



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/522 (2006.01)

C07D 211/84 (2006.01)

C07D 213/78 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0085702

(43) 공개일자 2007년08월27일

(21) 출원번호 10-2007-7012547

(22) 출원일자 2007년06월01일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년06월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/043782

(87) 국제공개번호 WO 2006/060731

국제출원일자 2005년12월02일

국제공개일자 2006년06월08일

(30) 우선권주장 60/632,945 2004년12월03일 미국(US)

(71) 출원인 머크 앤드 캄파니 인코포레이티드
미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

(72) 발명자 카싸훈 켈렘
미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

(74) 대리인 이범래
장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) UGT1A1에 의해 대사된 약물의 약력학을 개선시키기위한 아타자나비르의 용도

(57) 요약

본 발명은 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 배합물을 당해 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물에게 경구 투여함을 포함하여, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 약물의 약력학을 개선시키는 방법에 관한 것이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

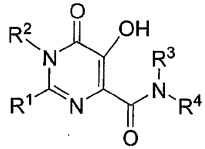
청구항 1.

UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르(atazanavir) 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 배합물의 유효량을 상기 약물에 의한 치료가 요구되는 포유동물에게 경구 투여함을 포함하여, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 약물의 약력학을 개선시키는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물이 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 (1) N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D,

(2) N(R^A)-C(=O)-C₁₋₆ 알킬렌-N(R^C)R^D;

(3) N(R^A)SO₂R^B,

(4) N(R^A)SO₂N(R^C)R^D,

(5) N(R^A)-C(=O)-C₁₋₆ 알킬렌-SO₂R^B,

(6) N(R^A)-C(=O)-C₁₋₆ 알킬렌-SO₂N(R^C)R^D,

(7) N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D;

(8) N(R^A)-C(=O)-HetA,

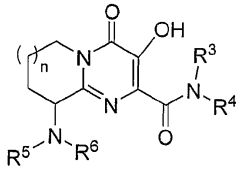
(9) N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA, 또는

(10) HetB에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R²는 C₁₋₆ 알킬이거나; 또는

달리는 R¹ 및 R²는 함께 연결됨으로써 화학식 I의 화합물이 화학식 II의 화합물이 되고;

화학식 II



상기 화학식 II에서,

R^3 는 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

R^4 는 아릴로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 이는 각각 독립적으로 할로젠, -OH, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬- OR^A ; $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, -CN, $-NO_2$, $-N(R^A)R^B$, $-C_{1-4}$ 알킬- $N(R^A)R^B$; $-C(=O)N(R^A)R^B$; $-C(=O)R^A$, $-CO_2R^A$, $-C_{1-4}$ 알킬- CO_2R^A , $-OCO_2R^A$, $-SR^A$, $-S(=O)R^A$, $-SO_2R^A$, $-N(R^A)SO_2R^B$, $-SO_2N(R^A)R^B$, $-N(R^A)C(=O)R^B$, $-N(R^A)CO_2R^B$, $-C_{1-4}$ 알킬- $N(R^A)CO_2R^B$, 인접한 2개의 환 탄소 원자에 부착된 메틸렌디옥시, 페닐 또는 $-C_{1-4}$ 알킬-페닐 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환되며;

R^5 는:

- (1) $N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D$,
- (2) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- $N(R^C)R^D$;
- (3) $N(R^A)SO_2R^B$,
- (4) $N(R^A)SO_2N(R^C)R^D$,
- (5) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- SO_2R^B ,
- (6) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- $SO_2N(R^C)R^D$,
- (7) $N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D$,
- (8) $N(R^A)-C(=O)-HetA$, 또는
- (9) $N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA$ 이고;

R^6 은 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

n 은 1 또는 2와 동일한 정수이고;

각각의 R^A 는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

각각의 R^B 는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

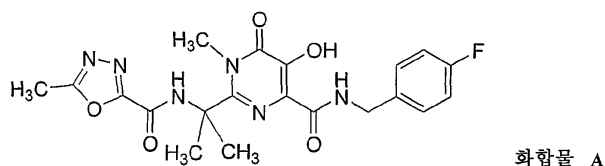
R^C 및 R^D 는 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 질소와 함께 N, O 및 S중에서 선택된 R^C 및 R^D 에 부착된 질소외에 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, S는 임의로 S(O) 또는 S(O)₂로 산화되며, 여기서, 포화된 헤테로사이클릭 환은 1 또는 2개의 $-C_{1-6}$ 알킬 그룹으로 임의 치환되며;

HetA는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환이고, 여기서, 헤테로방향족 환은, 각각이 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 $-CO_2R^A$ 인 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환되고;

HetB는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원의 포화된 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 각각의 S는 S(O) 또는 S(O)₂로 임의 산화되며, 헤테로사이클릭 환은, 각각이 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 플루오로알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, 또는 OH로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬인 1 내지 3개의 치환체로 임의 치환된다.

청구항 3.

제2항에 있어서, 약물이 하기 화합물 A이거나, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 방법.



청구항 4.

제3항에 있어서, 아타자나비르가, 아타자나비르의 부재하에 투여된 화합물 A의 약력학과 관련하여 약 10% 이상까지 화합물 A의 약력학을 개선시키기에 충분한 양으로서 배합물로 투여되는 방법

청구항 5.

제3항에 있어서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양이 약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg의 체중의 범위이고, 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양이 약 2mg/kg 내지 약 10mg/kg의 체중의 범위인 방법.

청구항 6.

제3항에 있어서, 아타자나비르가, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 것 미만의 양으로서 배합물로 투여되는 방법.

청구항 7.

제3항에 있어서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양이 약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg의 체중의 범위이고, 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양이 약 2mg/kg 내지 약 5mg/kg의 체중의 범위인 방법.

청구항 8.

제3항에 있어서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양이 약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg의 범위이고, 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양이 400mg 미만인 방법.

청구항 9.

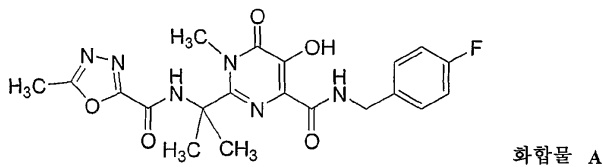
질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용하고 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하며, 여기서, 약물 및 아타자나비르가 각각 당해 약물의 치료학적 효능 또는 예방학적 효능을 제공하는 양으로 사용되는, 포유동물에 경구 투여하기 위한 약제학적 배합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제가 제5항에 따른 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 배합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제가 하기 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 배합물.

**청구항 12.**

제11항에 있어서, 아타자나비르가, 아타자나비르의 부재하에 투여된 화합물 A의 약력학과 관련하여 약 10% 이상까지 화합물 A의 약력학을 개선시키기에 충분한 양으로서 배합물로 투여되는 배합물.

청구항 13.

제11항에 있어서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양이 약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg의 체중의 범위이고, 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양이 약 2mg/kg 내지 약 10mg/kg의 체중의 범위인 배합물.

청구항 14.

제11항에 있어서, 아타자나비르가, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 양 미만의 양으로서 배합물로 투여되는 배합물.

청구항 15.

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 배합물이 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 단일의 약제학적 조성물인 배합물.

명세서

기술분야

본 발명은 UDP-글루쿠로노실-트랜스퍼라제 동형(isoform) 1A1(UGT1A1)에 의해 대사되는 경구 투여된 약물의 약력학을 개선시키는 방법에 관한 것이며, 이때, 약물은 아타자나비르(atazanavir)와 함께 투여된다. 본 발명은 또한, 아타자나비르와 함께, UGT1A1에 의해 대사된 HIV 인테그라제 억제제의 경구 투여를 포함하는, HIV 인테그라제를 억제하고, HIV 감염을 치료 및 예방하고, 및 AIDS의 발병을 치료, 예방 및 지연시키기 위한 방법에 관한 것이다.

배경기술

UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제(UGT)는 내인성 및 생체이물 화학물질(xenobiotic chemical)의 글루쿠로니드화(glucuronidation)를 촉매하는 효소의 그룹인데, 예를 들어, UGT는 보조인자 유리된 디포스페이트-글루쿠론산으로부터의 글루쿠론산 그룹의 기질로의 이전을 촉매한다. 이러한 이전은 일반적으로 친핵체 O, N 또는 S 헤테로원자로의 이전이다. 기질은 제I상 반응(예: P450 의존성 산화 대사작용), 및 빌리루빈, 스테로이드 호르몬 및 갑상샘 호르몬과 같은 내인성 화합물에 의해 작용화된 생체이물을 포함한다. 비록 글루쿠로니드화가 일반적으로 P450 의존성 산화 대사작용후 발생하는 상인, 제II상 대사작용으로 분류된다고 하더라도, 많은 화합물은 이미 글루쿠로니드화된 작용 그룹을 지니기 때문에 선행 산화를 필요로하지 않는다. 글루쿠로니드화의 생성물은, 기질의 분자량이 적은 경우(약 250g 미만) 뇨속에 배출되는 반면, 보다 크게 글루쿠로니드화된 기질은 담즙속에 배출된다.

UGT는 약물(예: 비-스테로이드성 소염제, 아편유사제, 항히스타민제, 항정신병제 및 항우울제)의 제거; 벤조(a)피렌과 같은 환경 오염물질의 해독; 안드로젠, 에스토로젠, 프로게스틴 및 레티노이드에 대한 호르몬 수준의 조절; 및 헴 분해 생성물 빌리루빈의 제거와 같은 몇가지 중요한 대사 작용에 있어 주요 역할을 담당한다.

UGT는 간, 신장, 장, 피부, 뇌, 비장 및 비장 점막의 미세소체내에 존재하며, 여기서, 이들은 사이토크롬 P450 효소 및 플라빈-함유 모노옥시게나제와 같은 소포체 막의 동일한 면에 존재하므로, 제I상 약물 대사작용의 생성물에 접근하도록 이상적으로 위치한다. 약물 대사작용에 포함된 UGT는 2개의 유전자 그룹, UGT1 및 UGT2에 의해 암호화된다. 생체이물 대사작용의 대부분이 일어나는 사람 간에서 발현되는 UGT1 계열의 구성원은 UGT 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 및 1A9를 포함한다. UDP-글루쿠로노실-트랜스퍼라제 동형 1A1(UGT1A1)은 빌리루빈의 글루쿠로니드화를 촉매한다.

특정의 HIV 인테그라제 억제제를 포함하는 일부의 경구 투여된 약물은 UGT1A1에 의해 직접 대사되며, 이는 바람직하지 않은 약력학을 초래할 수 있고 보다 빈번하고/하거나 보다 많은 투여량이 또한 필수적이거나 또는 요구된다. 빈번한 투여(예: 하루에 3회 이상의 투여량)에 대한 요구도 약물 투여계획에 순응하지 않는 고의적인 또는 부주의한 환자를 양성할 수 있다. 보다 많은 투여량의 사용은 부작용 및/또는 독성 효과를 증가시킬 수 있다. UGT1A1 대사작용을 억제하는 제제와 이러한 약물의 투여는 투여 횟수의 감소를 허용할 수 있는 약물의 약력학을 개선시킬 수 있다. UGT1A1 억제제와의 공동-투여로부터 초래되는 개선된 약력학은 또한 부작용 및 독성 효과의 발생 및/또는 중증도를 감소시키거나 또는 제거할 수 있는 보다 적은 투여량의 사용을 허용할 수 있다. 따라서, UGT1A1에 의해 대사되는 약물의 약력학을 개선시킬 수 있는 화합물의 발견이 요구되고 있다.

다음 참조문헌들은 배경으로서 흥미있는 것들이다:

미국 특허원 제2003/0215462 A1호는 화합물을 UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제 억제제와 함께 공동-투여함으로써 특정의 경구 투여된 약제학적 화합물의 생이용성을 증가시키는 방법을 기술하고 있다.

제WO 03/35076호 및 상응하는 미국 특허원 제2005/0075356호는 각각, HIV 인테그라제 억제제로서 5,6-디하이드록시 피리미딘-4-카복스아미드를 기술하고 있으며, 제WO 03/35077호 및 상응하는 미국 특허원 제2005/0025774호는 각각 HIV 인테그라제 억제제로서 N-치환된 5-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-카복스아미드를 기술하고 있다. 이들 참조문헌 각각은 또한 HIV 감염 또는 AIDS의 치료시 유용한 하나 이상의 제제와 함께 상기 문헌에 기술된 카복스아미드 화합물의 용도를 기술하고 있으며, 여기서, 아타자나비르는 적합한 제제의 목록에 포함된다.

제WO 2004/058756호는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정의 하이드록시-테트라하이드로피리도피리미딘 카복스아미드 및 관련 카복스아미드를 기술하고 있다. 참조문헌은 또한 HIV 감염 또는 AIDS의 치료에 유용한 하나 이상의 제제와 함께 상기 문헌에 기술된 카복스아미드 화합물의 용도를 기술하고 있으며, 적합한 제제가 아타자나비르를 포함하는 제WO 02/30930호의 표에 나타난 것들을 포함함을 주목하고 있다.

제WO 2005/087768호는 HIV 인테그라제 억제제로서 특정의 하이드록시 폴리하이드로-2,6-나프티리딘 디온 화합물을 기술하고 있다. 참조 문헌은 또한 HIV 감염 또는 AIDS의 치료시 유용한 하나 이상의 제제와 함께 당해 화합물의 용도를 기술하고 있으며, 아타자나비르가 적합한 제제에 포함됨을 주목하고 있다.

발명의 개요

아타자나비르와 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물의 공동-투여가 약물의 약력학을 개선시킬 수 있음이 발견되었다. 보다 특히, 본 발명은 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 배합물의 유효량을 상기 약물의 치료가 요구되는 포유동물(특히 사람)에게 경구 투여함을 포함하여, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 약물의 약력학을 개선시키는 방법을 포함한다.

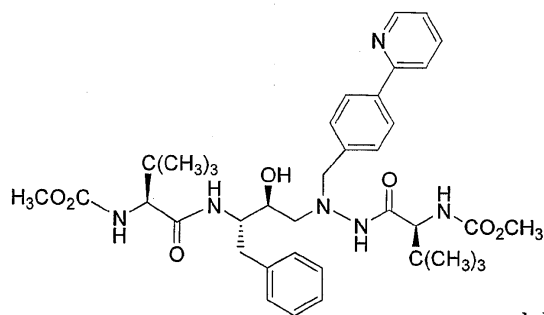
본 발명의 각종 양태, 측면 및 특징은 확실한 기술, 실시예 및 첨부된 청구의 범위에 기술되거나 또는 이로부터 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 및 아타자나비르의 배합물의 유효량을 경구투여함을 포함한다. 약물 및 아타자나비르는 별개로 또는 함께 투여될 수 있음이 이해된다. 별개로 투여되는 경우, 이들은 동시에 또는 상이한 시간(예: 교대로)에 제공될 수 있다. 함께 투여되는 경우, 이들은 함께 또는 별개로 포장될 수 있는 별개의 조성물로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 단일 조성물로서 투여될 수 있다.

본 발명에서 사용하기에 적합한 약물은, UGT1A1-매개된 대사작용이 현저한 화합물이다. 이와 관련하여, "현저한"은, 경구 투여된 약물의 약 20% 이상이 UGT1A1에 의해 직접 대사됨을 의미한다. 본 발명의 방법에서 사용하기에 특히 적합한 약물은, 경구투여후 대사작용의 주요 경로가 UGT1A1에 의한 직접적인 대사작용인 것들이다. 용어 "직접적인 대사작용" 및 이의 변형(예: "직접적으로 대사되는")은 본원에서, 당해 대사작용이 약물의 직접적인 글루쿠로니드화를 포함함을 의미하는데, 예를 들면, 약물의 사전 제I상-유형의 산화가 필수적으로 존재하지 않음을 의미한다.

아타자나비르(또한 BMS-232632로서 정의)는 HIV 감염을 치료하는데 효과적인 HIV-1 프로테아제의 아자펩타이드 억



제제이다. 아타자나비르는 화학식

아타자나비르

을 지니며, 이의 화학명은 [3S-(3R*, 8'R*, 9'R*, 12R*)]-3,12-비스(1,1-디메틸에틸)-8-하이드록시-4,11-디옥소-9-(페닐메틸)-6-[[4-(2-피리디닐)페닐메틸]2,5,6,10,13-헨타아자테트라데칸디오]산, 디메틸 에스테르이다. 아타자나비르 설페이트는 HIV 감염의 치료시 사용에 대해 승인되어 있으며 상표명 REYATAZ™[브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb) 제조원]하에 캡슐형으로 시판된다. 아타자나비르는 미국 특허 제5849911호에 기술되어 있으며 아타자나비르 설페이트는 미국 특허 제6087383호에 기술되어 있다. 문헌[참조: [Physician's Desk Reference](#)(p. 1082)의 2004년도 판]은, 아타자나비르가 UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제 동형 1A1(UGT1A1)의 억제제임을 기술하고 있다.

약물의 약력학(PK)에 있어서의 개선은 본원에서 아타자나비르의 부재하에 약물의 투여로 수득된 값과 비교하여 약물과 아타자나비르의 공동-투여의 결과로서 하나 이상의 다음 PK 매개변수에 있어서의 증가를 의미한다: 피크 혈장 농도(C_{max}), 최저 혈장 농도(C_{min}), 시간에 대한 혈장 농도의 곡선하 영역에 의해 측정된 것으로서 혈류내 약물의 양($AUC_{0-최종}$), 여기서, "최종"은 마지막 샘플링 시간, 예를 들면, 24시간을 말한다), 및 반감기($T_{1/2}$).

약물 및 아타자나비르는 각각 독립적으로 및 교호적으로 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여된다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 모 제제의 효능을 지니며 생물학적으로 또는 바람직하지 않은 것이 아닌(예를 들면, 독성이 아니거나 또는 이의 수용체에 유해하지 않은) 염을 말한다. 적합한 염은 예를 들면, 모 제제의 용액을 염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 벤조산과 같은 약제학적으로 허용되는 산의 용액과 혼합시켜 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 약물이 산성 잔기(예: $-COOH$ 또는 페놀성 그룹)를 수반하는 경우, 약제학적으로 허용되는 이의 염은 알칼리 금속 염(예: 나트륨 또는 칼륨 염), 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 또는 마그네슘 염), 및 4급 암모늄 염과 같은 적합한 유기 리간드와 함께 형성된 염을 포함할 수 있다. 아타자나비르의 바람직한 염 형태는 미국 특허 제6087383호에 기술된 아타자나비르 설페이트이다.

달리 제시하지 않는 한, 본원에서 약물의 양 및/또는 아타자나비르의 양에 대한 참조는 이들의 유리된, 비-염 형태의 양이다.

본 발명에 사용된 배합물과 관련하여 용어 "유효량"은 연구자, 의사, 또는 기타 임상의가 생각하는 약물에 대한 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하기에 적합한 양의 UGT1A1-대사된 약물 및 아타자나비르의 공동-투여를 말한다. 유효량은 "치료학적 유효량"; 예를 들면, 약물에 의해 치료되는 질병 또는 상태의 증상을 완화시키는 양의 UGT1A1-대사된 약물 및 아타자나비르의 공동-투여를 말한다. 유효량은 또한, "예방학적 유효량"; 예를 들면, 약물에 의해 예방되는 질병 또는 상태의 증상을 예방하는 양의 약물과 아타자나비르의 공동-투여를 말한다. 당해 용어는 또한 효소(예: HIV 인테그라제)를 억제함으로써 고려되는 반응을 유발하기에 충분한 활성 화합물의 양(예를 들면, 억제 유효량)을 포함한다.

약물 및 아타자나비르는 본 발명에서 어떠한 비율로도 공동-투여될 수 있으며, 단, 약물에 대한 바람직한 생물학적 또는 의학적 반응이 달성되어야 한다. 예를 들어, 약물은, 당해 양이 단독으로 투여되는 경우, 바람직한 반응을 달성하지 않지만(예를 들면, 효능이 거의 없거나 전혀 없는 불만족스러운 약물 순환 수준 및/또는 약물에 대한 불만족스러운 PK 값), 아타자나비르의 공동-투여의 결과로서 바람직한 반응을 달성하는 양으로 공동-투여될 수 있다. 다른 예로서, 약물은, 단독으로 투여되는 경우, 적합한 반응(예를 들면, 효능을 달성하는 PK 값 및/또는 순환 값)을 달성하지만, 아타자나비르와의 공동-투여의 결과로서 보다 효과적인(예를 들면, 보다 높은 $AUC_{0-최종}$ 및/또는 보다 높은 C_{min} , 또는 보다 높은 순환 수준과 같은 보다 높은 PK 값) 양으로 공동-투여될 수 있다.

본 발명의 제1양태는 상기 원래 제시된 것으로서(예를 들면, 발명의 요약에서 제시된 것으로서) UGT1A1에 의해 직접 대사된 경구 투여되는 약물의 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 약물의 약력학과 관련하여 약 10% 이상까지 약물의 약력학을 개선시키기에 충분한 양으로 함께 투여된다(예를 들면, $AUC_{0-최종}$ 또는 C_{min} 또는 C_{max} 또는 $T_{1/2}$, 이들의 조합에 있어서의 10% 개선).

본 발명의 제2 양태는 상기 원래 제시되거나 또는 앞서의 양태에서 제시된 것으로서 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

본 발명의 제3 양태는 제1 양태에 제시된 것으로서 또는 상기 원래 제시된 것으로 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이고, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 에제티미베, 알록시펜, 에스트라디올 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 에제티미베는 콜레스테롤의 장 흡수를 선택적으로 억제하며 ZETIATM 정제[머크-쉐링 플로우 파마슈티칼스(Merck-Schering Plough Pharmaceuticals)로부터 시판]에서 활성 성분이다. 에제티미베 및 심바스타틴은 VYTORINTM 정제(머크-쉐링 플로우 파마슈티칼스로부터 시판)에서 활성 성분이다. 에제티미베는 미국 특허 제5846966호 및 미국 재발행 제37721호에 기술되어 있다. 알록시펜은 선택적인 에스트로겐 수용체 조절인자이다. 알록시펜 하이드로클로라이드는 폐경 여성에서 골다공증을 치료하고 예방하기 위해 처방되는 EVISTA[®] 정제[일라이 릴리(Eli Lilly)로부터 시판]내 활성 성분이다. 알록시펜은 미국 특허 제6458811호에 기술되어 있다. 에스트라디올은 외음 및 질 수축, 골다공증 및 진행된 전립선 암과 같은 각종 질병 및 상태를 치료하기 위해 승인된 몇가지 제품내 활성 성분이다.

본 발명의 제4 양태는 상기 원래 제시되거나 또는 제1 또는 제2 양태에서 제시된 PK를 개선시키기 위한 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 HIV 인테그라제 억제제이다.

본 발명의 제5 양태는 상기 원래 제시되거나 또는 제1 또는 제2 양태에서 제시된 바와 같이 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.



상기 화학식 I에서,

R^1 은 (1) $N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D$,

(2) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- $N(R^C)R^D$;

(3) $N(R^A)SO_2R^B$,

(4) $N(R^A)SO_2N(R^C)R^D$,

(5) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- SO_2R^B ,

(6) $N(R^A)-C(=O)-C_{1-6}$ 알킬렌- $SO_2N(R^C)R^D$,

(7) $N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D$,

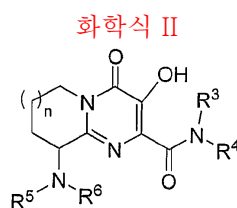
(8) $N(R^A)-C(=O)-HetA$,

(9) $N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA$, 또는

(10) HetB에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는

달리는 R^1 및 R^2 는 함께 연결됨으로써 화학식 I의 화합물이 화학식 II의 화합물이 되고;



상기 화학식 II에서,

R^3 는 -H 또는 C_{1-6} 알킬이며;

R^4 는 아릴(예: 페닐)로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 이는 각각 독립적으로 할로젠, -OH, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 알킬-OR^A, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, -CN, -NO₂; -N(R^A)R^B, $-C_{1-4}$ 알킬-N(R^A)R^B; -C(=O)N(R^A)R^B; -C(=O)R^A, -CO₂R^A, $-C_{1-4}$ 알킬-CO₂R^A, -OCO₂R^A, -SR^A, -S(=O)R^A, -SO₂R^A, -N(R^A)SO₂R^B, -SO₂N(R^A)R^B, -N(R^A)C(=O)R^B, -N(R^A)CO₂R^B, $-C_{1-4}$ 알킬-N(R^A)CO₂R^B, 인접한 2개의 환 탄소 원자에 부착된 메틸렌디옥시, 페닐 또는 C_{1-4} 알킬-페닐인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환되며;

R^5 는:

(1) N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D,

(2) N(R^A)-C(=O)- C_{1-6} 알킬렌-N(R^C)R^D;

(3) N(R^A)SO₂R^B,

(4) N(R^A)SO₂N(R^C)R^D,

(5) N(R^A)-C(=O)- C_{1-6} 알킬렌-SO₂R^B,

(6) N(R^A)-C(=O)- C_{1-6} 알킬렌-SO₂N(R^C)R^D,

(7) N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D,

(8) N(R^A)-C(=O)-HetA, 또는

(9) N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA 이고;

R^6 은 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

n은 1 또는 2와 동일한 정수이고;

각각의 R^A는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

각각의 R^B는 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R^C 및 R^D는 각각 독립적으로 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 질소와 함께 N, O 및 S중에서 선택된 R^C 및 R^D에 부착된 질소외에 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, S는 임의로 S(O) 또는 S(O)₂로 산화되며, 여기서, 포화된 헤테로사이클릭 환은 1 또는 2개의 $-C_{1-6}$ 알킬 그룹으로 임의 치환되며;

HetA는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환이고, 여기서, 헤테로방향족 환은, 각각이 독립적으로 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 $-CO_2R^A$ 인 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환되고;

HetB는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원의 포화된 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 각각의 S는 S(O) 또는 S(O)₂로 임의 산화되며, 헤테로사이클릭 환은, 각각이 독립적으로 할로젠, $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 플루오로알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, 또는 OH로 치환된 $-C_{1-4}$ 알킬인 1 내지 3개의 치환체로 임의 치환된다.

앞서의 양태와 관련하여, 화학식 I의 화합물에서, R²는 메틸이고; R³은 -H이며; R⁴는 CH₂-페닐이고, 여기서, 페닐은 각각 독립적으로 브로모, 클로로, 플루오로, CH₃, CF₃, C(O)NH₂, C(O)NH(CH₃), C(O)N(CH₃)₂, SCH₃, SO₂CH₃, 또는 SO₂N(CH₃)₂인 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환되며; 모든 다른 변수는 상기 정의한 바와 같다. 당해 측면의 특징에서, R⁴는 4-플루오로벤질, 3,4-디클로로벤질, 3-클로로-4-플루오로벤질, 또는 4-플루오로-3-메틸벤질이다. 당해 측면의 다른 특징에서, R⁴는 4-플루오로벤질이다.

본원에 사용된 것으로서, 용어 "알킬"은 규정 범위의 탄소 원자의 수를 지닌 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 말한다. 따라서, 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬" (또는 "C₁-C₆ 알킬")은 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성체, 및 n-, 이소-, 2급- 및 3급-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 말한다. 다른 예에서, "C₁₋₄ 알킬"은 n-, 이소-, 2급- 및 3급-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 말한다.

용어 "알킬렌"은 규정된 범위의 탄소 원자수를 지닌 직쇄 또는 측쇄의 알킬렌 그룹(또는 달리는 "알칸다일")을 말한다. 따라서, 예를 들어, "-C₁₋₆ 알킬렌-"은 C₁ 내지 C₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌을 말한다. 본 발명과 관련하여 특히 흥미있는 알킬렌 부류는 $-(CH_2)_{1-6}-$ 이고, 특히 흥미있는 아-부류는 $-(CH_2)_{1-4}-$, $-(CH_2)_{1-3}-$, $-(CH_2)_{1-2}-$, 및 $-CH_2-$ 를 포함한다. 또한 알킬렌 $-CH(CH_3)-$ 도 흥미있다.

용어 "할로젠"(또는 "할로")는 불소, 염소, 브롬 및 요오드(달리는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로 언급됨)를 말한다

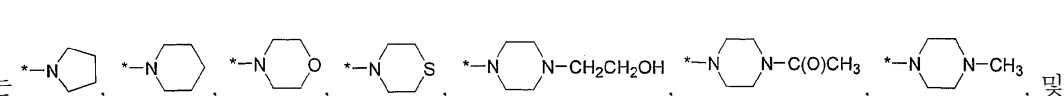
용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠(예: F, Cl, Br 및/또는 I)으로 대체된 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 말한다. 따라서, 예를 들어, "C₁₋₆ 할로알킬" (또는 "C₁₋₆ 할로알킬")은 하나 이상의 할로젠 치환체를 지닌 상기 정의한 C₁ 내지 C₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 말한다. 용어 "플루오로알킬"은, 할로젠 치환체가 플루오로로 제한되는 것을 제외하고는, 유사한 의미를 지닌다. 적합한 플루오로알킬은 일련의 (CH₂)₀₋₄CF₃(예: 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로-n-프로필, 등)를 포함한다.

용어 "아릴"은, (i) 페닐 또는 (ii) 하나 이상의 환이 방향족인 9- 또는 10-원의, 바이사이클릭, 융합된 카보사이클릭 환 시스템을 말한다. 아릴은 통상적으로 페닐 또는 나프틸이며 보다 통상적으로 페닐이다.

용어 "HetA"는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의 치환된 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환을 말한다. 하나의 양태에서, HetA는 피리디닐, 피롤릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 및 옥사디아졸릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된 임의 치환된 헤테로방향족 환이고; 여기서, 임의의 치환체는, 각각 독립적으로 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-O-C_{1-4}$ 알킬, $-O-C_{1-4}$ 할로알킬, 또는 $-CO_2-C_{1-4}$ 알킬인 1 또는 2개의 치환체이다. HetA는 어떠한 환 원자(예를 들면, 어떠한 탄소 원자 또는 어떠한 헤테로원자)에서 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착될 수 있으며, 단, 안정한 화합물이 생성되어야 한다.

용어 "HetB"는 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의 치환된 5- 내지 7-원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 말한다. 하나의 양태에서, HetB는 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아지나닐 및 테트라하이드로피라닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 임의 치환된 포화된 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 임의 치환은 각각 독립적으로 $-C_{1-4}$ 알킬, $-C_{1-4}$ 할로알킬, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_3$, 또는 -

CH₂CH₂OH인 1 또는 2개의 치환체에 의한 치환이다. HetA가 어떠한 환 원자(예를 들면, 어떠한 탄소 원자 또는 어떠한 헤테로원자)에서 화학식 I의 화합물의 나머지에 부착될 수 있음은 이해되며, 단, 안정한 화합물이 생성되어야 한다. 다른

양태에서, HetB는 로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 여기서, *는 분자의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

화학식 I의 화합물에서, R^C 및 R^D는 이들이 부착된 질소와 함께 N, O, 및 S중에서 선택된 R^C 및 R^D에 부착된 질소외에 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있으며, 여기서, S는 S(O) 또는 S(O)₂로 임의 산화되고, 여기서, 포화된 헤테로사이클릭 환은 1 또는 2개의 C₁₋₆ 알킬 그룹으로 임의 치환된다. 하나의 양태에서, R^C 및 R^D와 이들이 부착된 질소에 의해 형성된 포화된 헤테로사이클릭 환은 C₁₋₄ 알킬로 임의 치환된 4-모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 및 1-피롤리디닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

특정의 변수(예: R^A 및 R^B)가 화학식 I의 화합물에서 또는 본 발명에서 사용하기에 적합한 화합물을 묘사하고 기술하는 다른 어떠한 화학식에서 1회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재에서 이의 정의는 모든 다른 존재시 이의 정의와는 독립적이다. 또한, 치환체 및/또는 변수의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 정도로 허용된다.

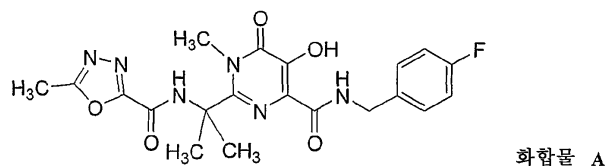
"안정한" 화합물은 제조되고 분리될 수 있고 이의 구조 및 특성이 유지되거나 또는 본원에 기술된 목적으로 화합물을 사용하기에 충분한 기간 동안 필수적으로 변하지 않고 남아있도록 할 수 있는 화합물이다.

치환체 및 치환체 패턴의 선택의 결과로서, 염이 본 발명에서 사용될 수 있는 특정의 화학식 I의 화합물은 비대칭 중심을 지닐 수 있으며 입체이성체의 혼합물로서, 또는 개개의 부분입체이성체, 또는 거울상이성체로서 존재할 수 있다. 이들 화합물의 모든 이성체 형태의 염은, 개별적이든 또는 혼합물이든간에, 본 발명에서 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 또한 케토-에놀 토후토머화로 인하여 토후토머로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 하이드록시피리미딘 화합물의 모든 토후토머의 염은, 단일 및 혼합물로서 둘다, 본 발명에서 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 HIV 인테그라제 억제제이다. 화학식 II의 화합물외에 화학식 I의 대표적인 화합물은 제WO 03/035077호에 기술되어 있다. 화학식 II의 화합물인 화학식 I의 대표적인 화합물은 제WO2004/058757호 및 제WO2004/058756호에 기술되어 있다.

본 발명의 제6 양태는 상기 원래 제시된 것으로서 또는 제1 또는 제2 양태에 제시된 것으로서 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이고, 여기서, 화합물 A는 N-(4-플루오로벤질)-5-하이드록시-1-메틸-2-(1-메틸-1-[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)카보닐]아미노)에틸)-6-옥소-1,6-디하이드로피리미딘-4-카복사미드이다. 화합물 A의 구조는 다음과 같다:



국제 특허 공개공보 제WO 03/035077호에 기술된 화합물 A는 강력한 HIV 인테그라제 억제제이다.

제6 양태의 측면은 다음을 포함하며, 이들 각각은 제6 양태에서 원래 제시된 것으로서 PK를 개선시키는 방법이고, 여기서,

(1) 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이다.

(2) 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이다.

(3) 아타자나비르는, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(4) 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 체중의 범위이다.

(5) 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예를 들면, 하루에 약 100 mg 내지 약 350 mg, 또는 하루에 약 100 mg 내지 약 250 mg, 또는 하루에 약 100 mg 내지 약 200 mg)이다.

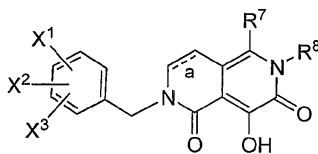
(6) 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 200 mg 내지 약 1200 mg (예: 하루에 약 100 mg 내지 약 600 mg으로 2회)이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예: 하루에 약 100 mg 내지 약 350 mg 또는 하루에 약 100 mg 내지 약 250 mg, 또는 하루에 약 100 mg 내지 약 200 mg)이다.

화합물 A 및 아타자나비르 단독 또는 둘다는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제6 양태의 상술한 측면에서 교대로 사용될 수 있다. 화합물 A 및 아타자나비르의 양에 대한 이러한 측면에 있어서의 참조는 이의 비-염, 유리 페놀형으로서의 화합물 A의 양 및 이의 비-염, 유리 염기 형태로서의 아타자나비르의 양이다.

본 발명의 제7 양태는 상기 원래 제시된 것으로서, 또는 제1 또는 제2 양태에서 제시된 것으로서 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 칼륨 염 형태의 화합물 A이다. 이러한 양태의 측면은 제 6 양태에 대해 상기 제시된 (1) 내지 (6)의 측면과 유사한 측면을 포함한다. 이러한 양태 및 이의 측면에서, 화합물 A의 칼륨 염은 바람직하게는 화합물 A의 결정성 칼륨 염이며, 보다 바람직하게는 화합물 A의 제1형 결정성 칼륨 염이고, 여기서, 제1형 K 염은 5.9, 12.5, 20.0, 20.6 및 25.6도의 2θ값(예를 들면 2θ 값에서 회절)을 포함하는 구리 Kα 방사선(예를 들면, 방사선 공급원은 Cu K_{α1} 및 K_{α2} 방사선이다)를 사용하여 수득한 X-선 분말 회절 패턴으로 특징화되는 무수 결정성 염이다.

본 발명의 제8 양태는 상기 원래 제시된 것으로서, 또는 제1 또는 제2 양태에서 제시된 것으로서 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화학식 III의 하이드록시 폴리하이드로-2,6-나프티리딘 디온 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다:

화학식 III



상기 화학식 III에서,

환내 결합 " ---a--- "은 단일 결합 또는 이중 결합(예를 들면, 단일 결합)이고;

X¹ 및 X²는 각각 독립적으로

(1) -H,

(2) -C₁₋₆ 알킬,

(3) -OH

(4) -O-C₁₋₆ 알킬,

- (5) $-C_{1-6}$ 할로알킬,
- (6) $-O-C_{1-6}$ 할로알킬,
- (7) 할로젠,
- (8) $-CN$,
- (9) $-N(R^a)R^b$,
- (10) $-C(O)N(R^a)R^b$,
- (11) $-SR^a$
- (12) $-S(O)R^a$,
- (13) SO_2R^a ,
- (14) $-N(R^a)SO_2R^b$,
- (15) $-N(R^a)SO_2N(R^a)R^b$,
- (16) $-N(R^a)C(=O)R^b$,
- (17) $-N(R^a)C(=O)-C(=O)N(R^a)R^b$,
- (18) $-HetK$,
- (19) $-C(=O)-HetK$, 또는
- (20) $HetL$ 이고;

여기서, 각각의 $HetK$ 는 독립적으로 C_{4-5} 아자사이클로알킬 또는 C_{3-4} 디아자사이클로알킬이며, 이들 각각은, 각각이 독립적으로 옥소 또는 C_{1-6} 알킬인 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환되며; 단, $HetK$ 가 $-C(=O)-$ 잔기를 통해 화합물의 나머지에 부착되어 있는 경우, $HetK$ 는 환 N 원자를 통해 $-C(=O)-$ 에 부착되고;

각각의 $HetL$ 은 독립적으로 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환이며, 여기서, 헤테로방향족 환은, 각각이 독립적으로 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 하이드록시인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환되거나; 또는

달리는 X^1 및 X^2 는 각각 페닐 환내 인접한 탄소에 위치하고 함께 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시를 형성하며;

X^3 은

- (1) $-H$,

- (2) $-C_{1-6}$ 알킬,
- (3) $-O-C_{1-6}$ 알킬,
- (4) $-C_{1-6}$ 할로알킬,
- (5) $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는
- (6) 할로젠이고;

R^7 은

- (1) $-C_{1-6}$ 알킬,
- (2) $-CO_2R^a$,
- (3) $-C(=O)N(R^a)R^b$,
- (4) $-C(=O)-N(R^a)-(CH_2)_{2-3}-OR^b$,
- (5) $-N(R^a)C(=O)R^b$,
- (6) $-N(R^a)SO_2R^b$,
- (7) 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-OCF_3$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- (8) $-HetK$,
- (9) $-C(=O)-HetK$,
- (10) $-C(=O)N(R^a)-HetK$,
- (11) $-C(=O)N(R^a)-(CH_2)_{0-2}-(C_{3-6}$ 사이클로알킬)(여기서, 사이클로알킬은, 각각 독립적으로 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-OCF_3$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다), 또는
- (12) $-C(=O)N(R^a)-CH_2$ -페닐(여기서, 페닐은, 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, $-OCF_3$, 또는 할로젠인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다);
- (13) $-HetL$,
- (14) $-C(O)N(R^a)R^c$, 또는
- (15) 할로젠이고;

여기서, HetK는 1 내지 4개의 N 원자, 0 내지 2개의 O 원자 및 0 내지 2개의 S 원자중에서 독립적으로 선택된 총 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원의 포화된 헤테로사이클릭 환이며, 여기서, 헤테로사이클릭 환은 (i) 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬, 옥소, 할로젠, $-C(O)N(R^a)R^b$, $-C(=O)C(=O)N(R^a)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^a$ 또는 $-SO_2N(R^a)R^b$ 인 1 내지 4개의 치환체 및 (ii) 0 내지 1개의 C_{3-6} 사이클로알킬로 임의 치환되며; 단, HetK가 $-C(=O)-$ 잔기를 통해 화합물의 나머지에 부착되는 경우, HetK는 환 N 원자를 통해 $-C(=O)-$ 에 부착되며;

여기서, HetL은 N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환이고, 여기서, 헤테로방향족 환은, 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬 또는 $-OH$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환되고;

R^8 은

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-6}$ 알킬,
- (3) $-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- (4) $-(CH_2)_{1-2}-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- (5) $-CH_2$ -페닐(여기서, 페닐은, 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 또는 $-O-C_{1-6}$ 할로알킬인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다),
- (6) $-(CH_2)_{1-2}$ -HetM(여기서, HetM은 1 내지 2개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자중에서 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로 원자를 함유하는 4- 내지 7-원의 포화된 헤테로사이클릭 환이고, 여기서, 헤테로사이클릭 환은 환 N 원자를 통해 분자의 나머지에 부착되며, 헤테로사이클릭 환은, 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 옥소, $-C(=O)N(R^a)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^a$ 또는 $-SO_2N(R^a)R^b$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다),
- (7) 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, $-OH$, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^a$, $-N(R^a)C(=O)-C_{1-6}$ 할로알킬, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$, $-N(R^a)CO_2R^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-C(=O)N(R^d)R^e$, 또는 $-SO_2N(R^d)R^e$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된 페닐;
- (8) N, O 및 S중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 환(여기서, 헤테로방향족 환은, 각각 독립적으로 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 할로알킬, 또는 $-OH$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다),
- (9) $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-CN$, $-N(R^a)R^b$, $-C(=O)N(R^a)R^b$, $-C(=O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-SO_2R^a$, 또는 $-SO_2N(R^a)R^b$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬, 또는
- (10) $-C_{1-6}$ 할로알킬이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이며;

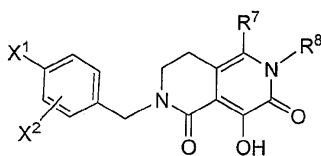
각각의 R^b 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^c 는 $-\text{CO}_2R^a$, $-\text{SO}_2R^a$, $-\text{SO}_2N(R^a)R^b$, 또는 $N(R^a)R^b$ 로 치환된 C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이며;

각각의 R^d 및 R^e 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 이들이 부착된 N 원자와 함께 N, O, 및 S중에서 선택된 R^d 및 R^e 에 부착된 질소외의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원의 포화된 헤테로사이클릭 환을 형성하고, 여기서, S는 $\text{S}(\text{O})$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 로 임의 산화되며, 여기서, 포화된 헤테로사이클릭 환은, 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{OH}$, 옥소, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}_{1-6}$ 할로알킬, $-\text{C}(=\text{O})R^a$, $-\text{CO}_2R^a$, $-\text{SO}_2R^a$, 또는 $-\text{SO}_2N(R^a)R^b$ 인 1 내지 4개의 치환체로 임의 치환된다.

본 발명의 제9 양태는 상기 원래 제시되거나 또는 제1 또는 제2 양태에서 제시된 바와 같이 PK를 개선시키는 방법이며, 여기서, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화학식 IV의 하이드록시 폴리하이드로-2,6-나프티리딘 디온 화합물, 또는 약 제학적으로 허용되는 이의 염이다.

화학식 IV






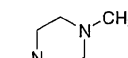


상기 화학식 IV에서

X^1 은 (1) -H, (2) 브로모, (3) 클로로, (4) 플루오로, 또는 (5) 메톡시이고;

X^2 는 (1) -H, (2) 브로모, (3) 클로로, (4) 플루오로, (5) 메톡시, (6) $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (7) $-\text{CF}_3$, (8) $-\text{OCF}_3$, (9) $-\text{CN}$, 또는 (10) $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ 알킬)이며;

R^7 은 (1) $-\text{CO}_2\text{H}$, (2) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (3) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, (4) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (5) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $_2$, (6) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (7) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (8) $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (9) $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (10) $-\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (11) $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (12) $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetK}$






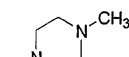
(여기서, HetK는 , , , , , 또는  이고, 여기서, *는 화합물의 나머지의 부착점을 나타낸다),

(13) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-1}-(\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬), (14) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $-(\text{CH}_2)_{0-1}-(\text{C}_{3-6}$ 사이클로알킬), (15) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2$ -페닐, 또는 (16) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 알킬) $-\text{CH}_2$ -페닐이고;

R^8 은 (1) -H, (2) $-\text{C}_{1-4}$ 알킬, (3) 사이클로프로필, (4) 사이클로부틸, (5) $-\text{CH}_2$ -사이클로프로필, (6) $-\text{CH}_2$ -사이클로부틸, 또는 (7) $-\text{CH}_2$ -페닐이다.

제9 양태의 측면에서, X^1 은 플루오로이고; X^2 는 -H 또는 클로로이며; R^7 은

(1) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 알킬) $_2$,

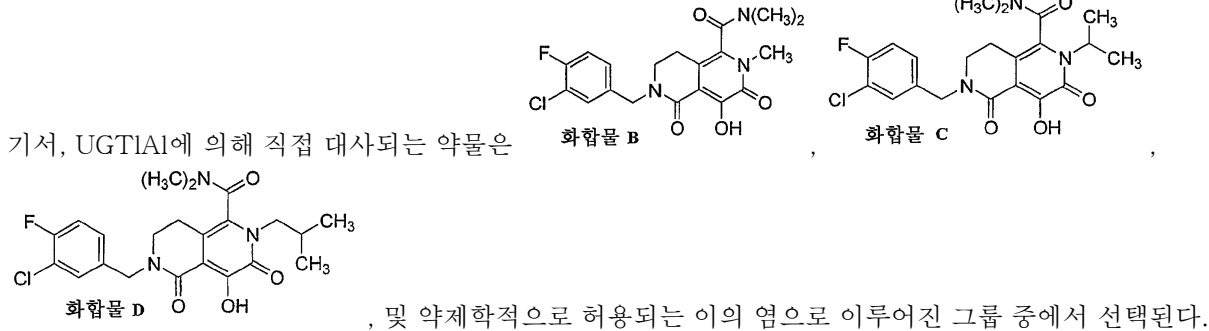
(2) $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetK}$ (여기서, HetK는 , , , ,  또는  이고, *는 화합물의 나머지에 대한 부착점이다),

(3) $-C(=O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})-(CH_2)_{0-1}$ -사이클로프로필, 또는

(4) $-C(=O)N(C_{1-3} \text{ 알킬})-(CH_2)_{0-1}$ -사이클로부틸이고;

R^8 은 $-C_{1-4}$ 알킬이다.

본 발명의 제10 양태는 상기 원래 제시되거나 또는 제1 또는 제2 양태에 제시된 바와 같이 PK를 개선시키는 방법이며, 여



본 발명의 제10 양태에서, 화합물은 화합물 B이다. 제10 양태의 다른 측면에서, 화합물은 화합물 C이다. 제10 양태의 여전히 다른 측면에서, 화합물은 화합물 D이다.

화학식 III 및 화학식 IV의 화합물, 및 화합물 B, C 및 D는 HIV 인테그라제 억제제이다. 이들 화합물 및 이의 제조 및 용도는 제WO 2005/087768호에 추가로 기술되어 있다.

본 발명은 또한 유효량의 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 상기 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물에게 경구투여함을 포함하여, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구투여되는 약물의 순환 수준을 개선시키는 방법을 포함한다. 약물의 순환 수준에 있어서의 개선은 본원에서 아타자나비르의 부재하에 약물의 투여로 수득되는 상응하는 값과 비교하여 전신계 순환(예를 들면, 사람의 혈액)에서 약물의 수준에 있어서의 증가를 의미한다. 당해 방법의 양태는, 각각이 하기 제시된 순환 수준을 개선시키는 방법인, 하기를 포함하며, 여기서,

(1) 아타자나비르는 약물의 순환 수준을 아타자나비르의 부재하에 투여된 약물의 순환 수준과 관련하여 약 10% 이상까지 개선시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(2) 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(3) 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이고, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 에제티미베, 탈록시펜, 에스트라디올 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

(4) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 HIV 인테그라제 억제제이다.

(4a) 방법은 (4)에서 제시된 바와 같고, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(4b) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 화학식 I의 화합물의 순환 수준과 관련하여 약 10% 이상 인테그라제 억제제의 순환 수준을 개선시키기에 충분한 양으로서 배합물로 투여된다.

(4c) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는, 단독 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하기에 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(4d) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (4a) 및 특징 (4b) 또는 (4c)를 혼입한다.

(4e) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (4a), (4b) 및 (4c)를 혼입한다.

(5) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(5a) 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(5b) 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 화학식 I의 화합물의 순환 수준과 관련하여 약 10% 이상 화학식 I의 화합물의 순환 수준을 개선시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(5c) 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하기에 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(5d) 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (5a) 및 특징 (5b) 또는 (5c)를 혼입한다.

(5e) 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (5a), (5b) 및 (5c)를 혼입한다.

(6) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 앞서 정의한 바와 같은 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(6a) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(6b) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 화합물 A의 순환 수준과 관련하여 약 10% 이상 화합물 A의 순환 수준을 개선시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(6c) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg(또는 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg)의 체중의 범위이다.

(6d) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(6e) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 체중의 범위이다.

(6f) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예: 약 100 mg 내지 약 350 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg/일)의 범위이다.

(6g) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 200 mg 내지 약 1200 mg(예: 약 100 mg 내지 약 600 mg으로 2회/일)이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예: 약 100 mg 내지 약 350 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg/일)이다.

(6h) 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (6a) 및 특징 (6b) 내지 (6g)중 어느 하나를 혼입한다.

(7) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화합물 A의 칼륨 염(바람직하게는 화합물 A의 결정성 칼륨 염, 및 보다 바람직하게는 화합물 A의 제1형 결정성 칼륨 염이다).

(7a) 내지 (7h) 각각의 방법은 (7)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (6a) 내지 (6h)와 유사한 특징을 혼입한다.

(8) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 앞서 정의된 화학식 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(8a) 내지 (8e) 각각의 방법은 (8)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (5a) 내지 (5e)와 유사한 특징을 혼입한다.

(9) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 앞서 정의된 화학식 IV의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(9a) 내지 (9e) 각각의 방법은 (9)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (5a) 내지 (5e)와 유사한 특징을 혼입한다.

(10) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물은 화합물 B, 화합물 C 및 화합물 D로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(10a) 내지 (10e) 각각의 방법은 (10)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (5a) 내지 (5e)와 유사한 특징을 각각 혼입한다.

본 발명은 또한 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 배합물의 유효량을 HIV 인테그라제의 억제가 요구되는 포유동물에게 투여함을 포함하여, HIV 인테그라제를 억제하는 방법을 포함한다. 이러한 방법의 양태는 하기를 포함하며, 이들 각각은 하기 제시된 HIV 인테그라제를 억제하는 방법이며, 여기서,

(1) 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 HIV 인테그라제 억제제의 PK와 관련하여 약 10% 이상까지 HIV 인테그라제 억제제의 PK를 개선시키기에 충분한 양의 배합물로서 투여된다.

(2) HIV 인테그라제 억제제를 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다

(3) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(3a) 방법은 (3)에 제시된 바와 같고, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(3b) 방법은 (3)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 HIV 인테그라제 억제제의 PK와 관련하여 약 10% 이상까지 HIV 인테그라제 억제제의 PK를 개선시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(3c) 방법은 (3)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는, 단독으로 투여되는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(3d) 방법은 (3)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (3a) 및 특징 (3b) 및 (3c) 각각 또는 이들 둘다를 혼입한다.

(4) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 앞서 정의한 바와 같은 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(4a) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물은 사람이다.

(4b) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 화합물 A의 PK와 관련하여 약 10% 이상까지 화합물 A의 PK를 개선시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(4c) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고, 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg (또는 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg)의 체중의 범위이다.

(4d) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 아타자나비르는, 단독으로 투여하는 경우, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하는데 효과적인 것보다 적은 양으로 배합물로서 투여된다.

(4e) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 체중의 범위이다.

(4f) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위의 범위이고 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예: 약 100 mg 내지 약 350 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg/일)이다.

(4g) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 배합물로서 하루에 투여된 화합물 A의 양은 약 200 mg 내지 약 1200 mg (예: 약 100 mg 내지 약 600 mg로 2회/일)의 범위이고 배합물로서 하루에 투여된 아타자나비르의 양은 400 mg 미만(예: 약 100 mg 내지 약 350 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 250 mg/일, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg/일)의 범위이다.

(4h) 방법은 (4)에 제시된 바와 같고, 여기서, 당해 방법은 특징 (4a) 및 특징 (4b) 내지 (4g)중 어느 하나를 혼입한다.

(5) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 화합물 A의 칼륨 염 (바람직하게는 화합물 A의 결정성 칼륨 염, 및 보다 바람직하게는 화합물 A의 제1형 결정성 칼륨 염)이다.

(5a) 내지 (5h) 각각의 방법은 (5)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (4a) 내지 (4h)와 유사한 특징을 각각 혼입한다.

(6) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 화학식 III의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(6a) 내지 (6d) 각각의 방법은 (6)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시한 특징 (3a) 내지 (3d)와 유사한 특징을 각각 혼입한다.

(7) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 화학식 IV의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(7a) 내지 (7d) 각각의 방법은 (7)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (3a) 내지 (3d)와 유사한 특징을 각각 혼입한다.

(8) UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제는 화합물 B, 화합물 C 및 화합물 D로 이루어진 그룹 중에서 선택된 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

(8a) 내지 (8d) 각각의 방법은 (8)에 제시된 바와 같고, 여기서, 각각의 방법은 상기 제시된 특징 (3a) 내지 (3d)와 유사한 특징을 혼입한다.

본 발명은 또한 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 배합물의 유효량을 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, 예방 또는 AIDS의 발병의 지연이 요구되는 포유동물에게 경구 투여함을 포함하여, HIV 감염 또는 AIDS를 치료하거나, HIV 감염 또는 AIDS를 예방하거나, 또는 AIDS의 발병을 지연시키는 방법을 포함한다. 당해 방법의 양태는 HIV 인테그라제를 억제하는 방법에 대해 상기 제시한 양태 (1), (2), (3) 내지 (3d), (4) 내지 (4h), (5) 내지 (5h), (6) 내지 (6d), (7) 내지 (7d) 및 (8) 내지 (8d)와 유사한 양태를 포함한다.

본 발명은 또한 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용하고 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하여, 포유동물에게 경구 투여하기 위한 약제학적 배합물을 포함하며, 여기서, 약물 및 아타자나비르는 약물의 치료학적 또는 예방학적 효능을 제공하는 양으로 각각 사용된다. 배합물의 양태는 다음을 포함하며, 이들 각각은 하기 기술되는 배합물이고, 여기서,

(1) 배합물이 투여되는 포유동물은 사람이다.

(2) 아타자나비르는 아타자나비르의 부재하에 투여된 약물의 약력학과 관련하여 약 10% 이상까지 약물의 약력학을 개선 시키기에 충분한 양으로 배합물로서 투여된다.

(3) 배합물이 투여되는 포유동물은 사람이고, 약물은 에제티미베, 랄록시펜, 에스트라디올, 및 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

(4) 배합물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 단일의 약제학적 조성물이다.

(5) 배합물은 특징 (1), 및 특징 (2) 및 (4) 각각 또는 이들 둘다를 혼입한다.

(6) 배합물은 특징 (2), 및 특징 (3) 및 (4) 각각 또는 둘다를 혼입한다.

(7) 배합물은 특징 (3) 및 (4)를 혼입한다.

본 발명은 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 HIV 인테그라제 억제제 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 포유동물에게 경구투여하기 위한 약제학적 배합물을 포함하며, 여기서, HIV 인테그라제 억제제 및 아타자나비르는 각각 (i) HIV 감염 또는 AIDS의 치료, (ii) HIV 감염 또는 AIDS의 예방, 또는 (iii) HIV 인테그라제의 억제를 위해 인테그라제 억제제의 효능을 제공하는 양으로 사용된다. 당해 배합물의 양태는 HIV 인테그라제를 억제하는 방법에 대해 상기 제시된 양태 (1), (2), (3) 내지 (3d), (4) 내지 (4h), (5) 내지 (5h), (6) 내지 (6d), (7) 내지 (7d) 및 (8) 내지 (8d)에 인용된 배합물을 포함한다. 당해 배합물의 추가의 양태는 앞서의 양태 각각에서 제시되고 원래 제시된 바와 같은 배합물을 포함하며, 여기서, 당해 배합물은 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 단일의 약제학적 조성물이다.

본 발명은 또한 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물에서 약물의 약력학(또는 순환 수준)을 개선시키기 위한, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 약물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 약물을 사용한 치료가 요구되는 포유동물에서 약물의 약력학(또는 순환 수준)을 개선시키기 위한 의약의 제조에 있어서 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 약물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 추가로 포함한다. 이들 용도의 양태는 상응하는 방법 청구항에 대해 위에서 제시한 양태와 유사하다.

본 발명은 또한 HIV 인테그라제의 억제가 요구되는 포유동물에서 HIV 인테그라제를 억제하기 위한, 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 HIV 인테그라제 억제제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 HIV 인테그라제의 억제가 요구되는 포유동물에서 HIV 인테그라제를 억제하는 의약의 제조시 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께, UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 HIV 인테그라제 억제제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 포함한다. 이들 용도의 양태는 상응하는 방법 청구항에서 상기 제시된 양태와 유사하다.

본 발명은 또한 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, HIV 감염 또는 AIDS의 예방, 또는 AIDS의 발병의 지연이 요구되는 포유동물에서 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, HIV 감염 또는 AIDS의 예방, 또는 AIDS의 발병을 지연시키기 위한 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 HIV 인테그라제 억제제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, HIV 감염 또는 AIDS의 예방, 또는 AIDS의 발병의 지연이 요구되는 포유동물에서 HIV 감염 또는 AIDS의 치료, HIV 감염 또는 AIDS의 예방, 또는 AIDS의 발병을 지연시키기 위한 의약의 제조시 아타자나비르 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 경구 투여된 HIV 인테그라제 억제제, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 포함한다. 이들 용도의 양태는 상응하는 방법 청구항에 대해 상기 제시한 양태와 유사하다.

아타자나비르 및 UGT1A1에 의해 직접 대사되는 약물의 배합물은, 단일 조성물 또는 별개의 조성물에 상관없이, 경구 투여된다. 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 유제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서르제를 포함하는 액체 조성물이 사용될 수 있다. 이들 액체 조성물은 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있으며 물, 글리콜, 오일, 알코올 등과 같은 유용한 매질 중 어느것도 사용할 수 있다. 예를 들면, 산제, 입제, 환제, 캡셀제 및 정제를 포함하는 고체 조성물을 또한 사용할 수 있다. 고체 조성물은 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있으며 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 부형제를 사용할 수 있다.

UGT1A1-대사된 약물과 함께 사람 또는 기타 포유동물에 투여될 아타자나비르의 1일 투여량은 통상적으로 아타자나비르의 부재하에 투여된 약물의 약력학과 관련하여 약 10% 이상까지 약물의 약력학을 개선시키기에 충분한 양이다. 아타자나비르의 적합한 경구 투여량을 달성하기 위한 안내는 미국 특허 제5849911호 및 승인된 약물 제품 REYATAZ®(아타자나비르 설페이트 캡셀제; 참조: Physicians' Desk Reference, 2004년도 판, pp. 1080-1088)에 대한 표지에서 찾을 수 있다. 아타자나비르와 함께 투여될 UGT1A1에 의해 대사되는 약물의 1일 경구 투여량은 치료하거나 예방되는 특정 질병 또

는 상태에 대해 효과적인 양이다. 이러한 약물에 대한 적절한 1일 투여량을 확립하기 위한 안내서는 당해 분야에 공지되어 있다. 많은 약물에 대한 안내서는 예를 들면 문헌(참조: Physicians' Desk Reference의 2004년도 판)에서 찾을 수 있다. 투여 수준은 또한 모 문헌에서 찾을 수 있는데; 예를 들면 에제티미베 및 락록시펜에 대한 용량 수준에 있어서의 정보는 각각 미국 등록 번호 제RE37721호 및 미국 특허 제6458811호에서 찾을 수 있다. 아타자나비르 및 약물의 특정 투여량 수준은 (i) 배합물에 사용된 특정 약물의 활성; (ii) 피험체(사람 또는 기타 포유동물)의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; (iii) 경구 투여 유형; (iv) 배출율 및 (v) 치료되는 특정 질병 또는 상태의 중증도를 포함하는 각종 인자에 의존할 것이다. 당해 분야의 숙련가들은 특정 피험체(예: 사람 또는 기타 포유동물)에서 과도한 시험없이 특정 질병 또는 상태의 치료 또는 예방용 약물과 아타자나비르의 적절한 경구 투여량을 결정할 수 있다.

화학식 I, 화학식 III 및 화학식 IV의 화합물은 단일 투여량 또는 분할된 투여량으로서 하루에 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg의 포유동물(예: 사람) 체중의 용량 범위로 투여될 수 있다. 하나의 바람직한 용량 범위는 단일 투여량 또는 분할된 투여량으로서 하루에 약 0.01 내지 약 500 mg/kg의 체중이다. 다른 바람직한 용량 범위는 단일 또는 분할된 투여량으로서 하루에 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중이다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물은 적합하게는 경구 투여용 정제 또는 캡셀제의 형태로 제공될 수 있으며, 여기서, 각각의 정제 또는 캡셀제는 치료되는 환자에 대한 용량의 증상 조절을 위해 약 1 내지 약 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 및 1000 밀리그램의 활성 성분을 함유한다. 물론, 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준 및 용량 횟수는 앞서의 단락에 제시된 인자 (i) 내지 (v)를 포함하는 각종 인자에 의존할 것이다.

화합물 A 및 아타자나비르의 적합한 총 1일 투여량은 다음과 같다:

화합물 A	아타자나비르
약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg	약 2mg/kg 내지 약 10mg/kg
약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg	약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg
약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg	약 2mg/kg 내지 약 5mg/kg
(성인 사람) 약 5mg/kg 내지 약 10mg/kg	400mg 미만 (예: 약 100mg 내지 약 350mg 약 100mg 내지 약 250mg, 또는 약 100mg 내지 약 200mg)
(성인 사람) 약 200mg 내지 약 1200mg (예: 1일 2회 약 100mg 내지 약 600mg)	400mg 미만 (예: 약 100mg 내지 약 350mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 또는 약 100mg 내지 약 200mg)
(성인 사람): 약 800mg (예: 1일 2회 약 400mg)	400mg 미만 (예: 약 100mg 내지 약 350mg, 약 100mg 내지 약 250mg, 또는 약 100mg 내지 약 200mg)

화합물 A는 바람직하게는 칼륨 염(특히 제1형 결정성 K 염)의 형태로 투여된다. 바람직한 양태에서, 화합물 A의 칼륨 염은 화합물 A K 염 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(예: HPMC2910)를 포함하는 약제학적 조성물로서 경구 투여되며, 여기서, 당해 조성물을 정제로 압착된다. 다른 바람직한 양태에서, 화합물 A의 칼륨 염은 화합물 A K 염, 폴록사머(예: 폴록사머 407), 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(예: HPMC K4M), 및 락토즈(예: 건조된 락토스 수화 분무)를 포함하는 약제학적 조성물로서 경구 투여되며, 여기서, 당해 조성물은 정제로 압착된다.

달리 기술하지 않는 한, 본원에 언급된 모든 범위가 포함된다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기술된 헤테로사이클릭 환은, 당해 환이 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있음을 의미한다. 다른 예로서, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 체중의 화합물 A의 1일 투여량은, 투여량이 약 5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg, 또는 이들 값 사이의 어떠한 값일 수 있음을 의미한다.

본원에 사용된 약자는 다음을 포함한다: ACN = 아세토니트릴; AIDS = 후천성 면역결핍증; ARC = AIDS 관련 합병증; Bz = 벤조일; CBz = 부틸옥시카보닐; DIEA = 디이소프로필에틸아민; DMADC = 디메틸아세틸렌 디카복실레이트; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭사이드; DSC = 차등 주사 열량계; EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산; Eq. = 당량; EtOH = 에탄올; HIV = 사람 면역결핍성 바이러스; HPLC = 고-성능 액체 크로마토그래피; HPMC = 하이드록시프로필메틸셀룰로즈; IPA = 이소프로필 알코올; KF = 물에 대한 카를 피셔(Karl Fisher) 적정; LC = 액체 크로마토그

래피; LCAP = LC 영역 퍼센트; LCWP = LC 중량 퍼센트; Me = 메틸; MeOH = 메탄올; MS = 질량 분광법; MSA = 메탄 설론산; MTBE = 메틸 3급 부틸 에테르; MW = 분자량; NMM = N-메틸모르폴린; NMR = 핵 자기 공명; PK = 약리학; TG = 열비중계; THF = 테트라하이드로푸란; UDPGA = 우리딘 5'-디포스포-글루쿠론산; XRPD = x-선 분말 회절.

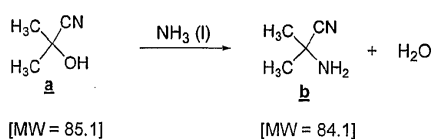
다음 실시예는 단지 본 발명 및 이의 실시를 나열하기 위해 제공된다. 당해 실시예가 본 발명의 영역 또는 취지를 제한하는 것으로 고려되어서는 안된다. 실시예 4 및 5에서 화합물 B는 5-(1,1-디옥시도-1,2-티아지난-2-일)-N-(4-플루오로벤질)-8-하이드록시-1,6-나프티리딘-7-카복사미드이며, 이는 미국 특허원 제2003/055071호에 기술되어 있다.

실시예

실시예 1

화합물 A 및 이의 결정성 칼륨 염의 제조

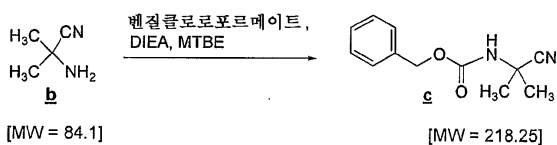
단계 1: 스트렉커 아민 형성(Strecker Amine Formation)



물질	MW	Eq.	물	질량	용적	밀도 (g/mL)
아세톤						
시아노하이드린 (a)	85.1	1.0	129.3	11.0 kg	11.8 L	0.932
MTBE		4.0			44 L	
암모니아 (g)	17.03	1.5	193.9	3.30 kg	4.9 L	0.674

아세톤 시아노하이드린(11.5kg, 12.3L)을 5-갤론 들이 오토클레이브에 충전시키고, 용기를 5 psi 질소 압력하에 위치시켰다. 당해 오토클레이브를 10 °C로 냉각시키고, 30psi로 압축된 암모니아 기체(~3.44kg)를, 반응이 GC 검정으로 측정하여 완전한 전환률(0.5% 미만 a)에 도달할 때까지 용기 속으로 공급하였다. 수득한 현탁액을 폴리주그(polyjug)로 이동시키고, 오토클레이브를 MTBE (대략 17L)로 세정하였다. 반응 혼합물 및 세정물을 이후에 100-L 압출기 및 이어서 MTBE (15L)로 충전시키고, 혼합물을 교반하고, 층들을 조심스럽게 분리시켰다. 수성 층을 MTBE(5L)로 백-추출(back-extracting)하고 층들을 조심스럽게 분리시켰다. 유기 층들을 합하고, 인-라인 필터를 통해, 배취(batch) 농축기가 장착된 100L 플라스크에 충전시키고, 배취를 약 20L로 농축(15 내지 20°C, 저 진공)시켜 특정한 임의의 과량 암모니아를 제거하였다. 아세토니트릴을 MTBE 중의 용액으로서 NMR로 97% 검정 수율(11.1 kg)로 수득하였다.

단계 2: 벤질옥시카보닐(CBz) 보호 그룹의 첨가

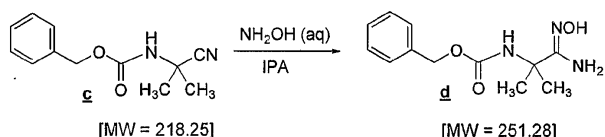


물질	MW	Eq.	물	질량	용적
아미노니트릴 (b)	84.1		52.85	4.44 assay kg	
벤질클로로포르메이트	170.6	1.2	63.4	10.8 kg	
DIEA	129.25	1.3	68.7	8.88	
MTBE					62.5 L

5-L 들이 부가 깔때기, 열전쌍 및 질소 입구를 포함하는 욕안으로 보이는 청결한 100-L 들이 플라스크에 MTBE (4.44 분석kg) 중의 시아노아민 b의 59중량% 용액을 충전시켰다. 수득한 용액을 MTBE(62.5L)로 추가로 희석시켜 대략 15mL/g로 농축시켰다. 이후에, 벤질클로로포르메이트(1.20 당량, 10.42kg, 61.10mol)를 배취 온도를 35°C 이하로 유지시키도록

하는 속도로 첨가 끝때기를 통해 15분에 걸쳐 충전시켰다. 이후에, DIEA (1.3당량, 8.88kg, 68.70mol)를 1.5 시간에 걸쳐 황색 슬러리에 가하면서 욕 온도를 35℃ 이하로 유지시켰다. 슬러리는 DIEA가 가해짐에 따라 약간 더 가용성으로 되었지만 교반을 중단하는 경우 2개의 상들이 관찰되었다. 반응 혼합물은 20-25℃에서 16시간 동안 숙성시켰고, 이후에 탈이온 (DI) 수(20 L, 4.5 mL/g)를 욕 속으로 충전시켰다. 이후에, 배치는 100-L 추출기로 이동시키고 상들을 분리시켰다. 이후에, 유기 층을 3 x 10 L의 물로 세척한 다음, 15L의 염수로 세척하였다. 유기 층을 10 µm 인라인 필터를 통해 100 L 들이 환저 플라스크로 이동시킨 후, 용매를 90:10 헵탄:MTBE로 전환시켰다. 용매 전환 동안에 결정화가 발생하였고, 수득한 백색 결정성 생성물을 여과하고 3 x 5L의 90:10 헵탄:MTBE로 세척하였다. 총 10.1kg의 생성물(88% 수율)을 99 HPLC A% 이상으로 수득하였다. 총 26.7kg의 생성물을 86%의 평균 분리된 수율로 3 배치로 수득하였다.

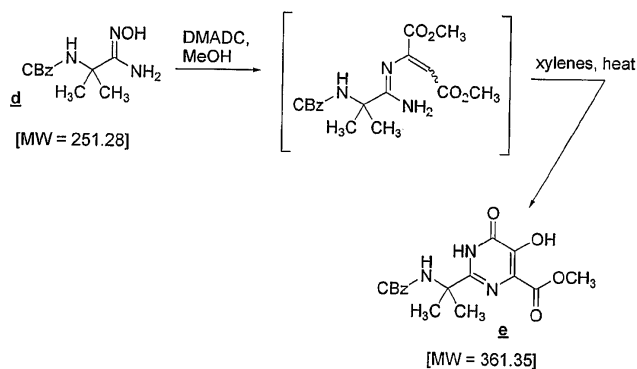
단계 3: 아미드옥심 형성



물질	MW	Eq.	질량	용적
보호된 아미노니트릴 (g)	218.25	1	15 g	
NH ₂ OH (수중 50중량%)		1.2		5.05 mL
IPA				40 mL + 10 mL
n-헵탄				40 mL + 50 mL

IPA(40 mL) 중의 아미노니트릴(15g)의 용액을 교반하면서 60℃로 가온시키고 물 속의 NH₂OH(5.05mL)를 당해 온도에서 20분 동안에 걸쳐 가하였다. 이후에, 깨끗한 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 숙성시키고, 여기서 생성물은 당해 온도에서 2시간 후에 용액으로부터 결정화되기 시작하였다. 이후에, 슬러리를 0°내지 5℃로 냉각시키고, n-헵탄(40 mL)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 0 내지 5℃에서 2시간 동안 교반한 후에, 슬러리를 여과하고 케이크를 헵탄 용액(60mL) 중의 20% IPA로 세척한 다음, 실온에서 질소 스트림으로 진공하에 건조시켜서 순수한 아미드 옥심을 88% 수율로 수득하였다.

단계 4: 하이드록시피리미디논의 형성

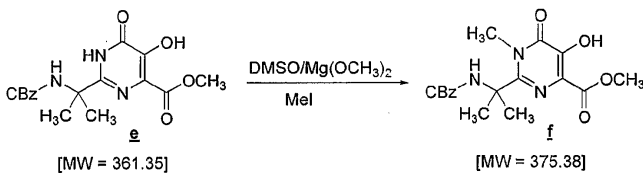


물질	MW	Eq.	질량	용적	밀도 (g/mL)
아미드옥심 (d)	251.28	1	2.9 kg		
DMADC	142.11	1.08	1.77		1.16
MeOH				12 L + 6 L	
크실렌				15 L	
MTBE				9 L	

메탄올(12L) 중의 아미드옥심(2.90 kg)의 슬러리에 디메틸 아세틸렌디카복실레이트(1.77kg)를 20분에 걸쳐 가하였다. 슬러리의 온도가 15분 내지 20분에 걸쳐 20℃에서 30℃로 증가하도록 느리게 발열반응시켰다. 1.5 시간 후에, HPLC는 중간체 시스/트랜스 부가물로의 95% 이상의 전환율을 나타내었다. 이후에, 용매를 감압(최대 온도 = 50℃)하에 크실렌으로 전환시키고, 여기서 2 용적[2 x 7.5 L]을 가하고 7.5 L의 최종 용적으로 감소시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 90℃로 가열하고, 당해 온도로 2시간 동안 유지시키면서 질소 스위프를 사용하여 나머지 MeOH를 폴리싱시켰다. 이후에, 온도를 10℃ 증분으로 3.5시간에 걸쳐 125℃로 증가시키고 당해 온도에서 2시간 동안 유지시켰다. 이후에, 온도를 최종적으로 135℃에서 5시간 동안 증가시켰다. 반응 혼합물을 이후에 60℃로 냉각시키고, MeOH (2.5 L)를 가하였다. 30분 후에, MTBE(9 L)를 서서히 가하여 씨드 베드(seed bed)를 형성시켰다. 이후에, 배취를 14시간 동안 0℃로 냉각시킨 다음, 추가로 -5℃로 냉각시키고, 적정 전에 1시간 숙성시켰다. 고체를 10% MeOH/MTBE (6 L 이후에 4L; 0℃로 예비 냉각시킴)로 변위 세척하고, 질소 스위프 하에 필터 포트(filter pot) 상에서 건조시켜 2.17kg (51.7 % 교정된 수율; 99.5 중량 %)을 수득하였다.

HPLC 방법: 컬럼: 조르박스(Zorbax) C-8 4.6 mm x 250 mm; 12분에 걸쳐 40% ACN/ 60% 0.1% H₃PO₄ 내지 90% ACN / 10% 0.1% H₃PO₄, 3분 유지시킨 후에 1분에 걸쳐 40% ACN 으로 되돌림. 보유 시간: 아미드옥심 **d** - 2.4 분, DMAD- 6.7 분, 중간체 부가물 - 8.4 및 8.6분 (8.4분 피크는 더 빠르게 사이클화됨), 생성물 **e** - 5.26 분, 크실렌- 10.4 내지 10.7분 경에 수 개의 피크.

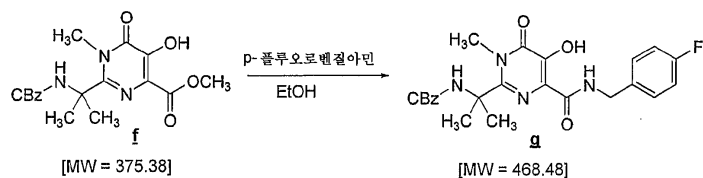
단계 5: N-메틸화



물질	MW	Eq.	질량	용적
피리미딘 디올 (e)	361.35	1	2 kg	
Mg(OMe) ₂ , MeOH 중 8중량%	2		11.95 kg	13.4 L
MeI	4		3.14 kg	1.38 L
DMSO				16 L
2M HCl				20 L
MeOH				14 L
Na 바이셀피트 수중 5중량%				2 L
물				60 L

DMSO (16L) 중의 피리미딘 디올 **e** (2kg)의 용액에 MeOH (11.95 kg) 중의 Mg(OMe)₂의 용액을 가하고, 이후에 과량의 MeOH를 40℃에서 진공(30 mm Hg)하에 30분 동안 증발시켰다. 이후에, 혼합물을 20℃로 냉각시킨 후, MeI (1.38L)를 가하고 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 폐쇄 플라스크 속에서 압력하에 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. HPLC 결과, 반응이 완결됨을 나타내었다. 이후에, 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 이후에 MeOH (14L)를 가한 다음, 2M HCl (20L)을 60분에 걸쳐 서서히 가하였다[발열반응]. 이후에, 중아황산염나트륨(5중량%, 2L)을 가하여, 백색으로 변하는 용액과 함께, 과량의 I₂를 급냉시켰다. 이후에, 물(40 L)을 40분에 걸쳐 가하고 슬러리를 빙 욕 속에서 40분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과기 케이크를 먼저 물(20L)로 세척한 다음, MTBE:MeOH 9/1 (30L)로 세척하여 O-메틸화 부산물을 제거하였다. HPLC 결과, 세척 후에 0.5 A% 미만의 O-메틸화 생성물이 나타났다. 고체를 N₂ 스트림으로 진공하에 실온에서 밤새 건조시켜서 1.49kg의 N-메틸 피리미돈(70% 수율, 출발물질 및 생성물의 순도를 위해 교정함)을 수득하였다.

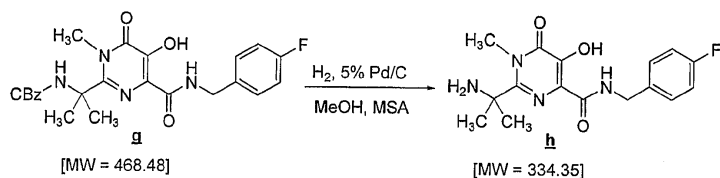
단계 6: 아민 커플링



물질	MW	Eq.	질량	용적
N- 메틸피리미디온 (f)	375.38	1	1.4 kg	
4- 플루오로벤질아민	125.15	2.2	1.05 kg	
EtOH				14 L
물				14 L
아세트산				0.55 L

EtOH (14L) 중의 N-메틸화 피리미디논 **f** (1.4kg)의 슬러리에 4℃에서 4-플루오로벤질아민(1.05kg)을 15분에 걸쳐 서서히 가하고, 여기서 9℃로의 발열반응이 아민의 첫번째 1몰 당량의 첨가 동안에 관찰되었다. 당해 슬러리는 고점성이며 격렬한 교반이 필요했다. 반응물을 2시간에 걸쳐 72℃로 가온시키고 당해 온도에서 1시간 45분 동안 유지시켰다. 용액은 45℃에서 극도로 점성으로 되었고, 여기서 작은 발열반응이 50℃로 관찰되었고, 이후에 슬러리는 서서히 제거되고 72℃에서 1시간 후에 균질하게 되었다. 반응 말기에 HPLC 샘플 분석(HPLC 방법은 상기한 단계 4에서와 유사하다)한 결과, 0.5 A% 미만의 N-메틸화된 피리미디논이 나타났다. 이후에, 반응물을 60℃로 냉각시킨 다음, 아세트산(0.55L)을 30분에 걸쳐 가한 후, 물(6.7L)을 30분에 걸쳐 가한 후, 씨드(3.0g)를 첨가하여 결정화를 개시하였다. 60℃에서 30분 후에, 추가의 물(7.3L)을 30분에 걸쳐 가하고, 반응 혼합물을 주변 온도로 밤새 냉각시켰다. 13시간 후에, 온도는 20℃이었고, 당해 지점에서 반응 혼합물은 여과하고 슬러리는 50% 물/EtOH (2 x 4L)로 세척하였다. 고체를 진공/N₂ 유동하에 여과기 포트 상에서 일정한 중량으로 건조시켜 백색 고체 생성물(1.59kg; 90% 교정된 수율; 상기 단계 4에서 사용된 바와 유사한 HPLC 방법으로 측정된 바와 같은 99% LCWP 및 99.7% LCAP)을 수득하였다.

단계 7: Cbz-아미드의 수소화



물질	MW	몰	질량	용적
Cbz-아미드 (g)	468.48	21.33	10 g	
MeOH				80 mL
5% Pd/C (50% wet)			0.15 g	
MSA	96.1	22.4 (습윤)		1.45 mL
물				8 mL
케이크 세척(4:1 MeOH:H ₂ O)				20 mL
1 N NaOH		22.4		22.4 mL
최종 케이크 세척 (물)				30 mL

스테인레스 강 수소화 용기를 하기한 반응 조건하에 MeOH, Pd/C 촉매 및 MSA로 예비 컨디셔닝하였다. 이후에, Cbz-아미드 **g** (10g)을 예비 컨디셔닝된 용기 속의 MeOH(80mL) 중에서 슬러리화하였다. MSA (1.45mL)를 실온에서 슬러리에 한번에 가하였다. 5% Pd/C (0.15g, 50% 습윤)를 또한 수소화 용기에 가하였다. 수소를 3개의 연속적인 진공/수소 퍼지 사이클로 용기에 가한 다음, 혼합물을 50℃에서 3 내지 4 시간 동안 40psig에서 수소화하였다. 수소화 다음에, 물(8 mL)을 반응 혼합물에 가하고, 혼합물을 교반하고, 촉매를 여과하고 4:1 MeOH:물(20 mL)로 세척하였다. 합한 여액의 pH는, 고체

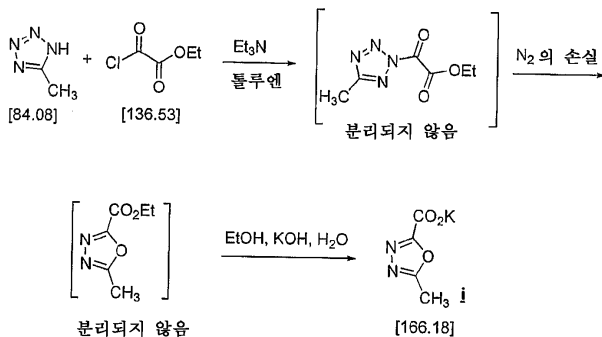
를 침전시키는 1N NaOH (22.4 mL)를 첨가하여 pH 7 내지 8.0으로 조정하였다. 슬러리를 0 내지 5℃에서 4시간 동안 교반하고 고체를 여과하고, 물(30 mL)로 세척하고, 회수하고 50℃에서 진공하에 건조시켰다. 생성물 아민(수화물로서)을 백색 결정성 고체(7.7g)로서 96% 수율(KF에 대하여 교정됨), 89%LCWP, 99.8% LCAP, KF = 11 중량%로 수득하였다.

HPLC 방법 A (생성물 분석): 컬럼: 25 cm x 4.6 mm Zorbax RX-C8; 이동 상: A = 0.1% H₃PO₄, B = CH₃CN, 0분 (80% A/ 20% B), 20분 (20% A/ 80% B), 25분 (20% A/80% B); 유동: 1.0 mL/분; 파장: 210 nm; 컬럼 온도: 40 °C; 보유 시간: 데스-플루오로아민 부산물 - 5.5분, 아민 생성물 - 5.85분, 톨루엔 -16.5분, Cbz-아미드 - 16.82분.

HPLC 방법 B(생성물 순도): 컬럼: 25cm x 4.6 mm YMC-베이직; 이동 상: A = pH = 6.1로 조정된 25mmol KH₂PO₄, B = CH₃CN, 0분(90% A/10% B), 30분(30% A/70% B), 35분(30% A/70% B); 유동: 1mL/분; 파장: 210nm; 컬럼 온도: 30℃; 보유 시간: 데스-플루오로아민 - 9.1분, 아민 - 10.1분, 톨루엔 - 24.2분, Cbz 아미드- 25.7분.

단계 8: 옥사디아졸 커플링

부분 A: 옥사디아졸 K 염의 제조



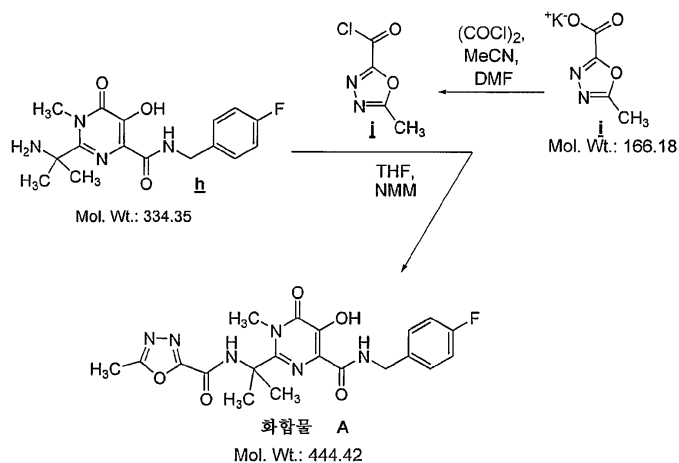
물질	Eq.	물	질량	용적	밀도
5-메틸테트라졸 (96 wt.%)	1.0	28.54	2.5 kg (2.4 kg)		
에틸옥살릴 클로라이드	1.03	29.4	4.014 kg	3.29 L	1.22
트리에틸아민	1.05	29.97	3.033 kg	4.21 L	0.72
톨루엔				74 L	
EtOH (형식적)				61 L	
MTBE				15 L	
KOH aq. *20 wt.%)				8 L	
10% 염수				5 L	

(주목: 대체 과정은 괄호안에 포함되어 있다. 괄호안에 나타낸 것을 제외하고는, 대체 과정은 필수적으로 주 과정과 동일하다)

에틸 옥살릴클로라이드(4.01kg)를, 온도가 5℃ 이하가 되도록 하는 속도로 톨루엔(32 L) 중의 5-메틸테트라졸(2.50 kg), 트리에틸아민(3.03 kg)의 혼합물에 0℃에서 서서히 가하였다. 수득된 슬러리를 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 트리에틸아민/HCl 염을 여과제거하였다(주목: 대체 과정에서는, 1시간 교반 후, 슬러리를 1시간에 걸쳐 60 내지 65℃로 가열하여 N₂ 가스를 방출시키고 60 내지 65℃에서 1시간 동안 숙성시킨 후, 트리에틸아민/HCl 염의 회수전에 20 내지 25℃로 냉각시켰다). 고체를 27L의 냉 톨루엔(5℃)으로 세척하였다(주목: 상기 주목한 대체 과정에서는, 톨루엔을 냉각시키지 않았다). 합한 여액을 0℃에서 유지시키고, 톨루엔의 가열 용액(50℃, 15L)에 40 내지 50분에 걸쳐 가한 다음(N₂ 가스 방출), 용액을 60 내지 65℃에서 1시간 동안 숙성시켰다. 20℃에서 냉각시킨 후에, 톨루엔 용액을 5L의 10% 염수로 세척한 다음(주목: 대체 과정에서는, 합한 여액을 염수로만 세척하였다), 용매를 에탄올로 전환시켰다(8L로 감소시킨 다음, 17L의 EtOH를 가한 후, 8L로 농축시킨 다음, 33리터의 EtOH를 가하여 최종 용적을 41L로 조정함). 에탄올 용액을 10℃

로 냉각시키고, 수성 KOH(8.0L)를 30분에 걸쳐 가한 다음, 수득한 진한 슬러리를 실온에서 40분 동안 교반하면서 옥사디아졸 K 염을 결정화시켰다. 고체를 여과 제거하고, 11L의 EtOH로 세척하고, 최종적으로 15L의 MTBE로 세척하였다. 고체를 질소 스트림을 사용하여 20℃에서 진공하에 밤새 건조시켜 4.48kg (90.8%)의 K-염 **i**를 수득하였다.

단계 B: 옥사디아졸 커플링



시약	질량	mL	몰	Eq.
산화가능한 K 염 i	33.8 g (96.1 wt%)		0.20	2.2
ACN		280 mL		
DMF	0.33			
옥살릴 클로라이드	23.7 g	16.3 mL	0.19	2.1
유리 아민 h	30 g (99 wt%)		0.089	1
THF		821 mL		
NMM	21.56 g	23.4 mL	0.21	2.4
NH ₄ OH (30% in H ₂ O)	62.3 g	69 mL	0.53	6
HCl (2N)		500 mL		
IPA		920 mL		
물		400 mL		
MeOH		300 mL		

(주목: 대체 과정이 괄호안에 포함되어 있다. 괄호안에 나타난 것을 제외하고는, 대체 과정은 필수적으로 주요 과정과 동일하다)

500mL 들이 환저 플라스크에 옥사디아졸 K 염 **i** (33.8g), 다음에 ACN (280mL) 및 DMF (0.33mL)를 강하게 교반하면서 충전시켰다. 이후에, 수득한 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드(23.7g)를 20분에 걸쳐 가하여 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시켰다. 수득한 아실 클로라이드-함유 슬러리를 1시간 동안 숙성시켰다.

2L 들이 환저 플라스크에 유리 아민 **h** (30g)을 가한 다음, THF(821mL)를 가하였다. 수득한 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시킨 후, NMM(21.56g)을 가하고, 이와 같이 수득된 슬러리를 냉 온도에서 10분 동안 교반하였다. 앞서 제조한 아실-클로라이드 함유 슬러리를, 온도가 5℃를 초과하지 않도록 20분 동안에 걸쳐 유리 아민 슬러리에 서서히 가하였다. 이후에, 슬러리를 0 내지 5℃에서 1.5시간 동안 숙성시켰다. 이 시점에서, HPLC 결과, 추가의 아민 **h** (<0.5 % LCAP, 100% 전환률)이 없는 것으로 나타났다. 이후에, 반응 혼합물을 NH₄OH (물 속의 30%)(69 mL)로 급냉시키고, 이를 3분 동안에 걸쳐 가하였다(대체 과정에서는, 수성 KOH를 대신 사용하였다). 이후에, 수득한 황색 슬러리를 10℃ 미만의 온도에서 추가의 시간 동안 교반하였다. 이후에, 황색 슬러리를 HCl(2N)(500mL)을 사용하여 pH 2-3으로 산성화하였다. 수득한 적색 와인색 용액에 IPA (920mL)를 가하였다. 이후에, 저비점 유기 용매를 감압(40 torr)하에 실온에서 1100mL의 최종 용액 용적(당해 용적에서 결정성 화합물 A가 침전되기 시작함)으로 증발시켰다. 이후에, 당해 새로운 슬러리에 물(400mL)을 10분 동안에 걸쳐 가하고, 슬러리를 실온에서 밤새 숙성시켰다(대체 과정에서는, 슬러리를 0 내지 10℃로 냉각시킨 후 2시간 동안

숙성시켰다). 숙성된 슬러리를 여과하고 수득된 고체를 물(170mL)로 세척한 다음, 냉 MeOH(300mL, 빙 욕 속에서 미리 냉각됨)로 스위쉬 세척(swish wash)한 다음, 물(700mL)로 스위쉬 세척하였다(대체 과정에서는, 숙성된 슬러리를 여과하여 수득한 고체를 물로 2회 세척하였으며; 예를 들어, MeOH는 사용하지 않았다). 이와 같이 수득된 고체를 밤새 진공 및 질소 스트림하에 건조시켜 35.5g의 화합물 A (91% 수율)를 수득하였다(대체 과정에서는, 화합물 A가 95% 수율로 수득되었다).

단계 9: 화합물 A의 결정성 칼륨 염의 형성

아세트니트릴(50mL) 및 무수 화합물 A(5.8g, 97.4중량%)를 실온에서 기계적 교반기 및 질소 입구(즉, 결정화는 질소하에 수행되었다)가 장착된 자켓화된 125mL 들이 환저 플라스크에 충전시켰다. 수득한 슬러리를 고체가 완전히 용액 상태로 될 때까지 45℃에서 숙성시켰다. 형태 1의 결정성 화합물 A K 염을 이후에 씨드(0.184g, 이론적 K 염에 대하여 3중량%)로서 용액에 충전시켰다. 수성 KOH 30% w/v 용액(0.98당량, 2.33mL, 0.0125 몰)를 이후에 45℃에서 배취를 유지시키면서 다음의 충전 프로필로 가하였다:

5시간에 걸쳐 0.466mL, 0.0932 mL/hr (20 mol%)

7시간에 걸쳐 1.864 mL, 0.2663 mL/hr (80 mol%)

수득된 슬러리를 20℃로 냉각시키고 모액 중의 화합물 A의 농도가 4g/L 미만으로 측정 될 때까지 20℃에서 숙성시켰다. 배취를 여과하고, 케이크를 ACN(3 x 12mL)으로 세척한 다음 진공하에 45℃에서 작은 질소 스위프를 사용하여, 열비중계 분석으로 측정하여 존재하는 ACN 및 물의 양이 1중량% 미만으로 될 때까지 건조시켰다. 화합물 A의 K 염은 HPLC 분석으로 >99 A%로 수득되었다.

실시예 2

화합물 A의 형태1의 결정성 칼륨 염

부분 A: 제조

에탄올(147mL), 물(147 mL), 및 화합물 A(HPLC에 의한 97.9g 분석)를 기계적 교반기, 부가 깔때기, 질소 유입구(즉, 질소하에 수행됨), 및 열전쌍이 장착된 1L 들이 환저 플라스크에 충전시켰다. 수성 KOH (45% w/w, 0.98 당량, 18.5 mL, 216 mmoles)을 21℃에서 10분에 걸쳐 현탁액에 가하였다. 수득한 현탁액을 대부분의 고체를 용해시키는 0.5시간 동안 교반한 후에, 배취를 1μm 필터를 통해 기계적 교반기, 부가 깔때기, 질소 유입구 및 열전쌍이 장착된 5L 들이 환저 플라스크에 직접 여과시켰다. 1L 들이 플라스크를 1:1 (v/v) 물/EtOH (48mL)로 세정하고, 세정물을 5L 들이 결정성 용기 속으로 여과시켰다. 여과된 용액을 실온에서 결정성 형태 1 화합물 A K 염(200mg)로 씨딩시킨 다음, 1시간 동안 숙성시켜 양호한 씨드 층을 형성시킨 후, 현탁액을 EtOH(1.57L)로 20℃에서 1.5시간에 걸쳐 희석시켰다. 이후에, 배취를 약 4℃로 냉각시키고, 모액 중의 화합물 A의 농도가 4.7g/L로 측정될 때까지 숙성시켰다. 배취를 여과시키고, 결정화 용기를 50mL EtOH를 사용하여 여과기 속으로 세정하고, 케이크를 EtOH (4 x 100mL)로 세척한 다음, 진공 및 질소 텐트하에 NMR에 의해 존재하는 EtOH의 양이 칼륨 염에 대하여 약 0.4몰%로 될 때까지 건조시켰다. 화합물 A의 칼륨 염이 88% 수율(HPLC에 의한 91.5g 분석, HPLC 분석에 의한 99면적%)로 수득되었다.

부분 B: 특성화

부분 A에서 기술한 방법으로 제조된 K 염의 XRPD 패턴은 약 12분에 걸쳐 2.5 내지 40°2θ로부터의 연속 스캔(즉, 40초/단계를 갖는 0.02°단계 크기), 2 RPS 단계 회전, 및 고니오 스캔 축을 사용하는 필립스 분석적(Philips Analytical) X'Pert Pro X-선 분말 회절계에서 발생시켰다. 구리 K-알파 1(K_{α1}) 및 K-알파 2 (K_{α2}) 방사선을 공급원으로서 사용하였다. 실험은 주위 조건하에 수행하였다. XRPD 패턴(도 1에 나타냄)에서 특성적 2θ 값 및 상응하는 d-간격은 다음을 포함한다:

피크 번호	d- 간격 (Å)	2 θ (theta)
1	14.9	5.9
2	7.1	12.5
3	4.4	20.0
4	4.3	20.6
5	3.5	25.6

부분 A에서 기술한 방법으로 제조한 K 염은 또한 질소 대기중의 크림프화된 핀홀 알루미늄 팬 속에서 실온에서 350℃로 10℃/분의 가열 속도로 TA Instruments DSC 2910 시차 주사 열량계로 분석하였다. DSC 곡선(도 2에 나타냄)은 약 279℃의 피크 온도 및 약 230.0 J/gm의 융합의 연합된 열을 갖는 단일의 날카로운 흡열반응을 나타냈다. 흡열반응은 용융으로 인한 것으로 밝혀졌다.

열비중계 분석은 실온에서 약 350℃로 10℃/분의 가열 속도로 질소하에 퍼킨-엘머 모델(Perkin-Elmer Model) TGA 7를 사용하여 수행하였다. TG 곡선은 250℃로의 가열 동안에 0.3% 중량 손실을 나타내었다.

흡습도 데이터(hygroscopicity data)는 VTI 대칭 증기 흡수 분석기 모델 SGA-1에서 취득하였다. 데이터는 5 내지 95% 상대 습도 및 다시 단계당 5% 상대 습도 변화로부터 실온에서 수집하였다. 평형 조건은 180분의 최대 평형시간으로 5분내에서 0.01 중량% 변화이었다. 당해 데이터는, 물질이, 25℃에서 95% RH에서 평형시키는 경우 1.8% 중량 증가됨을 나타내었다. 5% RH로 다시 강하되는 경우, 물질은 대략 이의 건조 중량으로 되돌아 갔다. 흡습도 실험 후 물질의 XRPD 분석 결과, 물질은 변화된 상들을 갖지 않았음을 나타내었다.

부분 A에서 기술한 바와 같이 제조한 K 염은 또한 브린크만 메트로 716 DMS 티트리노(Brinkmann Metrohm 716 DMS Titrimo)를 사용하여 HCl 적정으로 분석하였다. 당해 검정결과는, 염이 1칼륨 염이었음을 나타내었다.

실시예 2-A

화합물 A의 제1형 결정성 칼륨 염

화합물 A(400g)을 4리터의 60:40 에탄올:아세토니트릴속에 45℃에서 용해하여 95g/L 농도의 화합물 A의 용액을 취득하였다. 에탄올(1201g)을 300g의 에탄올중 칼륨 에톡사이드의 24중량% 용액에 가하여 에탄올중 KOEt의 4.8 중량% 용액을 취득하였다. 씨드 베드는 화합물 A의 제1형 결정성 칼륨 염(78g)을 1.08리터의 70:30 에탄올:아세토니트릴에 가하여 제조하였다. 씨드 베드를 울트라 투락스(Ultra Turrax) IKA T-50 배합기를 사용하여 45분 동안 10,000rpm에서 밀링하여 라센텍(Lasentec) FBRM 모델 S400 입자 크기 분석기로 측정된 것으로서 ~50,000(1 내지 500um)의 입자수 및 10um의 평균 입자 크기에 이르도록 하였다.

씨드 슬러리(1.16리터)를 결정화기에 35℃로 설정된 자켓 온도로 충전시켰다. 이후에, 45℃에서 화합물 A의 용액을 결정화기속에서 씨드 슬러리에 충전시켰다. 화합물 A 용액-씨드 슬러리를 250rpm에서 교반하면서, KOEt 용액을 상기 결정화기의 용액-씨드 슬러리의 표면위로 4.7mL/분의 고정 속도로 6시간 및 40분에 걸쳐 충전하였다. 결정화기 자켓 온도는 처음 6시간 동안 35℃로 설정한 후 나머지 ~9%의 에톡사이드가 마지막 40분에 걸쳐 충전되는 동안 20℃로 충전하였다. 배치를 20℃에서 30분 동안 숙성시키고, 여과하며, 수득되는 여과기 케이크를 2.8L의 에탄올로 세척하였다. 이후에, 세척된 케이크를 1시간 동안 질소로 취입하고 진공 오븐으로 이전시키며 45℃에서 밤새 건조시켜 표제 염을 수득하였다.

실시예 3

화합물 A 칼륨 염을 포함하는 압축 정제의 제조

성분	정제당 양 (mg)	배취당 양 (중량%)
화합물 A K 염 ¹	111.2	27.8
(유리 폐놀 기준)	(100)	(25.0)
미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-102)	189.6	47.4
락토스 일수화물	63.2	15.8
크로스카멜로스 나트륨	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 센티포즈)	20.0	5.0
마그네슘 스테아레이트 (과립내)	2.0	0.5
마그네슘 스테아레이트 (과립외)	2.0	0.5

¹ 화합물 A의 제1형 결정성 일칼륨 염; 전환 인자 (순도 포함) = 1.112

유리 폐놀 기준으로 화합물 A 100mg을 함유하는 압축 정제를, 초과 과립 스테아르산마그네슘을 제외하고는 상기 나열된 모든 성분들을 배합기(Turbula[®] 유형 T2F 진탕기-혼합기, 스위스 바젤 소재)속에서 10분 동안 블렌딩하여 제조하였다. 약 1g으로 칭량된 혼합된 물질의 부분을 12MPa(4KN)으로 툴링(tooling)하는 1 x 0.5 인치 장방형을 사용하는 벤치톱 프레스[오토 카버 모델(Auto Carver Model) 오토 "C", 제품 번호 제3888호, 인디애나주 와바쉬 소재의 카르버, 인코포레이티드(Carver, Inc.) 제조원]속에서 콤팩트(또는 슬러그)로 압착하였다. 이후에, 슬러그를 1mm 개구부를 지닌 시이브(sieve)에 통과시켜 과립으로 크기를 조절하였다. 과립을 초과 과립 스테아르산마그네슘과 투불라(Turbula) 배합기속에서 5분 동안 블렌딩하고, 윤활된 과립을 13/32-인치 표준 요면 원형 툴링(standard concave round tooling)의 오토 카버 프레스를 사용하여 정제로 압축하였다.

부분 B-

성분	정제당 양 (mg)	배취당 양 (중량%)
화합물 A K 염 ¹	110	27.5
(유리 폐놀 기준)	(100)	(25.0)
미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-102)	175.2	43.8
미세결정성 셀룰로스 (AVICEL PH-105)	9.2	2.3
락토스 일수화물	61.6	15.4
크로스카멜로스 나트륨	12.0	3.0
HPMC 2910 (6 센티포즈)	20.0	5.0
마그네슘 스테아레이트 (과립내)	4.0	1.0
마그네슘 스테아레이트 (과립외)	8.0	2.0

¹ 화합물 A의 제1형 결정성 일칼륨 염; 전환 인자 (순도 포함) = 1.112

상기 표에 제시된 조성을 지닌 압착 정제를 부분 A에 제시된 것과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 4

화합물 A 칼륨 염을 함유하는 압착 정제의 제조

성분	정제당 양 (mg)	배취당 양 (중량%)
화합물 A K 염 ¹	434.4	50.0
(유리 폐놀 기준)	(400)	(46.0)
미세결정성 셀룰로스 (Avicel PH102)	112.9	13.0
건조된 락토스 함수 스프레이	26.06	3.0
무수 이염기성 칼슘 포스페이트	73.85	8.50
HPMC K4M	26.06	3.0
폴록사머 407 (미분된 등급) ²	173.8	20.0
나트륨 스테아릴 푸마레이트	8.69	1.0
마그네슘 스테아레이트	13.03	1.50

¹ 화합물 A의 제1형 결정성 일칼륨 염; 전환 인자 = 1.086

² BASF로부터 수득. 중간 입자 크기 = 50 μ m.

유리 페놀 기준 화합물 A 400mg을 함유하는 압착된 정제를 롤러 압축 및 정제 압축 공정 트레인으로 제조하였다. 폴록사머 407, 스테아르산마그네슘, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 30호 및 60호 메쉬 크기 스크린을 통해 연속적으로 예비 스크린화한 다음, 초과 과립상 스테아르산마그네슘을 제외한 기타 성분 모두와 파터슨-켈리(Patterson-Kelly)(PK) V-배합기 속에서 5분 동안 블렌딩하였다. 이후에, 블렌딩된 물질을 35호 스크린 메쉬를 통해 시빙하여 응집물을 파괴시키고, 시빙된 물질을 이후에 동일한 PK 배합기 속에서 약 15 내지 20분 동안 추가로 블렌딩하였다. 수득한 블렌드를 이후에 프레온트 타입(Freund Type) TF 미니 롤러 압축기를 사용하여 40 Kg/cm², 3 rpm의 롤 속도 및 10 rpm의 스크류 속도로 압축시켰다. 수득한 리본을 둥근 임펠러, 스크린 크기 39R (즉, 둥근 홀 크기 0.039인치; 대략적인 메쉬 크기 20호)이 장착된 작은 콰드로 코밀(Quadro Comil) 속에서 밀링하고 1700rpm에서 작동시켰다. 이후에, 수득된 과립을 PK 배합기 속에서 5분 동안 0.5% 초과 과립의 스테아르산마그네슘과 배합하여 최종 블렌드를 생성하였다. 이후에, 운할된 과립을 키 모델(Key model) HT-300 경도 시험기를 사용하여 측정하여 16 내지 20 킬로파운드(즉, 156.9 내지 196.1 Newtons)의 정제 경도를 성취하기에 필요한 압축력으로 평 타원 형태의 툴링을 사용하여 회전 정제 압축을 사용하는 정제로 압축시켰다.

실시예 5

시험관내 연구

사람 간 마이크로솜에 의한 화합물 A의 글루쿠로니드화의 억제에 대한 아타자나비르의 IC₅₀ 값을 사람 간 마이크로솜의 혼주물(pool)[칸사스주 레넥사 소재의 크세노테크 엘엘씨(Xenotech LLC)로부터 입수]을 사용하여 측정하였다. 화합물 A(칼륨 염으로서)를 0.1M 인산칼륨 완충액(pH = 7.4), 5mM 염화마그네슘, 10μg/mL 알라메티신, 및 10mM D-사카린산 1,4-락톤을 함유하는 완충액속에서 사람 간 마이크로솜(1.0mg/mL)에 가하였다. 화합물 A 및 완충된 마이크로솜(0.5mL)의 혼합물을 화합물 A의 Km(200μM)에서 항온처리하였다. UDPGA를 항온처리된 샘플에 4mM의 농도로 가하여 글루쿠로니드화 반응을 개시하고, 후속적인 LC/MS 분석을 위한 내부 표준물질로서 화합물 B 1.5μM을 함유하는 아세토니트릴 2 용적(예를 들면, 1mL)를 사용하여 25분 후 정지시켰다. 이후에, 각각의 샘플을 원심분리하고 수득되는 상층액을 수중 0.1% 포름산으로 1:1로 희석시키고 10μL의 분취량을 LC/MS상에 주입하여 글루쿠로니드 형성량을 측정하였다. 0.1 내지 50μM 농도 범위의 아타자나비르를 함유하는 화합물 A의 유사한 샘플을 제조하고, 항온처리하고, 동일한 방식으로 시험하였다.

랫트 간 마이크로솜의 존재하에서 화합물 A의 글루쿠로니드화의 억제에 대한 아타자나비르의 IC₅₀ 값은 사람 간 마이크로솜에 대해 상술한 바와 유사한 과정을 사용하여 측정하였다.

사람 간 마이크로솜에서 화합물 A 억제에 대한 아타자나비르의 IC₅₀ 값은 0.5μM인 것으로 밝혀졌다. 아타자나비르는 또한 랫트 간 마이크로솜에 의해 화합물 A의 글루쿠로니드화를 억제하는 것으로 밝혀졌다(50μM의 농도에서 41%).

실시예 6

생체내 랫트 연구

각각 체중이 약 300g인 수컷 스프라그-다울리 랫트(Sprague-Dawley rat)(4 마리의 랫트/그룹)에게 수중 0.5% 메틸셀룰로즈(대조군 그룹) 또는 0.5% 메틸셀룰로즈중 아타자나비르를 하루에 한번 3일 동안 경구 투여하였다. 아타자나비르 1일 투여량은 50 mg/kg이며 0.5% 메틸셀룰로즈로서 5 mL/kg으로 투여하였다. 4일째에, 대조군 랫트에게 0.5% 메틸셀룰로즈중 칼륨 염 형태의 화합물 A 10mg/kg을 투여하는 반면, 치료 그룹에게는 아타자나비르에 이어 0.5% 메틸셀룰로즈중 화합물 A(칼륨 염으로서) 10mg/kg의 경구 투여량을 제공하였다. 혈액 샘플을 4일째에 투여후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 및 24 시간에 치료 및 대조군 그룹의 모든 랫트로부터 취하였다. 화합물 A의 혈장 수준을 다음과 같이 LC-MS/MS로 측정하였다:

UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제 활성은 화합물 A의 글루쿠로니드의 형성을 측정함으로써 결정하였다. HPLC 분석은 다음 매개변수를 사용하여 아질린트 HP1100 구매 시스템상에서 수행하였다: 컬럼 = 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18-2 (2 mm x 150 mm, 5μm); 이동상 = 수중 0.1% 포름산(용매 A) 및 아세토니트릴중 0.1% 포름산(용매 B); 유동 속도 = 0.2 mL/분; 과정 = 10% B의 초기 용매 조성을 10분에 걸쳐 80% B로 증가시키고, 용매 B를 80%에서 3분 동안 일정하게 유지시킨 후, 6분 동안 초기 농도로 전환하였다. HPLC 시스템을 피니간 TSQ 키탄뎀 질량 분광계(Finnigan TSQ Quantum tandem mass spectrometer)와 연결시켰다. 질량 분광 분석을 전기분무이온화(ESI)를 사용하여 양이온 모드로

수행하였다. 이온 전달 튜브에 대한 온도는 320℃이며 ESI 이온화 전압은 모든 분석에서 4.4 kV로 유지시켰다. 탠덤 질량 분광기(MS/MS)는 rf-유일한 옥타폴 영역으로 도입되는 이온의 충돌-유도된 해리(CID)를 기초로 하였으며 여기서, 아르곤을 0.8mtorr의 압력에서 충돌 가스로 사용하였다. -22 eV에서 충돌 상쇄를 MS/MS 분석에 사용하였다. 사용된 CID 전이는 $m/z = 621.1 \rightarrow 445.1$ (화합물 A 글루쿠로니드) 및 $431.2 \rightarrow 306.1$ (화합물 B)이었다.

4일째에 아타자나비르 (50 mg/kg) 및 화합물 A (10 mg/kg)이 경구 투여량을 제공받은 랫트에 대한 C_{max} 및 AUC 값은 각각 $7.2 \pm 6.1 \mu M$ 및 $9.9 \pm 3.7 \mu M \cdot hr$ 이었다. 화합물 A 대조군 그룹에 대한 상응하는 값은 각각 $2.3 \pm 0.9 \mu M$ 및 $2.9 \pm 0.6 \mu M \cdot hr$ 이었다. 따라서, 아타자나비르는 화합물 A의 혈장 농도를 약 3배 증가시켰다.

실시예 7

생체내 사람 연구

당해 프로토콜은 화합물 A의 단일 투여량에서 아타자나비르의 다수 투여량의 영향을 시험하기 위해 건강한 사람 성인 자원자에서 2주기간의 고정된 순서 연구였다. 제1기에서, 12명의 피험체에게 100 mg의 화합물 A (예를 들면, 실시예 3의 부분 B에서 기술한 바와 같은 정제)(N=10) 또는 위약(N=2)을 단일 경구 투여하였다. 제2기에서, 동일한 12명의 피험체에게 개방된-표지 양식(캡셀제)으로 9일 동안 1일 1회 아타자나비르 400mg을 투여하였다. 7일째에, 피험체에게 100 mg의 화합물 A (정제) 또는 위약(동일한 피험체에게 연구 주기 둘다에서 위약을 제공하였다)의 단일 경구 투여량과 함께 아타자나비르를 투여하였다. 모든 투여량은 중간-지방식과 함께 투여하였다. 혈장 PK 샘플을 1기 및 2기 둘다에서 화합물 A의 투여후 72시간동안 수집하였다.

샘플 제조 및 분석: 혈장 샘플을 96-웰 액체-액체 추출을 사용하여 추출하였다. 혈장 추출물을 에이스(Ace) C_{18} (50 x 3.0 mm, 3 μm , 티탄 리트) HPLC 컬럼상에 주입하고 0.1% 포름산/메탄올중 42.5/57.5 (v/v %) 0.1mM EDTA로 이루어진 이동상을 사용하여 등장 조건하에 0.5mL/분의 유속에서 분석하였다. 샘플 추출물을 APCI 계면을 사용하여 이온화하고 양성 이온화 모드속에서 MRM로 모니터하였다. LC/MS/MS 검정의 동적 범위는 200 μL 분취량의 사람 혈장을 기준으로 2 내지 1000 ng/mL이었다.

PK 계산: 혈장 농도 대 최종까지 검출가능한 농도($AUC_{0-최종}$)의 플롯에 대한 곡선화 영역을 비-구획 모델 및 선형 Up/Log 다운 계산법(WinNonLin Version 4.1)을 사용하여 계산하였다. C_{max} 후의 데이터 점들을 쌍지수 방정식($A \cdot \exp(-at) + B \cdot \exp(-\beta t)$)에 WinNonlin v4.1을 사용하여 적용시키고, AUC 값을 다음 방정식에 따라 무한대로 외삽하였다: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-최종} + C_{최종}/\beta$ (여기서, $C_{최종}$ 은 최종 검출가능한 농도이고 β 는 상기 주목한 쌍대수 방정식으로부터 온다). 관측된 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max} 의 시간(T_{max}) 및 투여후 12시간째 혈장 농도(C_{12hr})를 조사하여 측정하였다.

결과: 화합물 A의 보다 높은 혈장 수준을 아타자나비르의 존재 대 부재하에서 관측하였다. 아타자나비르의 존재 대 부재시 기하학적 평균비(GMR) 12시간 농도는 1.96이었다. 아타자나비르의 존재 대 부재시 화합물 A에 대해 보다 높은 AUC 및 C_{max} 값이 또한 관측되었다 [$AUC_{0-최종}$, GMR = 1.73; C_{max} 의 경우, GMR = 1.53]. 아타자나비르의 존재 대 부재시 화합물 A에 대해 알파 상 반감기가 약간 더 긴 경향이 있었다(화합물 A 단독의 경우 1.1시간인데 비해 아타자나비르의 존재하에서 1.4시간).

비록 상기 명세서가 나열의 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명의 원리를 교시하고 있다고 해도, 본 발명의 실시는 하기 청구의 범위의 영역내에 속하는 유용한 변화, 적용 및/또는 변형 모두를 포함한다.

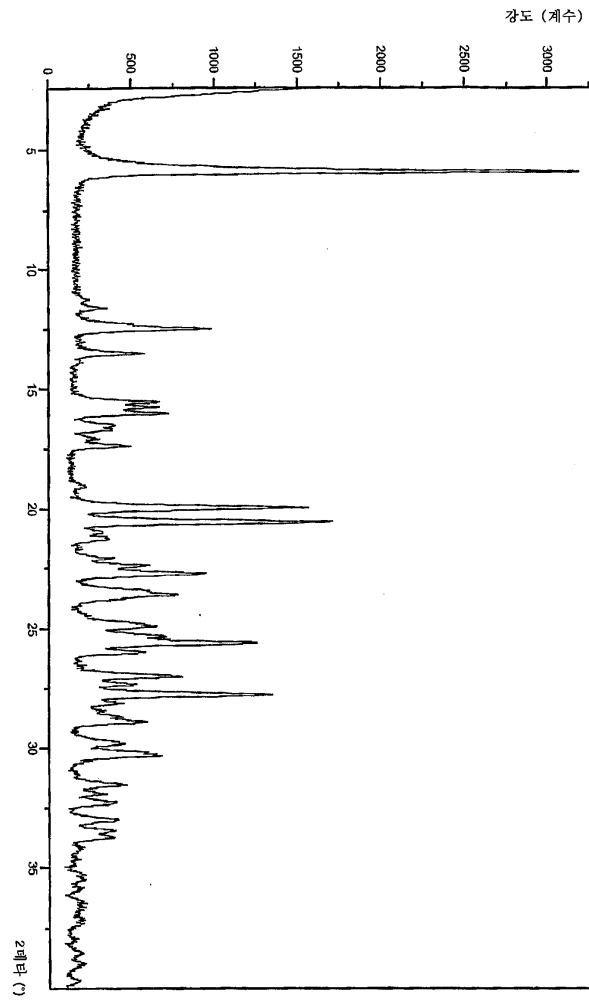
도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 2에서 제조된 화합물 A의 칼륨 염에 대한 X-선 분말 회절 패턴이다.

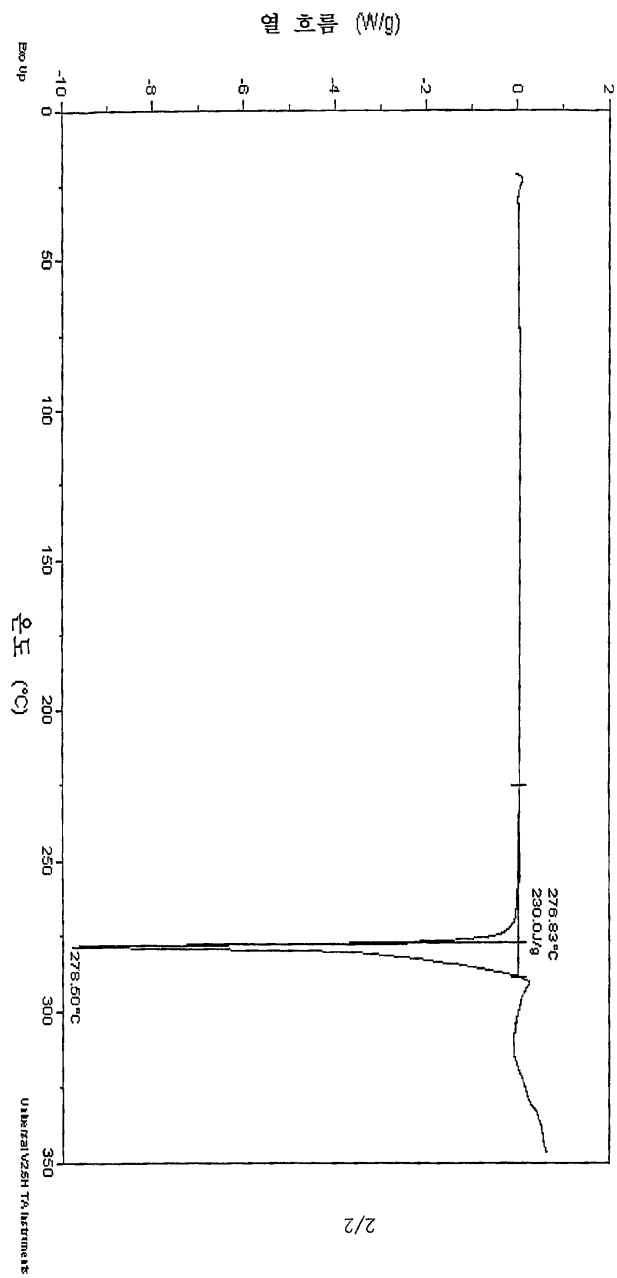
도 2는 실시예 2에서 제조한 화합물 A의 칼륨 염에 대한 DSC 곡선이다.

도면

도면1



도면2



2/2