[0015] R⁵는 H 및 -(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸로부터 선택되고; 여기서

[0016] R⁶ 및 R⁷은 각각 H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 및 C₃-C₇ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

[0017] R⁶ 및 R⁷은 이들이 결합된 탄소와 함께 3-7-원 시클로알킬을 형성하고,

[0018] 각각의 R⁸은 -C(O)H, -C(O)-(C₁-C₇ 알킬), -P(O)-(OH)₂, -S(O)-OH, -S(O)₂-OH 및 A-R¹¹로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0019] A는 α-아미노산 잔기이고,

[0020] R¹¹은 H, C₁-C₆ 알킬, -C(O)-(C₁-C₇ 알킬), A-R¹²로부터 선택되고, 여기서

- [0021] R^{12} 는 H, C_1-C_6 알킬 및 $-C(O)-(C_1-C_7)$ 알킬로부터 선택되고,
- [0022] n은 0 또는 1이고;
- [0023] R^5 내의 임의의 알킬은 치환되거나 비치환되고;
- [0024] Y^{1a} 및 Y^{1b} 각각은 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;
- [0025] R^9 는 2-티에닐, 3-티에닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 2-메틸-2H-테트라졸-5-일, 2-(d_3 -메틸)-2H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 1-(d_3 -메틸)-1H-테트라졸-5-일로부터 선택되고;
- [0026] R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 또는 Y 변수 중 하나 이상은 중수소 원자를 포함한다.
- [0027] 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 및 조성물을 HIV 프로테아제 억제제인 화합물에 의해 효과적으로 치료되는 질병을 치료하는데 유용하다. 이에 따라, 본 발명은 본원에 기재된 유효량의 (i) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 또는 (ii) 발열원 비함유 조성물(예를 들어, 약제 조성물)을 HIV 프로테아제 억제제인 화합물에 의한 치료에 민감한 질병을 치료할 필요가 있는 피검체에 투여하는 단계를 포함하는, HIV 프로테아제 억제제인 화합물에 의한 치료에 민감한 질병을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0028] HIV 프로테아제 억제 활성을 갖는 화합물을 이용한 치료에 민감한 질병 또는 질환은 HIV 감염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0029] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 용액 중에서의 아타자나버 술페이트의 농도를 결정하고, 아타자나버 술페이트의 대사를 시험하는 방법 및 다른 분석 연구에서 시약으로 유용하다. 본원의 화학식 중 임의의 화학식의 화합물의 추가 유용성은 생물학적 매트릭스, 예를 들어, 혈장에서의 아타자나버 술페이트의 정확한 농도를 결정하기 위한 내부 표준으로서의 용도를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 아타자나버에 비한 인간 간 미세소체에서의 본 발명의 화합물의 상대 안정성을 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 아타자나버에 비한 인간 간 미세소체에서의 본 발명의 화합물의 상대 안정성을 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 아타자나버에 비한 인간 간 미세소체에서의 본 발명의 화합물의 상대 안정성을 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 아타자나버에 비한 침팬지로의 경구 투여 후의 본 발명의 화합물의 상대 혈장 수준을 나타내는 그래프이다.
- 도 5는 아타자나버에 비한 침팬지로의 경구 투여 후의 본 발명의 화합물의 상대 혈장 수준을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 발명의 상세한 설명
- [0032] 용어 "개선시키다" 및 "치료하다"는 상호교환적으로 사용되고, 이는 치료적 치료 및 예방적 치료(발달 가능성을 감소시킴) 둘 모두를 포함한다. 둘 모두의 용어는 질병(예를 들어, 본원에 기술된 질병 또는 장애)의 발달 또는 진행의 감소, 억제, 약화, 축소, 저지 또는 안정화, 상기 질병의 중증도의 감소 또는 상기 질병과 관련된 증상의 개선을 의미한다.
- [0033] "질병"은 세포, 조직 또는 기관의 정상적 기능을 손상시키거나 이를 방해하는 임의의 질환 또는 장애를 의미한다.
- [0034] 합성에 사용된 화학 물질의 기원에 따라 합성된 화합물에서 자연 동위원소 존재비(isotopic abundance)의 일부 변화가 발생하는 것이 인지될 것이다. 따라서, 아타자나버의 제조물은 본질적으로 적은 양의 중수소화된 동위 이성질체(isotopologue)를 함유할 것이다. 상기 변화에도 불구하고 자연적으로 풍부한 안정적인 수소 동위원소의 농도는 적고, 본 발명의 화합물의 안정적인 동위원소 치환의 정도에 비해 미미하다. 예를 들어, 문헌[Wada E et al., Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998,

119:725]을 참조하라.

- [0035] 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 특별히 지정되는 경우, 이러한 위치는 이의 자연 존재비 동위원소 조성물에서 수소를 갖는 것으로 이해된다. 또한, 달리 언급되지 않는 경우, 위치가 "D" 또는 "중수소"로 특별히 지정되는 경우, 이러한 위치는 0.015%인 중수소의 자연 존재비보다 3500배 더 큰 존재비의 중수소를 갖는 것으로 이해된다(즉, 중수소의 52.5% 이상의 혼입).
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 인자"는 본 발명의 조성물 내의 특정 위치의 D의 동위원소 존재비와 이러한 동위원소의 자연 발생 존재비 사이의 비를 의미한다. 중수소의 자연 존재비는 0.015%이다.
- [0037] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 4000(60% 중수소 혼입) 이상, 4500(67.5% 중수소 혼입) 이상, 5000(75% 중수소) 이상, 5500(82.5% 중수소 혼입) 이상, 6000(90% 중수소 혼입) 이상, 6333.3(95% 중수소 혼입) 이상, 6466.7(97% 중수소 혼입) 이상, 6600(99% 중수소 혼입) 이상, 또는 6633.3(99.5% 중수소 혼입) 이상의 화합물에서의 중수소화의 잠재적 부위로 지정된 부위에 존재하는 각각의 중수소에 대한 동위원소 농축 인자를 갖는다. 중수소화의 부위로 지정된 부위에 존재하는 각각의 중수소의 동위원소 농축 인자가 다른 중수소화 부위와 독립적임이 이해된다. 예를 들어, 화합물에 2개의 중수소화 부위가 존재하는 경우, 하나의 부위는 52.5%로 중수소화될 수 있는 반면, 다른 부위는 75%로 중수소화될 수 있다. 생성된 화합물은 동위원소 농축 인자가 3500(52.5%) 이상인 화합물인 것으로 간주될 것이다.
- [0038] 용어 "동위 이성질체"는 오직 이의 동위원소 조성물에서 본 발명의 특정 화합물과 상이한 종을 의미한다. 동위 이성질체는 동위원소 농축의 하나 이상의 위치 및/또는 위치(들)에서 동위원소 농축의 수준이 상이할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 화합물을 언급하는 경우, 용어 "화합물"은 분자의 구성 원자 중에서 동위원소 변화가 존재할 수 있는 것을 제외하고는 동일한 화학적 구조를 갖는 분자의 집합물을 의미하는 것이 이해될 것이다. 따라서, 지정된 중수소 원자를 함유하는 특정 화학 구조로 나타낸 화합물이 또한 상기 구조에서 지정된 중수소 중수소 위치 중 하나 이상에서 수소 원자를 갖는 보다 적은 양의 동위 이성질체를 함유할 것임이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 화합물 내의 상기 동위 이성질체의 상대량은 화합물을 제조하는데 사용되는 중수소화 시약의 동위원소 순도 및 화합물을 제조하는데 사용되는 다양한 합성 단계에서 중수소의 혼입의 효율을 포함하는 다수의 인자에 의존될 것이다. 그러나, 상기 기재된 바와 같이, 상기 동위 이성질체의 상대량은 화합물의 47.5% 미만일 것이다.
- [0040] 용어 "화합물"은 또한 이의 임의의 용매화물 또는 수화물을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 화합물의 염은 화합물의 산 및 염기기, 예를 들어, 아미노 작용기, 또는 화합물의 염기 및 산성기, 예를 들어, 카르복실 작용기 사이에 형성된다. 또 다른 구체예에 따르면, 화합물은 약학적으로 허용되는 산 부가염이다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"은 확실한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적당한 이익/위험 비에 상응하는 성분을 의미한다. "약학적으로 허용되는 염"은 수용체에 투여시 본 발명의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 의미한다. "약학적으로 허용되는 반대이온"은 수용체에 투여시 염으로부터 방출되는 경우에 독성이 아닌 염의 이온성 부분을 의미한다.
- [0043] 약학적으로 허용되는 염을 형성시키는데 통상적으로 사용되는 산은 무기산, 예를 들어, 수소 비설파이드, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 유기산, 예를 들어, 파라-톨루엔슬론산, 살리실산, 타르타르산, 비타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산(besyllic acid), 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄슬론산, 에탄슬론산, 벤젠슬론산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐슬론산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산, 뿐만 아니라 관련 무기산 및 유기산을 포함한다. 따라서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 포스페이트, 모노히드로젠포스페이트(monohydrogenphosphate), 디히드로젠포스페이트(dihydrogenphosphate), 메타포스페이트(metaphosphate), 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피오레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 술포네이트, 크실렌 술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로포스페이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타

르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 및 다른 염을 포함한다. 한 구체예에서, 약학적으로 허용되는 산 부가염은 광산(mineral acid), 예를 들어, 염산 및 브롬화수소산으로 형성된 것, 및 특히 유기산, 예를 들어, 말레산으로 형성된 것을 포함한다.

[0044] $-P(O)-(OH)_2$, $-S(O)-OH$, $-S(O)_2-OH$ 를 포함하는 본 발명의 화합물에 대해, 약학적으로 허용되는 염을 형성시키는 데 적합한 양이온 부분은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 칼륨 및 리튬; 알칼리 토금속, 예를 들어, 칼슘 및 마그네슘; 다른 금속, 예를 들어, 알루미늄 및 아연; 암모니아 및 유기 아민, 예를 들어, 모노-, 디- 또는 트리 알킬아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸,N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-히드록시-저급 알킬 아민), 예를 들어, 모노-, 비스- 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-터트-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N,N,-디-저급 알킬-N-(히드록시 저급 알킬)-아민, 예를 들어, N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민, 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 아미노산, 예를 들어, 아르기닌, 리신 등, 및 양성이온(zwitterion), 예를 들어, 글리신 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "수화물"은 비공유 문자간 힘에 의해 결합된 화학양론 또는 비-화학양론 양의 물을 추가로 포함하는 화합물을 의미한다.

[0046] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 비공유 문자간 힘에 의해 결합된 화학양론 또는 비-화학양론 양의 용매, 예를 들어, 물, 아세톤, 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 2-프로판올 등을 추가로 포함하는 화합물을 의미한다.

[0047] 기재된 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 이의 공간적 배열만이 상이한 화합물이다. 거울상 이성질체는 대부분 키랄 중심으로 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하므로 거울상이 완전히 포개지지 않는 입체이성질체 쌍이다. "거울상 이성질체"는 서로 거울상이며, 완전히 포개지지 않는 문자쌍 중 하나를 의미한다. 부분입체 이성질체는 대부분 2개 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하므로 거울상과 관련되지 않는 입체이성질체이다. "R" 및 "S"는 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주위의 치환기의 형태를 나타낸다.

[0048] 기재된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 도시되는 경우, 상기 명명되거나 도시된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 비해 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 이상이다. 단일 거울상 이성질체가 구조에 의해 명명되거나 도시되는 경우, 상기 도시되거나 명명된 거울상 이성질체는 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 이상 광학적으로 순수하다. 광학 순도 중량%는 거울상 이성질체의 중량 + 이의 광학 이성질체의 중량에 비한 거울상 이성질체의 중량의 비이다.

[0049] 기재된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 도시되고, 1개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 상기 명칭 또는 구조가 상응하는 광학 이성질체가 없는 화합물의 한 거울상 이성질체, 화합물의 라세미 혼합물, 및 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상 이성질체가 부화된 혼합물("스칼레믹(scalemic) 혼합물")을 포함하는 것이 이해되어야 한다.

[0050] 기재된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 도시되고, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 상기 명칭 또는 구조가 다른 부분입체 이성질체가 없는 부분입체 이성질체, 다른 부분입체 이성질체 쌍이 없는 부분입체 이성질체 쌍, 부분입체 이성질체의 혼합물, 부분입체 이성질체 쌍의 혼합물, 하나의 부분입체 이성질체가 다른 부분입체 이성질체(들)에 비해 부화된 부분입체 이성질체의 혼합물, 및 하나의 부분입체 이성질체 쌍이 다른 부분입체 이성질체 쌍(들)에 비해 부화된 부분입체 이성질체 쌍의 혼합물을 포함하는 것이 이해되어야 한다.

[0051] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 다른 입체이성질체가 없는"은 25% 미만의 다른 입체이성질체, 바람직하게는 10% 미만의 다른 입체이성질체, 더욱 바람직하게는 5% 미만의 다른 입체이성질체, 가장 바람직하게는 2% 미만의 다른 입체이성질체, 또는 "X%" 미만의 다른 입체이성질체(여기서, X는 0 내지 100의 수임)가 존재하는 것을 의미한다.

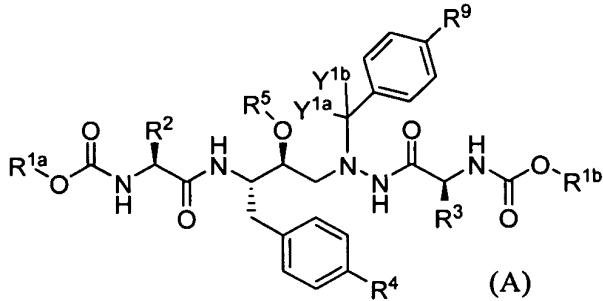
[0052] 본원에서 사용되는 용어 "안정적인 화합물"은 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 갖고, 본원에 상세히 기재된 목적(예를 들어, 치료 생성물로의 제형화, 치료 화합물의 생성에 사용하기 위한 중간체, 분리가능하거나 보관가능한 중간 화합물, 치료제에 대해 반응성인 질병 또는 질환 치료)에 유용한 충분한 기간 동안 화합물의 온전성을 유지하는 화합물을 의미한다.

[0053] "D"는 중수소를 의미한다. "입체이성질체"는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체 둘 모두를 의미한다. "터

트", "t-" 각각은 3차를 의미한다. "US"는 미국을 의미한다. "FDA"는 식품 의약품국을 의미한다. "NDA"는 신약 신청을 의미한다.

- [0054] 용어 "치환되거나 비치환된"은 하나 이상의 수소 원자의 또 다른 부분의 임의적 대체를 의미한다. 특별히 달리 언급되지 않는 경우, 말단 수소 원자를 포함하는 임의의 수소 원자는 임의로 대체될 수 있다.
- [0055] 용어 "할로"는 -Cl, -F, -Br 또는 -I 중 임의의 것을 의미한다.
- [0056] 용어 "옥소"는 =O를 의미한다.
- [0057] 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 의미한다.
- [0058] 용어 "알킬아미노"는 -NH-알킬을 의미한다.
- [0059] 용어 "디알킬아미노"는 N(알킬)-알킬을 의미하며, 여기서 상기 2개의 알킬 부분은 동일하거나 상이하다.
- [0060] 용어 "알킬"은 달리 특정되지 않는 경우 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 사슬을 의미한다. 직쇄 및 분지형 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 세크-부틸, 터트-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다. 알킬은 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0061] 치환되거나 비치환되는 알킬 또는 아릴기는 통상적으로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기를 함유할 것이다. 임의의 치환기의 예는 C₁₋₇ 알킬, 할로, 시아노, 히드록실, 카르복시, 알콕시, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로헵테로알킬, 알킬시클로헵테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헵테로아릴 및 알킬헵테로아릴을 포함한다.
- [0062] 용어 "시클로헵테로알킬"은 하나 이상의 고리에 하나 이상의 헵테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 비-방향족 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 스파로시클릭 또는 테트라시클릭 고리 시스템을 의미한다. 각각의 고리는 4, 5, 6, 7 또는 8원일 수 있다. 예는 당의 시클릭 형태와 함께, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오페닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 티아졸리디닐을 포함한다.
- [0063] 용어 "알킬시클로헵테로알킬"은 알킬 치환기를 포함하는 시클로헵테로알킬기를 의미한다. 예는 4-메틸피페라진-1-일 및 4-메틸피페리딘-1-일을 포함한다.
- [0064] 용어 "아릴"은 카르보시클릭 방향족 기, 예를 들어, 페닐 및 나프탈을 의미한다.
- [0065] 용어 "알킬아릴"은 알킬 사슬을 통해 분자의 나머지에 연결된 아릴기를 의미한다.
- [0066] 용어 "헵테로아릴"은 고리 내에 하나 이상의 헵테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 모노시클릭 방향족 기, 예를 들어, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 티아졸릴, 옥사졸릴 및 테트라졸릴을 의미한다. 헵테로아릴기는 또한 하나 이상의 고리가 하나 이상의 헵테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황을 포함하는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템을 포함한다. 예는 벤조티에닐, 벤조푸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조티아졸, 벤족사졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 이소인돌릴을 포함한다.
- [0067] 용어 "알킬헵테로아릴"은 알킬 사슬을 통해 분자의 나머지에 연결된 헵테로아릴기를 의미한다.
- [0068] 용어 " α -아미노산 잔기"는 화학식 -C(O)-CHR-NH-의 기를 의미하며, 이는 D- 또는 L-형태의 자연 발생 및 합성 아미노산을 포함한다.
- [0069] 달리 특정되지 않는 경우, 용어 " α -아미노산"은 (D)-, (L)- 또는 라세미 (D,L) 형태를 갖는 α -아미노산을 포함한다. 변수 R⁸이 α -아미노산인 경우, 이는 아미노산의 α -탄소에 직접 결합된 카르보닐 탄소를 통해 분자의 나머지에 연결되는 것이 이해된다. 화학식(I)의 구조에 따르면, 이러한 연결은 에스테르를 형성시킨다.
- [0070] 본 명세서를 통해서, 변수는 일반적으로(예를 들어, "각각의 R")로 언급되거나, 특이적(예를 들어, R¹, R², R³ 등)으로 언급될 수 있다. 달리 지정되지 않는 경우, 변수가 일반적으로 언급되는 경우, 이러한 특정 변수의 모든 특이적 구체예를 포함하는 것을 의미한다.

[0071] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 A의 화합물 또는 이의 염, 수화물 또는 용매화물이다:



[0072] 상기 식에서,

[0074] R^{1a} 및 R^{1b} 각각은 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 내의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체되고;

[0075] R^2 및 R^3 각각은 이소프로필, 세크-부틸 및 터트-부틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 이소프로필, 세크-부틸 또는 터트-부틸 내의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체되고;

[0076] R^4 는 H, OH 및 $-O-(CR^6R^7-O)_n-R^8$ 로부터 선택되고;

[0077] R^5 는 H 및 $-(CR^6R^7-O)_n-R^8$ 로부터 선택되고; 여기서,

[0078] R^6 및 R^7 각각은 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카닐 및 C_3-C_7 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나,

[0079] R^6 및 R^7 은 이들이 결합된 탄소와 함께 3-7-원 시클로알킬을 형성하고,

[0080] 각각의 R^8 은 $-C(O)H$, $-C(O)-(C_1-C_7$ 알킬), $-P(O)-(OH)_2$, $-S(O)-OH$, $-S(O)_2-OH$ 및 $A-R^{11}$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서

[0081] A는 α -아미노산 잔기이고,

[0082] R^{11} 은 H, C_1-C_6 알킬, $-C(O)-(C_1-C_7$ 알킬), $A-R^{12}$ 로부터 선택되고, 여기서

[0083] R^{12} 는 H, C_1-C_6 알킬 및 $-C(O)-(C_1-C_7$ 알킬)로부터 선택되고,

[0084] n은 0 또는 1이고;

[0085] R^5 내의 임의의 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0086] Y^{1a} 및 Y^{1b} 각각은 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0087] R^9 는 2-티에닐, 3-티에닐, 티아졸-5-일, 티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 2-메틸-2H-테트라졸-5-일, 2-(d_3 -메틸)-2H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 및 1-(d_3 -메틸)-1H-테트라졸-5-일로부터 선택되고;

[0088] R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 또는 Y 변수 중 하나 이상은 중수소 원자를 포함한다.

[0089] 화학식 A의 특정 구체예는,

[0090] a) R^2 및 R^3 중 하나 또는 둘 모두가 중수소 원자를 포함하거나;

b) R^2 및 R^3 각각이 $-C(CH_3)_3$, $-C(CD_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CD(CD_3)_2$, $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ 및 $-CD_2CD_2(CD_3)_2$ 로부터 독립적으로

선택되거나;

[0092] c) R^{1a} 및 R^{1b} 중 하나 또는 둘 모두가 중수소 원자를 포함하거나;

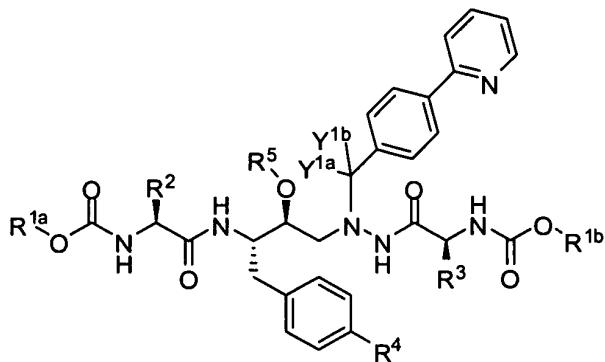
[0093] d) R^{1a} 및 R^{1b} 각각이 $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CD_2CD_3$, $-CD_2CD_2CD_3$ 및 $-CH_2CH_2CH_3$;로부터 독립적으로 선택되거나;

[0094] e) R^5 가 H, $P(O)-(OH)_2$, $-CH_2-O-P(O)-(OH)_2$ 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이거나;

[0095] f) R^2 가 $-C(CD_3)_3$, $-CD(CD_3)_2$ 및 $-CD_2CD_2(CD_3)_2$ 로부터 선택되거나;

[0096] g) a) 내지 f)에 기재된 파라미터 중 2개 이상이 충족되는 화합물을 포함한다.

[0097] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



(I)

[0098] 상기 식에서,

[0100] R^{1a} 및 R^{1b} 각각은 CH_3 , CH_2D , CHD_2 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고;

[0101] R^2 및 R^3 각각은 독립적으로 $-C(CH_3)_3$ 이고, 여기서 1 내지 9개의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 대체되고;

[0102] R^4 는 H, OH 및 $-O-(CR^6R^7-O)_n-R^8$ 로부터 선택되고;

[0103] R^5 는 H 및 $-(CR^6R^7-O)_n-R^8$ 로부터 선택되고; 여기서,

[0104] R^6 및 R^7 은 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0105] 각각의 R^8 은 α -아미노산, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_1-C_7$ 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_1-C_7 알킬은 치환되거나 비치환된 $-P(O)-(OH)_2$ 및 $-S(O)-OH$ 이고,

[0106] n은 0 또는 1이고;

[0107] Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 H 및 D로부터 독립적으로 선택되고;

[0108] R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 또는 Y 변수 중 하나 이상은 중수소 원자를 포함한다.

[0109] 화학식(I)의 특정 구체예는,

[0110] i. R^{1a} 및 R^{1b} 각각이 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나;

[0111] ii. R^2 및 R^3 각각이 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택되거나;

[0112] iii. R²가 -C(CD₃)₃이거나;

[0113] iv. Y^{1a} 및 Y^{1b}가 동일하거나;

[0114] v. Y^{1a} 및 Y^{1b} 각각이 중수소이거나;

[0115] vi. R⁴가 H 및 -O-(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸로부터 선택되거나;

[0116] vii. R⁴ 및 R⁵가 동시에 H이거나;

[0117] viii. 각각의 R⁶ 및 각각의 R⁷이 H이거나;

[0118] ix. 각각의 R⁸이 (L)-형태를 갖는 α-아미노산; -C(O)H; -C(O)-(C₁-C₃ 알킬)(여기서, C₁-C₃ 알킬은 시아노, 히드록실, 카르복시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로헵테로알킬, 알킬 시클로헵테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헵테로아릴 및 알킬헵테로아릴로 치환되거나 비치환됨); -P(O)-(OH)₂; -P(O)-(OH)₂의 염(여기서, 양이온은 Na⁺, Mg²⁺ 또는 암모늄으로부터 선택됨); -S(O)-OH; 및 -S(O)-OH의 염(여기서, 양이온은 Na⁺, Mg²⁺ 또는 암모늄으로부터 선택됨)으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0119] x. 각각의 R⁸이 L-세린; L-리신; L-티로신; L-발린; L-글루탐산; L-아스파르트산; L-3-페리딜알라닌; L-히스티딘; -C(O)H; -C(O)-(C₁-C₃ 알킬); -C(O)CH₂OCH₃; -C(O)CH₂CH₂OCH₃; -C(O)CH₂CH₂C(O)OH; -C(O)CH₂CH₂NH₂; -C(O)CH₂CH₂NHCH₃; -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂; -P(O)-(OH)₂의 염(여기서, 양이온은 Na⁺, K⁺ 또는 Ca²⁺로부터 선택됨); -S(O)-OH; 및 -S(O)-OH의 염(여기서, 양이온은 Na⁺, K⁺ 또는 Ca²⁺로부터 선택됨)으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0120] x i. 상기 파라미터 i 내지 x 중 2개 이상이 충족되는, 화합물을 포함한다.

[0121] 상기 파라미터 중 2개 이상을 충족하는 구체예는 하기 특정 구체예를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0122] 한 특정 구체예에서, R² 및 R³은 -C(CH₃)₃ 및 -C(CD₃)₃로부터 독립적으로 선택되고, R^{1a} 및 R^{1b}는 CH₃ 및 CD₃로부터 독립적으로 선택된다.

[0123] 또 다른 특정 구체예에서, R²는 -C(CD₃)₃이고, R^{1a}는 CD₃이다.

[0124] 또 다른 특정 구체예에서, R²는 -C(CD₃)₃이고, R^{1a}는 CD₃이고, R^{1b}는 CD₃이다.

[0125] 또 다른 특정 구체예에서, Y^{1a} 및 Y^{1b}는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나, 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH₃ 및 CD₃로부터 독립적으로 선택되거나, R² 및 R³은 -C(CH₃)₃ 및 -C(CD₃)₃로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 특정한 한 구체예에서, Y^{1a} 및 Y^{1b}는 동일(즉, 둘 모두가 중수소임)하고, R^{1a} 및 R^{1b}는 CH₃ 및 CD₃로부터 독립적으로 선택되고, R² 및 R³은 -C(CH₃)₃ 및 -C(CD₃)₃로부터 독립적으로 선택된다.

[0126] 또 다른 특정 구체예에서, R⁴는 H 및 -O-(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸로부터 선택되고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH₃ 및 CD₃로부터 독립적으로 선택되거나, R² 및 R³은 -C(CH₃)₃ 및 -C(CD₃)₃로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R⁴는 H 및 -O-(CR⁶R⁷-O)_n-R⁸로부터 선택되고, R^{1a} 및 R^{1b}는 CH₃ 및 CD₃로부터 독립적으로 선택되고, R² 및 R³은 -C(CH₃)₃ 및 -C(CD₃)₃로부터 독립적으로 선택된다.

[0127] 또 다른 특정 구체예에서, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일하다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 중수소이다. 또 다른 더욱 특정한 구체예에서, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 으로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 으로부터 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 한 구체예에서, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0128] 또 다른 특정 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 은 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 으로부터 독립적으로 선택된다.

[0129] 또 다른 특정 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일하다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 중수소이다. 더욱 더 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(예를 들어, 둘 모두가 중수소임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

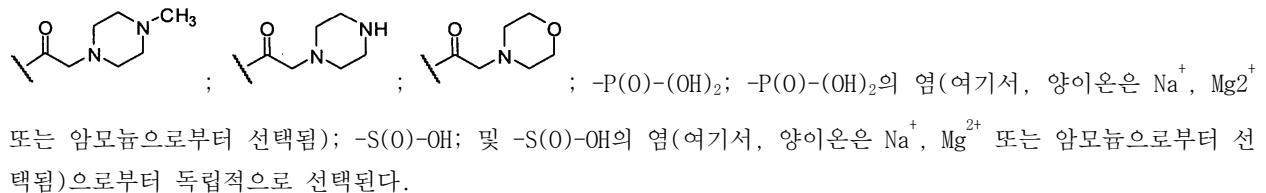
[0130] 또 다른 특정 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택된다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0131] 또 다른 특정 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일하다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^6 및 각각의 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 중수소이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나, 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 한 구체예에서, R^6 및 R^7 은 각각 H이고, R^4 는 H 및 $-O-(CR^{6,7}O)_n-R^8$ 로부터 선택되고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나, 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0132] 또 다른 세트의 구체예에서, 상기 나열된 구체예 중 어느 하나에 대해, R^8 은 (L)-형태를 가진 a-아미노산;

$-C(O)H$; $-C(O)-(C_1-C_3)$ 알킬(여기서, 상기 C_1-C_3 알킬은 시아노, 히드록실, 카르복시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로헵테로알킬, 알킬 시클로헵테로알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴 및 알킬헵테로아릴로 치환되거나 비치환됨); $-P(O)-(OH)_2$; $-P(O)-(OH)_2$ 의 염(여기서, 양이온은 Na^+ , K^+ 또는 Ca^{2+} 로부터 선택됨); $-S(O)-OH$; 및 $-S(O)-OH$ 의 염(여기서, 양이온은 Na^+ , K^+ 또는 Ca^{2+} 로부터 선택됨)으로부터 독립적으로 선택된다.

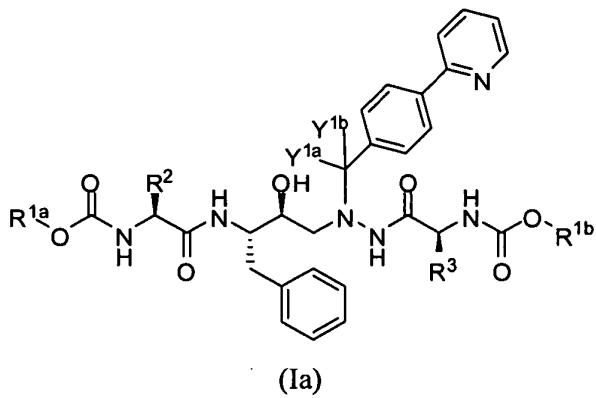
[0133] 한 추가 세트의 구체예에서, 상기 나열된 구체예 중 어느 하나에 대해, R^8 은 L-세린; L-리신; L-티로신; L-발린; L-글루탐산; L-아스파르트산; L-3-페리딜알라닌; L-히스티딘; $-C(O)H$; $-C(O)-(C_1-C_3)$ 알킬); $-C(O)CH_2OCH_3$; $-C(O)CH_2CH_2OCH_3$; $-C(O)CH_2CH_2C(O)OH$; $-C(O)CH_2CH_2NH_2$; $-C(O)CH_2CH_2NHCH_3$; $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$;



[0134] 또 다른 특정 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0135] 또 다른 특정 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일하다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동시에 중수소이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나, 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 중 어느 하나는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다. 가장 특정한 한 구체예에서, R^4 및 R^5 는 동시에 H이고, Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일(즉, 둘 모두가 동시에 중수소이거나, 동시에 H임)하고, R^{1a} 및 R^{1b} 는 CH_3 및 CD_3 로부터 독립적으로 선택되고, R^2 및 R^3 는 $-C(CH_3)_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택된다.

[0136] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ia)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 이는 하기 표 1에 나열된 화합물 중 어느 하나로부터 선택된다:



[0137]

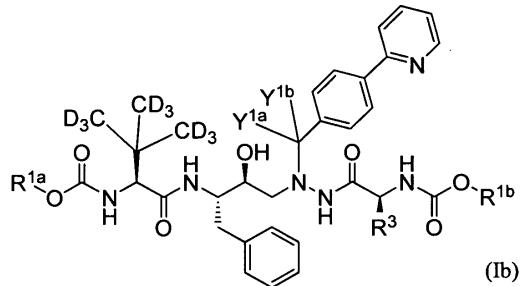
[0138]

표 1: 화학식(Ia)의 예시적 구체예

| 화합물 | R ^{1a} | R ^{1b} | R ² | R ³ | Y ^{1a} | Y ^{1b} |
|-----|-----------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| 101 | CD ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 102 | CH ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 103 | CD ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 104 | CH ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 105 | CH ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 106 | CH ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 107 | CH ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 108 | CD ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 109 | CH ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 110 | CD ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 111 | CH ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 112 | CH ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 113 | CH ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 114 | CD ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 115 | CD ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 116 | CD ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 117 | CH ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 118 | CH ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 119 | CH ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 120 | CD ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | H | H |
| 121 | CD ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 122 | CD ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | H | H |
| 123 | CD ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 124 | CD ₃ | CH ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 125 | CD ₃ | CH ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 126 | CH ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 127 | CH ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 128 | CH ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 129 | CD ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CH ₃) ₃ | D | D |
| 130 | CD ₃ | CD ₃ | C(CH ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |
| 131 | CD ₃ | CD ₃ | C(CD ₃) ₃ | C(CD ₃) ₃ | D | D |

[0139]

또 다른 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ib)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0141]

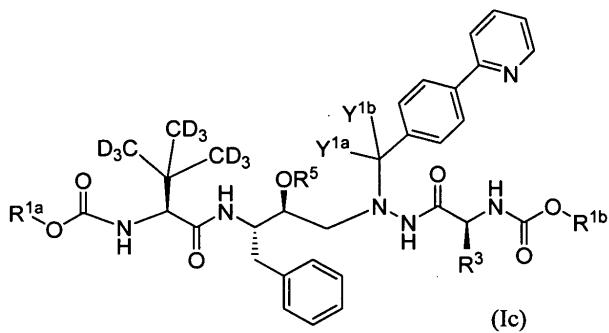
상기 식에서,

R^{1a} 및 R^{1b} 각각은 -CD₃ 및 -CH₃으로부터 독립적으로 선택되고;

R³은 -C(CD₃)₃ 및 -C(CH₃)₃으로부터 선택되고;

Y^{1a} 및 Y^{1b}는 동일하고, H 및 D로부터 선택된다.

[0146] 또 다른 구체예에서, 화합물은 하기 화학식(Ic)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0147]

[0148] 상기 식에서,

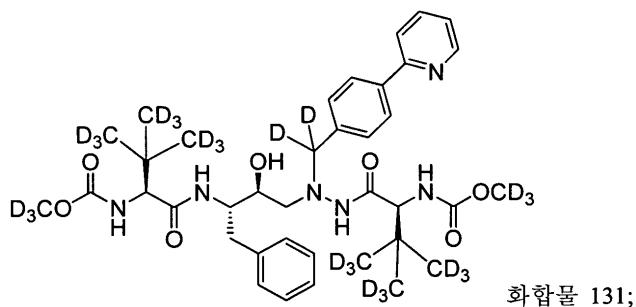
[0149] R^{1a} 및 R^{1b} 각각은 $-CD_3$ 및 $-CH_3$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0150] R^3 은 $-C(CD_3)_3$ 및 $-C(CH_3)_3$ 으로부터 선택되고;

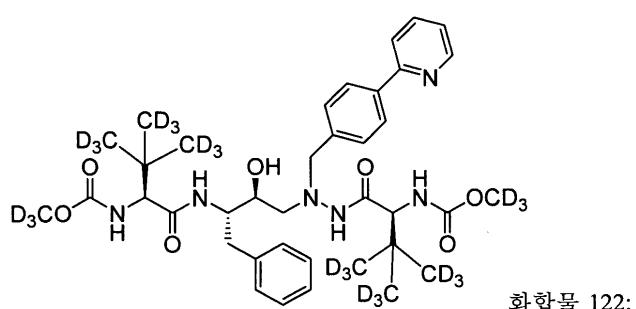
[0151] R^5 는 $-P(O)-(OH)_2$, $-CH_2-P(O)-(OH)_2$ 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고;

[0152] Y^{1a} 및 Y^{1b} 는 동일하고, H 및 D로부터 선택된다.

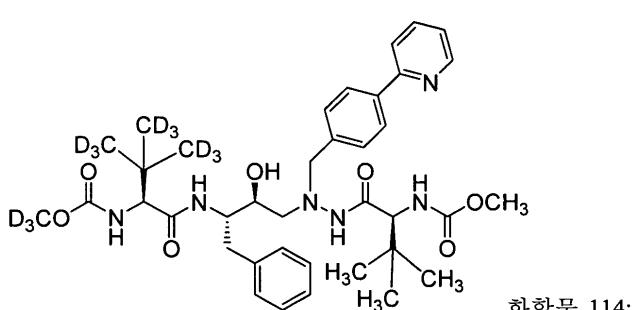
[0153] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



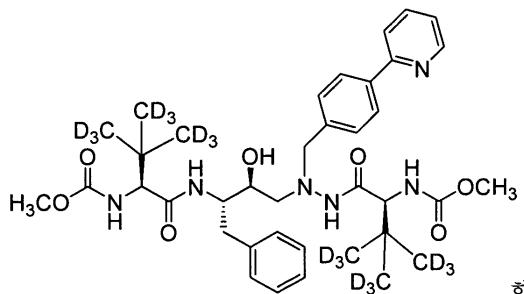
[0154]



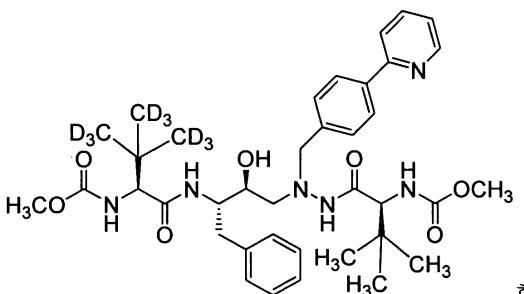
[0155]



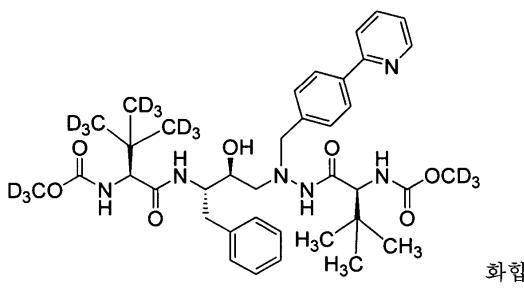
[0156]



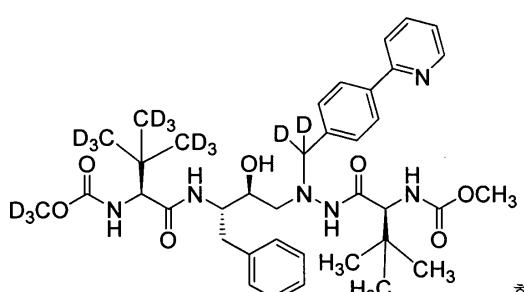
[0157]



[0158]

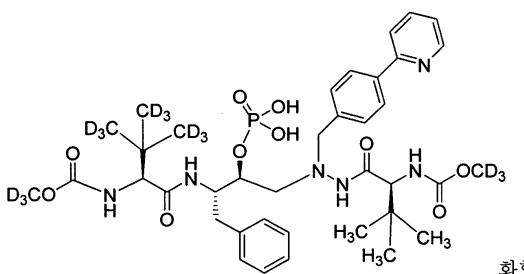


[0159]

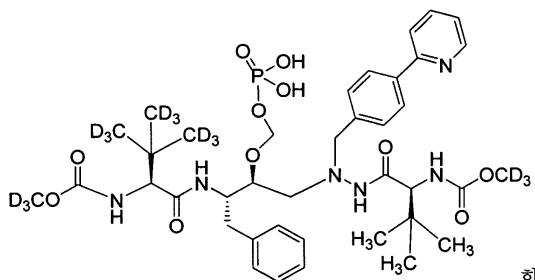


[0160]

[0161] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식의 화합물로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0162]



화합물 177.

[0163]

[0164] 더욱 특정한 한 구체예에서, 화합물은 화합물(114), 화합물(120), 화합물(122) 및 화합물(131)으로부터 선택된다.

[0165]

또 다른 세트의 구체예에서, 상기 나열된 구체예 중 임의의 구체예에서 중수소로 지정되지 않은 임의의 원자는 이의 자연 동위원소 존재비(isotopic abundance)로 존재한다.

[0166]

화학식(I)의 화합물의 합성은 통상적인 기술의 합성 화학에 의해 용이하게 달성될 수 있다. 예를 들어, 관련 절차 및 중간체는 미국 특허 제 5,849,911호; PCT 국제 공개 번호 WO 97/46514호; 문헌[Bold, G et al., J Med Chem 1998, 41:3387; Xu, Z et al., Org Process Res Dev 2002, 6:323]; 및 PCT 국제 공개 번호 WO 2006/014282호에 기재되어 있다.

[0167]

이러한 방법은 상응하는 중수소화 및 임의로 다른 동위원소 함유 시약 및/또는 본원에 기재된 화합물을 합성하기 위한 중간체를 이용하거나, 화학 구조에 동위원소 원자를 도입시키기 위해 당 분야에 공지된 표준 합성 프로토콜을 이용하여 수행될 수 있다. 특정 중간체는 정제(예를 들어, 여과, 증류, 승화, 결정화, 분쇄, 고상 추출 및 크로마토그래피)와 함께 또는 정제 없이 사용될 수 있다.

[0168]

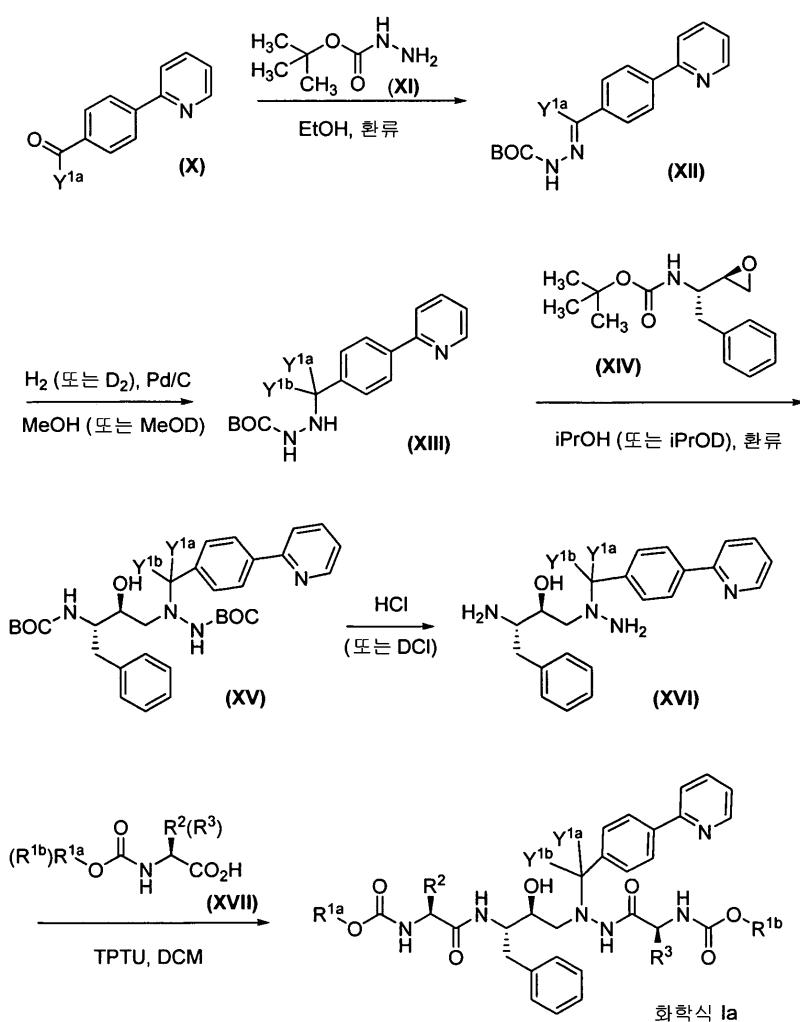
예시적 합성

[0169]

화학식(Ia)의 화합물을 합성하기 위한 편리한 방법이 반응식 1에 도시되어 있다.

[0170]

반응식 1. $R^{1a}=R^{1b}$, $R^2=R^3$ 인 화학식(I a)의 화합물을 제조하기 위한 일반 경로.



[0171]

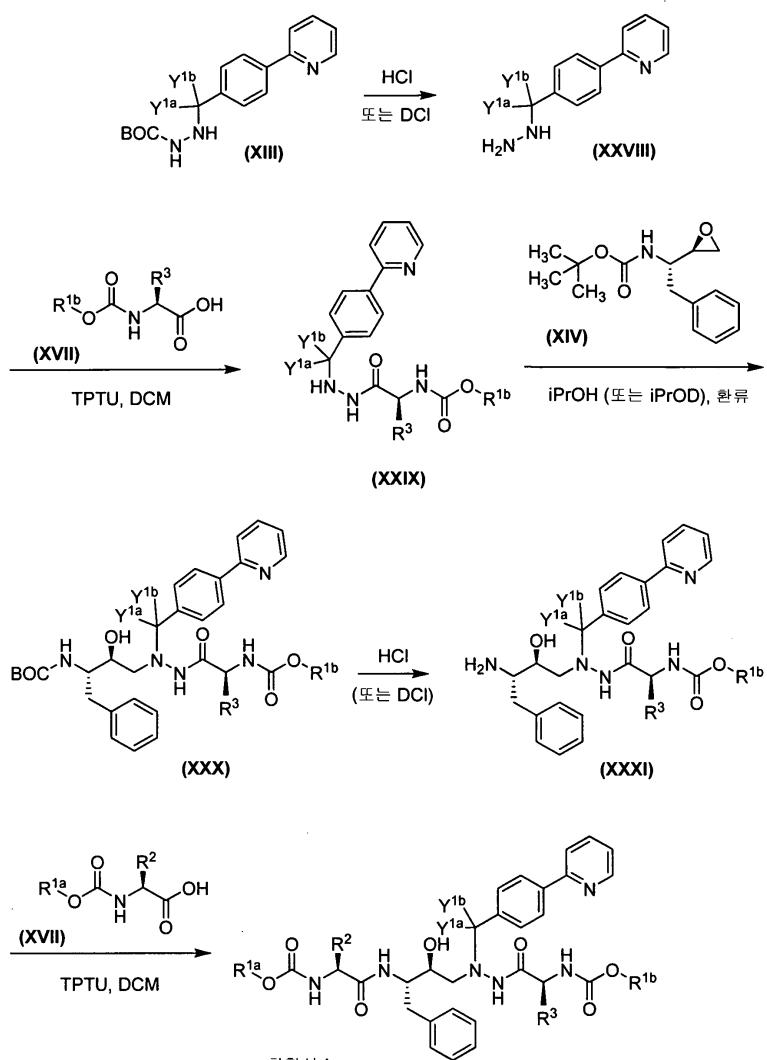
[0172]

알데히드(X)는 시판되는 t-부톡시카르보닐하드라지드(X I)로 처리되어 BOC-보호된 히드라존 중간체(X II)가 생성되고, 이후 이는 수소 또는 중수소 가스를 이용하여 환원되어, 적절한 BOC-보호된 히드라지드(X III)가 형성된다. BOC-보호된 히드라지드(X III)는 이후 시판되는 애폭시드(X IV)로 처리되어, 화합물(X V)가 생성되고, 이는 이후 염산으로 탈보호되어, 화합물(X VI)이 생성된다. 0-(1,2-디히드로-2-옥소-1파리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TPTU)의 존재하에서 터트-루신(X VII)의 적절한 카르바메이트 유도체가 화합물(X VI)으로 처리되어, 화학식(I a)의 화합물이 생성된다.

[0173]

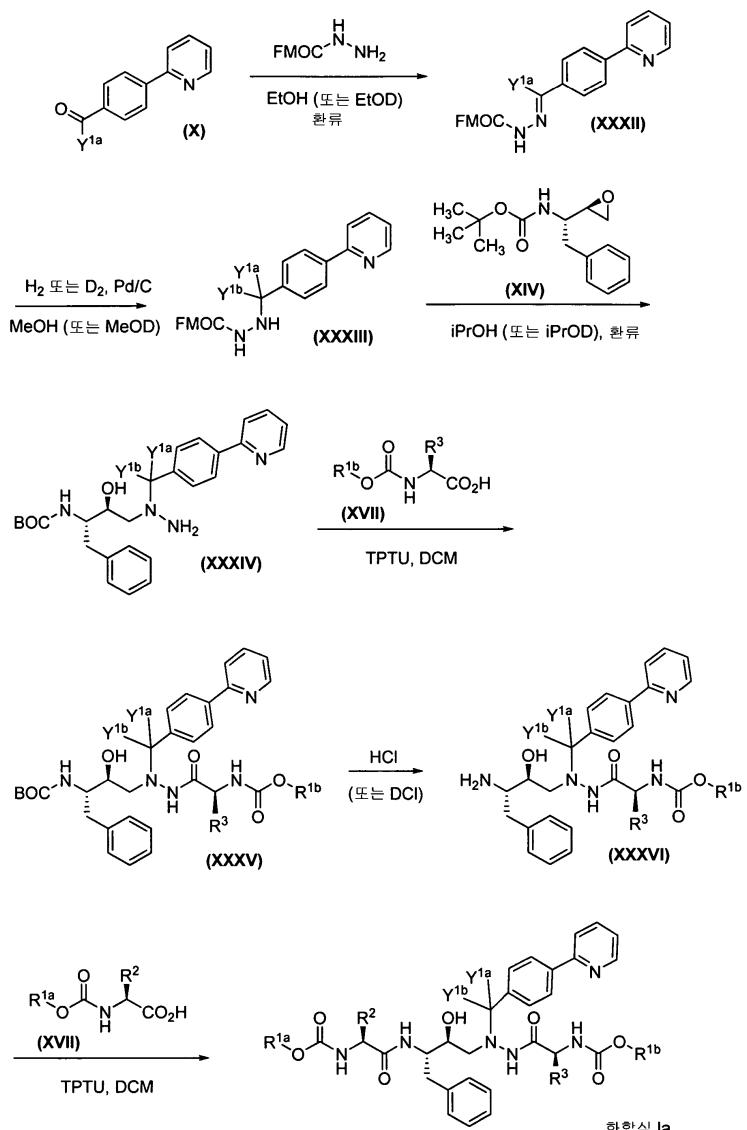
문헌[Zhang, H et al., J Labelled Compounds Radiopharm 2005, 48:1041-1047]에 기재된 바와 같이 다양한 탈보호와 함께 화합물(X I) 또는 (X IV)에서의 다양한 보호기의 이용은 대칭적으로 치환되지 않는 화학식(I a)의 화합물의 합성을 가능케 한다. 이러한 방식에서, 하기 반응식 1b 및 1c에 도시된 바와 같이, R^{1a} 및 R^{1b} ; 및/또는 R^2 및 R^3 에 대한 상이한 중수소 패턴이 달성될 수 있다.

[0174] 반응식 1b. $R^{1a} \neq R^{1b}$, $R^2 \neq R^3$ 인 일반 경로.



[0175]

[0176] 반응식 1c. 다양한 R 및 Y 기를 통합시키기 위한 일반 경로.

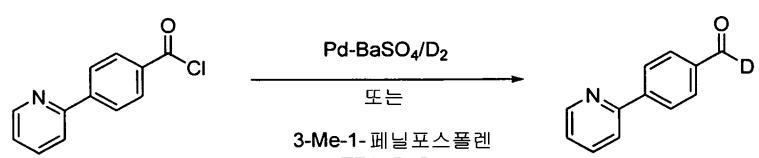


[0177]

[0178] 반응식 1 및 1c에 유용한 중수소화되지 않은 알데히드(X)는 시판된다. 알데히드(X)의 중수소화된 형태는 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이 문헌[Thompson, AF et al., JACS 1939, 61:1374-1376] 또는 문헌[Scott, CA et al., Syn Comm 1976, 6:135-139]에 기재된 절차에 따라 합성된다.

[0179]

반응식 2. 중수소화된 중간체(X)의 제조

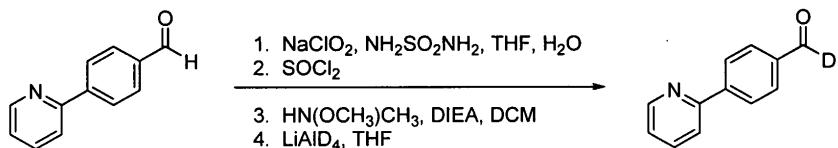


[0180]

[0181] 대안적으로, 하기 반응식 2b에 기재된 바와 같이 중수소화되지 않은 알데히드(X)는 카르복실산으로 산화될 수 있고, 아실 클로라이드를 통해 와인렙(Weinreb) 아미드로 전환될 수 있고, LiAlD_4 를 이용하여 환원되어, 요망되는 중수소화된 알데히드가 생성될 수 있다.

[0182]

반응식 2b. 중수소화된 중간체(X)의 대안적 제조.

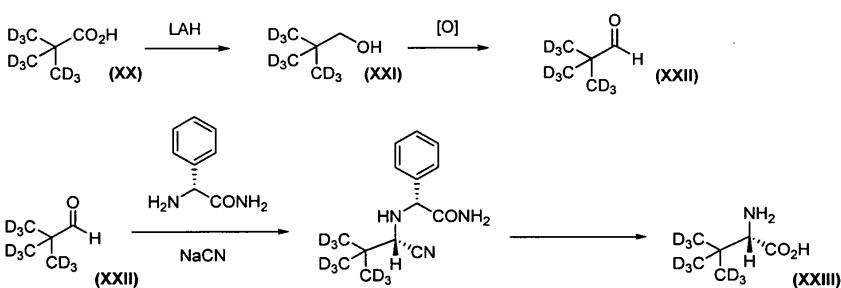


[0183]

터트-루신(XVII)의 카르바메이트 유도체의 중수소화 형태는 반응식 3 내지 5에 따라 생성된다.

[0185]

반응식 3. 중수소화된 터트-루신(XIII)을 제조하기 위한 경로.

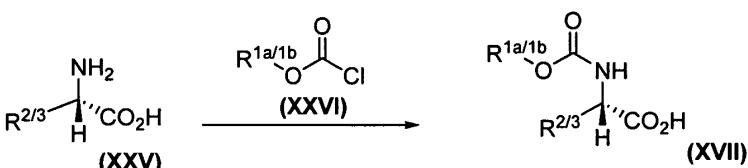


[0186]

반응식 3에 도시된 바와 같이, R^2 및/또는 R^3 가 $-C(CD_3)_3$ 인 터트-루신(XIII)은 시판되는 d_9 -페발산(XX)으로부터 시작하여 제조될 수 있다. 화합물(XX)은 문헌[Brainard, RL et al., Organometallics 1986, 5:1481-1490]에 기재된 바와 같이 리튬 알루미늄 히드라이드를 이용하여 알코올(XXI)로 환원된다. 이러한 알코올(XXI)은 다수의 온건한 조건(예를 들어, 문헌[Herrerias, CI et al., Tet Lett 2005, 47:13-17] 참조) 중 어느 하나에 의해 알데히드(XXII)로 산화된다. 알데히드(XXII)는 문헌[Boesten, WHJ et al., Org Lett 2001, 3:1121-1124]에 기재된 바와 같은 비대칭 스트레커(Strecker) 합성을 이용하여 터트-루신(XIII)으로 전환된다. 대안적 비대칭 스트레커 합성은 문헌[Davis, FA et al., J Org Chem 1996, 61:440-441]에 기재되어 있다.

[0188]

반응식 4. 중수소화된 터트-루신의 상응하는 카르바메이트로의 전환.

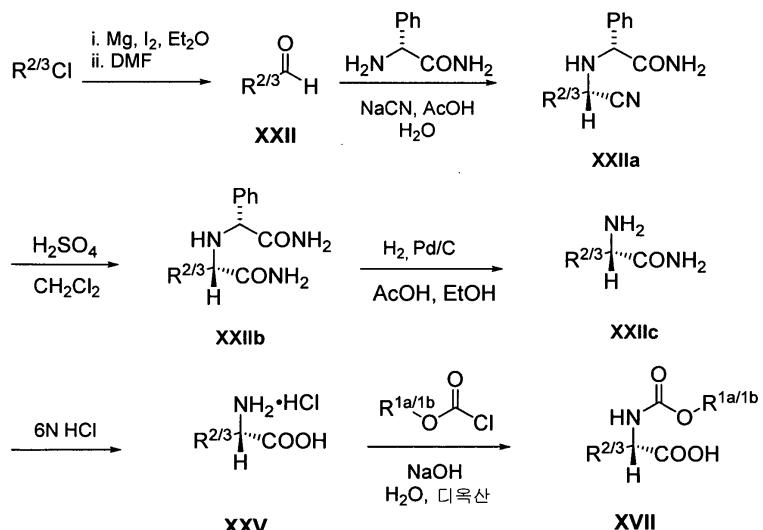


[0189]

반응식 4에 도시된 바와 같이, 중수소화된 터트-루신(XIV)은 미국 특허 출원 공개 2005131017호에 기재된 바와 같이 적절한 클로로메틸포르메이트(XVI)와 반응되어, 터트-루신(VII)의 요망되는 카르바메이트 유도체가 생성되며, 이는 반응식 1에 사용된다.

[0191]

반응식 5. 중수소화된 t-부틸 클로라이드의 상응하는 피발알데히드(XXII)로의 전환.



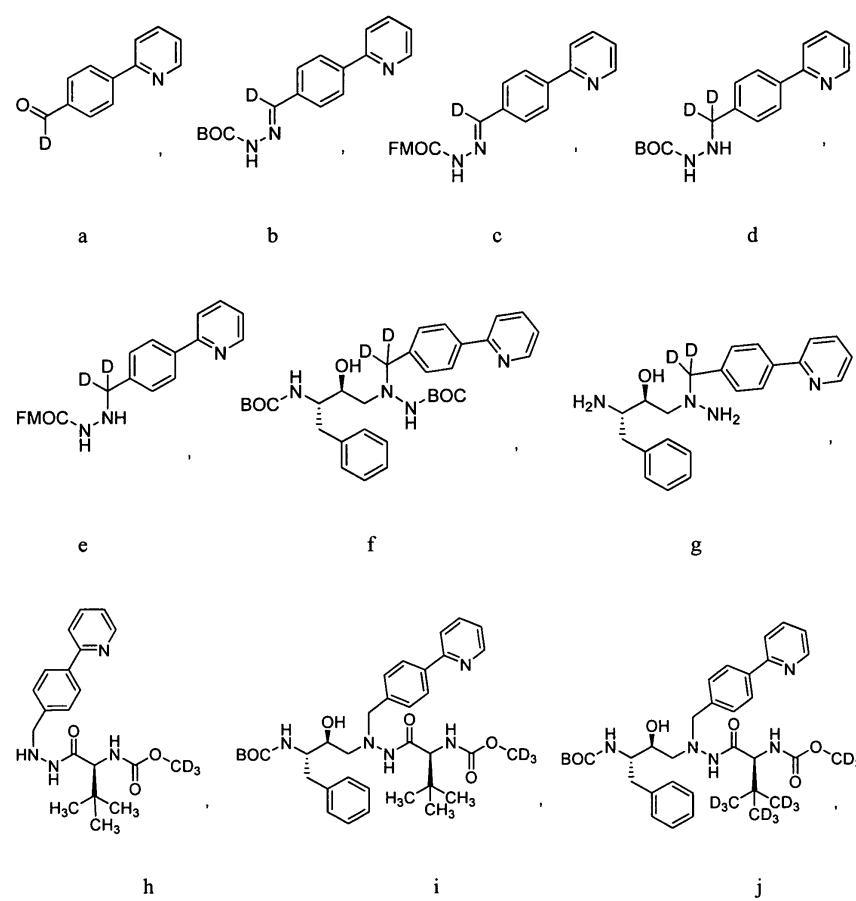
[0192]

[0193]

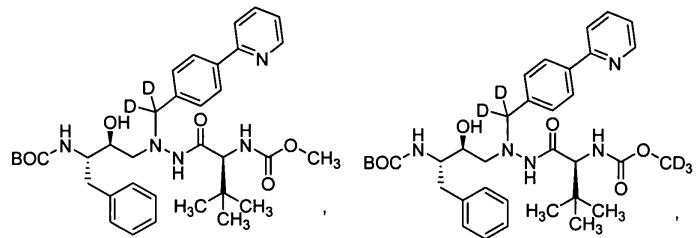
반응식 5에서, 중수소화된 t-부틸 클로라이드는 마그네슘 및 요오드의 존재하에서 무수 에테르에서 환류시키고, 무수 디메틸포름아미드(DMF)를 첨가하여 상응하는 피발알데히드(XXII)로 전환된다. 피발알데히드(XXII)는 수성 아세트산 중에서 (*R*)-페닐글리신 아미드 및 NaCN과 반응되어 니트릴(XXIIa)이 생성된다. 니트릴(XXIIa)은 황산으로 가수분해되어 아미드(XXIIb)가 생성되고, 이는 이후 탄소상 팔라듐 상에서 수소처리되어, 아미드(XXIIc)가 생성된다. 아미드(XXIIc)는 염산으로 가수분해되어 상응하는 카르복실산(XXV)이 생성되고, 이는 이후 NaOH의 존재하에서 중수소화된 메틸 클로로포르메이트와 반응되어, 중수소화된 중간체(XVII)가 생성된다.

[0194]

다수의 신규한 중간체가 화학식 A의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

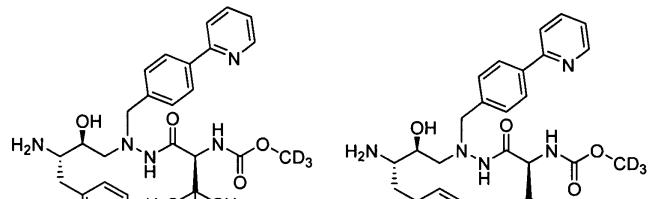


[0195]



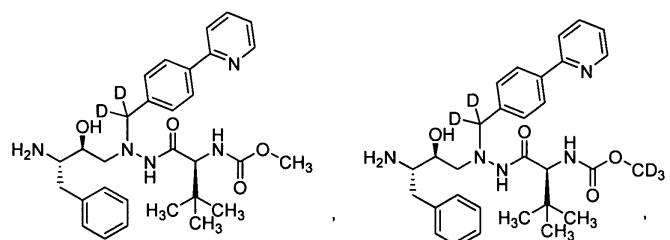
k

l



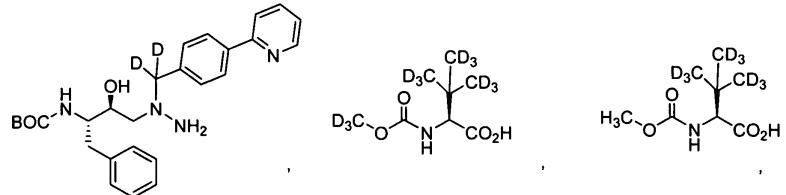
m

n



o

p

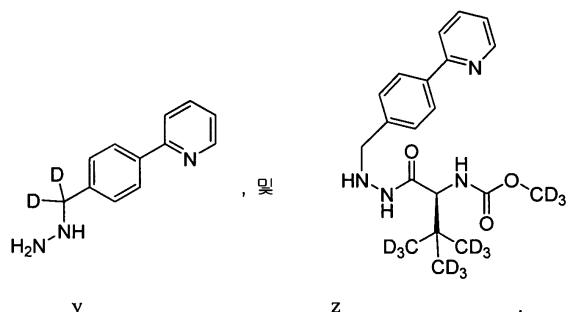
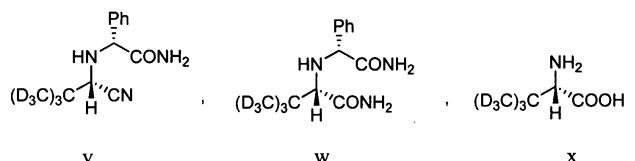
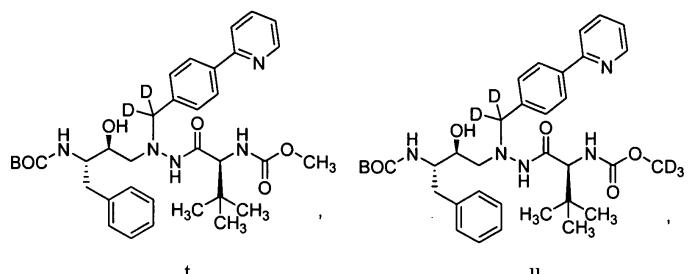


q

r

s

[0196]



[0197]

[0198]

특정 합성 조건하에서, 화합물(103, 104, 106, 111, 113, 114, 120, 121, 122, 123, 129 및 131)은 약 75% 이 상의 "D"로 나타낸 각각의 동위원소 존재비로 제조된다. 다른 합성 조건하에서, 화합물(103, 104, 106, 111, 113, 114, 120, 121, 122, 123, 129 및 131)은 약 95%를 초과하는 "D"로 나타낸 각각의 위치의 동위원소 존재비로 제조된다.

[0199]

R^5 가 $-P(O)-(OH)_2$ 인 화학식(A)의 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 프로드러그가 WO 2001000635A호에 기재된 절 차에 따라 제조될 수 있다. R^5 가 $-(CR^6R^7-O)_n-R^8$ 이고, R^6 및 R^7 이 H이고, 각각의 R^8 이 $-P(O)-(OH)_2$ 인 화학식(A)의 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 프로드러그는 문헌[Safadi, M et al., Pharmaceutical Research, 1993, 10(9): 1350]의 절차에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 프로드러그를 제조하기에 적합한 다른 방법은 PCT 국제 공개 번호 WO 2006/014282호에서 발견될 수 있다.

[0200]

다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 중수소로 지정된 각각의 위치에서 52.5% 이상의 중수소 혼입, 60% 이상의 중수소 혼입, 67.5% 이상의 중수소 혼입, 75% 이상의 중수소 혼입, 82.5% 이상의 중수소 혼입, 90% 이상의 중수소 혼입 또는 95% 이상의 중수소 혼입을 갖는다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 100mg 이상, 예를 들어, 200mg 이상, 바람직하게는 400mg 이상, 더욱 바람직하게는 500mg 이상 및 임의로 10Kg 이하의 양일 수 있다.

[0201]

상기 나타낸 특정 접근법 및 화합물은 이로 제한되는 것이 아니다. 본원의 반응식 내의 화학 구조는 동일한 변수명(즉, R^1 , R^2 , R^3 등)으로 나타내거나 그렇지 않은 간에 본원의 화합물 화학식 내의 상응하는 위치의 화학기 정의(부분, 원소 등)와 상응하게 정의되는 변수를 도시한다. 또 다른 화합물의 합성에 사용하기 위한 화합물 구조 내의 화학기의 적합성은 당업자의 지식 범위내이다. 본원의 반응식에 명백히 나타내지 않은 경로 내의 화합물 및 이의 합성 전구물질을 포함하는 화학식(I)의 화합물 및 이의 합성 전구물질을 합성하는 추가 방법은 당 분야의 숙련된 화학자의 수단 범위 내에 속한다. 반응 조건을 최적화시키고, 필요시 부산물과의 경쟁을 최소화시키는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 본원에 인용된 합성 참조에 더하여, 반응식 및 프로토콜은 시판되는 구조-검색가능한 데이터베이스 소프트웨어, 예를 들어, SciFinder? (CAS division of the American Chemical Society), STN? (CAS division of the American Chemical Society), 크로스파이어 파일스타인

(CrossFire Beilstein?) (Elsevier MDL) 또는 인터넷 검색 엔진, 예를 들어, Google? 또는 키워드 데이터베이스(keyword database), 예를 들어, 미국 특허 및 상표청 텍스트 데이터베이스의 사용에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0202] 본원에 기재된 방법은 또한 본원에 특이적으로 기재된 단계 전 또는 후에 본원의 화합물의 합성을 궁극적으로 가능케 하기 위해 적합한 보호기를 첨가하거나 제거하기 위한 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 다양한 합성 단계는 요망되는 화합물을 발생시키기 위한 대안적 차례 또는 순서로 수행될 수 있다. 적용 가능한 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변형 및 보호기 방법(보호 및 탈보호)은 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers(1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1994); and Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995)] 및 이의 후속판에 기재된 것을 포함한다.

[0203] 본 발명에 의해 구상된 치환기 및 변수의 조합물은 오직 안정적인 화합물을 형성시키는 것이다.

[0204] 조성물

[0205] 본 발명은 또한 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic)(예를 들어, 본원의 화학식 중 어느 하나를 포함함) 중 어느 하나의 화합물 또는 이러한 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및 허용되는 담체를 포함하는 발열원을 포함하지 않는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 약학적 용도("약제 조성물")를 위해 제형화되고, 여기서 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다. 담체(들)은 제형의 다른 성분과 양립되고, 약학적으로 허용되는 담체의 경우에 약제로 사용되는 양에서 수용체에 유독하지 않는 점에서 "허용"된다.

[0206] 본 발명의 약제 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 및 비히클은 이온교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 솔레이트, 디소듐 수소 인산염, 포타슘 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양털지방(wool fat)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0207] 요망시, 약제 조성물에서 본 발명의 화합물의 가용성 및 생체이용율은 당 분야에 널리 공지된 방법에 의해 향상될 수 있다. 한 방법은 제형 내에서의 지질 부형제의 사용을 포함한다. 문헌["Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; and "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006]을 참조하라.

[0208] 생체이용율을 향상시키는 또 다른 공지된 방법은 폴록사며, 예를 들어, LUTROL™ 및 PLURONIC™(BASF Corporation), 또는 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체와 함께 임의로 제형화된 본 발명의 화합물의 무정형 형태의 사용이다. 미국 특허 제 7,014,866호; 및 미국 특허 공개 번호 제 20060094744호 및 제 20060079502호를 참조하라.

[0209] 본 발명의 약제 조성물은 경구, 직장, 비내, 국소(협측 및 설하 포함), 폐, 질내 또는 비경구(폐하, 근내, 정맥내 및 피내 포함) 투여에 적합한 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본원의 화학식의 화합물은 경피 투여된다(예를 들어, 경피 패치 또는 이온삼투요법 기술을 이용함). 다른 제형은 편리하게는 단위 투여 형태, 예를 들어, 정제, 지효성 방출 캡슐, 및 리포솜으로 제공될 수 있고, 이는 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985)]을 참조하라.

[0210] 이러한 제조 방법은 투여되는 분자와 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 같은 성분의 회합을 발생시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분과 액체 담체, 리포솜 또는 미세하게 분할된 고형물 담체 또는 둘 모두의 회합을 균일하고 밀접하게 발생시킨 후, 필요시 생성물을 성형시킴으로써 제조된다.

[0211] 특정 구체예에서, 화합물은 경구 투여된다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 구별된 단위, 예를 들어, 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 샤세(sachet) 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성

액체 중의 용액 또는 혼탁액; 수중유 액체 에멀젼; 유중수 액체 에멀젼; 리포솜 내 패킹(packed in liposome); 또는 볼루스 등으로 제공될 수 있다. 연성 젤라틴 캡슐은 상기 혼탁액을 함유하는데 유용할 수 있고, 이는 화합물 흡수 속도를 유리하게 증가시킬 수 있다.

[0212] 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 혼탁액이 경구 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 혼탁제와 조합된다. 요망시, 특정 감미제 및/또는 착향제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0213] 경구 투여에 적합한 조성물은 착향 기반 성분, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스(tragacanth)를 포함하는 로젠지(lozenge); 및 비활성 기반의 활성 성분, 예를 들어, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 포함하는 파스틸(pastille)을 포함한다.

[0214] 비경구 투여에 적합한 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제 및 제형이 소기의 수용체의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사액; 및 혼탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다용량 컨테이너, 예를 들어, 밀봉 앰풀 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉각 건조(동결 건조)된 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0215] 이러한 주사 용액은, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이러한 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, Tween 80) 및 혼탁제를 이용하여 당 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액으로 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 만니톨, 물, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유는 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디클리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들어, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 주사가능물질의 제조에 유용하며, 이는 친연의 약학적으로 허용되는 오일, 예를 들어, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이의 폴리옥시에틸화된 형태이다. 이러한 오일 용액 또는 혼탁액은 또한 긴 사슬의 알코올 희석제 또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0216] 본 발명의 약제 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 본 발명의 화합물과 실온에서 고형물이나 직장 온도에서 액체여서 직장내에서 용해되어 활성 성분을 방출하는 적합한 비자극성 부형제를 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0217] 본 발명의 약제 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제 제형의 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 이는 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용율을 향상시키는 흡수 촉진제, 플루오르화탄소, 및/또는 당 분야에 공지된 다른 가용해제 또는 분산제를 이용하여 염수 중에서 용액으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Rabinowitz JD and Zaffaroni AC, US Patent 6,803,031, assigned to Alexza Molecular Delivery Corporation]을 참조하라.

[0218] 본 발명의 약제 조성물의 국소 투여는 요망되는 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우에 특히 유용하다. 피부로의 국소적인 국소 적용을 위해, 약제 조성물은 담체 내에 혼탁되거나 용해되는 활성 성분을 함유하는 적합한 연고와 함께 제형화되어야 한다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 석유, 화이트 석유(white petroleum), 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스, 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 약제 조성물은 담체 중에 혼탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 로션 또는 크림과 함께 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올, 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 약제 조성물은 또한 직장 좌약 제형 또는 적합한 관장제 제형으로 하부장관(lower intestinal tract)으로 국소적으로 적용될 수 있다. 국소적 경피 패치 및 이온삼투요법 투여가 또한 본 발명에 포함된다.

[0219] 환자 치료의 적용은 관심 부위에 투여되도록 하기 위해 국소적일 수 있다. 주사, 카테터의 사용, 트로카(trocar), 발사체(projectile), 플루로닉(pluronic) 젤, 부목(stent), 지효성 약물 방출 중합체 또는 내부 접근을 제공하는 다른 장치와 같은 다양한 기술이 관심 부위에 환자의 조성물을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

- [0220] 따라서, 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명의 화합물은 이식가능한 의학 장치, 예를 들어, 보철물, 인공 밸브, 관 이식물, 부목 또는 카테터를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 코팅된 이식가능한 장치의 적합한 코팅 및 일반 제법은 당 분야에 공지되어 있고, 이는 미국 특허 제 6,099,562호; 제 5,886,026호; 및 제 5,304,121호에 예시되어 있다. 코팅은 통상적으로 생체적합성 중합 물질, 예를 들어, 하이드로겔 중합체, 폴리 메틸디실록산, 폴리카프롤라톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 및 이의 혼합물이다. 코팅은 임의로 조성물에 조절 방출 특성을 제공하기 위해 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이의 조합물의 적합한 톱코트(topcoat)에 의해 추가로 덮여질 수 있다. 침습성 장치를 위한 코팅은 본원에 사용되는 용어와 같이, 약학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트 또는 비히클의 정의에 포함되어야 한다.
- [0221] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명은 이식가능한 의학 장치와 상기 기재된 코팅 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 상기 장치를 코팅하는 방법을 제공한다. 상기 장치의 코팅이 포유동물로의 이식 전에 발생하는 것이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0222] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명은 이식가능한 약물 방출 장치와 본 발명의 화합물 또는 조성물을 접촉시키는 단계를 포함하는 상기 이식가능한 약물 방출 장치를 침지시키는 방법을 제공한다. 이식가능한 약물 방출 장치는 생물분해성 중합체 캡슐 또는 불릿(bullet), 분해되지 않는 확산가능한 중합체 캡슐 및 생물분해성 중합체 웨이퍼(wafer)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0223] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능한 의학 장치를 제공하며, 상기 화합물은 치료적으로 활성이다.
- [0224] 또 다른 구체예에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물에 침지된 이식가능한 약물 방출 장치 또는 상기 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 조성물을 함유하는 이식가능한 약물 방출 장치를 제공하며, 상기 화합물은 상기 장치로부터 방출되고, 치료적으로 활성이다.
- [0225] 기관 또는 조직이 환자로부터 분리되어 접근가능하게 되는 경우, 상기 기관 또는 조직은 본 발명의 조성물을 함유하는 매질 중에 담궈질 수 있거나, 본 발명의 조성물이 기관에 칠해질 수 있거나, 본 발명의 조성물은 임의의 다른 편리한 방식으로 적용될 수 있다.
- [0226] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 제 2의 치료제를 추가로 포함한다. 일 구체예에서, 제 2의 치료제는 본 발명의 하나 이상의 추가 화합물이다. 한 특정 구체예에서, 상기 조성물에 존재하는 본 발명의 2개 이상의 화합물 각각은 동위원소 부화의 위치 내의 모든 다른 것과 상이하다. 일반적으로, 이러한 조성물은 3개, 4개, 5개 또는 이 이상의 본 발명의 상이한 화합물을 포함한다.
- [0227] 또 다른 구체예에서, 제 2의 치료제는 아타자나버와 동일한 작용 메커니즘을 갖는 화합물과 함께 투여되는 경우에 이로운 특성을 갖는 것으로 공지되거나 상기 이로운 특성이 입증된 임의의 화합물 또는 치료제로부터 선택될 수 있다. 이러한 작용제는 PCT 출원 WO 2003020206호, WO 2005058248호, WO 2006060731호 및 WO 2005027855호에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 아타자나버와 조합시 유용한 것으로 밝혀진 것들을 포함한다.
- [0228] 바람직하게는, 제 2의 치료제는 HIV 감염의 치료 또는 예방에 유용한 작용제(즉, 항레트로바이러스 작용제)이다.
- [0229] 한 구체예에서, 제 2의 치료제는 제 2의 HIV 프로테아제 억제제(예를 들어, 암프레나버(amprenavir), 포삼프레나버(fosamprenavir), 티프라나버(tipranavir), 인디나버(indinavir), 사퀴나버(saquinavir), 로피나버(lopinavir), 리토나버(ritonavir), 다루나버(darunavir) 또는 넬피나버(nefatinavir)), 비-누클레오시드 역전사효소 억제제("NNRTI") 예를 들어, 에트라비린(etravirine), 데라비린(delavirdine), 에파비렌즈(efavirenz), 네비라핀(nevirapine) 또는 릴피비린(rilpivirine)), 누클레오시드/누클레오티드 역전사효소 억제제("NRTI") 예를 들어, 지도부딘(zidovudine), 라미부딘(lamivudine), 엠티리시타빈(emtricitabine), 테노포버 디소프록실 푸마레이트(tenofovir disoproxil fumarate), 디다노신(didanosine), 스타부딘(stavudine), 아바카비(abacavir), 라시버(racicavir), 암독소버(adoxovir), 아프리시타빈(apricitabine), 엔테카비(entecavir), 아데포버(adefovir) 또는 엘부시타빈(elvucitabine)), 바이러스 침입 억제제(예를 들어, 엔푸버타이드(enfuvirtide), 마라비록(maraviroc), 비크리비록(vicriviroc), PRO 140 또는 TNX-355), 인데그리아제 억제제(예를 들어, 랄테그라버(raltegravir) 또는 엘비테그라버(elvitegravir)), 면역 기반 항레트로바이러스 작용제(예를 들어, 이뮤니틴(immunitin), 프로루킨(proleukin), 레뮨(remune), BAY 50-4798 또는 IR103), 바이러스 성숙 억제제(예를 들어, 베버리맷(bevirimat)), 세포 억제제(예를 들어, 드록시아(droxia) 또는 히드록시우레아) 또는 상기 중 2개 이상의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다른 항레트로바이러스 작용제이다.

제로부터 선택된다.

[0230] 더욱 특정한 한 구체예에서, 제 2의 치료제는 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 테노포버 디소프록실, 벨피나버 메실레이트, 암프레나버, 랄테그라버, 사퀴나버, 로피나버, 네비라핀, 엠트리시타빈, 아바카버, 라미부딘, 지도부딘, 마라비록, 스타부딘, 다루나버, 포삼프레나버, 비크리비록 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된다.

[0231] 더욱 더 특정한 한 구체예에서, 제 2의 치료제는 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 랄테그라버, 테노포버 디소프록실 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 조합물로부터 선택된다. 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 상기 단락에서 상기 기재된 2개 또는 3개의 제 2 치료제를 포함한다. 더욱 더 특정한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 상기 단락에서 상기 기재된 2개의 제 2 치료제를 포함한다.

[0232] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 상기 기재된 제 2의 치료제 중 임의의 것중 하나 이상의 별개의 투여 형태를 제공하며, 상기 화합물 및 제 2의 치료제는 서로 회합된다. 본원에서 사용되는 용어 "서로 회합됨"은 별개의 투여 형태가 함께 패킹되거나 달리 서로 부착되는 것을 의미하며, 별개의 투여 형태가 판매되고 함께 투여(서로 24시간 미만 이내, 연속적 또는 동시 투여)되는 것이 용이하게 명백하다.

[0233] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 상기 조성물의 시험 피검체로의 투여는, 아타자나버가 몰당량(molar equivalent)의 아타자나버를 포함하는 약제 조성물로 동등한 시험 피검체로 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우의 아타자나버의 혈청 배설 반감기(terminal elimination half-life)보다 큰 화합물의 혈청 배설 반감기를 발생시킨다. 다른 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 혈청 배설 반감기는 동일한 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물에 의해 생성되는 아타자나버의 혈청 배설 반감기보다 110%, 120%, 130%, 140%, 150% 또는 160% 이상이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 단일 용량으로 투여된다.

[0234] 한 관련 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물의 시험 피검체로의 단일 용량의 조성물의 투여 후의 화합물의 혈청 배설 반감기는 5.0시간 초과, 6.0시간 초과, 7.0시간 초과 또는 8.0시간 초과이다.

[0235] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 약제 조성물의 시험 피검체로의 투여는, 아타자나버가 몰당량의 약제 조성물로 동등한 시험 피검체에 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우의 아타자나버의 $AUC_{0-\tau}$ (여기서 τ 는 투여 간격임) 보다 큰 화합물의 $AUC_{0-\tau}$ 를 발생시킨다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물에 의해 생성된 $AUC_{0-\tau}$ 는 동일 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물에 의해 생성되는 $AUC_{0-\tau}$ 의 120%, 130%, 140%, 150% 또는 160% 이상이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다.

[0236] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 화합물의 시험 피검체로의 경구 투여는, 아타자나버가 몰당량의 약제 조성물로 동등한 시험 피검체에 경구 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우의 아타자나버의 최대 혈청 농도(C_{max})보다 큰 화합물의 최대 혈청 농도를 발생시킨다. 한 관련 구체예에서, 본 발명의 조성물의 경구 투여에 의해 생성된 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 최대 혈청 농도는 동일한 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물의 경구 투여에 의해 생성된 아타자나버의 최대 혈청 농도보다 120%, 125%, 130% 또는 135% 이상이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 화합물의 시험 피검체로의 경구 투여는, 아타자나버가 몰당량의 약제 조성물로 동등한 시험 피검체에 경구 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우의 아타자나버의 최소 혈청 농도(C_{min})보다 큰 화합물의 최소 혈청 농도를 발생시킨다. 한 관련 구체예

에서, 본 발명의 조성물의 경구 투여에 의해 생성된 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 최소 혈청 농도는 동일한 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물의 경구 투여에 의해 생성되는 아타자나버의 최소 혈청 농도보다 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다.

[0237] 본 발명의 화합물은 또한 아타자나버에 비해 특정 물질대사에 대한 보다 큰 내성을 나타낸다. 따라서, 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 조성물의 시험 피검체로의 경구 투여는, 아타자나버가 몰당량의 약제 조성물로 동등한 시험 피검체에 경구 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여된 후에 아타자나버의 혈청 청소율보다 적은 경구 투여 후의 화합물의 혈청 청소율을 발생시킨다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물의 경구 투여 후의 화합물의 혈청 청소율은 동일 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물의 경구 투여 후의 아타자나버의 혈청 청소율의 90% 미만, 80% 미만, 70% 미만 또는 60% 미만이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다.

[0238] 한 관련 구체예에서, 본 발명은 150 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 상기 조성물의 단일 용량의 침팬지로의 경구 투여 후의 화합물의 혈청 청소율은 90 mL/h/kg 미만, 80 mL/h/kg 미만, 75 mL/h/kg 미만, 또는 70 mL/h/kg 미만이다.

[0239] 또 다른 관련 구체예에서, 본 발명은 50 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 상기 조성물의 단일 용량의 침팬지로의 경구 투여 후의 화합물의 혈청 청소율은 350/h/kg 미만, 325/h/kg 미만, 300/h/kg 미만, 또는 275/h/kg 미만이다.

[0240] 또 다른 관련 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 조성물의 시험 피검체로의 경구 투여는 아타자나버가 몰당량의 약제 조성물로 동등한 시험 피검체에 경구 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여된 후 24시간 후에 온전하게 분비되는 아타자나버의 양보다 많은 투여 24시간 후의 온전하게 분비되는 화합물의 양을 발생시킨다. 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물의 경구 투여 24시간 후에 온전하게 분비되는 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 양은 동일 투여 요법으로 투여되는 몰당량의 아타자나버 조성물의 경구 투여 24시간 후에 온전하게 분비되는 아타자나버의 양의 140% 초과, 160% 초과, 180% 초과, 200% 초과, 또는 250% 초과이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다.

[0241] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 조성물의 시험 피검체로의 투여는 아타자나버가 활성 성분의 물을 기초로 하여 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 양보다 많은 아타자나버의 양을 포함하는 약제 조성물로 동등한 시험 피검체로 투여되고, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우에 아타자나버와 유사한 a) AUC₀₋₁₂, b) 유사한 C_{max} 또는 c) 유사한 C_{min}(투여 간격 내에서 가장 낮은 농도)를 발생시킨다. 다른 구체예에서, 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물과 동일한 투여 요법으로 투여되는 경우에 유사한 AUC₀₋₁₂, 유사한 C_{min} 및/또는 유사한 C_{max}를 생성시키는데 필요한 아타자나버의 양의 80%, 70%, 60%, 50%, 40% 이하이다. 더욱 특정한 한 구체예에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물은 하루에 1회 투여된다.

[0242] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 250 mg 내지 275 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나버의 공동투여의 부재하에서 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회 투여는 275 내지 625 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 925 내지 1425 ng/혈장 mL의 항정 상태("C_{ss}", AUC_{0-τ}로도 정의됨, 여기서 τ는 투여 간격의 시간임)에서의 평균 혈장 농도를 발생시킨다.

[0243] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 275 mg 내지 300 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 300 내지 675 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1000 내지 1550 ng/혈장 mL의 C_{ss}를 발생시킨다.

- [0244] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 300 mg 내지 325 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 이러한 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 350 내지 750 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1100 내지 1675 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0245] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 325 mg 내지 350 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나비의 공동투여의 부재하에서의 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 375 내지 800 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1200 내지 1800 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0246] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 350 mg 내지 375 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나비의 공동투여의 부재하에서의 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 400 내지 850 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1300 내지 1925 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0247] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 375 mg 내지 400 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나비의 공동투여의 부재하에서의 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 425 내지 900 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1400 내지 2050 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0248] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 400 mg 내지 425 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나비의 공동투여의 부재하에서의 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 450 내지 975 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1500 내지 2175 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0249] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 425 mg 내지 450 mg의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약제 조성물을 제공하며, 리토나비의 공동투여의 부재하에서의 상기 조성물의 시험 피검체로의 하루에 1회의 투여는 500 내지 1025 ng/혈장 mL의 C_{min} 및/또는 1575 내지 2300 ng/혈장 mL의 C_{ss} 를 발생시킨다.
- [0250] 상기 구체예 각각에서, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 아타자나비가 자유 염기 형태 대신 사용될 수 있다.
- [0251] 더욱 특정한 한 구체예에서, 상기 기재된 조성물 각각에서, 화합물은 화학식(I)의 화합물이다. 더욱 더 특정한 한 구체예에서, 상기 기재된 조성물 각각에서, 화합물의 화학식(Ib)의 화합물이다. 더욱 더 특정한 구체예에서, 상기 기재된 조성물 각각에서, 화합물은 화합물(114), 화합물(120), 화합물(122) 및 화합물(131)로부터 선택된다.
- [0252] 본원에서 사용되는 용어 "몰당량"은 활성 성분의 몰을 기초로 하여 제 2의 조성물에 존재하는 양과 동일한 제 1의 조성물에 존재하는 양을 의미한다.
- [0253] "시험 피검체"는 임의의 포유동물, 바람직하게는 침팬지 또는 인간이다.
- [0254] "동등한 시험 피검체"는 시험 피검체와 동일한 종 및 성별인 것으로 본원에 정의되고, 이는 시험 피검체 및 동등한 피검체 둘 모두에 대해 동등량의 아타자나비의 투여 후에 시험되는 약동학 파라미터에서 시험 피검체에 비해 10% 이하의 변이성을 나타낸다. 당업자는 변이성을 감소시키는 한 방식이 본 발명의 화합물과 아타자나비의 공동 투여임을 당업자는 인지할 것이다.
- [0255] 본 발명의 약제 조성물에서, 본 발명의 화합물은 유효량으로 존재한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 적절한 투여 요법으로 투여되는 경우 표적 장애를 치료(치료적 또는 예방적)하기에 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, 유효량은 치료되는 장애의 중증도, 지속기간 또는 진행을 감소시키거나 개선시키거나, 치료되는 장애의 별달을 예방하거나, 치료되는 장애의 회귀를 야기시키거나, 또 다른 치료의 예방적 또는 치료적 효과(들)을 향상시키거나 개선시키기에 충분하다. 바람직하게는, 화합물은 0.1 내지 50wt.%, 더욱 바람직하게는 1 내지 30wt.%, 가장 바람직하게는 5 내지 20wt.%의 양으로 조성물에 존재한다.
- [0256] 동물 및 인간에 대한 투여량의 상호관계(체표의 제곱미터 당 밀리그램에 기초함)는 문헌[Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219]에 기재되어 있다. 체표면적은 환자의 키 및 체중으로부터 대략 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537]을 참조하라.
- [0257] 한 구체예에서, 본 발명의 유효량의 화합물은 치료당 약 200 내지 약 800mg의 범위일 수 있다. 더욱 특정한 구체예에서, 상기 범위는 약 250 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 250 mg 내지 약 400 mg, 또는 약 300 mg 내지 약

500 mg, 또는 더욱 특이적으로 약 325 mg 내지 약 450 mg이다. 치료제는 통상적으로 하루에 1 또는 2회 투여된다. 유효량은 또한 치료되는 질병, 질병의 중증도, 투여 경로, 환자의 성별, 연령 및 일반적 건강 상태, 부형제 사용, 다른 치료제와의 공동 사용 가능성, 예를 들어, 다른 작용제의 사용 및 전문의의 판단에 따라, 당업자에 의해 용이하게 인지되는 바와 같이 다양할 것이다. 예를 들어, 유효량을 선택하기 위한 지침이 아타자나버에 대한 처방 정보를 참조로 하여 결정될 수 있다.

[0258] 제 2의 치료제를 포함하는 약제 조성물에 대해, 유효량의 제 2의 치료제는 상기 작용제를 이용하는 단일치료 요법에서 일반적으로 사용되는 투여량의 약 20% 내지 100%이다. 바람직하게는, 유효량은 일반적인 단일치료 용량의 약 70% 내지 100%이다. 상기 제 2의 치료제의 일반적인 단일치료 투여량은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Wellis et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 이러한 참고문헌 각각의 전체내용은 참조로서 본원에 포함됨]을 참조하라.

[0259] 상기 참조된 제 2의 치료제의 일부는 본 발명의 화합물과 상승작용적으로 작용할 것임이 예상된다. 상기가 발생하는 경우, 유효량의 제 2의 치료제 및/또는 본 발명의 화합물이 단일요법에서 필요한 것으로부터 감소되는 것이 가능할 것이다. 이는 본 발명의 화합물의 제 2의 치료제의 독성 부작용 최소화, 효능의 상승작용적 개선, 투여 또는 사용의 개선된 용이성 및/또는 화합물 제조물 또는 제형의 감소된 전체 비용의 장점을 갖는다.

치료 방법

[0260] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 유효량의 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물 또는 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, HIV 감염을 치료할 필요가 있는 환자의 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0261] 본원에 기재된 방법은 환자가 특히 언급된 치료를 필요로 하는 것으로 확인된 방법을 포함한다. 상기 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 것은 환자의 판단 또는 건강관리 전문가에 의해 이루어질 수 있고, 이는 주관적(예를 들어, 의견) 또는 객관적(예를 들어, 시험 또는 진단 방법에 의해 측정됨)일 수 있다.

[0262] 또 다른 구체예에서, 상기 치료 방법 중 임의의 방법은 하나 이상의 제 2의 치료제를 상기 환자에 공동 투여하는 추가 단계를 포함한다. 제 2의 치료제의 선택은 아타자나버와의 공동 투여에 유용한 것으로 공지된 임의의 제 2의 치료제로부터 이루어질 수 있다. 제 2의 치료제의 선택은 또한 치료되는 특정 질병 또는 질환에 좌우된다. 본 발명의 방법에서 사용될 수 있는 제 2의 치료제의 예는 본 발명의 화합물 및 제 2의 치료제를 포함하는 조합 조성물에 사용하기 위한 상기 기재된 것이다.

[0263] 특히, 본 발명의 조합 요법은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 제 2의 HIV 프로테아제 억제제(예를 들어, 암프레나버, 포삼프레나버, 티프라나버, 인디나버, 사퀴나버, 로피나버, 리토나버, 다루나버 또는 벨피나버), 비-누클레오시드 역전사효소 억제제("NNRTI")(예를 들어, 에트라비린, 텔라버딘, 에파비렌즈, 네비라핀 또는 릴피비린), 누클레오시드/누클레오티드 역전사효소 억제제("NRTI")(예를 들어, 지도부딘, 라미부딘, 엠트리시타빈, 지도부딘, 테노포버 디소프록실 푸마레이트, 디다노신, 스타부딘, 아바카버, 라시버, 암독소버, 아프리시타빈 또는 엘부시타빈), 바이러스 침입 억제제(예를 들어, 엔푸버타이드, 마라비록, 비크리비록, PRO 140 또는 TNX-355), 인테그라아제 억제제(예를 들어, 랄테그라버 또는 엘비테그라버), 면역 기반 항레트로바이러스 작용제(예를 들어, 이뮤니틴, 프롤루킨, 레뮨, BAY 50-4798 또는 IR103), 바이러스 성숙 억제제(예를 들어, 베버리맷), 세포 억제제(예를 들어, 드록시아 또는 히드록시우레아) 또는 상기 중 2개 이상의 조합물을 공동 투여하는 것을 포함한다.

[0264] 더욱 특정한 한 구체예에서, 본 발명의 조합 요법은 HIV 감염을 치료할 필요가 있는 환자의 HIV 감염을 치료하기 위한, 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 테노포버 디소프록실, 넬피나버 메실레이트, 암프레나버, 랄테그라버, 사퀴나버, 로피나버, 네비라핀, 엠트리시타빈, 아바카버, 라미부딘, 지도부딘, 마라비록, 스타부딘, 다루나버, 포삼프레나버, 비크리비록 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물의 공동 투여를 포함한다.

[0265] 더욱 더 특정한 구체예에서, 제 2의 치료제는 리토나버, 에파비렌즈, 디다노신, 랄테그라버, 테노포버 디소프록실 라미부딘, 아바카버, 지도부딘, 엠트리시타빈, 에파비렌즈 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 이의 조합물로부터 선택된다. 또 다른 특정 구체예에서, 상기 방법은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 상기 단락에서 상기 기재된 2 또는 3개의 제 2의 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 더욱 더

특정한 한 구체예에서, 상기 방법은 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물, 및 상기 단락에서 상기 기재된 2개의 제 2의 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다.

[0267] 본원에서 사용되는 용어 "공동 투여된"은 제 2의 치료제가 단일 투여 형태의 일부(예를 들어, 본 발명의 화합물 및 상기 기재된 제 2의 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물) 또는 별개의 다중 투여 형태로서 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 것을 의미한다. 대안적으로, 추가 작용제는 본 발명의 화합물의 투여 전, 이의 투여와 연속적으로, 또는 이의 투여 후에 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법 치료에서, 본 발명의 화합물 및 제 2의 치료제(들) 둘 모두는 통상적인 방법에 의해 투여된다. 환자로의 본 발명의 화합물 및 제 2의 치료제 둘 모두를 포함하는 본 발명의 조성물의 투여는 치료 경과 동안 또 다른 시간에서 상기 환자로의 동일한 치료제, 임의의 다른 제 2의 치료제 또는 본 발명의 임의의 화합물의 별개의 투여를 배제하지 않는다.

[0268] 유효량의 상기 제 2의 치료제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 투여를 위한 지침은 특허 및 이에 언급된 공개된 특허 출원, 뿐만 아니라 문헌[*Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)*], 및 다른 의학 문헌에서 발견될 수 있다. 그러나, 이는 제 2의 치료제의 최적 유효량 범위를 결정하기 위한 당업자의 이해범위 내이다.

[0269] 치료에 나이브(naive)인 환자에서, HIV-1 감염의 치료를 위한 레야타즈(Reyataz ?)(아타자나버 술페이트)의 권고된 용량은 음식과 함께 하루에 1회 400 mg이다. 테노포버와의 공동투여 시, 권고된 용량은 레야타즈 300 mg 및 리토나버 100 mg이다. 치료를 받았던 환자에서, HIV-1 감염의 치료를 위한 레야타즈의 권고된 용량은 음식과 함께 하루에 1회로 리토나버 100 mg과 함께 300 mg이다. 본원에 기재된 동물 데이터에 기초하여, 325 mg 내지 450 mg의 범위의 하루에 1회 투여 후에 본 발명의 특정 화합물은 100 mg의 리토나버로 부스팅(boosting)된 300 mg 용량의 아타자나버의 1회의 하루 용량으로 달성된 C_{min} 및/또는 AUC와 동등한 C_{min} 및/또는 AUC를 달성하는 인간에서의 장점을 갖는 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 한 구체예는 325 mg 내지 450 mg의 범위의 1회의 하루 용량의 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 HIV 감염을 치료하는 것이 필요한 피검체에 투여함으로써 HIV 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 이러한 조성물은 리토나버의 공동투여 없이 투여된다.

[0270] 또 다른 구체예는 250 mg 내지 400 mg의 범위의 1회의 일일 용량의 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 HIV 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0271] 본 발명의 한 구체예에서, 제 2의 치료제가 피검체에 투여되는 경우, 본 발명의 화합물의 유효량은 제 2의 치료제가 투여되지 않는 경우의 유효량 미만이다. 또 다른 구체예에서, 제 2의 치료제의 유효량은 본 발명의 화합물이 투여되지 않는 경우의 유효량 미만이다. 이러한 방식에서, 높은 용량의 작용제와 회합된 요망되지 않는 부작용이 최소화될 수 있다. 다른 잠재적 장점(비제한적으로, 개선된 투여 요법 및/또는 감소된 약물 비용을 포함함)은 당업자에게 명백할 것이다.

[0272] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 질병, 장애 또는 증상의 환자에서의 치료 또는 예방을 위한, 단일 조성물 또는 별개의 투여 형태의 약제의 제조에서의 화학식(I)의 화합물 단독 또는 상기 기재된 제 2의 치료제 중 하나 이상과의 화학식(I)의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 질병, 장애 또는 증상의 환자에서의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물이다. 한 추가 양태에서, 본 발명의 화합물은 의학, 예를 들어, 치료에서 사용될 수 있다. 임의의 이러한 용도에서, 화합물은 바람직하게는 리토나버의 공동투여 없이 투여된다.

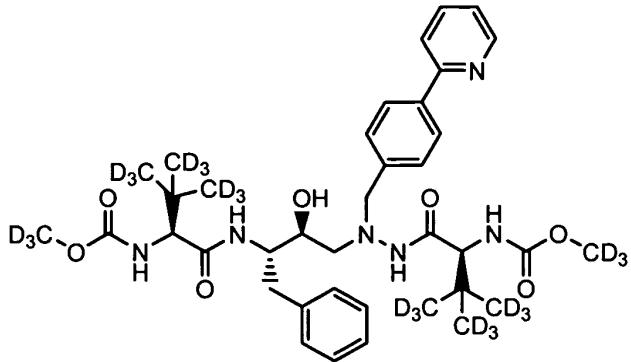
0273] 진단 방법 및 키트

[0274] 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 용액 또는 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈장에서 아타자나버의 농도를 결정하고, 아타자나버의 물질대사 및 다른 분석 연구를 시험하는 방법에서 시약으로 유용하다.

[0275] 한 구체예에 따르면, 본 발명은, a) 생물학적 샘플 용액에 공지된 농도의 화학식(A)의 화합물을 첨가하는 단계; b) 화학식(A)의 화합물로부터 아타자나버를 구별하는 측정 장치에 상기 용액 또는 생물학적 샘플을 적용시키는 단계; c) 화학식(A)의 화합물의 검출된 양과 생물학적 샘플 또는 용액에 첨가된 화학식(A)의 화합물의 공지된 농도를 연관시키기 위해 측정 장치를 조정하는 단계; d) 상기 조정된 측정 장치를 이용하여 생물학적 샘플 내의 아타자나버의 양을 측정하는 단계; 및 e) 검출된 양과 화학식(A)의 화합물에 대해 수득된 농도 사이의 상관관계를 이용하여 샘플 용액 내의 아타자나버의 농도를 결정하는 단계를 포함하는, 용액 또는 생물학적 샘플 내의 아

타자나버의 농도를 결정하는 방법을 제공한다.

- [0276] 화학식(A)의 해당 화합물로부터 아타자나버를 구별할 수 있는 측정 장치는 동위원소 존재비만 서로 상이한 2개의 화합물 사이를 구별할 수 있는 임의의 측정 장치를 포함한다. 예시적 측정 장치는 질량분광계, NMR 분광계 또는 IR 분광계를 포함한다.
- [0277] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 일정 기간 동안 화학식(A)의 화합물과 물질대사 효소 공급원을 접촉시키는 단계 및 일정 기간 후 화학식(A)의 화합물의 양과 화학식(I)의 화합물의 대사 산물을 비교하는 단계를 포함하는, 화학식(A)의 화합물의 대사 안정성을 평가하는 방법을 제공한다.
- [0278] 한 관련 구체예에서, 본 발명은 화학식(A)의 화합물의 투여 후에 환자의 화학식(A)의 화합물의 대사 안정성을 평가하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 화학식 A의 화합물의 피검체로의 투여 후의 일정 기간에서 환자로부터 혈청, 뇨 또는 분변 샘플을 수득하는 단계; 및 혈청, 뇨 또는 분변 샘플에서 화학식(A)의 화합물의 양과 화학식(A)의 화합물의 대사 산물을 비교하는 단계를 포함한다.
- [0279] 본 발명은 또한 HIV 감염을 치료하는데 사용하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 (a) 화학식(A, I, Ia, Ib 또는 Ic) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물; 및 b) HIV 감염을 치료하기 위해 약제 조성물을 이용하는 방법을 기재하는 설명서를 포함한다.
- [0280] 컨테이너는 상기 약제 조성물을 유지하는 임의의 용기 또는 다른 밀봉되거나 밀봉가능한 장치일 수 있다. 예는 병, 앰풀, 분리되거나 다중 챔버의 홀더(holder) 병을 포함하며, 각각의 격벽 또는 챔버는 단일 용량의 상기 조성물, 각각의 격벽이 단일 용량의 상기 조성물을 포함하는 나누어진 호일 패킷, 또는 상기 조성물의 단일 용량을 분배하는 분배기를 포함한다. 컨테이너는 약학적으로 허용되는 물질, 예를 들어, 종이 또는 마분지 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지, 다시 밀봉가능한 백(예를 들어, 상이한 컨테이너로의 배치를 위해 정제의 "보충물(refill)"을 유지하기 위한 것), 또는 치료 스케줄에 따라 팩을 짜내는 개별적 용량을 갖는 수포 팩으로 제조되는 당 분야에 공지된 임의의 통상적인 형상 또는 형태일 수 있다. 사용되는 컨테이너는 관련된 정확한 투여 형태에 좌우될 것이며, 예를 들어, 통상적인 마분지 박스가 액체 혼탁액을 유지시키기 위해 일반적으로 사용되지 않는다. 단일 투여량 형태를 판매하기 위해 단일 패키지에서 하나 이상의 컨테이너가 함께 사용될 수 있는 것이 실행가능하다. 예를 들어, 정제가 병에 함유될 수 있고, 이는 차례로 박스 내에 함유될 수 있다. 한 구체예에서, 컨테이너는 수포 팩이다.
- [0281] 본 발명의 키트는 또한 약제 조성물의 단위 용량을 투여하거나 이를 측정하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 이러한 장치는 상기 조성물이 흡입가능한 조성물인 경우 흡입기; 상기 조성물이 주사가능한 조성물인 경우 주사기 및 바늘; 상기 조성물이 경구 액체 조성물인 경우 부피 표지를 갖거나 이를 갖지 않는 주사기, 스푼, 펌프 또는 용기; 또는 키트 내에 존재하는 조성물의 투여 제형에 적합한 임의의 기타 측정 또는 전달 장치를 포함할 수 있다.
- [0282] 특정 구체예에서, 본 발명의 키트는 컨테이너의 별개의 용기에서 제 2의 치료제, 예를 들어, 본 발명의 화합물과의 공동 투여에 사용하기 위한 상기 기재된 것 중 하나를 포함하는 약제 조성물을 포함할 수 있다.
- [0283] 본 발명은 이제 일반적으로 기재되며, 본 발명은 본 발명의 특정 양태 및 구체예의 단지 예시 목적을 위해 포함되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것이 아닌 하기 실시예를 참조로 하여 보다 용이하게 이해될 것이다.
- [0284] **실시예**
- [0285] **실시예 1.** 1,14-디(메틸-d₃)(3S,8S,9S,12S)-3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 122)의 합성.



화합물 122

[0286]

[0287] 화합물(122)를 상기 반응식 1에 따라 제조하였다. 합성에서의 각각의 단계의 세부사항은 하기에 기재되며, 일반 방법 A로 언급된다.

[0288]

터트-부틸 2-(4-(페리딘-2-일)벤질리텐)히드라진카르복실레이트(X II, $Y^{1a} = H$)의 합성. 에탄올(125 mL) 중의 4-(페리딘-2-일)벤즈알데히드(X)(17.7 g, 96.6 mmol) 및 터트-부틸 카르바제이트(carbazate)(12.2 g, 92.3 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소하에서 환류 상태로 유지시켰다. 반응 혼합물을 40°C로 냉각시키고, 얼음(60 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 여과에 의해 침전물을 수거하고, 물로 세척하고, 진공 오븐(60°C)에서 건조시켜, $Y^{1a} = H$ 인 생성물(X II)(25.0 g, 91.1%)을 생성시켰다.

[0289]

터트-부틸 2-(4-(페리딘-2-일)벤질)히드라진카르복실레이트(X III, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$)의 합성. 메탄올(350 mL) 중의 $Y^{1a} = H$ 인 화합물(X II)(23.15 g, 77.85 mmol)의 용액에 활성 탄소상 20% 팔라듐(2.3 g, 50% wet)을 처리하고, 4시간 동안 10 psi에서 수소처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 필터 케이크를 메탄올로 세척하고, 회전 증발기에서 용매를 제거하였다. 잔여물을 헵타으로부터 재결정화시키고, 진공 오븐(40°C)에서 건조시켜, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 화합물(X III)(22.48 g, 96.5%)을 생성시켰다.

[0290]

터트-부틸 2-((2S,3S)-3-(터트-부톡시카르보닐아미노)-2-히드록시-4-페닐부틸)-2-(4-(페리딘-2-일)벤질)히드라진카르복실레이트(XV, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$)의 합성. 터트-부틸 (S)-1-((R)-옥시란-2-일)-2-페닐에틸카르바메이트(X IV)(1.18 g, 4.48 mmol), $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 화합물(X III)(1.23 g, 4.11 mmol) 및 이소프로판올(15 mL)의 혼합물을 밤새 질소하에서 환류 상태로 유지시켰다. 용매를 회전 증발기에서 제거하고, 잔여물을 8:2의 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 이용하는 실리카(100 g) 상에서의 크로마토그래피로 정제하여, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 생성물(X V)(1.74 g, 75%)을 생성시켰다.

[0291]

(2S,3S)-3-아미노-4-페닐-1-(1-(4-(페리딘-2-일)벤질)히드라지닐)부탄-2-올(XVI, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$)의 합성. 디클로로메탄(30 mL) 중의 $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 화합물(X V)(2.84 g, 5.05 mmol)의 용액을 실온에서 질소하에서 교반하고, 디옥산(60 mL) 중의 4N HCl로 처리하였다. 교반을 20분 동안 실온에서 지속시켰다. 충분한 메탄올을 첨가하여 형성된 침전물을 용해시키고, 교반을 2시간 동안 실온에서 지속시켰다. 용매를 회전 증발기에서 제거하고, 잔여물을 진공 오븐(60°C)에서 건조시켜, 다수의 히드로클로라이드 염으로서 $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 화합물(X VI)(완전한 전환으로 추정되는 3.27 g, 5.05 mmol)을 생성시켰다.

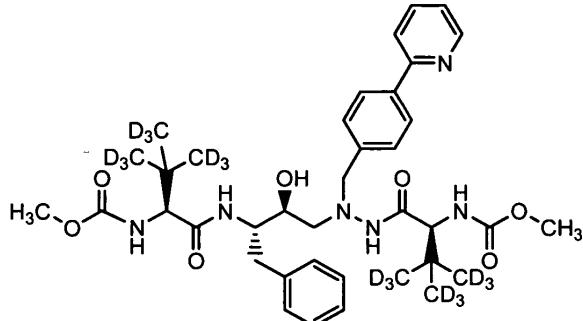
[0292]

1,14-디(메틸-d₃)(3S,8S,9S,12S)-3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(122)의 합성. 디클로로메탄(40 mL) 중의 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노산(X VII-d₁₂)($R^{1a} = R^{1b} = CD_3$, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$; 0.90 g, 4.44 mmol; 반응식 5 및 실시예 13에 따라 제조됨) 및 0-(1,2-디히드로-2-옥소-1-페리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TPTU)(1.32 g, 4.44 mmol)의 혼합물을 디이소프로필에틸아민(1.16 g, 8.88 mmol)으로 처리하고, 30분 동안 실온에서 질소하에서 교반하였다. 상기 용액을 $Y^{1a} = Y^{1b} = H$ 인 화합물(X VI) 및 히드로클로라이드(1.15 g, 1.78 mmol)의 얼음 냉각된 혼탁액에 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 실온에서 교반하였다.

반응 혼합물을 디클로로메탄(140 mL)으로 희석하고, 물(2 x 100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 용액(150 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 회전 증발기에서 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 1:1의 햅탄/에틸 아세테이트(4.5 L) 중의 2% 에탄올을 이용하는 실리카(120 g) 상에서의 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 분획으로부터 용매를 제거하고, 잔여물(0.57 g)을 에틸 아세테이트(10 mL)에 용해시키고, 20분 동안 60°C에서 교반하고, MTBE(60 mL)로 희석시켰다. 냉각 후, 여과에 의해 침전물을 수거하고, MTBE로 세척하고, 진공 오븐(55°C)에서 건조시켜, 화합물(122)(0.40 g)을 생성시켰다. 크로마토그래피로부터 생성되는 덜 순수한 분획은 추가의 0.57 g의 불순 물질을 생성시켰다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.54 (d, 1H), 2.87–2.95 (m, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.91–4.08 (m, 3H), 4.81 (bs, 1H), 5.15–5.30 (m, 2H), 6.38–6.43 (m, 2H), 7.14–7.23 (m, 6H, CDCl_3 에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.68–7.76 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 – 구배 방법: 3.3분 동안 2–95% 아세토니트릴 + 0.1% 포름산, 및 95% 아세토니트릴에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.22분. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 729.6.

[0293]

실시예 2. 1,14-디메틸($3S,8S,9S,12S$)-3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)- d_9]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 106)의 합성.



화합물 106

[0294]

화합물(106)을 상기 반응식 1 및 상기 기재된 일반 방법 A에 따라 제조하였다.

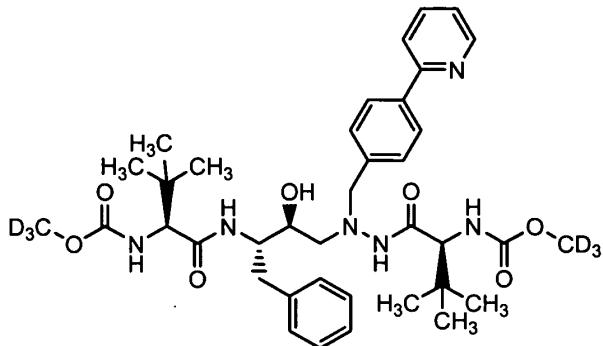
[0295]

1,14-디메틸($3S,8S,9S,12S$)-3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)- d_9]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-

(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(106)의 합성. 화합물(106)을 상기 일반 방법 A를 통해 ($2S,3S$)-3-아미노-4-페닐-1-(1-(4-(페리딘-2-일)벤질)히드라지닐)부탄-2-올(X VI, $Y^{1a} = Y^{1b} = \text{H}$, 3-드로클로라이드) 및 (S)-2-(페록시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노산- d_9 (X VII- d_9 , $R^{1a} = R^{1b} = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{C}(\text{CD}_3)_3$; 반응식 5에 따라 제조됨)으로부터 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.54 (d, 1H), 2.84–2.89 (m, 1H), 2.93 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.91–4.08 (m, 3H), 4.81 (bs, 1H), 5.15–5.32 (m, 2H), 6.36–6.45 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 6H, CDCl_3 에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.68–7.76 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 – 구배 방법: 3.3분 동안 2–95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.23분. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 723.6.

[0297]

실시예 3. 1,14-디(메틸- d_3)($3S,8S,9S,12S$)-3,12-비스(1,1-디메틸에틸)-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 103)의 합성.



화합물 103

[0298]

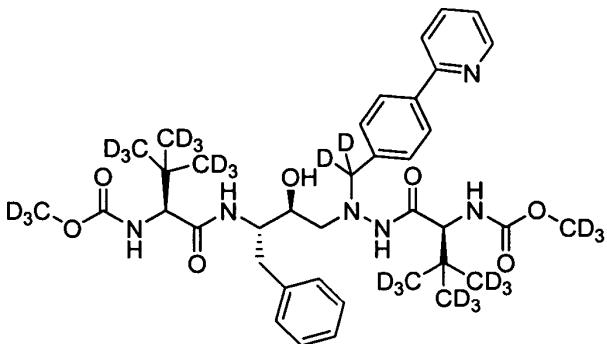
[0299] 화합물(103)을 상기 반응식 1 및 상기 기재된 일반 방법 A에 따라 제조하였다.

[0300]

1,14-디(메틸- d_3)(3S,8S,9S,12S)-3,12-비스(1,1-디메틸에틸)-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(103)의 합성. 화합물(103)을 일반 방법 A를 통해 (2S,3S)-3-아미노-4-페닐-1-(1-(4-(페리딘-2-일)벤질)하드라지닐)부탄-2-올(X VI, $Y^{1a} = Y^{1b} = H$, 히드로클로라이드) 및 공지된 화합물(S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노산- d_3 (X VII- d_3 , $R^{1a} = R^{1b} = CH_3$, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$)로부터 제조하였다(Zhang, Huiping et al., Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 2005, 48(14), 1041-1047). 1H -NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 2.52 (d, 1H), 2.82-2.95 (m, 3H), 3.58 (d, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.91-4.08 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 5.15-5.32 (m, 2H), 6.35-6.45 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 - 구배 방법: 3.3분 동안 2-95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.24분. MS (M+H⁺): 7.11.3.

[0301]

실시예 4. 1,14-디(메틸- d_3)(3S,8S,9S,12S)-3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)- d_9]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸- d_3 -2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 131)의 합성.



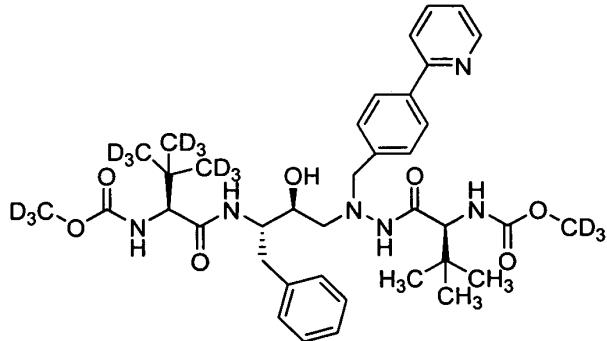
화합물 131

[0302]

화합물(131)을 상기 반응식 1 및 상기 기재된 일반 방법 A에 따라 제조하였다. 중수소 가스(Cambridge Isotopes, 99.8 atom% D), MeOD(Aldrich, 99.5 atom% D), iPrOD(Aldrich, 98 atom% D) 및 중수소 염화물(Aldrich, 99 atom% D)을 상기 합성에 사용하였다. LiAlD₄(Cambridge Isotopes, 98 atom% D)를 이용하여 반응식 2b에 따라 중수소화된 알데히드(X)를 제조하였다. 1H -NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.71 (dd, 2H), 2.94 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.77 (d, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.19-5.29 (m, 2H), 6.40-6.47 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.69 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 - 구배 방법: 3.3분 동안 2-95% ACN + 0.1% 포름산, 및

95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.22분; 순도: 99.2%. MS ($M+H^+$): 731.7.

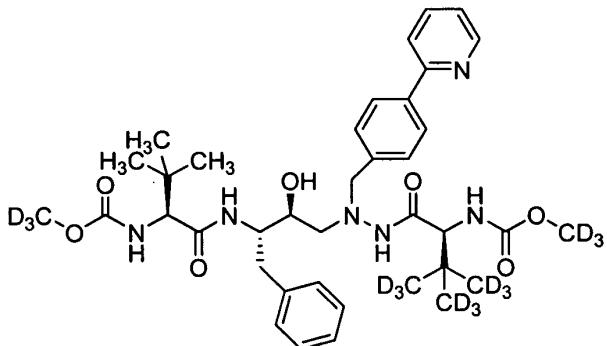
[0304] 실시예 5. 1,14-디(메틸-d₃)(3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-하드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 120)의 합성.



화합물 120

[0306] 화합물(120)을 상기 반응식 1b에 따라 제조하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (s, 9H), 2.72 (dd, 2H), 2.94 (d, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.78 (d, 1H), 3.92-4.09 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 5.28 (dd, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.14-7.25 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.42 (d, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 - 구배 방법: 3.3분 동안 2-95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.23분; 순도: 99.6%. MS ($M+H^+$): 720.6.

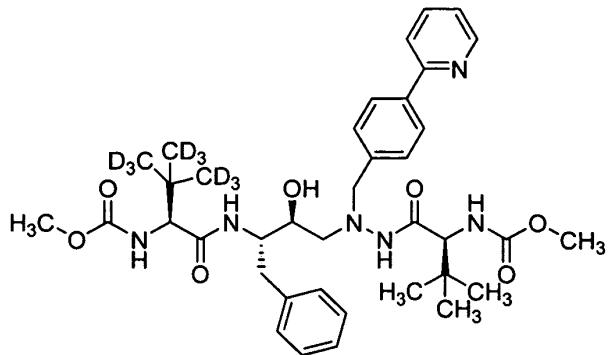
[0307] 실시예 6. 1,14-디(메틸-d₃)(3S,8S,9S,12S)-3-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-12-(1,1-디메틸에틸)-8-하드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 121)의 합성.



화합물 121

[0309] 화합물(121)을 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (s, 9H), 2.72 (dd, 2H), 2.94 (d, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.92-4.09 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.30 (dd, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.14-7.26 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.42 (d, 2H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 - 구배 방법: 3.3분 동안 2-95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.22분; 순도: 99.4%. MS ($M+H^+$): 720.6.

[0310] 실시예 7. 1,14-디메틸(3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-하드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 104)의 합성.



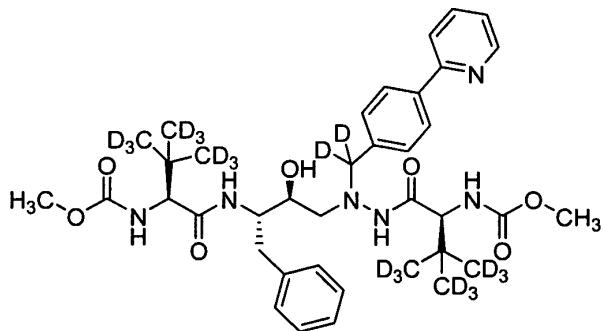
화합물 104

[0311]

[0312] 화합물(104)을 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.78 (s, 9H), 2.70 (dd, 2H), 2.94 (d, 2H), 3.59–3.66 (m, 8H), 3.78 (d, 1H), 3.92–4.09 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 5.27 (dd, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.14–7.26 (m, 6H, CDCl_3 에 의해 부분적으로 불명료함), 7.42 (d, 2H), 7.68–7.79 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.69 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 – 구배 방법: 3.3분 동안 2–95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.23분; 순도: 99.8%. $\text{MS} (\text{M}+\text{H}^+)$: 714.6.

[0313]

실시예 8. 1,14-디메틸($(3S,8S,9S,12S)$ -3,12-비스[(1,1-디메틸에틸)- d_9]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-페리디닐)페닐]메틸- d_2]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 113)의 합성.



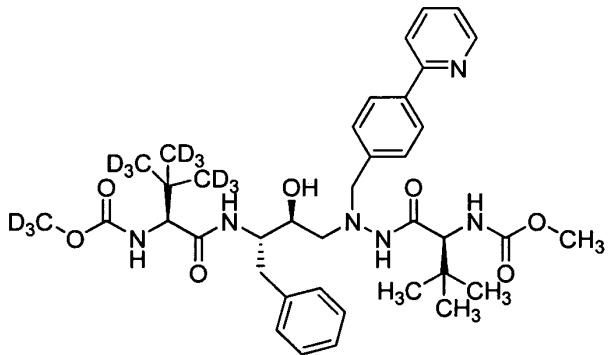
화합물 113

[0314]

[0315] 화합물(113)을 상기 반응식 1 및 상기 기재된 일반 방법 A에 따라 제조하였다. 중수소 가스(Cambridge Isotopes, 99.8 atom% D), MeOD(Aldrich, 99.5 atom% D), iPrOD(Aldrich, 98 atom% D) 및 중수소 염화물(Aldrich, 99 atom% D)을 상기 합성에 사용하였다. 중수소화된 알데하يد(X)를 LiAlD₄(Cambridge Isotopes, 98 atom% D)를 이용하여 반응식 2b에 따라 제조하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.69 (dd, 2H), 2.94 (d, 2H), 3.56–3.59 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 4.02–4.05 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.18–5.32 (m, 2H), 6.40–6.45 (m, 2H), 7.14–7.26 (m, 6H, CDCl_3 에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.61–7.80 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.69 (d, 1H). HPLC (방법: 20 mm C18-RP 컬럼 – 구배 방법: 3.3분 동안 2–95% ACN + 0.1% 포름산, 및 95% ACN에서 1.7분 유지; 파장: 254 nm): 체류 시간: 3.25분; 순도: 99.4%. $\text{MS} (\text{M}+\text{H}^+)$: 725.4.

[0316]

실시예 9. 1-메틸-14-(메틸- d_3)($(3S,8S,9S,12S)$ -3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)- d_9]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-페리디닐)페닐]메틸]-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 114)의 합성.



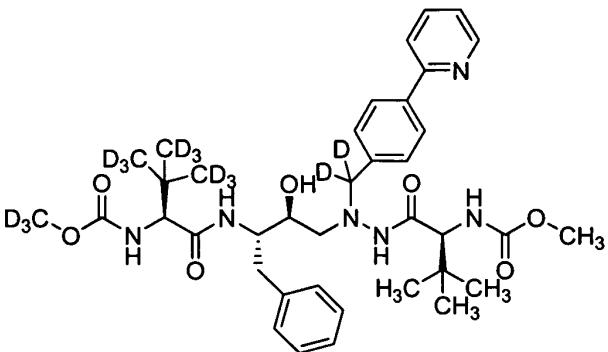
화합물 114

[0317]

[0318] 화합물(114)를 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. 화합물(X X X II)의 화합물(X X X III)으로의 전환을 위해 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (s, 9H), 2.70 (dd, 2H), 2.93 (d, 2H), 3.59–3.63 (m, 5H), 3.78 (d, 1H), 3.92–4.04 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 5.30 (dd, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.20–7.26 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.70–7.79 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 717.4.

[0319]

실시예 10. 1-메틸-14-(메틸-d₃) (3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸-d₂-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 123)의 합성.



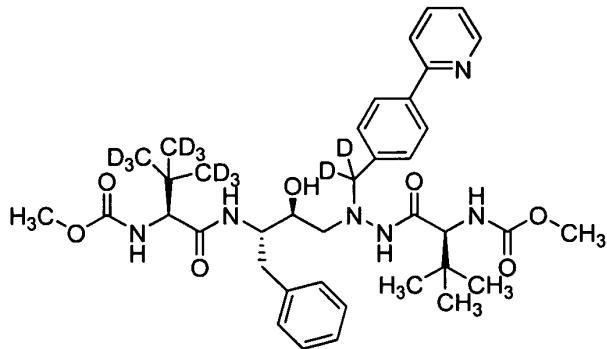
화합물 123

[0320]

[0321] 화합물(123)을 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. 중수소 가스(Med-Tech, 98 atom% D), EtOD(Aldrich, 99.5 atom% D), MeOD(Aldrich, 99.5 atom% D), iPrOD(CDN, 99.1 atom% D) 및 중수소 염화물(Aldrich, 99 atom% D)을 상기 합성에 사용하였다. 화합물(X X X II)의 화합물(X X X III)으로의 전환을 위해 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (s, 9H), 2.72 (dd, 2H), 2.93 (d, 2H), 3.56–3.63 (m, 5H), 3.77 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 5.30 (dd, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.14–7.26 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.69–7.76 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 719.5.

[0322]

실시예 11. 1,14-디메틸(3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-페리디닐)페닐]메틸-d₂-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 111)의 합성.



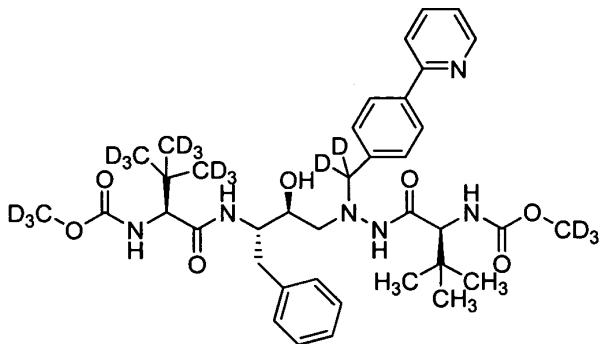
화합물 111

[0323]

화합물(111)을 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. 중수소 가스(Med-Tech, 98 atom% D), EtOD(Aldrich, 99.5 atom% D), MeOD(Aldrich, 99.5 atom% D), iPrOD(CDN, 99.1 atom% D) 및 중수소 염화물(Aldrich, 99 atom% D)을 상기 합성에 사용하였다. 화합물(X X X II)의 화합물(X X X III)으로의 전환을 위해 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (s, 9H), 2.74 (dd, 2H), 2.93 (d, 2H), 3.58-3.66 (m, 8H), 3.77 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.30 (dd, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.41 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). MS (M+H⁺): 716.5.

[0325]

실시예 12. 1,14-디(메틸-d₃)(3S,8S,9S,12S)-3-(1,1-디메틸에틸)-12-[(1,1-디메틸에틸)-d₉]-8-히드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[4-(2-프리디닐)페닐]메틸-d₂-2,5,6,10,13-펜타아자테트라데칸디오에이트(화합물 129)의 합성.



화합물 129

[0326]

화합물(129)을 상기 반응식 1c에 따라 제조하였다. 중수소 가스(Med-Tech, 98 atom% D), EtOD(Aldrich, 99.5 atom% D), MeOD(Aldrich, 99.5 atom% D), iPrOD(CDN, 99.1 atom% D) 및 중수소 염화물(Aldrich, 99 atom% D)을 상기 합성에 사용하였다. 화합물(X X X II)의 화합물(X X X III)으로의 전환을 위해 Pd/C 대신 Pd(OH)₂를 사용하였다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (s, 9H), 2.71 (dd, 2H), 2.93 (d, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.76 (d, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.19-5.21 (m, 2H), 6.40-6.47 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 6H, CDCl₃에 의해 부분적으로 불명료함), 7.42 (d, 2H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.69 (d, 1H). MS (M+H⁺): 722.5.

[0328]

실시예 13. (S)-2-(d₃-메톡시-카르보닐아미노)-3,3-d₀-디메틸부타노산(X VII-d₁₂)의 합성. 중간체(X VII-d₁₂)(R²=R³=C(CD₃)₃; R^{1a}=R^{1b}=CD₃)를 상기 반응식 5에 따라 제조하였다. 합성의 세부사항은 하기 기재된다.

[0329]

d₀-파발알데히드(X X II, R²=R³=C(CD₃)₃)의 합성. 기계 교반기, 환류 응축기, 적하 깔때기 및 온도계가 설비

된 3-L 4-목(4-necked) 둥근 바닥 플라스크에, 약간의 작은 결정의 요오드 및 이후 마그네슘 부스러기 (turning)(24.7 g, 1.029 mol)를 두었다. 요오드가 기화하기 시작할때까지 열풍기(heat gun)로 플라스크의 바닥을 가열한 후, 무수 에테르 중의 t-부틸 클로라이드-d₉(100.0 g, 1.029 mol, Cambridge Isotopes, 99 atom% D)의 용액을 적하 깔때기에 두면서 냉각되도록 하였다. 에테르(3-5 mL) 중의 t-부틸 클로라이드-d₉의 용액을 건조 마그네슘에 직접 첨가하였다. 추가의 무수 에테르(1L) 및 약간의 작은 결정의 요오드를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 가열하여 반응을 개시시켰다. 에테르 중의 t-부틸 클로라이드-d₉의 용액의 나머지를 초당 1점적보다 빠르지 않은 속도로 교반과 함께 첨가하였다. 혼합물을 할라이드-에테르 첨가 동안 환류되도록 하였고, 외부 냉각을 적용시키지 않았다. 이후, 반응 혼합물을 거의 모든 마그네슘이 소실될때까지 수시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 에테르(100 mL) 중의 무수 DMF(73.0 g, 1.0 mol)의 용액을 반응의 온도가 -15°C를 초과하지 않는 속도로 35분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 이후, 무수 DMF(73.0 g, 1.0 mol)의 제 2 용액을 -8°C에서 신속히 첨가하였다. 추가의 5분 후, 히드로퀴논(0.5 g)을 첨가하고, 교반을 중지시키고, 냉각조(cooling bath)를 제거하고, 혼합물을 질소하에서 주위 온도에서 밤새 방치시켰다. 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 수성 4M HCl(600 mL)을 부분으로 나누어 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 물(400 mL)로 희석시키고, 충을 분리하였다. 수성층을 에테르(3x200 mL)로 추출하고, 결합된 유기층을 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 질소의 대기압하에서 분별 증류에 적용시켜 에테르 대부분을 제거하였다. 잔여물을 작은 플라스크에 옮기고, 분별 증류를 지속시켜, 65-75°C에서 무색 오일로서 요망되는 화합물(X X II)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(39.5 g, 40% 수율)을 수거하였다. 화합물(X X II)(R² = R³ = C(CD₃)₃)를 동결기에서 질소하에서 보관하였다.

[0330] (R)-2-((S)-1-시아노-2,2-d₉-디메틸프로필아미노)-2-페닐아세트아미드(X X IIa, R² = R³ = C(CD₃)₃)의 합성. 실온(rt)에서 물(400 mL) 중의 (R)-페닐클리신 아미드(60.7 g, 400 mmol)의 교반된 혼탁액에 화합물(X X II)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(39.5 g, 415 mmol)를 첨가하였다. 동시에, 30% NaCN 수용액(68.8 g, 420 mmol) 및 빙초산(25.4 g, 423 mmol)을 30분 이내에 첨가함으로써, 반응물의 온도를 34°C로 증가시켰다. 혼합물을 30°C에서 2시간 동안 교반한 후, 20시간 동안 70°C에서 교반하였다. 30°C로 냉각시킨 후, 생성물을 여과에 의해 분리시켰다. 고형물을 물(500 mL)로 세척하고, 50°C에서 진공하에서 건조시켜, [α]_D = -298° (c=1.0, CHCl₃)을 갖는 황갈색 고형물로서 요망되는 화합물(X X IIa)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(90.0 g, 88% 수율)을 생성시켰다.

[0331] (S)-2-((R)-2-아미노-2-옥소-1-페닐에틸아미노)-3,3-d₉-디메틸부탄아미드(X X IIb, R^{2/3} = C(CD₃)₃)의 합성. 디클로로메탄(500 mL) 중의 화합물(X X IIa)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(64.2 g, 252.4 mmol)의 용액을 얼음 수조의 냉각하에서 추가 깔때기를 통해 15-20°C에서 농축된 황산(96%, 350 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온(rt)에서 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, NH₄OH 용액에 의해 pH = 9로 조심스럽게 중화시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 결합된 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켜, [α]_D = -140° (c=1.0, CHCl₃)을 갖는 황색 포말로서 요망되는 (X X IIb)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(55.0 g, 80% 수율)를 생성시켰다.

[0332] (S)-2-아미노-3,3-d₉-디메틸부탄아미드(X X IIc, R^{2/3} = C(CD₃)₃)의 합성. 에탄올(1.2L) 중의 화합물(X X IIb)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(77.0 g, 282.7 mmol), 10% Pd/C(~50% 물, 20 g) 및 아세트산(50 mL)의 혼합물을 LCMS가 반응이 완료된 것을 나타낼때까지 수일 동안 실온에서 30 psi에서 수소화반응에 적용시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, EtOAc로 세척하였다. 여과액을 진공하에서 농축시킨 후, 잔여물을 물(1L)로 희석시키고, 1M NaOH 용액을 이용하여 pH = 9로 염기화시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 수성층을 진공하에서 절반 부피로 농축시키고, 고형물 NaCl로 포화시키고, THF로 추출하였다. 결합된 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켰다. 잔여물을 톨루엔으로 추적(chase)하여 잔류하는 물을 제거한 후, 디클로로메탄으로 분쇄시켜, 백색 고형물로서 요망되는 화합물(X X IIc)(R² = R³ = C(CD₃)₃)(38.0 g, 96% 수율)을 생성시켰다.

- [0333] (S)-2-아미노-3,3- d_9 -디메틸부타노산 히드로클로라이드(XXV, $R^{2/3} = C(CD_3)_3$)의 합성. 6M HCl 수용액(1.5 L) 중의 화합물(XXIIc)($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (31.0 g, 222.6 mmol)의 혼합물을 24시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공하에서 농축시켜 미정제 생성물을 생성시켰다. 고형물을 물(500 mL)에 재용해시키고, EtOAc(2x200mL)로 세척하여, 이전 단계로부터의 불순물을 제거하였다. 이후, 수성층을 진공하에서 농축시키고, 톨루엔으로 추적하고, 50°C에서 진공하에서 건조시켜, 백색 고형물로서 요망되는 화합물인 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노산- d_9 히드로클로라이드(XXV, $R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (33.6 g, 85% 수율)의 HCl 염을 생성시켰다.
- [0334] (S)-2-(d_3 -메톡시카르보닐아미노)-3,3- d_9 -디메틸부타노산(XVII- d_{12})의 합성. 디옥산(12.5 mL) 및 2M NaOH 용액(60 mL)의 혼합물 중의 화합물(XXV)($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$) (4.42 g, 25.0 mmol)의 용액에 내부 온도를 50°C 미만으로 유지시키면서 메틸 클로로포르메이트- d_3 (5.0 g, 50.0 mmol, Cambridge Isotopes, 99 atom% D)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 60°C로 가온시키고, 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 세척하고, 수성층을 농축된 HCl을 이용하여 pH = 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 결합된 추출물을 건조시키고, 여과시키고, 진공하에서 농축시켜, 황색 오일로서 요망되는 화합물인 (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노산- d_{12} (XVII- d_{12}) (3.8 g)를 생성시켰다.
- [0335] 실시예 14. (S)-2-(메톡시카르보닐아미노)-3,3- d_9 -디메틸부타노산(XVII- d_9)의 합성. 중간체(XVII- d_9)($R^2 = R^3 = C(CD_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CH_3$)를 반응식 5, 및 최종 단계에서 메틸 클로로포르메이트- d_3 를 메틸 클로로포르메이트로 대체하는 화합물(XVII- d_{12})의 합성에 대해 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0336] 실시예 15. (S)-2-(d_3 -메톡시카르보닐아미노)-3,3-디메틸부타노산(XVII- d_3). 중간체(XVII- d_3)($R^2 = R^3 = C(CH_3)_3$; $R^{1a} = R^{1b} = CD_3$)는 문헌[Zhang, H et al., J Label Comp Radiopharm 2005, 48(14):1041-1047]에 공지되어 있으며, 이를 메틸 클로로포르메이트- d_3 (Cambridge Isotopes, 99 atom% D)로부터 제조하였다.
- [0337] 실시예 16. 대사 안정성의 평가. 특정한 시험관내 간 대사 연구가 전체내용이 본원에 포함되는 하기 문헌에 이전에 기재되어 있다: Obach, RS, Drug Metab Disp, 1999, 27:1350; Houston, JB et al., Drug Metab Rev, 1997, 29:891; Houston, JB, Biochem Pharmacol, 1994, 47:1469; Iwatsubo, T et al., Pharmacol Ther, 1997, 73:147; and Lave, T, et al., Pharm Res, 1997, 14:152.
- [0338] 미세소체 검정. 인간 간 미세소체(20 mg/mL, 50명의 개체의 풀(pool))을 제노텍 엘엘씨(Xenotech LLC)(Lenexa, KS)사에서 수득하였다. 다음과 같이 인큐베이션 혼합물을 제조하였다. 화합물(103, 106, 122) 및 아타자나버의 스톡 용액(10 mM)을 DMSO에서 제조하였다. 10 mM 스톡 용액을 아세토니트릴(ACN) 중에서 1 mM로 희석시켰다. 20 mg/mL 간 미세소체를 3 mM MgCl₂를 함유하는 0.1 M 인산칼륨 완충액(pH 7.4) 중에서 0.625 mg/mL로 희석시켰다. 1 mM 시험 화합물을 희석된 미세소체에 첨가하여 1.25 μM의 시험 화합물을 함유하는 혼합물을 수득하였다. 미세소체-시험 화합물 혼합물을 2 mL의 96-웰 딥 웰(deep well) 폴리프로필렌 플레이트의 웰에 삼중으로 첨가하였다. 플레이트를 37°C로 가온시키고, 미리 가온된 3 mM MgCl₂를 함유하는 0.1M 인산칼륨 완충액(pH 7.4) 중의 NADPH의 첨가에 의해 반응을 개시시켰다. 최종 반응 혼합물 조성을 하기를 함유하였다:
- | | | |
|--------|--------------|-----------|
| [0339] | 간 미세소체 | 0.5 mg/mL |
| [0340] | NADPH | 2 mM |
| [0341] | 인산칼륨(pH 7.4) | 100 mM |
| [0342] | 염화마그네슘 | 3 mM |
| [0343] | 시험 화합물 | 1.0 μM. |
- [0344] 반응 혼합물을 37°C에서 인큐베이션하고, 50 μl의 분취량을 0, 3, 7, 12, 20 및 30분에서 분리시키고, 내부 표준과 함께 50 μl의 얼음 냉각된 ACN을 함유한 웰로우-웰(shallow-well) 96-웰 플레이트에 첨가하여 반응을 중지

시켰다. 플레이트를 30분 동안 -20°C에서 보관한 후, 100 μl 의 물을 플레이트의 웰에 첨가하고, 원심분리하여 침전된 단백질을 펠렛화시켰다. 상층액을 또 다른 96-웰 플레이트로 옮기고, 어플라이드 바이오시스템즈 API 4000(Applied Biosystems API 4000) 질량분광계를 이용하는 LC-MS/MS에 의해 남아있는 모(parent)의 양을 분석하였다.

[0345] 시험 화합물에 대한 시험관내 $t_{1/2}$ 를 시험관내 $t_{1/2} = 0.693/k(k = -[\text{남아있는 모}](\ln) \text{ 대 인큐베이션 시간의 선형 회귀 기울기})$ 의 공식을 이용하여 남아있는 모(\ln) 대 인큐베이션 시간 상관관계의 선형 회귀의 기울기로부터 계산하였다. 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 소프트웨어를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0346] 결과는 도 1 및 하기 표 2에 제시되어 있다.

[0347] 표 2. 인간 간 미세소체에서의 시험 화합물의 안정성

| 화합물 | $T_{1/2} \pm SD$ |
|-------|------------------|
| 103 | 20.19 ± 4.22 |
| 106 | 26.13 ± 0.99 |
| 122 | 35.39 ± 1.68 |
| 아타자나버 | 18.63 ± 2.99 |

[0348]

[0349] 검정 조건하에서, 시험 화합물(103, 106 및 122) 모두는 아타자나버에 비해 증가된 반감기를 나타내었다. 화합물(106 및 122)은 아타자나버에 비해 가장 큰 차이를 나타내었는데, 이는 각각 약 40% 및 67%의 반감기 증가를 나타내었다.

[0350] 상기 기재된 검정을 아타자나버 및 화합물(103, 104, 106, 111, 114, 120, 121, 122, 123 및 131)을 이용하여 반복하였다. 결과는 도 2 및 3 및 하기 표 3에 제시되어 있다:

[0351]

표 3. 인간 간 미세소체에서의 시험 화합물의 안정성

| 화합물 | $t_{1/2}$ (분) Avg $\pm SD$ ($n=3$) | $t_{1/2}$ 에서의 변화% |
|-------|--------------------------------------|-------------------|
| 아타자나버 | 18.8 ± 0.6 | - |
| 106 | 25.6 ± 0.6 | +36 |
| 103 | 17.2 ± 0.9 | -9 |
| 122 | 28.3 ± 0.3 | +51 |
| 120 | 26.9 ± 1.4 | +43 |
| 121 | 18.8 ± 1.5 | - |
| 131 | 30.9 ± 1.4 | +64 |
| 104 | 23.3 ± 0.4 | +24 |
| 114 | 31.5 ± 0.8 | +68 |
| 123 | 23.9 ± 0.8 | +27 |
| 111 | 23.9 ± 0.3 | +27 |

[0352]

[0353] 검정 조건하에서, 화합물(104, 106, 111, 114, 120, 122, 123 및 131) 모두는 아타자나버에 비해 $\geq 24\%$ 의 증가된 반감기를 나타내었다.

[0354]

실시예 17. 약동학 특성. 본 발명의 화합물의 약동학 특성을 경구 및 정맥내 투여 둘 모두를 이용하여 래트 및 침팬지 둘 모두에서 시험하였다.

[0355]

래트 약동학. 화합물(122) 및 아타자나버를 각각 2 mg/mL 이하로, 10% DMI, 15% EtOH 및 35% PG를 갖는 5% 글

루코오스 용액에 용해시켰다. 이후, 정맥내 및 경구 투여를 위한 각각의 화합물(pH = 5-6)에 대해 1 mg/mL의 최종 농도를 발생시키도록 1:1로 둘 모두를 혼합시킴으로써 콤보(combo) 용액을 제조하였다.

[0356] 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(체중: 170 g 내지 235 g)를 본 연구에 사용하였다. 래트에 화합물(122)(2 mg/kg), 아타자나버(2 mg/kg) 또는 화합물(122)와 아타자나버의 1:1 조합물(각각 1 mg/kg)을 경구 또는 정맥내 투여하였다. 안와후(retro-orbital) 정맥을 통해 혈액 샘플(300 μ L)을 투여전 및 투여후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 24시간 후에 수거하였다. 혈액 샘플을 헤파린 처리된 에펜도르프(eppendorf) 퓨브(증발됨)에 둔 후, 6분 동안 8000 rpm에서 원심분리하였다. 100 μ L 분취량의 혈장을 깨끗한 에펜도르프 퓨브로 옮기고, 생분석까지 -20°C에서 투여 제형과 함께 보관하였다. 생분석을 위해, 혈장을 해동시키고, 여기에 20 μ L 메탄올 및 500 μ L의 50 ng/mL 내부 표준 용액(메탄올 중의 케티아핀(quetiapine))을 첨가하였다. 샘플을 볼텍싱시키고, 5분 동안 15,000 rpm에서 원심분리시키고, 상층액을 유리 오토샘플러(autosampler) 바이얼로 옮겼다.

[0357] 고성능 액체 크로마토그래피/질량분광(HPLC/MS/MS) 방법을 이용하여 혈장 샘플의 분석을 수행하였다. LC 시스템은 등용매(isocratic) 펌프(1100 series), 오토샘플러(1100 series) 및 기체제거장치(degasser)(1100 series)가 장비된 어질런트(Agilent)(Agilent Technologies Inc. USA) 액체 크로마토그래피를 포함하였다. ESI 인터페이스를 이용하는 AB 인코퍼레이티드(AB Inc)(Canada)사로부터의 API3000(3중-4극자) 기기를 이용하여 질량분광 분석을 수행하였다. ABI 인코퍼레이티드사로부터의 어널리스트(Analyst) 1.4 소프트웨어를 이용하여 데이터 획득 및 대조 시스템을 생성시켰다. 화합물(122) 및 아타자나버의 정맥내 공동투여 이후, 아타자나버가 혈액으로부터 보다 신속하게 소실되었다. IV 투여 1 내지 2시간 후에 화합물(122)에 비해 아타자나버의 가속화된 감소가 시작되었다.

[0358] 정맥내 주사 후의 반감기 및 AUC가 하기 표 4에 제시되어 있다. 정맥주사 후 화합물(122)는 10.7%의 반감기 증가 및 6.0%의 AUC 증가를 나타내었다.

표 4. 래트에서의 정맥내 공동투여 후 화합물(122) 대 아타자나버의 반감기

| 화합물 | T _{1/2} (h) | AUC (ng*h/mL) |
|-------|----------------------|---------------|
| 아타자나버 | 0.23 ± 0.01 | 475 ± 15.9 |
| 122 | 0.25 ± 0.02 | 503 ± 25.1 |

[0360]

[0361] 화합물(122) 및 아타자나버의 경구 공동투여는 이러한 2개의 화합물 사이의 약동학에서 더욱 더 현저한 차이를 발생시켰다. 표 5에 제시된 바와 같이, 화합물(122)는 경구 공동투여 후 아타자나버에 비해 C_{max}에서 현저한 증가를 나타내었다. 경구 공동투여 후의 2개 화합물의 C_{max}, 반감기 및 AUC가 하기 표에 제시되어 있다. 화합물(122)는 래트에서의 2개 화합물의 경구 공동투여 후에 아타자나버에 비해 반감기에서 43% 증가, C_{max}에서 67%의 증가, 및 AUC에서 81%의 증가를 나타내었다.

표 5. 래트에서의 경구 공동투여 후의 화합물(122) 대 아타자나버의 반감기, C_{max}, C_{min} 및 AUC.

| 화합물 | T _{1/2} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC (ng*h/mL) |
|-------|----------------------|--------------------------|---------------|
| 아타자나버 | 0.32 ± 0.06 | 109 ± 67.2 | 86 ± 51.2 |
| 122 | 0.46 ± 0.16 | 183 ± 113.2 | 156 ± 70.6 |

[0363]

[0364] 침팬지 약동학. 실험 A: 10% DMI(디메틸 이소소르바이드), 15% EtOH, D5W 중의 35% PG 중에서 아타자나버 및 화합물(114, 120 및 122) 각각의 4 mg/mL의 용액을 제조하였다. 특히, 각각의 화합물에 대해 240 mg의 화합물을 6 mL의 DMI, 9 mL의 EtOH 및 21 mL의 PG로 구성된 용액에 용해시켰다. 화합물이 완전히 용해된 후, 24 mL의 D5W를 첨가하고, 용액을 혼합시켰다. 이는 각각의 화합물에 대해 4 mg/mL의 60 mL 용액을 발생시켰다.

[0365] 이후, 55mL의 각각의 약물 용액을 조합시키고, 혼합물을 0.2 μ m 필터를 이용하여 멸균 여과시켰다. 이는 220 mL의 아타자나버:화합물(114):화합물(120):화합물(122)의 1:1:1:1 혼합물을 생성시켰다. 용액 중의 각각의 약물의 최종 농도는 1 mg/mL였다. 각각의 동물에 IV 또는 PO 경로를 통해 50 mL의 상기 용액을 투여하였다.

[0366] 본 연구에 4마리의 침팬지(2마리의 수컷 및 2마리의 암컷)를 사용하였고, 화합물 용액을 투여하기 전에 밤새 금식시켰다. 투여 전에 케타민 및/또는 텔라졸을 이용하여 동물을 진정시켰다. 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 정맥내 투여를 달성시켰다.

[0367] 주입이 중지된 후 0(주입전), 15분, 29.5분(주입 종료 직전), 및 이후 6, 15, 30 및 45분, 및 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간 후에 항응고제로서 소듐 혜파린을 갖는 진공채혈관(vacutainer tube)으로 약 4.5 mL의 혈액을 수거하였다. 투여후 0(투여전), 15 및 30분, 및 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간 후에 채취된 샘플을 이용한 경구 투여 후에 혈액을 수거하기 위해 유사한 과정을 이용하였다. 샘플 수거 후, 적절한 혼합을 보장하기 위해 진공채혈관을 수작업으로 수회 흔들었다. 혈액 샘플을 즉시 얼음물에 두고, 수집 시간으로부터 1시간 이내에 원심분리하였다. 원심분리 후, 생성된 혈장을 분석때까지 -70°C에서 동결 보관하였다. 결과는 도 4 및 5 및 표 6 및 7에 요약되어 있다.

[0368] 정맥내 공동투여 후의 아타자나버에 비한 본 발명의 화합물의 반감기의 증가 퍼센트가 하기 표 6에 제시되어 있다. 화합물(120, 122 및 114)은 침팬지에서 공동투여되는 경우에 아타자나버에 비해 현저하게 긴 반감기를 가졌다.

표 6. 침팬지에서의 정맥내 공동투여 후의 아타자나버에 비한 반감기의 증가 퍼센트.

| 화합물 | 암컷 침팬지 아타자나버에 비한 T1/2 % | 수컷 침팬지 아타자나버에 비한 T1/2 % |
|-----|----------------------------|----------------------------|
| 122 | 44% | 60% |
| 120 | 42% | 58% |
| 114 | 32% | 46% |

[0369]

[0370] [0371] 정맥내 또는 경구 투여 24시간 후에 뇌에서 온전하게 검출된 화합물(120, 122 및 114)의 ng/mL의 농도가 표 7에 요약되어 있다. 표 7은 또한 아타자나버에 비한 본 발명의 각각의 시험된 화합물의 비를 나타낸다. 아타자나버에 비해 뇌에서 대사되지 않은 시험 화합물의 보다 높은 농도가 존재하는데, 이는 아타자나버에 비한 시험 화합물의 보다 느린 대사 속도를 나타낸다.

[0372]

표 7. 공동 투여된 침팬지에서의 아타자나버에 비한 시험 화합물의 보다 높은 뇌 농도.

| 침팬지 | 투여 | 시험 화합물 | | | 비 | | | |
|------------|----|-----------|------|------|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 아타자나 버 | 122 | 120 | 114 | 122: 아타자나 버 | 120: 아타자나 버 | 114: 아타자나 버 |
| 90A00 5 | PO | 516 | 1180 | 1110 | 963 | 2.29 | 2.15 | 1.87 |
| A242E | | 569 | 1280 | 1230 | 1070 | 2.25 | 2.16 | 1.88 |
| A207B | IV | 2000 | 3130 | 3030 | 2750 | 1.57 | 1.52 | 1.38 |
| A336C | | 1790 | 3250 | 3110 | 2820 | 1.82 | 1.74 | 1.58 |

[0373]

[0374] [0375] 실험 B: 경구 용량이 아타자나버 및 화합물(114 및 120) 각각 150 mg이었고, 비허클이 2.5% 시트르산 중의 10% 에탄올, 40% 폴리프로필글리콜이었던 것을 제외하고는 실험 A와 동일하다. 경구 공동투여 후의 화합물의 C_{max} , C_{min} , 반감기, AUC 및 청소(CL, mL/분/kg)가 하기 표 8 및 9 및 도 4 및 5에 제시되어 있다. 화합물(114 및 120)은 침팬지에서 공동투여되는 경우 아타자나버에 비해 현저하게 긴 반감기, C_{max} , C_{min} 및 AUC를 가졌고, 보다 느린 청소율을 가졌다.

[0376]

표 8. 실험 B: 침팬지에서의 경구 공동투여 후의 시험 화합물의 T1/2, C_{max} , C_{min} , AUC 및 청소 차이.

| 화합물 | T _{1/2} | C _{max} | C _{min} | AUC ₀₋₁₂ | CL |
|-------|------------------|------------------|------------------|---------------------|----|
| 아타자나버 | 4.1 | 2800 | 32 | 19560 | 96 |
| 120 | 6.5 | 3590 | 69 | 26930 | 65 |
| 114 | 6.2 | 3180 | 48 | 23890 | 73 |

[0377] 경구 투여 24시간 후에 뇨에서 온전하게 검출된 투여 화합물의 ng/mL의 농도가 표 9에 요약되어 있다. 아타자나버에 비해 뇨에서 대사되지 않은 화합물(120 및 114)의 보다 높은 농도가 존재하는데, 이는 시험 화합물의 보다 느린 대사 속도를 나타낸다.

[0378] 표 9. 실험 B: 공동 투여된 침팬지에서의 아타자나버에 비한 시험 화합물의 보다 높은 뇨 농도.

| 침팬지 | 투여 | 시험 화합물 | | | 비 | |
|------------------|----|--------|------|------|------------|------------|
| | | 아타자나버 | 120 | 114 | 120: 아타자나버 | 114: 아타자나버 |
| 91A005 96A021 | PO | 1640 | 2930 | 2530 | 1.79 | 1.54 |
| | | 3260 | 5030 | 4580 | 1.54 | 1.40 |

[0379]

실시예 18. HIV 항바이러스 활성. 본 발명의 화합물의 HIV 항바이러스 활성을 HIV-1에 감염된 CEM-SS 세포에서 시험하였다. CEM-SS 세포를 항바이러스 검정에 사용하기 전에 10% 열 불활성화된 우테아 혈청, 2 mmol/L L-글루타민, 100 U/mL 폐니실린 및 100 fIg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 T-75 플라스크에서 계대하였다. 검정 하루 전, 세포를 감염시에 지수성장기인 것을 보장하기 위해 1:2로 나누었다. 혈구계 및 트립판 블루(Trypan Blue) 염료 배제를 이용하여 전체 세포 및 생활력 정량을 수행하였다. 세포 생활력은 검정에서 사용되는 세포에 대해 95%를 초과하였다. 세포를 조직 배양 배지 중에 5×10^4 세포/mL로 재현탁시키고, 50 μl 의 부피로 약물을 함유하는 미세역가 플레이트에 첨가하였다.

[0380]

검정에 사용되는 바이러스는 림프구성(lymphocyte-tropic) 바이러스 균주 HIV-I_{RF}였다. NIH AIDS 연구소 및 참고 시약 프로그램(Reference Reagent Program)으로부터 바이러스를 수득하였고, CEM-SS 세포에서 스톡 바이러스 풀(pool)을 생성시켰다. 적정전 분취량의 바이러스를 동결기(-80°C)로부터 분리시키고, 생물학적 안전 캐비넷에서 실온으로 천천히 해동되도록 하였다. 바이러스를 재현탁시키고, 50 μl 의 부피의 각각의 웰에 첨가된 바이러스의 양이 감염 6일 후에 85 내지 95% 세포 사멸을 발생시키도록 결정된 양이 되도록 조직 배양 배지로 희석시켰다.

[0381]

각각의 플레이트는 세포 대조 웰(세포 단독), 바이러스 대조 웰(세포 + 바이러스), 화합물 독성 웰(세포 + 화합물 단독), 화합물 비색 대조 웰(화합물 단독) 뿐만 아니라 실험 웰(화합물 + 세포 + 바이러스)을 함유한다. 샘플을 0.1 μM 의 화합물로 시작하는 화합물 당 11개의 하프-로그(half-log) 희석을 이용하여 3중으로 시험하였다. 화합물(104, 120 및 122), 아타자나버 및 AZT를 시험하였다. 모든 화합물을 또한 2 mg/mL의 α_1 산 당단백질(AAGP), 10 mg/mL의 인간 혈청 알부민(HSA) 또는 AAGP + HAS의 조합물의 존재하에서 시험하였다.

[0382]

5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 인큐베이션 후, 시험 플레이트를 테트라졸륨 염료 XTT(2,3-비스(2-메톡시-4-니트로-5술포페닐)-5-[(페닐아미노)카르보닐]-2H-테트라졸륨 히드록시드)로 염색시켰다. 대사적으로 활성인 세포의 미토콘드리아 효소에 의해 XTT-테트라졸륨이 가용성 포르마잔 생성물로 대사되었고, 이는 항-HIV 시험 물질에 의한 HIV 유도 세포 사멸의 억제의 신속한 정량적 분석을 가능케 한다. RPMI 1640 중의 1 mg/mL의 스톡으로 XTT 용액을 매일 제조하였다. 폐나진 메토술페이트(PMS) 용액을 PBS 중의 0.15 mg/mL로 제조하고, -20°C에서 어두운 곳에서 보관하였다. XTT 용액 mL 당 40 μl 의 PMS를 첨가함으로써 사용 직전에 XTT/PMS 스톡을 제조하였다. 50 μl 의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 4시간 동안 다시 인큐베이션하였다. 플레이트를 접착 플레이트 밀봉제로 밀봉시키고, 가볍게 진탕하거나 수회 반전시켜, 가용성 포르마잔 생성물을 혼합시키고, 플레이트를 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices) Vmax 플레이트 판독기를 이용하여 450/650 nm에서 분광광도적으로 판독하였다.

[0383]

소프트맥스 프로(Softmax Pro) 4.6 소프트웨어로부터 미가공 데이터를 수집하고, 선형 곡선 적합 계산에 의한 분석을 위해 마이크로소프트 엑셀 2003 스프레드시트로 보냈다. 검정의 결과가 하기 표 10에 제시되어 있다.

[0385] 표 10. HIV-1으로 감염된 CEM-SS 세포에서의 HIV 항바이러스 활성

| 화합물 | CEM-SS/HIV-1 _{RF} EC ₅₀ (nM) | | | |
|-------|--|---------------------|-------------------|-----------------|
| | 혈청 단백질 비첨가 | + 0.5 mg/mL AAGP | + 10 mg/mL HAS | + AAGP + HSA |
| AZT | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 아타자나버 | 1 | 4 | 4 | 8 |
| 104 | <0.3 | 2 | 0.9 | 4 |
| 120 | 0.5 | 3 | 1 | 4 |
| 122 | 0.4 | 2 | 0.8 | 6 |

[0386]

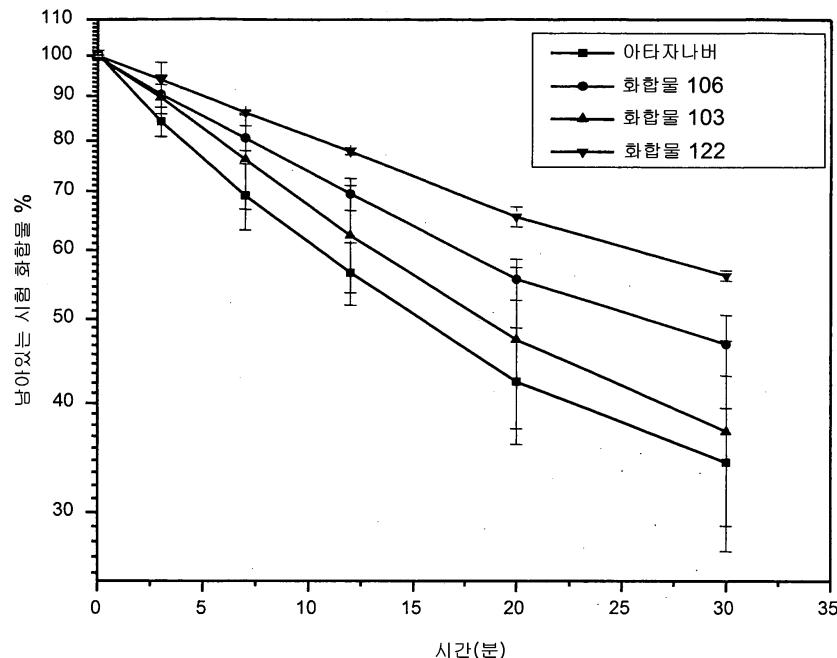
[0387] 화합물(122 및 120)은 세포 배양 배지에서 각각 0.4 및 0.5 nM 미만의 EC₅₀ 값, 및 0.5 mg/mL AAGP의 존재하에 서 각각 2 및 3 nM로 5 내지 6배의 증가를 발생시켰다. 화합물(104)은 세포 배양 배지에서 0.3 nM 미만의 EC₅₀ 값, 및 AAGP의 존재하에서 2 nM로의 7배 초과의 증가를 발생시켰다. 10 mg/mL HSA의 존재하에서, 화합물(104, 120 및 122)은 각각 0.8, 1 및 0.9 nM의 EC₅₀ 값을 발생시켰는데, 이는 세포 배양 배지 단독에서보다 2 내지 3 배 초과로 덜 효능이 있었다. 항바이러스 활성은 AAGP + HSA의 존재하에서 화합물(122 및 120)에 대해 8 내지 15배 감소하였고, EC₅₀ 값은 각각 6 및 4 nM이었다. 화합물(104)은 AAGP + HSA의 존재하에서 4 nM의 EC₅₀ 값을 발생시켰고, 이는 세포 배양 배지 단독에서보다 13배 초과로 덜 효능이 있었다. 단독 또는 HSA와 조합된 AAGP의 존재는 화합물(104, 120 및 122)에 대해 보다 현저한 단백질 결합, 및 항바이러스 활성의 상실을 발생시켰다. 이러한 혈청 단백질 효과 각각은 아타자나버에 대해 관찰된 것과 유사하다. 본 검정에서 시험된 본 발명의 화합물 각각은 적어도 아타자나버 만큼 효능이 있었다.

[0388]

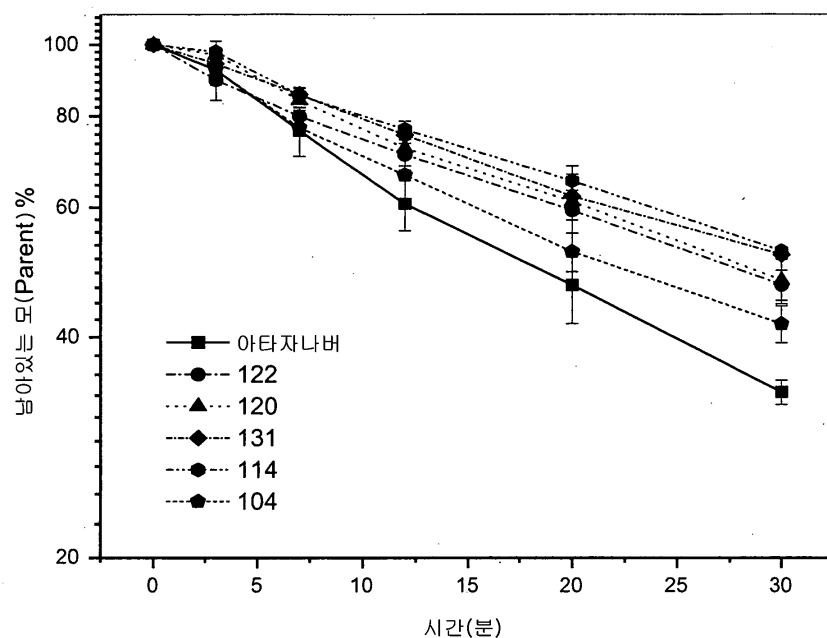
추가의 설명 없이도, 당업자는 상기 기재 및 예시적 실시예를 이용하여 본 발명의 화합물을 제조하고 이용하고, 청구된 방법을 실시할 수 있을 것으로 생각된다. 상기 논의 및 실시예는 단지 특정한 바람직한 구체예의 상세한 설명을 제시하는 것임이 이해되어야 한다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남이 없이 다양한 변형 및 동등부가 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 상기 논의되거나 인용된 모든 특허, 저널 기사 및 다른 문헌은 참조로서 본원에 포함된다.

도면

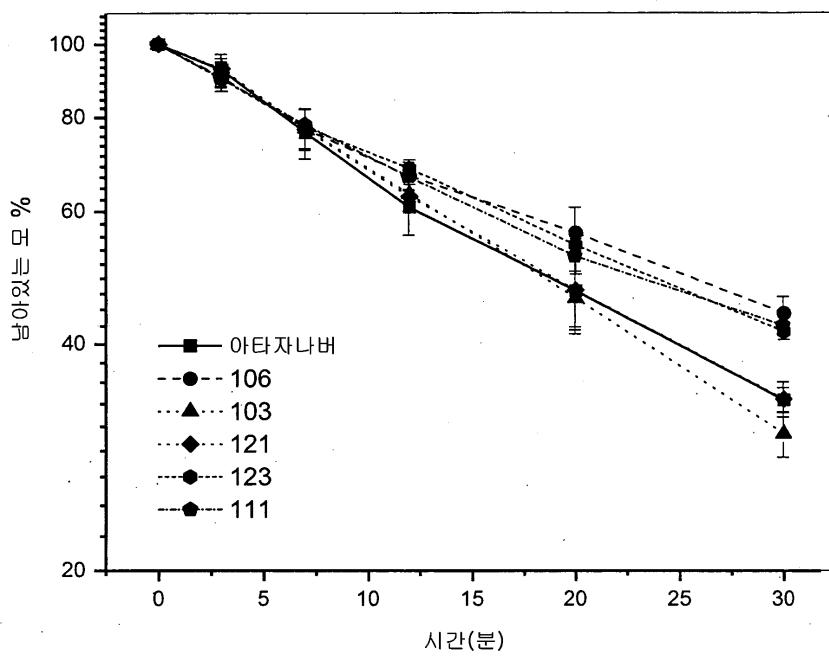
도면1



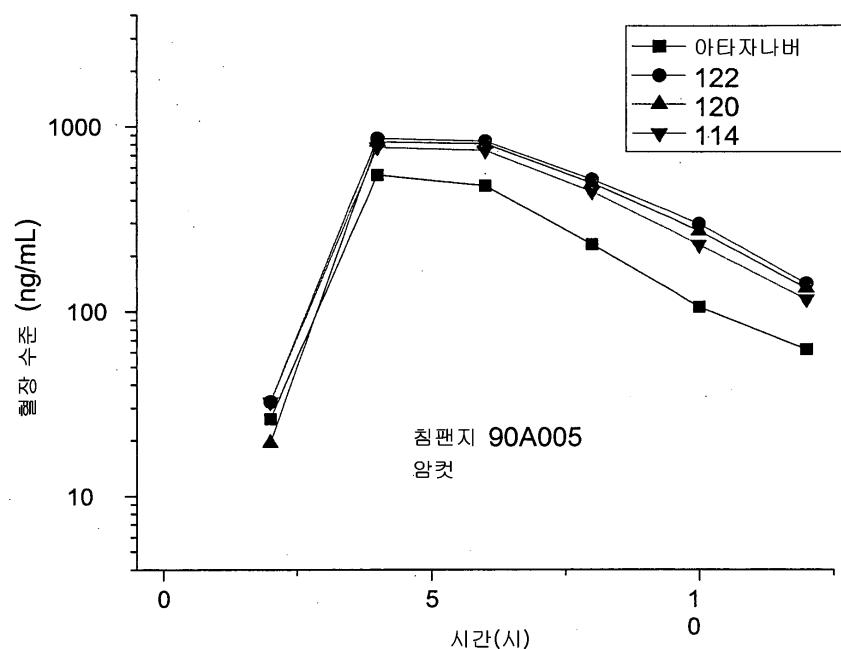
도면2



도면3



도면4



도면5

